

明 細 書

発明の名称：

ジアザビシクロオクタン誘導体の製造法とその中間体

技術分野

[0001] 本発明は式（I V）で示されるジアザビシクロオクタン誘導体の製造法とその中間体に関するものである。

背景技術

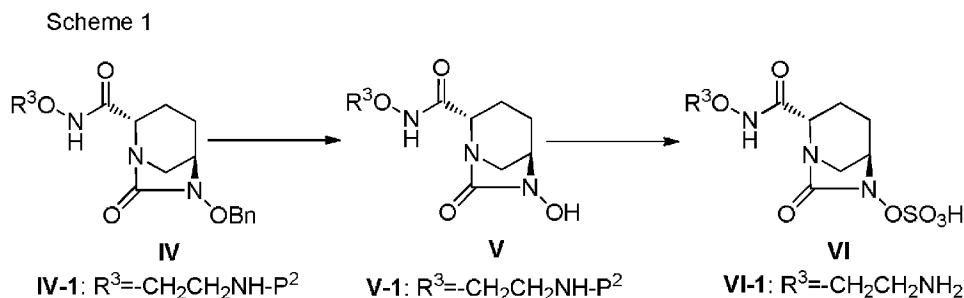
[0002] 特許4515704（特許文献1）にて新規な複素環化合物、製造法及びそれらの医薬用途について示され、代表的化合物としてナトリウム トランスー7ーオキソー6ー（スルホオキシ）ー1，6ージアザビシクロ〔3．2．1〕オクタンー2ーカルボキサミド（NXL104）を開示している。中間体である特定のピペリジン誘導体についても特開2010ー138206（特許文献2）と特表2010ー539147（特許文献3）にて製造法が示され、さらにWO2011／042560（特許文献4）にてNXL104とその結晶体の製造法を開示している。

[0003] また、特許5038509（特許文献5）では（2S，5R）ー7ーオキソーNー（ピペリジンー4ーイル）ー6ー（スルホオキシ）ー1，6ージアザビシクロ〔3．2．1〕オクタンー2ーカルボキサミド（MKー7655）が示され、特開2011ー207900（特許文献6）とWO2010／126820（特許文献7）にて特定のピペリジン誘導体とMK7655の製造法を開示している。

[0004] 本発明者らも特願2012ー122603（特許文献8）にて下記Scheme1にて式（I V）、（V）、（VI）で示される新規なジアザビシクロオクタン誘導体とそれらの製造法、特に下記式（V Iー1）で示される化合物の製造法について開示している。

[0005]

[化1]



(上記式中、OBnはベンジルオキシ、P²はtert-ブトキシカルボニル (Boc) またはベンジルオキシカルボニル (Cbz)、R³は後述するものと同様である)

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：日本特許第4515704号明細書

特許文献2：日本特許公開2010-138206号明細書

特許文献3：日本特許公表2010-539147号明細書

特許文献4：国際公開第2011/042560号

特許文献5：日本特許第5038509号明細書

特許文献6：日本特許公開2011-207900号明細書

特許文献7：国際公開第WO2010/126820号

特許文献8：日本特許出願2012-122603号明細書

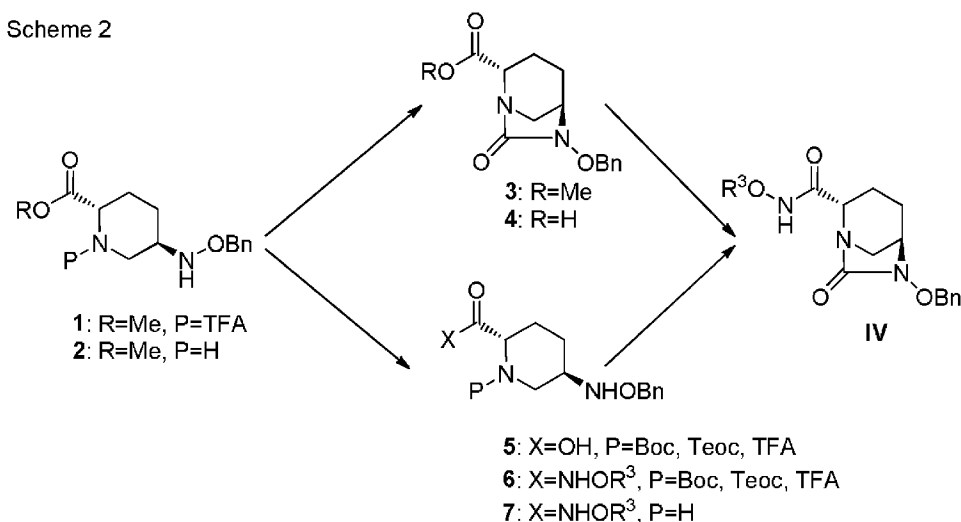
発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明者らは先に上記式(IV)で示される化合物、特に式(IV-1)で示される化合物の製造法として下記Scheme 2中の式(3)で示される化合物から式(4)で示される化合物を経る方法と式(5)で示される化合物から式(6)で示される化合物と(7)で示される化合物を経る方法を開示しているが、開発候補化合物のスケールアップ検討を進めるに従い前者は式(2)で示される化合物から式(3)で示される化合物、式(3)で示

される化合物から式（４）で示される化合物への誘導収率が中程度である上に式（４）で示される化合物から式（ⅠⅤ）で示される化合物の合成もカルボキシル基周辺環境の立体障害による低反応性と副生成物除去時の精製ロスのために満足できる収率ではなく、後者は式（７）で示される化合物から式（ⅠⅤ）で示される化合物への収率が低く、また早期の側鎖 R^3O-NH 導入により製造コストの上昇を伴う、など必ずしも工業的に最適な方法ではないことが示された。

[0008] [化2]



（上記式中、OBnはベンジルオキシ、TFAは2, 2, 2-トリフルオロアセチル、Bocはtert-ブトキシカルボニル、Teocは2-トリメチルシリルエトキシカルボニル、R³は後述するものと同様である）

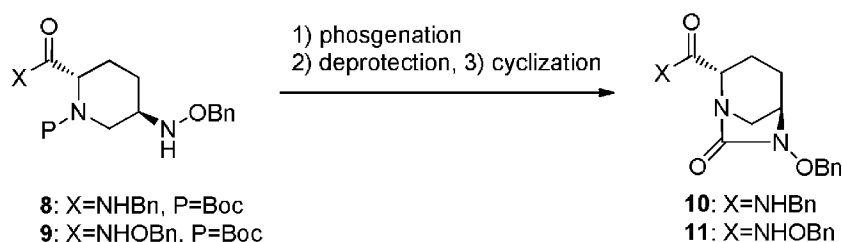
[0009] まず、上記式（５）で示される化合物のXを活性基とし脱保護後の分子内ウレア化を試みたが、脱保護条件下で活性基も除去されてしまう、あるいは、ホスゲン化条件下に分子間反応による分解を生じ複雑な混合物を与えるのみであった。また、上記式（４）で示される化合物から活性基の導入された中間体の単離を試みたが、式（４）で示される化合物の反応性が低く目的物は中程度の収率でしか得られなかった。次に、上記式（６）で示される化合物から式（７）で示される化合物を経ずに式（ⅠⅤ）で示される化合物を得ることを目指し、予備検討として下記Scheme 3中の式（８）で示され

る化合物または（９）で示される化合物に対してホスゲン化、脱保護、次いで閉環反応を試みた。その結果、式（８）で示される化合物は閉環反応時に４－ジメチルアミノピリジン等の活性化剤を添加しなくとも問題無く式（１０）で示される化合物に導かれたものの、式（９）で示される化合物からは目的の式（１１）で示される化合物は全く得られないことが示された。

[0010] 上記状況下、上記式（ⅤⅠ）で示される化合物の工業的製造法の開発を目指し、式（ⅠⅤ）で示される化合物の効率的な新規製造法の検討を鋭意進めた。

[0011] [化3]

Scheme 3



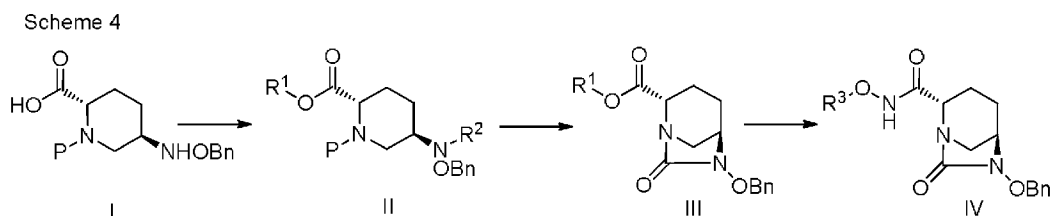
（上記式中、OBnはベンジルオキシ、Bocはtert-ブトキシカルボニルを示す）

課題を解決するための手段

[0012] 本発明者らは上記式（４）で示される化合物の反応性のより低いカルボキシル基の直接的な活性化では無く下記Scheme 4の式（Ⅰ）で示される化合物のカルボキシル基に、R¹としてペプチド合成に採用される種々の活性基を導入し、式（ⅠⅠⅠ）で示される化合物を経て式（ⅠⅤ）で示される化合物に至る合成法を検討した。中でも式（ⅠⅠ）に示される２，５－ジオキソピロリジン－１－イル、１，３－ジオキソ－３a，４，７，７a－テトラヒドロ－１H－イソインドール－２（３H）－イル、１，３－ジオキソヘキサヒドロ－１H－イソインドール－２（３H）－イル、または３，５－ジオキソ－４－アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ－８－エン－４－イルをR¹として有する化合物は、ホスゲン化後に、温和な酸処理条件であれば活性基に影響することなく選択的に保護基Pが脱保護され、次いで反応液を塩基処

理することで連続的に閉環反応まで反応が進行し、式（ⅠⅠⅠ）で示される化合物を満足できる収率で与えることを見出した。さらに得られた式（ⅠⅠⅠ）で示される化合物を、直接 R^3ONH_2 と反応させることにより、上記式（４）で示される化合物を経る方法よりも副生成物なく高収率で式（ⅠⅤ）で示される化合物へ誘導することに成功した。

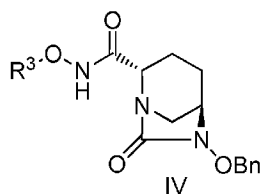
[0013] [化4]



（上記式中、Pは酸で除去可能なNH保護基、 R^1 は2，5-ジオキソピロリジン-1-イル、1，3-ジオキソ-3a，4，7，7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2（3H）-イル、1，3-ジオキソヘキサヒドロ-1H-イソインドール-2（3H）-イル、または3，5-ジオキソ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-8-エン-4-イル、 R^2 は水素、 $ClCO-$ または Cl_3CCO- を示し、 R^3 は後述するものと同様である）

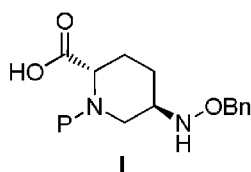
[0014] すなわち、（１）本発明は下記式（ⅠⅤ）：

[化5]



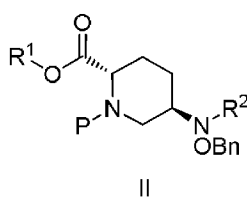
で示される化合物の製造法であって、下記式（Ⅰ）：

[化6]



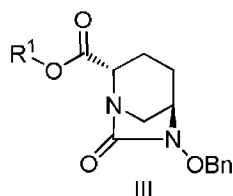
で示される化合物を、1-ヒドロキシピロリジン-2, 5-ジオン、2-ヒドロキシ-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン、2-ヒドロキシヘキサヒドロ-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン、または4-ヒドロキシ-4-アザトリシクロ[5. 2. 1. 0^{2, 6}]デカ-8-エン-3, 5-ジオンから選ばれるR¹OHと反応させた後、ホスゲン、ジホスゲンまたはトリホスゲンから選ばれるカルボニル化剤を作用させ下記式(II)：

[化7]



で示される化合物とし、保護基であるPを除去、塩基処理に付すことにより、下記式(III)：

[化8]



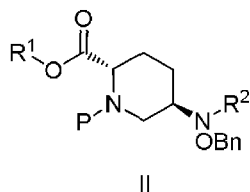
で示される化合物とし、化合物：R³ONH₂との反応に付すことによる製造法に関する

(上記式(I)、(II)、(III)、(IV)中、OBnはベンジルオキシ、Pは酸で除去可能なNH保護基、R¹は2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル、1, 3-ジオキソ-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル、1, 3-ジオキソヘキサヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル、または3, 5-ジオキソ-4-アザトリシクロ[5. 2. 1. 0^{2, 6}]デカ-8-エン-4-イルを示し、R²は水素、C₁CO-またはC₁₃COCO-を示し、R³はC₁₋₆アルキルまたはヘテロシクリルを示すか、あるいは隣接する-O-NH-と一緒に3~7

員のヘテロシクリル環を形成する。 R^3 は0から5個の R^4 で修飾されていても良く、 R^4 は連続して置換されてもよい。ここで R^4 は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、 R^5 (R^6) N-、または保護基である。また、 R^5 と R^6 は各々独立して水素または C_{1-6} アルキルを示すか、あるいは一緒になって3～7員のヘテロシクリル環を形成する。さらに、 R^3 、 R^5 及び R^6 は任意の位置で閉環することができる)。

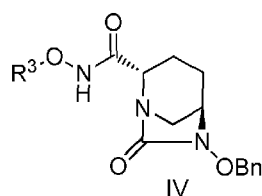
[0015] また、(2) 本発明の別の態様によれば、 R^2 が水素である下記式 (I I) :

[化9]



で示される化合物に、ホスゲン、ジホスゲンまたはトリホスゲンから選ばれるカルボニル化剤を作用させ、保護基であるPを除去、塩基処理、更に化合物： R^3ONH_2 との反応に付すことによる、下記式 (I V) :

[化10]



(上記式 (I I)、(I V) 中、OBn、P、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、上述のとおりである)

で示される化合物の製造法に関する。

[0016] また、(3) 本発明の別の態様によれば、Pがtert-ブトキシカルボニル (Boc) である上記式 (I) または (I I) で示される化合物を経由する、上記 (1) または (2) いずれか記載の製造法に関する。

[0017] また、(4) 本発明の別の態様によれば、 R^1 が2, 5-ジオキソピロリジ

ン-1-イルである上記式(11)または(111)で示される化合物を経由する、上記(1)～(3)いずれか記載の製造法に関する。

[0018] また、(5)本発明の別の態様によれば、R¹が1, 3-ジオキソ-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イルである上記式(11)または(111)で示される化合物を経由する、(1)～(3)いずれか記載の製造法に関する。

[0019] また、(6)本発明の別の態様によれば、R¹が1, 3-ジオキソヘキサヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イルである上記式(11)または(111)で示される化合物を経由する、(1)～(3)いずれか記載の製造法に関する。

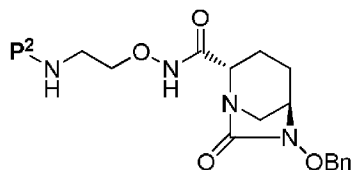
[0020] また、(7)本発明の別の態様によれば、R¹が3, 5-ジオキソ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-8-エン-4-イルである上記式(11)または(111)で示される化合物を経由する、(1)～(3)いずれか記載の製造法に関する。

[0021] また、(8)本発明の別の態様によれば、R³が、
2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル、
2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)エチル、
2-((tert-ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ)エチル、
、
2-(ジメチルアミノ)エチル、
(2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル、
(2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル、
3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル、
(2S)-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-2-イルメチル、
(2R)-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-イルメチル、
(3R)-tert-ブトキシカルボニルペリジン-3-イルメチル、
(3S)-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル、
1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル、

2-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）エチル、
 2-（（ベンジルオキシカルボニル）（メチル）アミノ）エチル、
 2-（（ベンジルオキシカルボニル）（イソプロピル）アミノ）エチル、
 (2S)-2-（（ベンジルオキシカルボニル）アミノ）プロピル、
 (2R)-2-（（ベンジルオキシカルボニル）アミノ）プロピル、
 3-（（ベンジルオキシカルボニル）アミノ）プロピル、
 (2S)-ベンジルオキシカルボニルアゼチジン-2-イルメチル、
 (2R)-ベンジルオキシカルボニルピロリジン-2-イルメチル、
 (3R)-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-3-イルメチル、
 (3S)-ベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル、
 1-（ベンジルオキシカルボニル）アゼチジン-3-イル、
 から選ばれる式（I V）で示される化合物を製造する、上記（1）～（7）
 いずれか記載の製造法に関する。

[0022] また、（9）本発明の別の態様によれば、下記式（I V-1）：

[化11]



IV-1

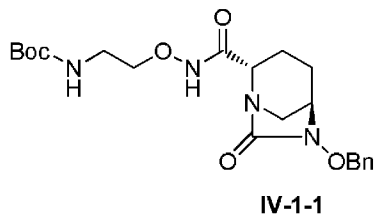
IV-1-1: P²=Boc

IV-1-2: P²=Cbz

（上記式中、P²はtert-ブトキシカルボニル（Boc）またはベンジル
 オキシカルボニル（Cbz）、OBnはベンジルオキシを示す）
 で示される化合物を製造する、上記（1）～（7）いずれか記載の製造法に
 関する。

[0023] また、（10）本発明の別の態様によれば、下記式（I V-1-1）：

[化12]

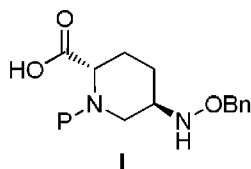


(上記式中、Bocはtert-ブトキシカルボニル、OBnはベンジルオキシを示す)

で示される化合物を製造する、上記(1)～(7)いずれか記載の製造法に関する。

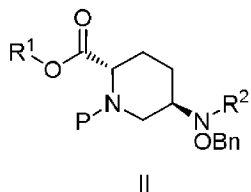
[0024] また、(11)本発明の別の態様によれば、下記式(1)：

[化13]



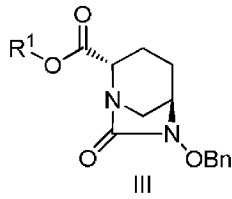
で示される化合物を、1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン、2-ヒドロキシ-3a,4,7,7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン、2-ヒドロキシヘキサヒドロ-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン、または4-ヒドロキシ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-8-エン-3,5-ジオンから選ばれるR¹OHと反応させて、ホスゲン、ジホスゲンまたはトリホスゲンから選ばれるカルボニル化剤を作用させ下記式(11)：

[化14]



で示される化合物とし、保護基であるPを除去、塩基処理に付することによる、下記式(111)：

[化15]

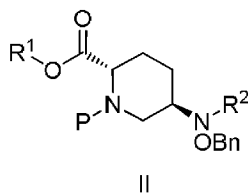


(上記式 (I)、(II)、(III) 中、OBn、P、R¹、R²は、上述のとおりである)

で示される化合物の製造法に関する。

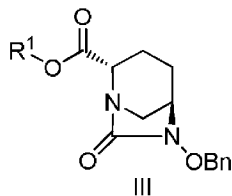
[0025] また、(12) 本発明の別の態様によれば、R²が水素である下記式 (II) :

[化16]



で示される化合物に、ホスゲン、ジホスゲンまたはトリホスゲンから選ばれるカルボニル化剤を作用させ、保護基であるPを除去、塩基処理に付すことによる、下記式 (III) :

[化17]



(上記式 (II)、(III) 中、OBn、P、R¹、R²は、上述のとおりである)

で示される化合物の製造法に関する。

[0026] また、(13) 本発明の別の態様によれば、Pがtert-ブトキシカルボニル (Boc) である上記式 (I) または (II) で示される化合物を経由する、上記 (11) または (12) いずれか記載の製造法に関する。

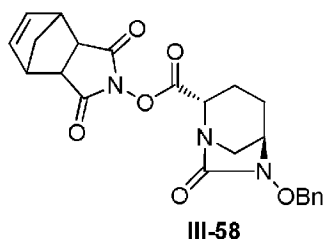
[0027] また、(14) 本発明の別の態様によれば、R¹が2, 5-ジオキソピロリジン-1-イルである上記式(III)で示される化合物を製造する、(11)～(13)いずれか記載の製造法に関する。

[0028] また、(15) 本発明の別の態様によれば、R¹が1, 3-ジオキソ-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イルである上記式(III)で示される化合物を製造する、上記(11)～(13)いずれか記載の製造法に関する。

[0029] また、(16) 本発明の別の態様によれば、R¹が1, 3-ジオキソヘキサヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イルである上記式(III)で示される化合物を製造する、上記(11)～(13)いずれか記載の製造法に関する。

[0030] また、(17) 本発明の別の態様によれば、R¹が3, 5-ジオキソ-4-アザトリシクロ[5. 2. 1. 0^{2, 6}]デカー-8-エン-4-イルである上記式(III)で示される化合物を製造する、上記(11)～(13)いずれか記載の製造法に関する。

[0031] また、(18) 本発明の別の態様によれば、下記式(III-58)：
[化18]

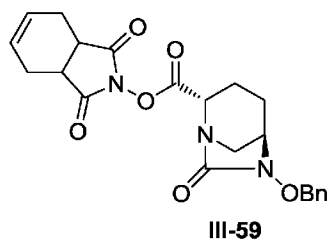


(上記式中、OBnはベンジルオキシを示す)

で示される化合物に関する。

[0032] また、(19) 本発明の別の態様によれば、下記式(III-59)：

[化19]

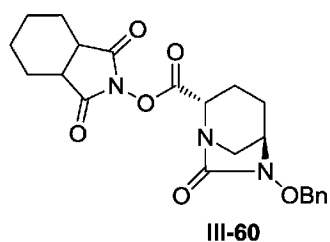


(上記式中、OBnはベンジルオキシを示す)

で示される化合物に関する。

[0033] また、(20) 本発明の別の態様によれば、下記式(III-60)：

[化20]

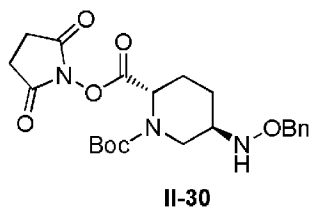


(上記式中、OBnはベンジルオキシを示す)

で示される化合物に関する。

[0034] また、(21) 本発明の別の態様によれば、下記式(II-30)：

[化21]

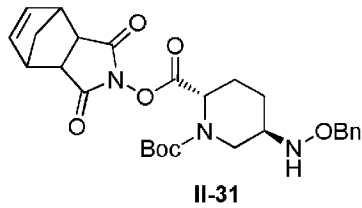


(上記式中、Bocはtert-ブトキシカルボニル、OBnはベンジルオキシを示す)

で示される化合物に関する。

[0035] また、(22) 本発明の別の態様によれば、下記式(II-31)：

[化22]

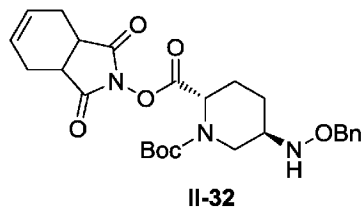


(上記式中、Bocはtert-ブトキシカルボニル、OBnはベンジルオキシを示す)

で示される化合物に関する。

[0036] また、(23) 本発明の別の態様によれば、下記式(II-32)：

[化23]

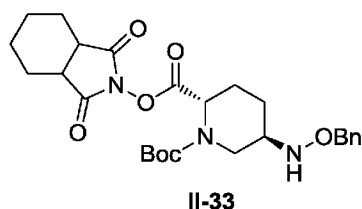


(上記式中、Bocはtert-ブトキシカルボニル、OBnはベンジルオキシを示す)

で示される化合物に関する。

[0037] また、(24) 本発明の別の態様によれば、下記式(II-33)：

[化24]



(上記式中、Bocはtert-ブトキシカルボニル、OBnはベンジルオキシを示す)

で示される化合物に関する。

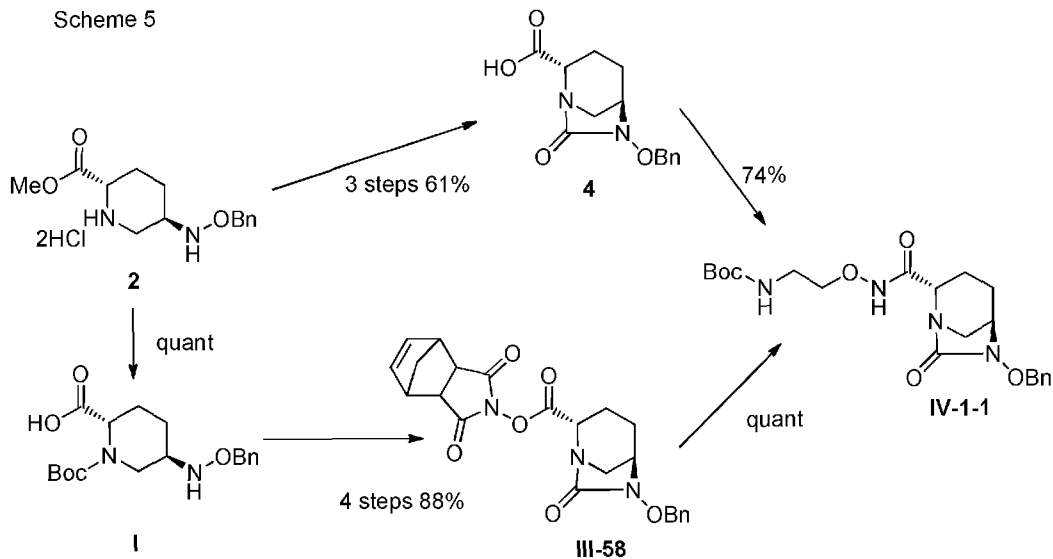
発明の効果

[0038] 本製造法は、上記式(IV)で示される化合物を上記Scheme 2の式

(2) で示される化合物から式 (4) で示される化合物を経るよりも容易かつ高収率で与える効率的な製造法である。上記式 (1) で示される化合物のカルボキシル基は、式 (4) で示される化合物のカルボキシル基より容易に修飾することが可能である。式 (11) で示される化合物の分子内ウレア化は、式 (2) で示される化合物よりも高収率で容易に進行する。上記式 (4) で示される化合物のカルボキシル基と R^3ONH_2 基の反応では一般的に採用される脱水縮合剤や混合酸無水物法によってもカルボキシル基周辺環境の立体障害のため副生成物が多く満足できる収率では無かったが、中間体である上記式 (111) で示される化合物は、活性エステルを有しているのでより選択的かつ直接的に上記式 (1V) で示される化合物に誘導することが可能な汎用性の高い化合物である。特に上記式 (111-58) で示される化合物は、下記 Scheme 5 に示されるように式 (2) で示される化合物から定量的に得られる式 (1) で示される化合物から式 (11) で示される化合物を単離せずとも連続合成により高収率で得られ、式 (4) で示される化合物と同等の貯蔵安定性を示し、式 (4) で示される化合物を経るよりも式 (1V) で示される化合物、特に下記式 (1V-1-1) で示される化合物を副生成物無く抽出洗浄処理のみでも高純度かつ高収率で得られるなど、工業化を目指すうえで多くの利点を有している。本発明による式 (1V) で示される化合物、特に式 (1V-1-1 で示される化合物) の製造法は上記式 (V1-1) で示される化合物の商業化に向けた製造法として有用性の高い製造法である。

[0039]

[化25]

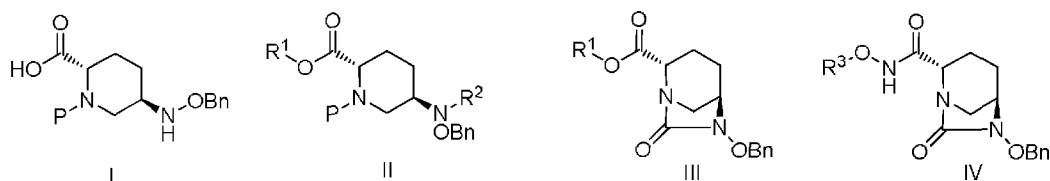


(上記式中、Bocはtert-ブトキシカルボニル、OBnはベンジルオキシを示す)

発明を実施するための形態

[0040] 本発明は、上述したように下記式(IV)で示されるジアザビシクロオクタン誘導体の製造法とその中間体を供与する。

[0041] [化26]



(上記式(I)、(II)、(III)、(IV)中、OBnはベンジルオキシ、Pは酸で除去可能なNH保護基、R¹は2,5-ジオキソピロリジン-1-イル、1,3-ジオキソ-3a,4,7,7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル、1,3-ジオキソヘキサヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル、または3,5-ジオキソ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-8-エン-4-イルを示し、R²は水素、ClCO-またはCl₃COCO-を示し、R³はC₁₋₆アルキルまたはヘテロシクリルを示すか、あるいは隣接する-O-NH-と一緒に3~7

員のヘテロシクリル環を形成する。R³は0から5個のR⁴で修飾されていても良く、R⁴は連続して置換されてもよい。ここでR⁴はC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルスルホニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、R⁵ (R⁶) N-、または保護基である。また、R⁵とR⁶は各々独立して水素またはC₁₋₆アルキルを示すか、あるいは一緒になって3～7員のヘテロシクリル環を形成する。さらに、R³、R⁵及びR⁶は任意の位置で閉環することができる。)

[0042] 以下に、本発明の式 (I V) で示されるジアザビシクロオクタン誘導体の製造法とその中間体について詳細に説明するが、本発明は提示した具体例の範囲に限定されるものではない。

[0043] 「活性基」及び「活性エステル」とはカルボキシル基に結合することによりアミン成分との反応収率、選択性を高める役割を担う官能基を示す。

[0044] 「C₁₋₆アルキル」とは炭素数1～6のアルキル基を示し、鎖状、分岐状、環状でもよい。「C₁₋₆アルコキシ」とは炭素数1～6のアルコキシ基を示し、鎖状、分岐状、環状でもよい。「C₁₋₆アルキルスルホニル」とは炭素数1～6のアルキル基と結合したスルホニル基を示し、アルキル部分は、鎖状、分岐状、環状でもよい。

[0045] 「ヘテロシクリル」とは、環員として窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選択されるヘテロ原子を合わせて1～3個有する3～7員の単環性複素飽和環または非芳香環のことを示す。「ヘテロシクリルカルボニル」とは、該ヘテロシクリル基と結合したカルボニル基を示す。

[0046] 「R⁵ (R⁶) N-」とは、R⁵とR⁶により置換されたアミノ、すなわちアミノ、モノC₁₋₆アルキルアミノまたはジC₁₋₆アルキルアミノを示す。あるいは、「R⁵ (R⁶) N-」においては、R⁵およびR⁶は、一緒になって3～7員のヘテロシクリル環を形成する。

[0047] R³における「修飾」とはR³中の水素をR⁴にて置換、結合することである。

[0048] 「R³は、0から5個のR⁴で修飾されていても良く、R⁴は連続して置換さ

れてもよい。」とは、 R^3 を修飾している R^4 を、 R^4 でさらに修飾してもいいことを表し、 $R^3 - (R^4)_{0-5}$ 、 $R^3 - (R^4 - R^{4_{0-4}})$ 、 $R^3 - (R^4 - R^{4_{0-3}})_2$ 、 $R^3 - (R^4 - R^{4_{0-2}})_3$ 、 $R^3 - (R^4 - R^{4_{0-1}})_4$ 、などが挙げられる。

[0049] 「保護基」の具体的な例としては、Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene et al., Wiley, New York (1999)) 記載のアミノ基と水酸基の保護基であるカーバメート型保護基とトリアルキルシリルが挙げられ、好ましくはトリイソプロピルシリル (TIPS)、tert-ブチルジメチルシリル (TBDMSまたはTBS)、tert-ブトキシカルボニル (Boc)、トリメチルシリルエトキシカルボニル (Teoc)、4-メトキシベンジルオキシカルボニル (PMZ、Moz)、アリルオキシカルボニル (Alloc)、ジフェニルメトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) またはベンジルオキシカルボニル (Cbz、Z) が挙げられる。

[0050] 「 C_{1-6} アルキル」の具体的な例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、s-ブチル、イソブチル、ペンチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、ネオペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、イソペンチルまたはヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチルまたはシクロペンチルメチルなどの C_{3-5} シクロアルキル基で置換されたメチル基が挙げられ、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチルまたはシクロブチルメチルである。

「 C_{1-6} アルコキシ」の具体的な例としては、上記で具体的に例示された「 C_{1-6} アルキル」を有する各種アルコキシを挙げることができる。

「 C_{1-6} アルキルスルホニル」の具体的な例としては、上記で具体的に例示

された「C₁₋₆アルキル」を有する各種アルキルスルホニルを挙げることができる。

[0051] 「ヘテロシクリル」の具体的な例としては、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、テトラヒドロ-2H-ピラン、テトラヒドロ-2H-チオピラン、ヘキサヒドロピリダジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、1, 2-オキサゾリジン、1, 3-オキサゾリジン、1, 2-オキサジナン、1, 3-オキサジナン、1, 4-ジオキサン、1, 2-チアゾリジン、1, 3-チアゾリジン、1, 2-チアジナン、1, 3-チアジナン、アゼパン、オキセパン、チエパン、1, 4-ジアゼパン、1, 4-オキサゼパン、1, 4-チアゼパン、1, 2, 5-トリアゼパン、1, 4, 5-オキサジアゼパン、1, 2, 5-オキサジアゼパン、1, 4, 5-チアジアゼパン、1, 5, 2-ジオキサゼパン、1, 5, 2-オキサチアゼパン、3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール、4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール、4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール、2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピラジン、5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2-オキサジンまたは3, 6-ジヒドロ-2H-1, 4-オキサジンなどが挙げられ、好ましくはアゼチジン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、ピペリジン、テトラヒドロ-2H-ピラン、イミダゾリジン、1, 3-オキサゾリジン、1, 3-チアゾリジン、ヘキサヒドロピリダジン、ピペラジン、モルホリン、1, 2-オキサジナン、アゼパン、1, 4-ジアゼパンまたは1, 2-オキサゼパンである。

「ヘテロシクリルカルボニル」の具体的な例としては、上記で具体的に例示された「ヘテロシクリル」を有する各種ヘテロシクリルカルボニルを挙げることができる。

[0052] 「R⁵ (R⁶) N-」の具体的な例としては、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、t e r t-ブチルアミノ、s-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、ペンチルアミノ、1, 1-ジメチルプロピルアミノ、1, 2-ジメチルプロピルアミノ、ネオペンチルアミノ、1-メチルブチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、イソペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N, N-ジプロピルアミノ、N, N-ジ(イソプロピル)アミノ、N, N-ジブチルアミノ、N, N-ジ(t e r t-ブチル)アミノ、N, N-ジ(s-ブチル)アミノ、N, N-ジ(イソブチル)アミノ、N, N-ジペンチルアミノ、N, N-ジ(1, 1-ジメチルプロピル)アミノ、N, N-ジ(1, 2-ジメチルプロピル)アミノ、N, N-ジ(ネオペンチル)アミノ、N, N-ジ(1-メチルブチル)アミノ、N, N-ジ(2-メチルブチル)アミノ、N, N-ジ(イソペンチル)アミノまたはN, N-ジ(ヘキシル)アミノなどが挙げられ、好ましくはアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、N, N-ジメチルアミノまたはN, N-ジエチルアミノである。

[0053] R⁵ (R⁶) N-のR⁵とR⁶が結合し、ヘテロシクリルを形成した場合の具体的な例には、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イルまたはアゼパン-1-イルが挙げられる。ここで上記具体例には保護基としてt e r t-ブトキシカルボニル(B o c)またはベンジルオキシカルボニル(C b z、Z)の結合したものが包含されることは言うまでもない。

[0054] 本発明により供される化学式(11)で示される化合物の具体的な例としては、

1-t e r t-ブチル 2-(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)
 (2 S, 5 R)-5-((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート、
 1-t e r t-ブチル 2-(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)

(2 S, 5 R) - 5 - ((ベンジルオキシ) ((トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート、

1-tert-ブチル 2- (2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)

(2 S, 5 R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート、

1-tert-ブチル 2- (1, 3-ジオキソ-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2 (3H) -イル) (2 S, 5 R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート、

1-tert-ブチル 2- (1, 3-ジオキソ-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2 (3H) -イル) (2 S, 5 R) - 5 - ((ベンジルオキシ) ((トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート、

1-tert-ブチル 2- (1, 3-ジオキソ-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2 (3H) -イル) (2 S, 5 R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート、

1-tert-ブチル 2- (1, 3-ジオキソヘキサヒドロ-1H-イソインドール-2 (3H) -イル) (2 S, 5 R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート、

1-tert-ブチル 2- (1, 3-ジオキソヘキサヒドロ-1H-イソインドール-2 (3H) -イル) (2 S, 5 R) - 5 - ((ベンジルオキシ) ((トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート、

1-tert-ブチル 2- (1, 3-ジオキソヘキサヒドロ-1H-イソインドール-2 (3H) -イル) (2 S, 5 R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート、

1-tert-ブチル 2-(3,5-ジオキソ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-8-エン-4-イル) (2S,5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート、

1-tert-ブチル 2-(3,5-ジオキソ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-8-エン-4-イル) (2S,5R)-5-((ベンジルオキシ)((トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート、

1-tert-ブチル 2-(3,5-ジオキソ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-8-エン-4-イル) (2S,5R)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート、

などが挙げられる。より好ましくは、

1-tert-ブチル 2-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) (2S,5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート、

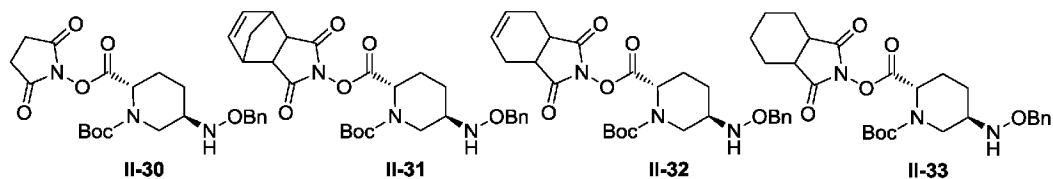
1-tert-ブチル 2-(1,3-ジオキソ-3a,4,7,7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル) (2S,5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート、

1-tert-ブチル 2-(1,3-ジオキソヘキサヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル) (2S,5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート、

1-tert-ブチル 2-(3,5-ジオキソ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-8-エン-4-イル) (2S,5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート、

であり、下記式(II-30)、(II-31)、(II-32)、(II-33)：

[化27]



で示される。

[0055] 本発明により供される化学式 (I I I) で示される化合物の具体的な例として、

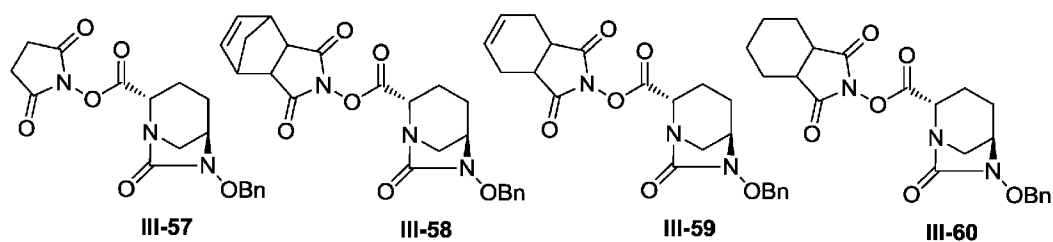
2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル (2 S, 5 R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-カルボキシレート、

1, 3-ジオキソ-3 a, 4, 7, 7 a-テトラヒドロ-1 H-イソインドール-2 (3 H)-イル (2 S, 5 R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-カルボキシレート、

1, 3-ジオキソヘキサヒドロ-1 H-イソインドール-2 (3 H)-イル (2 S, 5 R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-カルボキシレート、

3, 5-ジオキソ-4-アザトリシクロ [5. 2. 1. 0^{2, 6}] デカ-8-エン-4-イル (2 S, 5 R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-カルボキシレート、
 が挙げられ、下記式 (I I I-57)、(I I I-58)、(I I I-59)、(I I I-60)、:

[化28]



(上記式中、OB_nはベンジルオキシを示す)

で示される。

[0056] 続いて、R³O-を形成するC₁₋₆アルキルとヘテロシクリルにR⁴で規定する置換基が修飾した場合の具体例をさらに詳細に代表例を挙げて説明するが、例示した具体例の範囲に留まるものではないことは言うまでもない。

[0057] 「C₁₋₆アルキル」に、R⁵(R⁶)N-の代表例のアミノ(H₂N-)が修飾した具体的な例には、2-アミノエチル、2-アミノプロピル、3-アミノプロピル、2-アミノ-1-メチルエチル、2-アミノブチル、3-アミノブチル、4-アミノブチル、2-アミノ-1,1-ジメチルエチル、2-アミノ-1-メチルプロピル、または3-アミノ-2-メチルプロピルなどが挙げられる。ここで上記具体例にはR⁵OCO-に包含される保護基tert-ブトキシカルボニル(Boc)またはベンジルオキシカルボニル(Cbz、Z)が結合したものも包含されることは言うまでもない。

[0058] ヘテロシクリルにC₁₋₆アルキルの代表例のメチルが修飾した場合の具体的な例には、1-メチルアゼチジン、3-メチルアゼチジン、1-メチルピロリジン、3-メチルピロリジン、1-メチルイミダゾリジン、3-メチルオキサゾリジン、1-メチルピラゾリジン、1-メチルピペリジン、4-メチルピペリジン、2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン、4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン、1-メチルピペラジン、1,4-ジメチルピペラジン、4-メチルモルホリン、4-メチルーチオモルホリン、1-メチルアゼパン、1-メチルー1,4-ジアゼパンまたは1,4-ジメチルー1,4-ジアゼパンなどが挙げられる。ここで上記具体例には保護基tert-ブトキシカルボニル(Boc)またはベンジルオキシカルボニル(Cbz、Z)が結合したものも包含されることは言うまでもない。

[0059] ヘテロシクリルにR⁵(R⁶)N-の代表例のアミノ(H₂N-)が修飾した具体的な例には、3-アミノアゼチジン、3-アミノピロリジン、3-アミノ-テトラヒドロフラン、3-アミノ-テトラヒドロチオフェン、4-アミノピラゾリジン、4-アミノピペリジン、4-アミノ-テトラヒドロ-2H

ーピラン、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-チオピラン、4-アミノ-ヘキサヒドロピリダジン、4-アミノ-1, 2-オキサゾリジン、4-アミノ-1, 2-オキサジナン、4-アミノアゼパン、4-アミノオキセパンまたは6-アミノ-1, 4-ジアゼパンなどが挙げられる。ここで上記具体例には保護基 *tert*-ブトキシカルボニル (Boc) またはベンジルオキシカルボニル (Cbz、Z) が結合したものも包含されることは言うまでもない。

[0060] C₁₋₆アルキルの代表例のメチルまたはエチルに、ヘテロシクリルが修飾した具体的な例には、アゼチジン-2-イルメチル、アゼチジン-3-イルメチル、ピロリジン-2-イルメチル、ピロリジン-3-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イルメチル、テトラヒドロチオフェン-3-イルメチル、ピラゾリジン-4-イルメチル、1, 2-オキサゾリジン-3-イルメチル、ピペリジン-2-イルメチル、ピペリジン-3-イルメチル、ピペリジン-4-イルメチル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルメチル、ヘキサヒドロピリダジン-4-イルメチル、ピペラジン-2-イルメチル、1, 2-オキサジナン-3-イルメチル、モルホリン-2-イルメチル、モルホリン-3-イルメチル、チオモルホリン-2-イルメチル、チオモルホリン-3-イルメチル、アゼパン-2-イルメチル、アゼパン-4-イルメチル、オキセパン-2-イルメチル、オキセパン-4-イルメチル、1, 4-ジアゼパン-2-イルメチル、1, 4-ジアゼパン-6-イルメチル、2-(アゼチジン-1-イル)エチル、2-(ピロリジン-1-イル)エチル、2-(ピラゾリジン-1-イル)エチル、2-(ピペリジン-1-イル)エチル、2-(ヘキサヒドロピリダジン-1-イル)エチル、2-(ピペラジン-1-イル)エチル、2-(モルホリン-4-イル)エチル、2-(チオモルホリン-4-イル)エチル、2-(1, 2-オキサゾリジン-2-イル)エチル、2-(1, 2-オキサジナン-2-イル)エチル、2-(アゼパン-1-イル)エチル、または2-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)エチルなどが挙げられる。こ

ここで上記具体例には保護基 *tert*-ブトキシカルボニル (Boc) またはベンジルオキシカルボニル (Cbz、Z) が結合したものも包含されることは言うまでもない。

[0061] 本発明により供される化学式 (I V) で示される化合物の具体的な例としては、好ましくは、

(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - N - メトキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミド、

(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - N - エトキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミド、

(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - N - (シクロブチルメトキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミド、

tert-ブチル {2 - [({ [(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2 - イル] カルボニル } アミノ) オキシ] エチル } カーバメート、

tert-ブチル {2 - [({ [(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2 - イル] カルボニル } アミノ) オキシ] エチル } (メチル) カーバメート、

tert-ブチル {2 - [({ [(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2 - イル] カルボニル } アミノ) オキシ] エチル } (エチル) カーバメート、

tert-ブチル {2 - [({ [(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2 - イル] カルボニル } アミノ) オキシ] エチル } (プロピル) カーバメート、

tert-ブチル {2 - [({ [(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2 - イル] カルボニル } アミノ) オキシ] エチル } (プロパン - 2 - イル) カーバメート、

、

(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - N - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミド、

t e r t - ブチル { (2 S) - 1 - [({ [(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2 - イル] カルボニル} アミノ) オキシ] プロパン - 2 - イル} カーバメート、

t e r t - ブチル { (2 R) - 1 - [({ [(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2 - イル] カルボニル} アミノ) オキシ] プロパン - 2 - イル} カーバメート、

t e r t - ブチル { (2 S) - 2 - [({ [(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2 - イル] カルボニル} アミノ) オキシ] プロピル} カーバメート、

t e r t - ブチル {3 - [({ [(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2 - イル] カルボニル} アミノ) オキシ] プロピル} カーバメート、

(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - 2 - (1, 2 - オキサゾリジン - 2 - イルカルボニル) - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 7 - オン、

(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - 2 - (1, 2 - オキサジナン - 2 - イルカルボニル) - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 7 - オン、

(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - N - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エトキシ] - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミド、

t e r t - ブチル 4 - {2 - [({ [(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2 - イル

] カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} ピペラジン-1-カルボキシレート、

t e r t -ブチル 4- {2- [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} -1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート、

t e r t -ブチル (2 S) -2- { [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] メチル} アゼチジン-1-カルボキシレート、

t e r t -ブチル (2 S) -2- { [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] メチル} ピロリジン-1-カルボキシレート、

t e r t -ブチル (2 R) -2- { [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] メチル} ピロリジン-1-カルボキシレート、

t e r t -ブチル (3 R) -3- { [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] メチル} ピペリジン-1-カルボキシレート、

t e r t -ブチル 3- [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] アゼチジン-1-カルボキシレート、

t e r t -ブチル (3 R) -3- [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] ピロリジン-1-カルボキシレート、

t e r t -ブチル (3 S) -3- [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジル
 オキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-
 イル] カルボニル} アミノ) オキシ] ピロリジン-1-カルボキシレート、
 t e r t -ブチル 3- { [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-
 7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カ
 ルボニル} アミノ) オキシ] メチル} アゼチジン-1-カルボキシレート、
 t e r t -ブチル (3 R) -3- { [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジ
 ルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2
 -イル] カルボニル} アミノ) オキシ] メチル} ピペリジン-1-カルボキ
 シレート、

t e r t -ブチル 4- [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-7
 -オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カル
 ボニル} アミノ) オキシ] ピペリジン-1-カルボキシレート、

t e r t -ブチル 4- { [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-
 7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カ
 ルボニル} アミノ) オキシ] メチル} ピペリジン-1-カルボキシレート、

(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-N- [2- (1 H-イミダゾール-
 1-イル) エトキシ] -7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1
] オクタン-2-カルボキサミド、

(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-7-オキソ-N- [2- (1 H-ピ
 ロール-1-イル) エトキシ] -1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オ
 クタン-2-カルボキサミド、

(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-N- [2- (ジメチルアミノ) -2
 -オキソエトキシ] -7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1]
 オクタン-2-カルボキサミド、

t e r t -ブチル 4- { [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-
 7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カ
 ルボニル} アミノ) オキシ] アセチル} ピペラジン-1-カルボキシレート

、

(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - N - [2 - (モルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソエトキシ] - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミド、

tert - ブチル 4 - { [({ [(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2 - イル] カルボニル} アミノ) オキシ] アセチル} - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート、

(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - N - [2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) エトキシ] - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミド、

(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - N - [2 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) エトキシ] - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミド、

(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - N - (2 - トリイソプロピルシリルオキシエトキシ) - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミド、

(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - N - (2 - メトキシエトキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミド、

(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - N - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミド、

ベンジル {2 - [({ [(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2 - イル] カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} カーバメート、

などの化合物が挙げられる。

[0062] さらに好ましくは、

t e r t -ブチル {2- [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} カーバメート、

ベンジル {2- [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} カーバメート、

t e r t -ブチル {2- [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} (メチル) カーバメート、

t e r t -ブチル {2- [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} (プロパン-2-イル) カーバメート

、

(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-N- [2- (ジメチルアミノ) エトキシ] -7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-カルボキサミド、

t e r t -ブチル { (2 S) -1- [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] プロパン-2-イル} カーバメート

、

t e r t -ブチル { (2 R) -1- [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] プロパン-2-イル} カーバメート

、

t e r t -ブチル {3- [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] プロピル} カーバメート、

t e r t -ブチル (2 S) -2- { [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジ

ルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-
-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] メチル} アゼチジン-1-カルボキ
シレート、

t e r t -ブチル (2 R) -2- { [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジ
ルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-
-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] メチル} ピロリジン-1-カルボキ
シレート、

t e r t -ブチル (3 R) -3- { [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジ
ルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-
-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] メチル} ピペリジン-1-カルボキ
シレート、

t e r t -ブチル (3 S) -3- [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジ
ルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-
-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] ピロリジン-1-カルボキシレート、

t e r t -ブチル 3- { [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジ
ルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カ
ルボニル} アミノ) オキシ] メチル} アゼチジン-1-カルボキシレート、
であり、

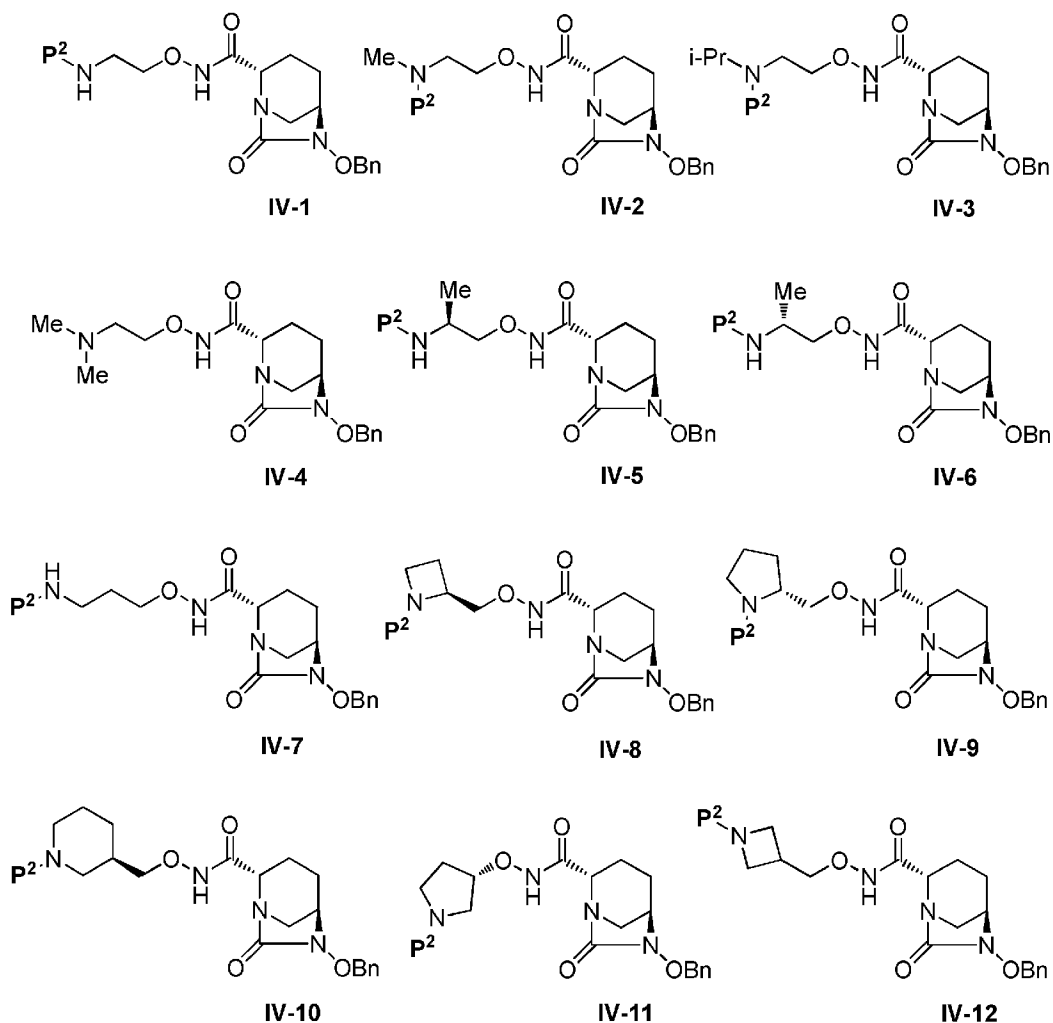
最も好ましくは、

t e r t -ブチル {2- [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジ
ルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カ
ルボニル} アミノ) オキシ] エチル} カーバメート、または

ベンジル {2- [({ [(2 S, 5 R) -6-ベンジ
ルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カ
ルボニル} アミノ) オキシ] エチル} カーバメート

から選ばれる化合物であり、下記化学式：

[化29]

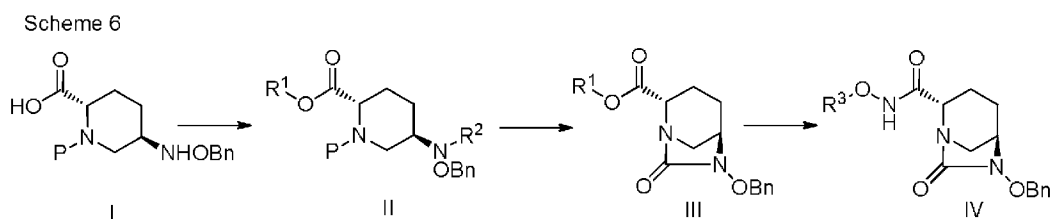


(上記式中、 P^2 はtert-ブトキシカルボニル (Boc) またはベンジロキシカルボニル (Cbz)、OBnはベンジロキシを示す。)

で示される。

[0063] 以下に、本発明で提供する下記式 (I)、(II)、および (IV) で示される化合物の製造法について順次説明する。

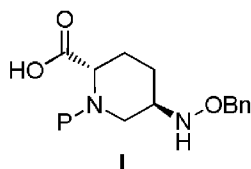
[0064] [化30]



(上記式 (I)、(II)、(III)、(IV) 中、P、OBn、R¹、R² 及び R³ は上述されたものと同様である。)

[0065] 本発明の製造法において出発物質として用いる下記式 (I) :

[化31]

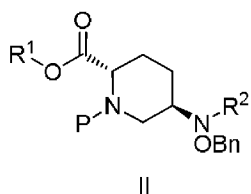


(上記式 (I) 中、OBn はベンジルオキシ、P は酸で除去可能な NH 保護基を示す。)

で示される出発物質中の P で示される適切な保護基としては、Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene et al., Wiley, New York (1999)) 記載の、酸で脱保護可能なアミノ基の保護基が採用可能である。具体的には tert-ブトキシカルボニル (Boc)、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル (Teoc)、1-メチル-1-(4-ピフェニル) エトキシカルボニル、1-メチルシクロブトキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル (Alioc)、シンナミルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル (PMZ、Moz)、またはジフェニルメトキシカルボニルなどが挙げられ、好ましくは tert-ブトキシカルボニル (Boc) である。

[0066] 上記式 (I) で示される化合物から R² が水素である下記式 (II) :

[化32]



(上記式 (II) 中、OBn、P 及び R¹ は上述されたものと同様である。)

)

で示される化合物を得る工程は、上記式(1)で示される化合物と1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン、2-ヒドロキシ-3a,4,7,7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン、2-ヒドロキシヘキサヒドロ-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン、または4-ヒドロキシ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-8-エン-3,5-ジオンから選ばれるR¹OHとのエステル化により実施される。

[0067] エステル化は塩基存在下に脱水縮合剤または混合酸無水物法により実施される。

[0068] エステル化で使用される反応溶媒には、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどが挙げられ、好ましくは酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドであり、単独あるいは混合し用いられる。

[0069] エステル化反応で使用される塩基には炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルブチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N-メチルイミダゾール、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、または4-ジメチルアミノピリジンであり、式(1)で示される化合物に対し、必要に応じて0.1~2当量の範囲で用いられ、好ましくは0.5~1.5当量用いられる。

[0070] エステル化で使用される1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン、2-ヒドロキシ-3a,4,7,7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン、2-ヒドロキシヘキサヒドロ-1H-イソインド

ールー1, 3(2H)-ジオン、または4-ヒドロキシ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-8-エン-3, 5-ジオンから選ばれるR¹OHは式(1)で示される化合物に対し、必要に応じて1~3当量の範囲で用いられ、好ましくは1~2当量用いられる。

[0071] エステル化反応で使用する脱水縮合剤と混合酸無水物法で用いられる試薬には、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、または1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩などのカルボジイミド、プロピルリン酸無水物、ジフェニルホスフィニルクロリド、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニルクロリド、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル、2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド、メタンスルホンイルクロリド、4-トルエンスルホンイルクロリド、ジメチルスルファモイルクロリド、ビス(2-ピリジル)カーボネートまたはビス(2-チエニル)カーボネートなどが挙げられ、好ましくはクロロギ酸イソブチルまたは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩である。脱水縮合剤と混合酸無水物法で用いられる試薬は式(1)で示される化合物に対し、必要に応じて0.8~2当量の範囲で用いられ、好ましくは1~1.5当量用いられる。

[0072] 反応温度は-40℃~室温の範囲、好ましくは-20℃~室温の範囲である。反応時間は30分~1日の範囲、好ましくは2時間~16時間の範囲で実施される。

[0073] 式(11)で示される化合物は、反応完了後に反応液を適当な溶媒で希釈し、順次、水、希釈した酸、塩基水溶液(例えば希塩酸、硫酸1水素カリウム、クエン酸や重曹水、飽和食塩水など)にて洗浄、溶媒を濃縮することで単離することができる。希釈に用いられる有機溶媒としては、ジエチルエーテル、酢酸エチル、酢酸ブチル、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルムが挙げられ、好ましくは酢酸エチルである。

[0074] 上記エステル化によって得られた化合物のカルボニル化は以下のように実

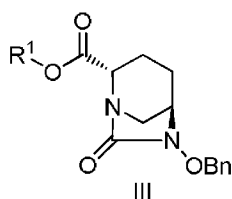
施される。

- [0075] 反応に用いられる溶媒には、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどが挙げられ、好ましくは酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリルであり、単独あるいは混合し用いられる。
- [0076] カルボニル化は、塩基の存在下で行うのが好ましい。反応に用いられる塩基には、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルブチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N-メチルイミダゾール、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンであり、エステル化によって得られた化合物に対し、1～6当量の範囲で用いられ、好ましくは2～3当量用いられる。
- [0077] 反応に用いられるカルボニル化剤には、ホスゲン、ジホスゲン、またはトリホスゲンが挙げられ、好ましくはトリホスゲンであり、エステル化によって得られた化合物に対し0.33～2当量の範囲で用いられ、好ましくは0.33～1当量用いられる。
- [0078] 反応温度は、-25～50℃の範囲、好ましくは-15～30℃である。反応時間は10分～24時間の範囲、好ましくは1時間～4時間実施される。反応完了後生成物はトリクロロメトキシカーバメートあるいはクロロカーバメートとして存在し反応の収束をTLC等の分析手段により確認後に単離精製することなく次工程に進められる。
- [0079] 上記工程によって得られた式(11)で示される化合物の保護基Pの酸性条件での脱保護は以下のように実施される。
- [0080] 用いられる溶媒には水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、2,2,2-トリフルオロエタノールなどが

挙げられ、好ましくは酢酸エチル、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンであり、単独あるいは混合し用いられる。脱保護で用いられる酸には、塩酸、硫酸、燐酸、蟻酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、クロロメタンスルホン酸、テトラフルオロホウ酸などが挙げられ、好ましくは塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、テトラフルオロホウ酸である。さらに好ましくはメタンスルホン酸である。酸は式(11)で示される化合物に対し1当量～溶媒量の範囲で用いられ、好ましくは5当量～20当量である。反応温度は $-25 \sim 50^{\circ}\text{C}$ の範囲、好ましくは $-10 \sim 30^{\circ}\text{C}$ の範囲である。反応時間は1分～1時間の範囲、好ましくは5分～30分間の範囲で実施される。反応完了後生成物は用いられた酸の塩として存在しTLC等の分析手段で反応の収束を確認後に単離精製することなく次工程に進められる。

[0081] 続いて、保護基Pが除去された上記式(11)で示される化合物から下記式(111)：

[化33]



(上記式(111)中、OBn及びR¹は上述されたものと同様である。)

で示される化合物への閉環反応は以下のように実施される。

[0082] 反応は、上記式(11)で示される化合物の反応液に対して連続して塩基で処理することにより実施される。

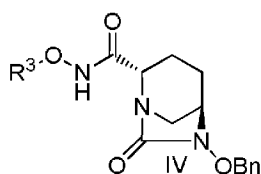
[0083] 反応で用いられる塩基には、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルブチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N-メチルイミダゾール、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは炭

酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、またはジイソプロピルエチルアミンであり、無機塩基を用いる場合は水溶液として用いることができる。塩基は式(11)の脱保護で用いられた酸に対し、小過剰多く用いられ、好ましくは式(11)で示される化合物に対して5倍量～20倍量である。反応温度は $-25 \sim 50^{\circ}\text{C}$ の範囲、好ましくは $-10 \sim 10^{\circ}\text{C}$ の範囲である。反応時間は0.5時間～3時間の範囲、好ましくは0.5時間～1時間の範囲で実施される。

[0084] 式(111)で示される化合物は、反応完了後に反応液を適当な溶媒で希釈し、順次、水、希釈した酸、塩基水溶液（例えば希塩酸、硫酸1水素カリウム、クエン酸や重曹水、飽和食塩水など）にて洗浄、溶媒を濃縮することで単離することができる。希釈に用いられる有機溶媒としては、ジエチルエーテル、酢酸エチル、酢酸ブチル、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルムが挙げられ、好ましくは酢酸エチルである。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは沈殿化、結晶化など通常の操作により実施される。

[0085] 続いて、上記式(111)で示される化合物から下記式(IV)：

[化34]



(上記式(IV)中、OBn及びR³は上述されたものと同様である。)

で示される化合物への合成は以下のように実施される。

[0086] 用いられる溶媒には水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、2,2,2-トリフルオロエタノールなどが挙げられ、好ましくは酢酸エチル、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンであり、単独あるいは混合し用いられる。

[0087] 反応で用いられる化合物：R³ONH₂は、R³の具体例で例示したものから好ましく選ぶことができ、式(111)で示される化合物に対し、1～2当

量の範囲で用いられ、好ましくは1～1.3当量である。

[0088] 反応で用いられる塩基には、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルブチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N-メチルイミダゾール、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくは炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、またはジイソプロピルエチルアミンであり、無機塩基では水溶液として用いることができる。塩基は式(III)で示される化合物に対し、0～2当量の範囲で用いられ、好ましくは0～1.5当量である。 R^3ONH_2 の当量数は式(III)で示される化合物に対し、0～2当量の範囲で用いられ、好ましくは0～1.5当量である。反応温度は-25～50℃の範囲、好ましくは-10～10℃の範囲である。反応時間は1時間～24時間の範囲、好ましくは1時間～16時間の範囲で実施される。

[0089] 式(IV)で示される化合物は、反応完了後に反応液を適当な溶媒で希釈し、順次、水、希釈した酸、塩基水溶液（例えば希塩酸、硫酸1水素カリウム、クエン酸や重曹水、飽和食塩水など）にて洗浄、溶媒を濃縮することで単離することができる。希釈に用いられる有機溶媒としては、ジエチルエーテル、酢酸エチル、酢酸ブチル、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルムが挙げられ、好ましくは酢酸エチルである。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは沈殿化、結晶化など通常の操作により実施される。

実施例

[0090] 以下に本発明を、実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明は実施例に限定されるものではなく、種々の変更例が可能である。

[0091] 参考例1

メチル (2S, 5R) - 5 - (ベンジルオキシアミノ) ピペリジン-2-カルボキシレート (2) の二塩酸塩

工程1

メチル (2S, 5S) - 5 - ヒドロキシピペリジン - 2 - カルボキシレート

2 M 塩化水素 - メタノール溶液 (12.8 L) に市販の (2S, 5S) - 5 - ヒドロキシピペリジン - 2 - カルボン酸 (プレラベル HPLC 含量 84%、正味 912.22 g、洗い込み 2 M 塩化水素 - メタノール 3.1 L) を加え、3 時間還流した (内温 63 ~ 67 °C)。反応液を冷却後、1, 4 - ジオキサン (12.8 L) を加えて溶媒を減圧留去した。残渣 (4.1 kg) に酢酸エチル (18.3 L) と氷冷 44% 炭酸カリウム水溶液 (23.7 L) を加えて有機層を分層し、水層をさらに酢酸エチル (3 x 18.3 L) で抽出した。50% 炭酸カリウム水溶液 (7.3 L) を各々の有機層にて分液、有機層を併せて無水炭酸カリウム (2.37 kg) で乾燥、ろ過、溶媒を減圧留去した。残渣をトルエン (9.1 L) に溶解し、活性炭 9.2 g を加えて 30 分間攪拌、ろ過、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル (9.1 L) にて置換濃縮して淡黄色油状の標題化合物 1130 g を得た (プレラベル HPLC 含量 78.9%、正味 891.57 g、収率 89%)。

[0092] 工程 2

メチル (2S, 5S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) ピペリジン - 2 - カルボキシレート

メチル (2S, 5S) - 5 - ヒドロキシピペリジン - 2 - カルボキシレート (プレラベル HPLC 含量 78.8%、正味 459.48 g) の脱水酢酸エチル溶液 (7.4 L) を -40 °C に冷却し、トリエチルアミン (1300 g) を加え、次いでトリフルオロ酢酸無水物 (1349 g、洗い込み脱水酢酸エチル 100 mL) を -40 ~ -12 °C にて 30 分間で滴下した。滴下終了後 15 分で -2 °C に昇温し 75 分間攪拌、更に混合物に水 (1277 mL) を加え 25 °C にて 1 時間攪拌した。混合物を水 (8.4 L) に投入 (酢酸エチル 4.5 L で洗い込み)、更に酢酸エチル (2 x 9.8 L) にて抽出、合併有機層を 1 M 塩酸 (8.5 L)、飽和重曹水 (8.5 L)、飽和食塩水 (8.5 L) にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム (1.8 kg) で乾

燥、濾過した。有機層の溶媒を減圧留去した後、残渣に酢酸エチル（3.6 L）を加えて置換濃縮し、残渣を真空乾燥し標題化合物793.4 gを得た（HPLC含量81.5%、正味648.66 g、収率88%）。

[0093] 工程3

メチル (2S, 5R) - 5 - (ベンジルオキシアミノ) - 1 - (2, 2, 2-トリフルオロアセチル) ピペリジン-2-カルボキシレート

メチル (2S, 5S) - 5 - ヒドロキシ-1 - (2, 2, 2-トリフルオロアセチル) ピペリジン-2-カルボキシレート（HPLC含量81.5%、正味556.23 g）の脱水アセトニトリル溶液4.0 Lを-40℃に冷却し、2, 6-ルチジン（259.24 g）を加え（アセトニトリル 100 mlで洗浄）、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（645.72 g）を-43~-37℃にて1時間10分かけて滴下した（アセトニトリル 100 mlで洗浄）。反応液を-35℃にて50分攪拌後、ベンジルオキシアミン（550.27 g）を-35℃以下で滴下し、アセトニトリル（500 mL）で洗い込んだ。反応液を徐々に-5℃まで上昇させた後、2, 6-ルチジン（259.24 g）を加えて、5℃で40時間攪拌した。混合物を1.8 Lまで濃縮後、酢酸エチル（12.4 L）で希釈し、水（12.4 L）、10%クエン酸水溶液（4 x 8 L + 4.7 L）、飽和重曹水（6.3 L）、飽和食塩水（7.2 L）で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、減圧濃縮した。残渣を真空乾燥し、標題化合物867.73 gを得た（HPLC含量71.56%、収率79%）。

[0094] 工程4

メチル (2S, 5R) - 5 - (ベンジルオキシアミノ) - 1 - (2, 2, 2-トリフルオロアセチル) ピペリジン-2-カルボキシレート 塩酸塩

メチル (2S, 5R) - 5 - (ベンジルオキシアミノ) - 1 - (2, 2, 2-トリフルオロアセチル) ピペリジン-2-カルボキシレート（HPLC含量70.13%、正味673.20 g）を酢酸エチル（4.8 L）で希釈、活性炭48 gを投入し、1時間攪拌、混合物を濾過し酢酸エチル2 Lに

て洗浄した。濾液を酢酸エチル 4.7 L で希釈、室温で 1 M 塩化水素-酢酸エチル溶液 (2.7 L) を添加して 15 分攪拌、次いでヘキサン 28.6 L を投入し、0℃に冷却した。3 時間攪拌熟成した後、結晶を濾過し、ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 (3 L) にて洗浄後、真空乾燥して標題化合物 724.0 g を得た (HPLC 含量 91.72%、収率 90%)。

[0095] 工程 5

メチル (2S, 5R) - 5 - (ベンジルオキシアミノ) ピペリジン-2-カルボキシレート (2) の二塩酸塩

メチル (2S, 5R) - 5 - (ベンジルオキシアミノ) - 1 - (2, 2, 2-トリフルオロアセチル) ピペリジン-2-カルボキシレート (HPLC 含量 92.01%、正味 732.25 g) を 2 M 塩化水素-メタノール溶液 (15 L) に溶解、27 時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却、3 L まで減圧濃縮した。混合物をメタノール 2.7 L で希釈し、次いで酢酸エチル 16.3 L を加え 1 時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、酢酸エチル (3 × 1.1 L) にて洗浄、真空乾燥して標題化合物 572.0 g を得た (HPLC 含量 98.06%、収率 92%)。

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 1.40-1.51 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.90-1.94 (m, 1H), 2.25-2.30 (m, 1H), 2.80 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.51-3.55 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.87-3.91 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 7.27 (s, 5H); MS m/z 265 [M-2HCl+H]⁺.

[0096] 参考例 2

(2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-2-カルボン酸 (4)

工程 1

メチル (2S, 5R) - 5 - (ベンジルオキシアミノ) ピペリジン-2-カルボキシレート (2)

メチル (2S, 5R) - 5 - (ベンジルオキシアミノ) ピペリジン-2-カルボキシレート, 二塩酸塩 (1.319 g) に酢酸エチル (20 mL

）、50%炭酸カリウム水溶液（20 mL）を加えて分液し、水層を酢酸エチル（15 mL）にて3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、減圧濃縮、終夜真空乾燥し、標題化合物を975 mg得た（収率94%）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25–1.35 (m, 1H), 1.49–1.59 (m, 1H), 1.89–2.11 (m, 2H), 2.45 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.96–3.03 (m, 1H), 3.28–3.39 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 7.26–7.35 (m, 5H); MS m/z 265 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0097] 工程2

メチル (2S, 5R)–6–(ベンジルオキシ)–7–オキソ–1, 6–ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン–2–カルボキシレート (3)

メチル (2S, 5R)–5–(ベンジルオキシアミノ) ピペリジン–2–カルボキシレート (1.154 g、4.37 mmol) に脱水アセトニトリル (198 mL) を加え、氷冷した。5℃以下でトリエチルアミン (1.60 mL)、ジホスゲン (0.389 mL) を順次滴下し、2℃で20分攪拌した。次いで、反応液に4–ジメチルアミノピリジン (70.0 mg) を加え、室温にて10時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルによる置換濃縮を3回行った後、溶液を30 mLまで濃縮した。ここに酢酸エチル (20 mL)、水 (40 mL) を加え、分液し、分離した水層を酢酸エチル (30 mL) にて2回抽出した。併せた有機層を5%クエン酸水溶液 (40 mL)、6.5% 重曹水 (30 mL)、5%食塩水 (30 mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、減圧濃縮した。得られた残渣 1.16 g を酢酸エチル (5.5 mL) で希釈し、*n*–ヘキサン (11 mL) を加え、種晶を接種し結晶化させた。更に*n*–ヘキサン (49 mL) を加え、0℃にて1時間攪拌後、結晶を濾過し、*n*–ヘキサン (60 mL) にて洗浄後、真空乾燥し無色結晶性粉末の標題化合物を882.3 mg得た（収率71%）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.65–1.70 (m, 1H), 2.03–2.12 (m, 3H), 2.90

(d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.12 (dd, $J = 4.6$ & 4.4 Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.35–7.44 (m, 5H); MS m/z 291 $[M+H]^+$.

[0098] 工程 3

(2S, 5R)–6–(ベンジルオキシ)–7–オキソ–1, 6–ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン–2–カルボン酸 (4)

メチル (2S, 5R)–6–(ベンジルオキシ)–7–オキソ–1, 6–ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン–2–カルボキシレート (809. 0 mg、2. 79 mmol) にテトラヒドロフラン (8 mL)、水 (3. 6 mL) を加え、0. 5 M 水酸化リチウム水溶液 (6. 41 mL) を4. 9℃以下で10分かけて滴下した。反応液を2℃で2時間攪拌後、水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (25 mL) にて洗浄した。分離した水層に酢酸エチル (15 mL) を加え、1 M 塩酸水溶液にて水層を pH 4. 0 に調整し、酢酸エチルで2回抽出した (酢酸エチル：トータル 65 mL)。分離した水層を1 M 塩酸水溶液で pH 3. 4 に調整し、酢酸エチルで1回抽出後、水層を pH 2. 4 に調整し、酢酸エチル抽出を2回行った。計5回の酢酸エチル抽出液 (175 mL) を飽和食塩水 (40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、減圧濃縮した。得られた残渣 759. 1 mg を酢酸エチル (5 mL) で希釈し、*n*–ヘキサン (3 mL) を加え、種晶を接種し結晶化させた。更に酢酸エチル/*n*–ヘキサン (5/3) 溶液 (8 mL) を加えて攪拌後、*n*–ヘキサン (20 mL) を加え、4℃で14時間攪拌した。結晶を濾過し、*n*–ヘキサン (55 mL) にて洗浄後、真空乾燥し無色結晶性粉末の標題化合物を 633. 6 mg 得た (収率 82%)。本品の安定性を評価したところ、冷蔵で1ヶ月間安定に推移した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.67 (m, 1H), 2.04–2.26 (m, 3H), 2.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.91 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 7.37–7.44 (m, 5H); MS m/z 277 $[M+H]^+$.

[0099] 参考例 3

(2S, 5R) - N - (2 - アミノエトキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミド (V I - 1)

工程 1

t e r t - ブチル {2 - [({ [(2S, 5R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2 - イル] カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} カーバメート (I V - 1 - 1)

(2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボン酸 (4. 30 g、15. 56 mmol) の脱水酢酸エチル (47 mL) 溶液を -30℃ に冷却し、クロロギ酸イソブチル (2. 17 g、洗い込み脱水酢酸エチル 1 mL)、トリエチルアミン (1. 61 g、洗い込み脱水酢酸エチル 1 mL)、を順次滴下し、-30℃ にて 1 時間攪拌した。反応液に t e r t - ブチル 2 - (アミノオキシ) エチルカーバメート (3. 21 g) の脱水酢酸エチル (4 mL) 溶液を加え (洗い込み脱水酢酸エチル 1 mL)、0℃ まで 1. 5 時間かけて昇温、さらに終夜攪拌した。混合物を 8% クエン酸水溶液 (56 mL)、飽和重曹水 (40 mL)、飽和食塩水 (40 mL) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、5 mL まで濃縮、さらにエタノール (10 mL) で 6 mL まで置換濃縮した。得られた溶液にエタノール (3 mL)、ヘキサン (8 mL) を加え氷冷、接種し 15 分間攪拌した。混合物にヘキサン (75 mL) を 2 時間かけて滴下し終夜攪拌した。析出結晶をろ取、ヘキサンで洗浄、真空乾燥して標題化合物 5. 49 g を得た (正味 4. 98 g、収率 74%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H), 1.56-1.70 (m, 1H), 1.90-2.09 (m, 2H), 2.25-2.38 (m, 1H), 2.76 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.03 (br.d., J = 11.6 Hz, 1H), 3.24-3.47 (m, 3H), 3.84-4.01 (m, 3H), 4.90 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.44 (br.s., 1H), 7.34-7.48 (

m, 5H), 9.37 (br.s., 1H); MS m/z 435 [M+H]⁺

[0100] 工程 2

t e r t -ブチル {2-[({ [(2S, 5R)-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} カーバメート (V-1)

t e r t -ブチル {2-[({ [(2S, 5R)-6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} カーバメート (3. 91 g、9. 01 mmol) のメタノール溶液 (80 mL) に、10%パラジウム炭素触媒 (50%含水、803 mg) を加え、水素雰囲気下、45分間攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧濃縮後、標題化合物を3. 11 g得た (定量的)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.44 (s, 9H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.86-1.99 (m, 1H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.22 (br.dd., J = 15.0, 7.0 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.12 (br.d., J = 12.0 Hz, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 3H); MS m/z 345 [M+H]⁺.

[0101] 工程 3

(2S, 5R)-N-(2-アミノエトキシ)-7-オキソ-6-(スルホオキシ)-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-カルボキサミド (VI-1)

t e r t -ブチル {2-[({ [(2S, 5R)-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} カーバメート (3. 09 g、8. 97 mmol) のジクロロメタン (80 mL) 溶液に、2, 6-ルチジン (3. 20 mL)、三酸化イオウ-ピリジン錯体 (3. 58 g) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を半飽和重曹水にあげ、水層をクロロホルムにて洗浄後、水層に硫酸水素テトラブチルアンモニウム (3. 47 g) とクロロホルム (30 mL) を加え、10分間攪拌した。水層をクロロホルムで抽出後、得ら

れた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、減圧濃縮しテトラブチルアンモニウム *tert*-ブチル {2-[({[(2*S*, 5*R*)-7-オキソ-6-(スルホオキシ)-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクト-2-イル]カルボニル}アミノ)オキシ]エチル}カーバメートを5. 46 g 得た (収率91%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H), 1.37-1.54 (m, 8H), 1.45 (s, 9H), 1.57-1.80 (m, 9H), 1.85-1.98 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.83 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.20-3.50 (m, 11H), 3.85-3.99 (m, 3H), 4.33-4.38 (m, 1H), 5.51 (br s, 1H), 9.44 (br. s., 1H); MS *m/z* 425 [M-Bu₄N+2H]⁺.

本テトラブチルアンモニウム塩 (5. 20 g、7. 82 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 溶液に、氷冷下トリフルオロ酢酸 (25 mL) を加え、0℃にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、重曹水にてpH7に調整し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (水) を行い、凍結乾燥後、標題化合物を1. 44 g 得た (収率57%)。

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 1.66-1.76 (m, 1H), 1.76-1.88 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 3.02(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.15 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.18 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 7.8, 2.2 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.07 (dd, *J* = 6.4&3.2 Hz, 1H); MS *m/z* 325 [M+H]⁺.

[0102] 参考例4

(2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸 (I)

メチル (2*S*, 5*R*)-5-(ベンジルオキシアミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート, 二塩酸塩 (65. 4 g、200 mmol) を水 (400 mL)、1, 4-ジオキサン (270 mL) に溶解し、氷冷して5M水酸化ナトリウム水溶液 (132 mL) を加えて1時間攪拌した。反応液に

5 M 塩酸 (12 mL)、炭酸カリウム (27.6 g)、*tert*-ブチルジカーボネート (48 g) を加え、室温に昇温し終夜攪拌した。反応液を濃縮した水溶液を酢酸エチルで洗浄し、クエン酸・一水和物にて pH 3.3 に調整、酢酸エチル (500 mL) で2回抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、溶媒を減圧濃縮、さらに酢酸エチルで置換濃縮し、標題化合物 68.7 g を得た (定量的)。本化合物は精製することなく次工程に用いられた。一部を酢酸エチル／ヘキサンより結晶化しその構造を確認した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.50–1.72 (m, 2H), 1.98–2.10 (m, 2H), 3.12–3.19 (m, 2H), 4.13–4.20 (m, 1H), 4.76 (d, $J = 11.5$ Hz), 4.70 (d, $J = 11.5$ Hz), 4.85–4.92 (m, 1H), 7.26–7.35 (m, 5H); MS m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0103] 参考例 5

tert-ブチル {2-[(2*S*, 5*R*)-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} カーバメート (V-1)

工程 1

(2*S*, 5*R*)-*N*-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエトキシ)-5-(ベンジルオキシアミノ)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-カルボキサミド

(2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ) アミノ)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-カルボン酸 (1.879 g、5.362 mmol)、及びベンジル 2-(アミノオキシ) エチルカーバメート (1.41 g、6.707 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 (220 mg) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、氷冷攪拌した。ここに、*N*-エチル-*N'*-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1.29 g) を加え、室温に昇温し終夜攪拌した。混合物をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、水、10%クエン酸水溶液、飽

和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧濃縮し標題化合物を2.91 g得た（定量的）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.50–1.93 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.15–4.21 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.69 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 7.27–7.36 (m, 5H), 9.28 (s, 1H); MS m/z 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0104] 工程2

(2S, 5R)–N–(2–ベンジルオキシカルボニルアミノエトキシ)–5–(ベンジルオキシアミノ)ピペリジン–2–カルボキサミド

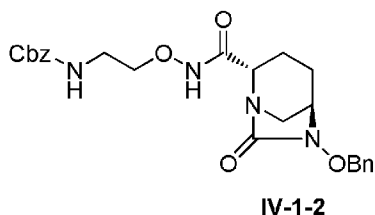
(2S, 5R)–N–(2–ベンジルオキシカルボニルアミノエトキシ)–5–(ベンジルオキシアミノ)–1–(tert–ブトキシカルボニル)ピペリジン–2–カルボキサミド (2.91 g、5.362 mmol) を1, 4–ジオキサン (5 mL) に溶解し、氷冷下に4 M 塩化水素–ジオキサン溶液 (10 mL) を加えた。2時間攪拌後、混合物を減圧濃縮し、水 (30 mL) に溶解、エーテルで洗浄した。水層を氷冷し、5 M 水酸化ナトリウムと酢酸によりpHをおよそ7とし、酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (クロロホルム→クロロホルム/メタノール=3/1)、標題化合物2.27 gを得た (収率95%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22–1.34 (m, 1H), 1.50–1.58 (m, 1H), 1.89–1.92 (m, 1H), 1.92–2.06 (m, 1H), 2.43–2.48 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.23–3.27 (m, 1H), 3.40–3.42 (m, 2H), 3.71–3.73 (m, 2H), 3.89–3.92 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 7.26–7.52 (m, 10H); MS m/z 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0105] 工程3

ベンジル {2–[({ [(2S, 5R)–6–ベンジルオキシ–7–オキソ–1, 6–ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト–2–イル] カルボニル } アミノ) オキシ] エチル} カーバメート (1V–1–2)

[0106] [化35]



(2 S, 5 R) - N - (2 - ベンジルオキシカルボニルアミノエトキシ) - 5 - (ベンジルオキシアミノ) ピペリジン - 2 - カルボキサミド (642 mg, 1.451 mmol) のアセトニトリル (66 mL) 溶液を氷冷し、トリエチルアミン (709 μ L) 及びクロロトリメチルシラン (203 μ L) を加え1時間攪拌した。この反応液にジホスゲン (105 μ L) を加え、同温度で20分間攪拌した。次にこの反応溶液に4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (18 mg) を加え、室温に昇温し、終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、水、5%クエン酸水溶液、6.5%重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/3) で精製し、標題化合物を407 mg得た (収率60%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.59-1.65 (m, 1H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.26-2.31 (m, 1H), 2.71-2.74 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.99-3.02 (br. d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.31-3.39 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 1H), 3.88-3.97 (m, 3H), 4.88-4.91 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.03-5.06 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.83 (br. s., 1H), 7.27-7.43 (m, 10H), 9.36 (br. s., 1H); MS m/z 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0107] 工程4

t e r t - ブチル {2 - [({ [(2 S, 5 R) - 6 - ヒドロキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2 - イル] カルボニル } アミノ) オキシ] エチル } カーバメート (V - 1)

ベンジル {2 - [({ [(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オ

キソー 1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} カーバメート (468 mg、1.00 mmol) と tert-ブトキシカルボニルジカーボネート (240 mg) をテトラヒドロフラン (6.6 mL) に溶解し、10% Pd/C (93 mg、50% w/w) を添加し、水素雰囲気下で3時間激しく攪拌した。TLCにて終点を確認し、触媒をセライト濾過した。濾液を減圧濃縮し、標題化合物 403.7 mg を得た (定量的)。このものの機器データは、参考例 3、工程 2 記載のものと一致した。

[0108] 参考例 6

(2S, 5R) -N- [2- (メチルアミノ) エトキシ] -7-オキソー 6- (スルホオキシ) -1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-カルボキサミド (VI-2)

工程 1

tert-ブチル {2- [({ [(2S, 5R) -6-ベンジルオキシー 7-オキソー 1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} (メチル) カーバメート (IV-2)

参考例 3 と同様の手法にて、(2S, 5R) -6- (ベンジルオキシ) -7-オキソー 1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-カルボン酸 (390 mg、1.41 mmol) と tert-ブチル (2- (アミノオキシ) エチル) (メチル) カーバメート (436 mg) より、標題化合物 347.8 mg を得た (収率 55%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.88-2.07 (m, 2H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.70-3.08 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.23-3.41 (m, 2H), 3.51-3.68 (m, 1H), 3.83-4.10 (m, 3H), 4.90 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.32-7.47 (m, 5H), 10.11 (br s, 1H); MS m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0109] 工程 2

tert-ブチル {2-[(2S, 5R)-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクト-2-イル]カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} (メチル) カーバメート (V-2)

参考例3と同様の手法にて、上記工程1の化合物全量より標題化合物を得た(定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.46 (s, 9H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 1H), 2.01-2.13 (m, 1H), 2.14-2.28 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 3.04 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.08-3.18 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.92-4.05 (m, 2H); MS m/z 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0110] 工程3

(2S, 5R)-N-[2-(メチルアミノ)エトキシ]-7-オキソ-6-(スルホオキシ)-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボキサミド (VI-2)

参考例3と同様の手法にて、上記工程2の化合物全量より、テトラブチルアンモニウム tert-ブチル {2-[(2S, 5R)-7-オキソ-6-(スルホオキシ)-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクト-2-イル]カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} (メチル) カーバメートを得た(定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 12H), 1.36-1.53 (m, 8H), 1.47 (s, 9H), 1.57-1.77 (m, 9H), 1.83-1.98 (m, 1H), 2.13-2.25 (m, 1H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.82-2.96 (m, 4H), 3.22-3.42 (m, 11H), 3.60-4.08 (m, 3H), 4.34 (br. s., 1H), 10.15 (br. s., 1H); MS m/z 437 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

[0111] 上記テトラブチルアンモニウム塩全量をトリフルオロ酢酸により脱保護し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物 149.4 mg を得た(3工程収率57%)。

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 1.73-1.97 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 3.09 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.21-3.32 (m, 3H), 4.04 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.10-4.23 (m, 3H); MS m/z 337 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

]-.

[0112] 参考例 7

(2 S, 5 R) - 7 - オキソ - N - [2 - (プロパン - 2 - イルアミノ) エトキシ] - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミド (V I - 3)

工程 1

t e r t - ブチル { 2 - [({ [(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2 - イル] カルボニル } アミノ) オキシ] エチル } (プロパン - 2 - イル) カーバメート (I V - 3)

(2 S, 5 R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボン酸 (4 1 4 m g 、 1 . 5 0 m m o l) の脱水ジクロロメタン (1 4 . 1 m L) 溶液をアルゴン雰囲気下 0 ° C に冷却し、クロロギ酸イソブチル (2 4 5 . 9 m g) を 0 ° C を超えないようにゆっくりと滴下する。次いで、トリエチルアミン (1 9 7 m g) を 0 ° C を超えないようにゆっくりと加え 3 0 分攪拌することで、反応系内に混合酸無水物を調製した。この反応混合物に t e r t - ブチル (2 - (アミノオキシ) エチル) (イソプロピル) カーバメート (5 9 6 m g) をゆっくりと加え、投入終了後に室温へと昇温し一時間攪拌した。この反応混合物を 0 . 5 M 塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 5 7 8 . 4 m g を得た (収率 8 1 %) 。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.89-2.07 (m, 2H), 2.25-2.37 (m, 1H), 2.73-2.90 (m, 1H), 2.98-3.08 (m, 1H), 3.22-3.38 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 1H), 3.83-4.06 (m, 4H), 4.90 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.35-7.46 (m, 5H), 10.29 (br. s., 1H); MS m/z 477 [M+H]⁺.

[0113] 工程 2

tert-ブチル {2-[(2S, 5R)-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクト-2-イル]カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} (プロパン-2-イル) カーバメート (V-3)

参考例3と同様の手法にて、上記工程1の化合物全量より、標題化合物を得た(定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.09-1.23 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.73-2.27 (m, 4H), 3.06 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.08-3.50 (m, 4H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.79-3.98 (m, 3H); MS m/z 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0114] 工程3

(2S, 5R)-7-オキソ-N-[2-(プロパン-2-イルアミノ)エトキシ]-6-(スルホオキシ)-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボキサミド (VI-3)

参考例3と同様の手法にて、上記工程2の化合物全量より、テトラブチルアンモニウム tert-ブチル {2-[(2S, 5R)-7-オキソ-6-(スルホオキシ)-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクト-2-イル]カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} (プロパン-2-イル) カーバメートを得た(定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 12H), 1.10-1.20 (m, 6H), 1.33-1.77 (m, 17H), 1.46 (s, 9H), 1.84-1.97 (m, 1H), 2.12-2.25 (m, 1H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.79-2.95 (m, 1H), 3.17-3.45 (m, 9H), 3.50-3.67 (m, 1H), 3.80-4.07 (m, 5H), 4.34 (br.s., 1H), 10.36 (br.s., 1H); MS m/z 465 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

上記テトラブチルアンモニウム塩全量をトリフルオロ酢酸により脱保護し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物252.1 mgを得た(3工程収率57%)。

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 1.28 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 1H), 1.98-2.14 (m, 2H), 3.11 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.22-

3.30 (m, 3H), 3.40 (quint, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.01 (br d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.09–4.18 (m, 3H); MS m/z 367 $[M+H]^+$.

[0115] 参考例 8

(2S, 5R)–N–[2–(ジメチルアミノ)エトキシ]–7–オキソ–6–(スルホオキシ)–1, 6–ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン–2–カルボキサミド (V I – 4)

工程 1

(2S, 5R)–6–ベンジルオキシ–N–[2–(ジメチルアミノ)エトキシ]–7–オキソ–1, 6–ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン–2–カルボキサミド (I V – 4)

(2S, 5R)–6–(ベンジルオキシ)–7–オキソ–1, 6–ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン–2–カルボン酸 (553 mg, 2.00 mmol) の脱水ジクロロメタン (10 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下 0°C に冷却し、クロロギ酸イソブチル (289 μ L, 2.20 mmol) を滴下した。次いで、トリエチルアミン (293 μ L) を加え 30 分攪拌することで、反応系内に混合酸無水物を調製した。この反応混合物に 2–(アミノオキシ)–N, N–ジメチルエタナミン 2 塩酸塩 (591 mg) とトリエチルアミン (930 μ L) を脱水ジクロロメタン (7.0 mL) で洗いこみながらゆっくりと加え、そのままの温度で一時間攪拌した。この反応混合物を濾過後、残渣をメタノールで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタンと水に溶解し、ジクロロメタンで抽出した有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アミノシリカ、クロロホルム/メタノール = 10/1) に付し、無色油状の標題化合物 291.1 mg を得た。(収率 40%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.45–1.85 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.60 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.81 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.97 (br. d., $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.28–3.34 (m, 1H), 3.92–4.07 (m, 3H), 4.90 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.35–7.48 (m, 5H); MS m/z 363 $[M+H]^+$.

[0116] 工程 2

(2 S, 5 R) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 6 - ヒドロキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミド (V - 4)

参考例 3 と同様の手法にて、上記工程 1 の化合物全量より、標題化合物を得た (定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.74-1.84 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.67-2.74 (m, 2H), 3.07 (br. d., $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.12 (br. d., $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.83 (br. d., $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.96-4.06 (m, 2H); MS m/z 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0117] 工程 3

(2 S, 5 R) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミド (V I - 4)

参考例 3 と同様の手法にて得られた反応混合物をクロロホルムで希釈、水洗してピリジニウム (2 S, 5 R) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミドを得、飽和重曹水にて中和した後、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物 130.7 mg を得た (2 工程収率 43%)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.68-1.84 (m, 2H), 1.86-2.04 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 3.09-3.17 (m, 2H), 3.17-3.29 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.02-4.13 (m, 3H); MS m/z 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0118] 参考例 9

(2 S, 5 R) - N - { [(2 S) - 2 - アミノプロピル] オキシ } - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミド (V I - 5)

工程 1

t e r t -ブチル { (2 S) - 1 - [({ [(2 S , 5 R) - 6 - ベンジル
 オキシ - 7 - オキソ - 1 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2
 - イル] カルボニル } アミノ) オキシ] プロパン - 2 - イル } カーバメート
 (I V - 5)

参考例 7 と同様の手法にて、(2 S , 5 R) - 6 - (ベンジルオキシ) -
 7 - オキソ - 1 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 2 - カルボ
 ン酸 (4 1 4 m g 、 1 . 5 0 m m o l) と、(S) - t e r t -ブチル (1 -
 (アミノオキシ) プロパン - 2 - イル) カーバメート (5 5 0 m g) よ
 り、標題化合物 5 8 5 . 6 m g を得た (収率 8 7 %) 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.5
 5-1.70 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 12$
 . 0 Hz, 1H), 3.06 (br. d., $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.27-3.34 (m, 1H), 3.64-3.
 74 (m, 1H), 3.86-3.98 (m, 3H), 4.81 (br. d., $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.90 (d,
 $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 5H), 9.68
 (br. s., 1H); MS m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0119] 工程 2

t e r t -ブチル { (2 S) - 1 - [({ [(2 S , 5 R) - 6 - ヒドロ
 キシ - 7 - オキソ - 1 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - イ
 ル] カルボニル } アミノ) オキシ] プロパン - 2 - イル } カーバメート (
 V - 5)

参考例 3 と同様の手法にて、上記工程 1 の化合物全量より、標題化合物を
 得た (定量的) 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.7
 4-1.84 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.21 (br. dd., J
 $= 15.2, 6.8$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.14 (br. d., $J = 12.$
 0 Hz, 1H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.74-3.87 (m, 4H); MS m/z 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0120] 工程 3

(2S, 5R) - N - { [(2S) - 2 - アミノプロピル] オキシ } - 7 -
 オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オ
 クタン - 2 - カルボキサミド (VI - 5)

参考例 3 と同様の手法にて、上記工程 2 の化合物全量より、テトラブチル
 アンモニウム tert - ブチル { (2S) - 1 - [({ [(2S, 5R)
) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2.
 . 1] オクト - 2 - イル] カルボニル } アミノ) オキシ] プロパン - 2 - イ
 ル } カーバメートを得た (定量的)。MS m/z 437 [M - Bu₄N]⁻.

上記テトラブチルアンモニウム塩全量をトリフルオロ酢酸により脱保護し、
 オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物 11
 7. 1 mg を得た (3 工程収率 26%)。

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.66-1.89 (m, 2H),
 1.91-2.08 (m, 2H), 3.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.18 (br.d., J = 12.0 Hz,
 1H), 3.47-3.58 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 11.8, 9.4 Hz, 1H), 3.92-4.02
 (m, 2H), 4.05-4.10 (m, 1H); MS m/z 339 [M+H]⁺.

[0121] 参考例 10

(2S, 5R) - N - { [(2R) - 2 - アミノプロピル] オキシ } - 7 -
 オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オ
 クタン - 2 - カルボキサミド (VI - 6)

工程 1

tert - ブチル { (2R) - 1 - [({ [(2S, 5R) - 6 - ベンジ
 ルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2
 - イル] カルボニル } アミノ) オキシ] プロパン - 2 - イル } カーバメート
 (IV - 6)

参考例 7 と同様の手法にて、(2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) -
 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボ
 ン酸 (414 mg、1.50 mmol) と (R) - tert - ブチル (1

ー（アミノオキシ）プロパンー２－イル）カーバメート（５６９ｍｇ）より、標題化合物６２５ｍｇを得た（収率９３％）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.53–1.70 (m, 1H), 1.90–2.06 (m, 2H), 2.28–2.36 (m, 1H), 2.79 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.02 (br. d., $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.28–3.33 (m, 1H), 3.56–3.68 (m, 1H), 3.84 (dd, $J = 11.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.92–4.04 (m, 2H), 4.66 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.35–7.45 (m, 5H), 9.94 (br. s., 1H); MS m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0122] 工程２

t e r t－ブチル { (2 R)－1－[({ [(2 S, 5 R)－6－ヒドロキシ－7－オキソ－1, 6－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクトー２－イル] カルボニル} アミノ) オキシ] プロパンー２－イル} カーバメート (V－6)

参考例３と同様の手法にて、上記工程１の化合物全量より、標題化合物を得た（定量的）。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.73–1.84 (m, 1H), 1.86–2.00 (m, 1H), 2.01–2.12 (m, 1H), 2.19–2.29 (m, 1H), 3.06 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.67–3.72 (m, 1H), 3.73–3.92 (m, 4H); MS m/z 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0123] 工程３

(2 S, 5 R)－N－{ [(2 R)－2－アミノプロピル] オキシ}－7－オキソ－6－（スルホオキシ）－1, 6－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタンー２－カルボキサミド (V I－6)

参考例３と同様の手法にて、上記工程２の化合物全量より、テトラブチルアンモニウム t e r t－ブチル { (2 R)－1－[({ [(2 S, 5 R)－7－オキソ－6－（スルホオキシ）－1, 6－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクトー２－イル] カルボニル} アミノ) オキシ] プロパンー２－イル} カーバメートを得た（定量的）。MS m/z 437 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]$

ー.

上記テトラブチルアンモニウム塩全量をトリフルオロ酢酸により脱保護し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物 2 1 2. 6 m g を得た (3 工程収率 4 5 %)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.66–1.78 (m, 1H), 1.78–1.88 (m, 1H), 1.90–2.06 (m, 2H), 3.02 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.18 (br.d., $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.48–3.58 (m, 1H), 3.83 (dd, $J = 11.8, 9.0$ Hz, 1H), 3.94 (br.d., $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 11.8, 3.4$ Hz, 1H), 4.06–4.10 (m, 1H); MS m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0124] 参考例 1 1

(2 S, 5 R) – N – (3 – アミノプロポキシ) – 7 – オキソ – 6 – (スルホオキシ) – 1, 6 – ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン – 2 – カルボキサミド (V I – 7)

工程 1

t e r t – ブチル {3 – [({ [(2 S, 5 R) – 6 – ベンジルオキシ – 7 – オキソ – 1, 6 – ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト – 2 – イル] カルボニル} アミノ) オキシ] プロピル} カーバメート (I V – 7)

参考例 3 と同様の手法にて、(2 S, 5 R) – 6 – (ベンジルオキシ) – 7 – オキソ – 1, 6 – ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン – 2 – カルボン酸 (3 9 0 m g、1. 4 1 m m o l) と t e r t – ブチル (3 – (アミノオキシ) プロピル) カーバメート (7 3 0 m g) より、標題化合物 3 9 8 . 1 m g を得た (収率 6 3 %)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.50–1.67 (m, 1H), 1.75–1.86 (m, 2H), 1.88–2.07 (m, 2H), 2.28–2.37 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.01 (br.d., $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.20–3.38 (m, 3H), 3.89–4.04 (m, 3H), 4.90 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.17 (br.s., 1H), 7.36–7.45 (m, 5H), 9.21 (br.s., 1H); MS m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0125] 工程 2

t e r t -ブチル {3-[({ [(2S, 5R) -6-ヒドロキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] プロピル} カーバメート (V-7)

参考例3と同様の手法にて、上記工程1の化合物 (392.8mg、876 μ mol) より、標題化合物を得た (定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.43 (s, 9H), 1.73-1.99 (m, 4H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.13-2.24 (m, 1H), 3.07 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.09-3.21 (m, 3H), 3.69 (br. s., 1H), 3.80-3.96 (m, 3H); MS m/z 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0126] 工程3

(2S, 5R) -N-(3-アミノプロポキシ) -7-オキソ-6-(スルホオキシ) -1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-カルボキサミド (VI-7)

参考例3と同様の手法にて、上記工程2の化合物全量より、テトラブチルアンモニウム t e r t -ブチル {3-[({ [(2S, 5R) -7-オキソ-6-(スルホオキシ) -1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] プロピル} カーバメートを得た (定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 12H), 1.33-1.53 (m, 8H), 1.47 (s, 9H), 1.55-1.96 (m, 12H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.31-2.41 (m, 1H), 2.85 (br. d., $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.15-3.42 (m, 11H), 3.88-4.07 (m, 3H), 4.35 (br. s., 1H), 5.27 (br s, 1H), 9.26 (br. s., 1H); MS m/z 437 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

上記テトラブチルアンモニウム塩全量をトリフルオロ酢酸により脱保護し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物 138.4mgを得た (3工程収率47%)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.67-2.05 (m, 6H), 3.00-3.19 (m, 4H), 3.82-3.94 (m, 3H), 4.05-4.10 (m, 1H); MS m/z 337 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0127] 参考例12

(2S, 5R) - N - [(2S) - アゼチジン - 2 - イルメトキシ] - 7 -
 オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オ
 クタン - 2 - カルボキサミド (VI - 8)

工程 1

t e r t - ブチル (2S) - 2 - { [({ [(2S, 5R) - 6 - ベンジ
 ルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2
 - イル] カルボニル } アミノ) オキシ] メチル } アゼチジン - 1 - カルボキ
 シレート (IV - 8)

参考例 7 と同様の手法にて、(2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) -
 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボ
 ン酸 (553 mg、2.00 mmol) と、(S) - t e r t - ブチル 2
 - ((アミノオキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (578
 mg) より、標題化合物 760.1 mg を得た (収率 83%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H), 1.56-1.70 (m, 1H), 1.88-2.07
 (m, 3H), 2.23-2.34 (m, 2H), 2.84 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 1
 1.6 Hz, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.77-4.03 (m, 4H), 4.06-4.15 (m, 1H), 4
 .37-4.48 (m, 1H), 4.89 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 11.6 Hz, 1H)
 , 7.34-7.44 (m, 5H), 10.63 (br. s., 1H); MS m/z 461 [M+H]⁺.

[0128] 工程 2

t e r t - ブチル (2S) - 2 - { [({ [(2S, 5R) - 6 - ヒドロ
 キシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2 - イ
 ル] カルボニル } アミノ) オキシ] メチル } アゼチジン - 1 - カルボキシレ
 ート (V - 8)

参考例 3 と同様の手法にて、上記工程 1 の化合物 (699 mg、1.52
 mmol) より、標題化合物を得た (定量的)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.44 (s, 9H), 1.74-1.85 (m, 1H), 1.86-1.99
 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.16-2.40 (m, 3H), 3.06 (d, J = 11.6 Hz,
 1H), 3.10-3.17 (m, 1H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.75-3.93 (m, 3H), 4.01 (d

d, $J = 10.6, 10.6$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 10.6, 10.6$ Hz, 1H), 4.37-4.47 (m, 1H); MS m/z 371 $[M+H]^+$.

[0129] 工程 3

(2S, 5R) - N - [(2S) - アゼチジン - 2 - イルメトキシ] - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミド (VI - 8)

参考例 3 と同様の手法にて、上記工程 2 の化合物全量より、テトラブチルアンモニウム tert - ブチル (2S) - 2 - { [({ [(2S, 5R) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2 - イル] カルボニル } アミノ) オキシ] メチル } アゼチジン - 1 - カルボキシレートを得た (定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 12H), 1.30-2.10 (m, 19H), 1.46 (s, 9H), 2.12-2.39 (m, 3H), 2.89 (br. d., $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.23-3.39 (m, 9H), 3.76-3.93 (m, 3H), 3.95-4.06 (m, 1H), 4.08-4.18 (m, 1H), 4.33 (br. s., 1H), 4.37-4.50 (m, 1H); MS m/z 449 $[M-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

上記テトラブチルアンモニウム塩全量をトリフルオロ酢酸により脱保護し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物 172. 3 mg を得た (3 工程収率 32%)。

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 1.71-1.83 (m, 1H), 1.84-1.97 (m, 1H), 1.98-2.16 (m, 2H), 2.36-2.49 (m, 1H), 2.50-2.61 (m, 1H), 3.10 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.92-4.12 (m, 5H), 4.25-4.36 (m, 1H), 4.68-4.77 (m, 1H); MS m/z 351 $[M+H]^+$.

[0130] 参考例 13

(2S, 5R) - 7 - オキソ - N - [(2R) - ピロリジン - 2 - イルメトキシ] - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミド (VI - 9)

工程 1

tert - ブチル (2R) - 2 - { [({ [(2S, 5R) - 6 - ベンジ

ルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] メチル} ピロリジン-1-カルボキシレート (I V-9)

参考例3と同様の手法にて (2 S, 5 R) -6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-カルボン酸 (390 mg、1.41 mmol) と、(R)-tert-ブチル 2-((アミノオキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (796 mg) より、標題化合物 336 mg を得た (収率 50%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 1.52-1.72 (m, 1H), 1.80-2.09 (m, 6H), 2.27-2.39 (m, 1H), 2.84 (br. d., J = 12.4 Hz, 1H), 2.96-3.08 (m, 1H), 3.28-3.44 (m, 3H), 3.60-3.86 (m, 2H), 3.89-4.06 (m, 1H), 4.14-4.29 (m, 1H), 4.90 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.32-7.47 (m, 5H), 10.56 (s, 1H); MS m/z 475 [M+H]⁺.

[0131] 工程2

tert-ブチル (2 R) -2-{ [({ [(2 S, 5 R) -6-ヒドロキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] メチル} ピロリジン-1-カルボキシレート (V-9)

参考例3と同様の手法にて、上記工程1の化合物全量より、標題化合物を得た (定量的)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.46 (s, 9H), 1.73-2.27 (m, 8H), 3.06 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 3.24-3.40 (m, 2H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.73-4.12 (m, 4H); MS m/z 385 [M+H]⁺.

[0132] 工程3

(2 S, 5 R) -7-オキソ-N-[(2 R) -ピロリジン-2-イルメトキシ] -6-(スルホオキシ) -1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-カルボキサミド (V I-9)

参考例3と同様の手法にて、上記工程2の化合物全量より、テトラブチル

アンモニウム tert-ブチル (2R)-2-{[(2S, 5R)-7-オキソ-6-(スルホオキシ)-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクト-2-イル]カルボニル}アミノ)オキシ]メチル}ピロリジン-1-カルボキシレートを得た(定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 12H), 1.34-1.51 (m, 8H), 1.46 (s, 9H), 1.55-1.78 (m, 10H), 1.80-2.01 (m, 4H), 2.11-2.23 (m, 1H), 2.29-2.42 (m, 1H), 2.88 (br. d., $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.21-3.43 (m, 10H), 3.60-3.86 (m, 2H), 3.88-4.07 (m, 2H), 4.16-4.28 (m, 1H), 4.34 (br. s., 1H), 10.62 (br s, 1H); MS m/z 463 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}+2\text{H}]^+$.

上記テトラブチルアンモニウム塩全量をトリフルオロ酢酸により脱保護し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物 77. 4 mg を得た(3工程収率 30%)。

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 1.66-2.18 (m, 8H), 3.14 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.23 (br. d., $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.89 (ddd, $J = 8.2, 8.2, 3.4$ Hz, 1H), 3.92-4.01 (m, 2H), 4.09-4.18 (m, 2H); MS m/z 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0133] 参考例 14

(2S, 5R)-7-オキソ-N-[(3R)-ピペリジン-3-イルメトキシ]-6-(スルホオキシ)-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボキサミド (VI-10)

工程 1

tert-ブチル (3R)-3-{[(2S, 5R)-6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクト-2-イル]カルボニル}アミノ)オキシ]メチル}ピペリジン-1-カルボキシレート (IV-10)

参考例 7 と同様の手法にて、(2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボン酸 (390 mg、1.41 mmol) と、(R)-tert-ブチル 3

—（（アミノオキシ）メチル）ピペリジン—1—カルボキシレート（527 mg）より、標題化合物333 mgを得た（収率48％）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.15–2.10 (m, 8H), 1.45 (s, 9H), 2.25–2.40 (m, 1H), 2.70–3.08 (m, 4H), 3.27–3.37 (m, 1H), 3.65–4.00 (m, 5H), 4.90 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.34–7.46 (m, 5H), 9.22 (br. s., 1H); MS m/z 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0134] 工程2

tert-ブチル (3R)–3–{ [({ [(2S, 5R)–6–ヒドロキシー–7–オキソ–1, 6–ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト–2–イル] カルボニル} アミノ) オキシ] メチル} ピペリジン–1–カルボキシレート (V–10)

参考例3と同様の手法にて、上記工程1の化合物全量より、標題化合物を得た（定量的）。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.24–1.37 (m, 1H), 1.40–1.56 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.64–1.73 (m, 1H), 1.75–2.00 (m, 4H), 2.03–2.13 (m, 1H), 2.15–2.26 (m, 1H), 2.65–2.95 (m, 2H), 3.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.13 (br. d., $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.67–3.91 (m, 5H), 4.01–4.08 (m, 1H); MS m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0135] 工程3

(2S, 5R)–7–オキソ–N–[(3R)–ピペリジン–3–イルメトキシ]–6–(スルホオキシ)–1, 6–ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン–2–カルボキサミド (V1–10)

参考例3と同様の手法にて、上記工程2の化合物全量より、テトラブチルアンモニウム tert-ブチル (3R)–2–{ [({ [(2S, 5R)–7–オキソ–6–(スルホオキシ)–1, 6–ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト–2–イル] カルボニル} アミノ) オキシ] メチル} ピペリジン–1–カルボキシレートを得た（定量的）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (dd, $J = 7.6\&6.8$ Hz, 12H), 1.11–1.99 (

m, 23H), 1.46 (s, 9H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.67-2.96 (m, 3H), 3.19-3.38 (m, 9H), 3.70-3.99 (m, 5H), 4.35 (br.s., 1H), 9.16 (br.s., 1H); MS m/z 477 [M-Bu₄N]⁻.

上記テトラブチルアンモニウム塩全量をトリフルオロ酢酸により脱保護し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物 106 mg を得た (3 工程収率 41%)。

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 1.16-1.28 (m, 1H), 1.54-1.88 (m, 5H), 1.92-2.16 (m, 3H), 2.72 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 12.8&12.8&3.5 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.15-3.28 (m, 2H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 10.3&7.6 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 10.3&5.0 Hz, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 4.06-4.10 (m, 1H); MS m/z 377 [M-H]⁻.

[0136] 参考例 15

(2S, 5R) - 7 - オキソ - N - [(3S) - ピロリジン - 3 - イルオキシ] - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミド (VI - 11)

工程 1

tert - ブチル (3S) - 3 - [({ [(2S, 5R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2 - イル] カルボニル } アミノ) オキシ] ピロリジン - 1 - カルボキシレート (IV - 11)

参考例 3 と同様の手法にて、(2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボン酸 (553 mg、2.00 mmol) と、(S) - tert - ブチル 3 - (アミノオキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (606 mg) より、標題化合物 920.4 mg を得た (定量的)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H), 1.61-1.68 (m, 1H), 1.89-2.09 (m, 3H), 2.15-2.19 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.75 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.95-3.06 (m, 1H), 3.31 (br s, 1H), 3.35-3.68 (m, 4H), 3.97 (d,

$J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.60 (br.d., $J = 23.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.90 (d, $J = 11.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.05 (d, $J = 11.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.26–7.43 (m, 5H), 9.08 (br.d., $J = 23.2 \text{ Hz}$, 1H); MS m/z 461 $[M+H]^+$.

[0137] 工程 2

tert-ブチル (3S)–3–[({ [(2S, 5R)–6–ヒドロキシ–7–オキソ–1, 6–ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト–2–イル] カルボニル } アミノ) オキシ] ピロリジン–1–カルボキシレート (V–11)

参考例 3 と同様の手法にて、上記工程 1 の化合物 (869 mg、1.89 mmol) より、標題化合物を得た (定量的)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1.47 (s, 9H), 1.75–2.12 (m, 4H), 2.13–2.25 (m, 2H), 3.05 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.13 (br.d., $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.25–3.50 (m, 2H), 3.61 (br.d., $J = 13.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.70 (br.s., 1H), 3.86 (br.d., $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.32–4.38 (m, 1H), 4.54–4.62 (m, 1H); MS m/z 371 $[M+H]^+$.

[0138] 工程 3

(2S, 5R)–7–オキソ–N–[(3S)–ピロリジン–3–イルオキシ]–6–(スルホオキシ)–1, 6–ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタ–2–カルボキサミド (V1–11)

参考例 3 と同様の手法にて、上記工程 2 の化合物全量より、テトラブチルアンモニウム tert-ブチル (3S)–3–[({ [(2S, 5R)–7–オキソ–6–(スルホオキシ)–1, 6–ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト–2–イル] カルボニル } アミノ) オキシ] ピロリジン–1–カルボキシレートを得た (定量的)。MS m/z 449 $[M-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

上記テトラブチルアンモニウム塩全量をトリフルオロ酢酸により脱保護し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物 170.7 mg を得た (3 工程収率 26%)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.71–1.92 (m, 2H), 1.95–2.18 (m, 3H), 2.21–2.30 (m, 1H), 3.07 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.24 (br.d., $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.31–3.45 (m, 3H), 3.51 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.99 (br.d., $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.10–4.14 (m, 1H), 4.72–4.77 (m, 1H); MS m/z 349 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0139] 参考例 16

(2S, 5R)–N–(アゼチジン–3–イルメトキシ)–7–オキソ–6–(スルホオキシ)–1, 6–ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン–2–カルボキサミド (VI–12)

工程 1

tert–ブチル 3–{ [({ [(2S, 5R)–6–ベンジルオキシ–7–オキソ–1, 6–ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト–2–イル] カルボニル} アミノ) オキシ] メチル} アゼチジン–1–カルボキシレート (IV–12)

参考例 7 と同様の手法にて、(2S, 5R)–6–(ベンジルオキシ)–7–オキソ–1, 6–ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン–2–カルボン酸 (553 mg、2.00 mmol) と、*tert*–ブチル 3–((アミノオキシ) メチル) アゼチジン–1–カルボキシレート (564 mg) より、標題化合物 699.7 mg を得た (収率 76%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 1.54–1.70 (m, 1H), 1.87–2.06 (m, 2H), 2.27–2.35 (m, 1H), 2.75 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.80–2.90 (m, 1H), 3.01 (br.d., $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.32 (br.s., 1H), 3.68–3.76 (m, 2H), 3.94 (br.d., $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.00–4.15 (m, 4H), 4.90 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 7.35–7.44 (m, 5H), 9.08 (br s, 1H); MS m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0140] 工程 2

tert–ブチル 3–{ [({ [(2S, 5R)–6–ヒドロキシ–7–オキソ–1, 6–ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト–2–イル] カルボニル} アミノ) オキシ] メチル} アゼチジン–1–カルボキシレート (V

－ 1 2)

参考例 3 と同様の手法にて、上記工程 1 の化合物 (6 4 2 m g 、 1 . 3 9 m m o l) より、標題化合物を得た (定量的) 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.43 (s, 9H), 1.74–1.85 (m, 1H), 1.86–1.97 (m, 1H), 2.04–2.13 (m, 1H), 2.16–2.24 (m, 1H), 2.84–2.94 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.13 (br. d., $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.68–3.82 (m, 3H), 3.83 (br. d., $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.97–4.06 (m, 4H); MS m/z 371 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0141] 工程 3

(2 S, 5 R) - N - (アゼチジン - 3 - イルメトキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミド (V I - 1 2)

参考例 3 と同様の手法にて、上記工程 2 の化合物全量より、テトラブチルアンモニウム *tert*-ブチル 3 - { [({ [(2 S, 5 R) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2 - イル] カルボニル } アミノ) オキシ] メチル } アゼチジン - 1 - カルボキシレートを得た (定量的) 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 12H), 1.37–1.51 (m, 8H), 1.46 (s, 9H), 1.54–1.75 (m, 9H), 1.82–1.97 (m, 1H), 2.13–2.25 (m, 1H), 2.29–2.40 (m, 1H), 2.77–2.95 (m, 2H), 3.24–3.40 (m, 9H), 3.64–4.16 (m, 7H), 4.36 (br. s., 1H), 9.16 (br. s., 1H); MS m/z 449 [$\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}$] $^-$.

上記テトラブチルアンモニウム塩全量をトリフルオロ酢酸により脱保護し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物 1 6 4 . 7 m g を得た (3 工程収率 3 4 %) 。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.65–1.89 (m, 2H), 1.92–2.06 (m, 2H), 3.06 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.10–3.22 (m, 2H), 3.90–4.00 (m, 5H), 4.07–4.14 (m, 3H); MS m/z 351 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0142] 参考例 1 7

(2S, 5R) - N - ベンジル - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキサミド (10)

工程 1

tert - ブチル (2S, 5R) - 2 - (ベンジルカルバモイル) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8)

(2S, 5R) - N - ベンジル - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン - 2 - カルボキサミド (808 mg, 2.38 mmol) をメタノール (8 mL) に溶解し、氷冷にてトリエチルアミン (288 mg) と *tert* - ブチルジカーボネート (571 mg) を加え、室温で40分撹拌した。反応液を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) に付し、標題化合物 1.04 g を得た (収率99%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (s, 9H), 1.50-1.72 (m, 2H), 1.75-1.98 (m, 2H), 2.94 (br. d., J = 14.0 Hz, 1H), 3.16 (br. s., 1H), 4.09-4.26 (m, 1H), 4.16-4.55 (m, 3H), 4.65-4.78 (m, 3H), 5.41 (br. s., 1H), 7.20-7.41 (m, 10H); MS m/z 440 [M+H]⁺.

[0143] 工程 2

tert - ブチル (2S, 5R) - 2 - (ベンジルカルバモイル) - 5 - ((ベンジルオキシ) ((トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、または *tert* - ブチル (2S, 5R) - 2 - (ベンジルカルバモイル) - 5 - ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル (2S, 5R) - 2 - (ベンジルカルバモイル) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (559 mg, 1.27 mmol) を脱水ジクロロメタン (8 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (329 mg) を加えて氷冷した。上記混合物に氷冷下トリホスゲン (226 mg) を加え0.5時間撹拌し、TLCにて標題

化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0144] 工程 3

トリクロロメチル ((3R, 6S) - 6 - (ベンジルカルバモイル) ピペリジン-3-イル) (ベンジルオキシ) カルバメート、または ((3R, 6S) - 6 - (ベンジルカルバモイル) ピペリジン-3-イル) (ベンジルオキシ) カルバミン酸クロリド

次いでメタンスルホン酸 (0.83 mL) を加えて5分間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0145] 工程 4

((2S, 5R) - N-ベンジル-6 - (ベンジルオキシ) - 7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-カルボキサミド

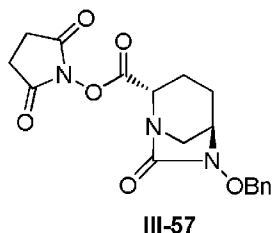
上記工程2の混合物を氷冷1M 炭酸水素カリウム水溶液 (1.4 g / 11.5 mL) に滴下し0.5時間攪拌、酢酸エチル (65 mL) を加えて分層、有機層を1M 塩酸 (20 mL)、飽和重曹水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣中の固体をヘキサン/酢酸エチル = 1 / 1 で洗浄し、標題化合物 331 mg を得た (収率 71%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.54-1.67 (m, 1H), 1.88-2.08 (m, 2H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.67 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.97 (br.d., J = 11.4 Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.38-4.55 (m, 2H), 4.90 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.95 (br.s., 1H), 7.20-7.47 (m, 10H); MS m/z 366 [M+H]⁺.

[0146] 参考例 18

2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル ((2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-カルボキシレート (111-57)

[化36]



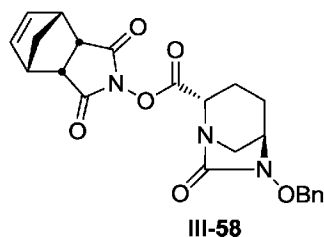
[0147] (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボン酸 (201 mg、0. 758 mmol) を脱水ジクロロメタン (3. 6 mL) に溶解し、N - メチルモルホリン (162 mg) を加えて、0℃に冷却した。混合物にクロロ蟻酸イソブチル (198. 8 mg) を加え、10分間攪拌した後、1 - ヒドロキシピロリジン - 2, 5 - ジオン (167 mg) を加えてさらに0. 5時間攪拌した。反応混合物を水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 2) に付し、無色固体の標題化合物を161 mg 得た (収率57%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.70-1.77 (m, 1H), 2.04-2.27 (m, 3H), 2.80-2.90 (m, 4H), 3.09-3.19 (m, 2H), 3.35 (br.s., 1H), 4.48 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 5H); MS m/z 374 [M+H]⁺.

[0148] 参考例 19

(1R, 2S, 6R, 7S) - 3, 5 - ジオキソ - 4 - アザトリシクロ [5. 2. 1. 0^{2, 6}] デカー - 8 - エン - 4 - イル (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキシレート (111-58)

[化37]



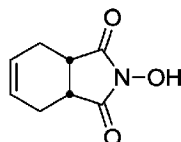
[0149] (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボン酸 (529 mg, 1.918 mmol) を脱水テトラヒドロフラン (5.5 mL) に溶解し、 -20°C に冷却した。混合物に N - メチルモルホリン (445 mg) クロロ蟻酸イソブチル (300 mg) を加え、15 分間攪拌した後、(1R, 2S, 6R, 7S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - アザトリシクロ [5. 2. 1. 0^{2,6}] デカ - 8 - エン - 3, 5 - ジオン (394 mg) を加えて 0.5 時間、さらに室温で 0.5 時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム (50 mL) で希釈し、1M 塩酸 (20 mL)、飽和重曹水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム (4 mL) に溶解し、ヘキサン (4 mL) を加えて 5 分間攪拌、さらにヘキサン (4 mL) を加えて 1.5 時間攪拌熟成した。析出した固体をろ取、クロロホルム/ヘキサン (2/3) の混液で洗浄、減圧乾燥し、無色結晶性粉末の標題化合物 678 mg を得た (収率 81%)。

HPLC: COSMOSIL 5C18 MS-II 4.6X150mm, 35°C , 0.02M TFA/CH₃CN=50/50, 1.0 mL/min, UV210nm, RT 7.1min; 鏡像異性体過剰率 99.9% ee 以上: CHIRALPAK AD-H, 4.6x150mm, 40°C , Hexane/EtOH=1/1, UV210nm, 1mL/min, RT 37.3min (cf. enantiomer 16.5min); Mp 196°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +12.686^{\circ}$ (c 0.885, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.78 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.01-2.26 (m, 3H), 3.04-3.17 (m, 2H), 3.32 (m, 3H), 3.45 (br. s., 2H), 4.41 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.19 (br. s., 2H), 7.33-7.46 (m, 5H); MS m/z 438 [M+H]⁺.

[0150] 参考例 20

(3aR, 7aS) - 2-ヒドロキシ-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン

[化38]



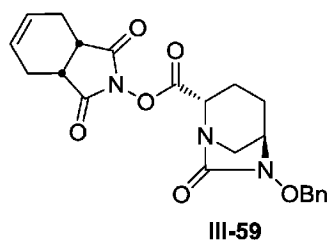
[0151] 硫酸ヒドロキシルアミン (24.975 g、0.152 mol) を水 (100 mL) に溶解し、(3aR, 7aS) - 3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロイソベンゾフラン-1, 3-ジオン (45.228 g) を加えた。混合物に 25% 水酸化ナトリウム水溶液 (50 g) を 15 分かけて少しずつ加え、90℃で 2 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、析出した結晶を吸引ろ取、30 分脱液した。湿結晶を 50℃で 2 日間真空乾燥して標題化合物 42.87 g を得た (収率 87%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.20-2.31 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 2H), 3.08-3.14 (m, 2H), 5.91 (dt, J = 0.9, 2.7 Hz, 2H); MS m/z 166 [M-H]⁻.

[0152] 参考例 21

(3aR, 7aS) - 1, 3-ジオキソ-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル (2S, 5R) - 6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート (III-59)

[化39]



[0153] (2S, 5R) - 6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボン酸 (1.831 g、5 mm

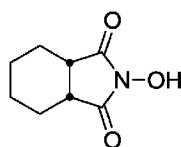
o l) を脱水テトラヒドロフラン (15 mL) に溶解し、 -20°C に冷却した。混合物にクロロ蟻酸イソブチル (751 mg)、トリエチルアミン (1.111 g) を加え、15 分間攪拌した後、(3aR, 7aS) - 2-ヒドロキシ-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (参考例 20、919 mg) を加えて 0.5 時間、さらに室温で 0.5 時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム (150 mL) で希釈し、1 M 塩酸 (60 mL)、飽和重曹水 (60 mL)、飽和食塩水 (60 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム (4 mL) に溶解し、ヘキサン (4 mL) を加えて 30 分間攪拌、さらにヘキサン (2 mL) を加えて 30 分間攪拌熟成した。析出した固体をろ取、クロロホルム/ヘキサン (2/3) の混液で洗浄、減圧乾燥し、無色結晶性粉末の標題化合物 1.419 g を得た (収率 67%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.67-1.77 (m, 1H), 2.08 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 2.14-2.26 (m, 2H), 2.30 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 2.55-2.66 (m, 2H), 3.10-3.24 (m, 4H), 3.34 (bs, 1H), 4.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.97 (bs, 2H), 7.34-7.45 (m, 5H); MS m/z 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0154] 参考例 22

(3aR, 7aS) - 2-ヒドロキシヘキサヒドロ-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン

[化40]



[0155] 硫酸ヒドロキシルアミン (24.975 g、0.152 mol) を水 (75 mL) に溶解し、(3aR, 7aS) -ヘキサヒドロイソベンゾフラン-1, 3-ジオン (48.000 g) を加えた。混合物に 25% 水酸化ナトリ

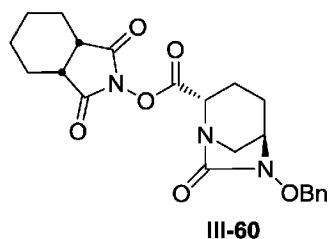
ウム水溶液（50 g）を15分かけて少しずつ加え、90℃で1時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、クロロホルム50 mLで2回抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解、不溶物をろ過して溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加えて解し、溶媒を減圧濃縮、さらに2日間真空乾燥して無色固体の標題化合物49.35 gを得た（収率94%）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (dt, $J = 3.0, 5.9$ Hz, 4H), 1.71–1.90 (m, 4H), 2.84–2.92 (m, 2H), 6.01 (br s, 1H); MS m/z 168 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0156] 参考例23

(3aR, 7aS)–1,3–ジオキソヘキサヒドロ–1H–イソインドール–2(3H)–イル (2S, 5R)–6–(ベンジルオキシ)–7–オキソ–1,6–ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン–2–カルボキシレート (111–60)

[化41]



[0157] (2S, 5R)–6–(ベンジルオキシ)–7–オキソ–1,6–ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン–2–カルボン酸(1.831 g、5 mmol)を脱水テトラヒドロフラン(15 mL)に溶解し、−20℃に冷却した。混合物にクロロ蟻酸イソブチル(751 mg)、トリエチルアミン(1.111 g)を加え、15分間撹拌した後、(3aR, 7aS)–2–ヒドロキシヘキサヒドロ–1H–イソインドール–1,3(2H)–ジオン(参考例22、919 mg)を加えて0.5時間、さらに室温で0.5時間撹拌した。反応混合物をクロロホルム(150 mL)で希釈し、1M 塩酸(60 mL)、飽和重曹水(60 mL)、飽和食塩水(60 mL)で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカ

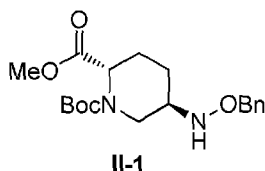
ゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／酢酸エチル＝6／1）に付し、無色固体の標題化合物 1.294 g を得た（収率 61％）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (bs, 4H), 1.62 (bs, 1H), 1.68–1.84 (m, 1H), 1.91 (bs, 4H), 2.04–2.27 (m, 2H), 3.02 (bs, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.35 (bs, 1H), 4.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.34–7.45 (m, 5H); MS m/z 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0158] 実施例 1

1-tert-ブチル 2-メチル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート

[化42]



[0159] メチル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、二塩酸塩（参考例 1、6.64 g、19.7 mmol）とメタノール（66.4 mL）の混合物を氷冷し、トリエチルアミン（5.57 mL）を加え溶解させた。混合物にジ-tert-ブチルジカーボネート（4.80 g）を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）に付し、標題化合物 7.68 g を得た（定量的）。

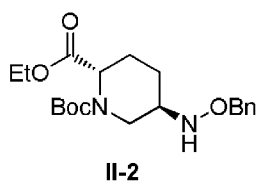
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.48–1.73 (m, 2H), 1.89–2.01 (m, 2H), 3.00–3.24 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.14–4.23 (m, 1H), 4.65–4.79 (m, 2H), 4.90 (br.s., 0.5H), 5.46 (br.s., 1H), 7.27–7.38 (m, 5H); MS m/z 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0160] 実施例 2

1-tert-ブチル 2-エチル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート

キシ) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

[化43]



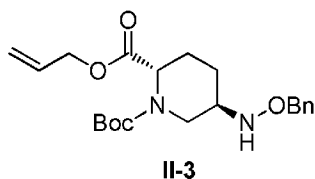
[0161] (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸 (参考例4、383mg、1.09mmol) を脱水アセトニトリル (7.0mL) に溶解し、ヨウ化エチル (1.7g) とジイソプロピルエチルアミン (212mg) を加え、室温で一夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) に付し、標題化合物 339mg を得た (収率 82%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (m, 3H), 1.46 (m, 9H), 1.49-1.75 (m, 2H), 1.84-2.03 (m, 2H), 2.97-3.30 (m, 3H), 4.11-4.27 (m, 2H), 4.61-4.82 (m, 2H), 4.86 (br.s., 0.5H), 5.47 (br.s., 1H), 7.24-7.40 (m, 5H); MS m/z 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0162] 実施例3

2-アリル 1-tert-ブチル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

[化44]



(2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸 (参考例4、1.2g、

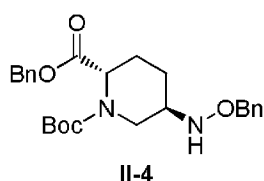
3. 42 mmol) を脱水アセトニトリル (18 mL) に溶解し、臭化アリル (496.5 mg) を加え氷冷した。混合物にジイソプロピルエチルアミン (0.586 g) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、8%クエン酸 (100 mL)、飽和重曹水、(100 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) に付し、標題化合物 1.14 g を得た (収率85%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (s, 9H), 1.55-1.76 (m, 2H), 1.90-2.03 (m, 2H), 3.04-3.28 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.61-4.69 (br.s., 2H), 4.74 (m, 2H), 5.26 (d, J= 10.5 Hz, 1H), 5.35 (dd, J= 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.49 (br.s., 1H), 5.92 (m, 1H), 7.29-7.41 (m, 5H); MS m/z 391 [M+H]⁺.

[0163] 実施例4

2-ベンジル 1-tert-ブチル (2S, 5R)-5-((ベンジロキシ) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

[化45]



[0164] (2S, 5R)-5-((ベンジロキシ) アミノ) -1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-カルボン酸 (参考例4、578 mg、1.65 mmol) を脱水アセトニトリル (8 mL) に溶解し、臭化ベンジル (423 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (256 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=8/1) に付し、標題化合物 572 mg を得た (収率79%)。

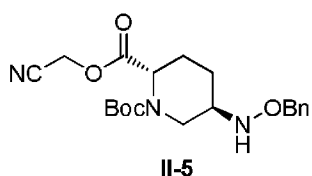
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.37-1.55(m, 10H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.91-

2.03 (m, 2H), 3.04–3.26 (m, 2H), 4.17–4.25(br.s., 1H), 4.68–4.80(m, 2H), 4.97(br.s., 1H), 5.14–5.26 (m, 2H), 5.48(br.s., 1H), 7.28–7.40(m, 10H); MS m/z 441 $[M+H]^+$.

[0165] 実施例 5

1-tert-ブチル 2-シアノメチル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

[化46]



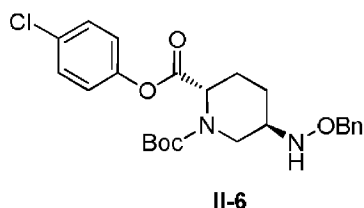
[0166] (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸(参考例4、350mg、1mmol)を脱水アセトニトリル(7.0mL)に溶解し、塩化アセトニトリル(755mg)とジイソプロピルエチルアミン(193mg)を加え、室温で一夜撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)に付し、標題化合物384mgを得た(収率99%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.50–1.75 (m, 2H), 1.87–2.06 (m, 2H), 3.08–3.28 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.63–4.85 (m, 4H), 4.95 (br.s., 0.5H), 5.43 (br.s., 1H), 7.26–7.38 (m, 5H); MS m/z 390 $[M+H]^+$.

[0167] 実施例 6

1-tert-ブチル 2-(4-クロロフェニル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

[化47]



[0168] (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン - 2 - カルボン酸 (参考例4、700mg、2.0mmol) を脱水ジクロロメタン (7mL) に溶解し、4-クロロフェノール (308mg) を加え氷冷した。混合物に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (459mg)、4-ジメチルアミノピリジン (122mg) を順次加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈し、氷冷10%クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) に付し、標題化合物727mgを得た (収率79%)

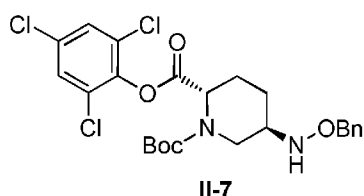
。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (s, 9H), 1.53-1.82 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 3.12-3.32 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.68-4.81 (m, 2H), 5.09 (br.s., 0.5H), 5.49 (br.s., 1H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.28-7.41 (m, 7H); MS m/z 461 [M+H]⁺.

[0169] 実施例7

1-tert-ブチル 2-(2,4,6-トリクロロフェニル) (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン - 1,2-ジカルボキシレート

[化48]



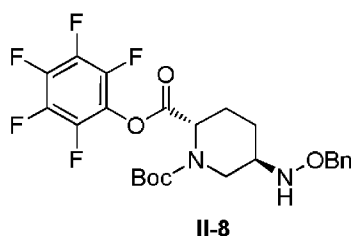
[0170] (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-カルボン酸 (参考例4、700mg、2.0mmol) を脱水ジクロロメタン (7mL) に溶解し、2, 4, 6-トリクロロフェノール (473mg) を加え氷冷した。混合物に1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (459mg)、4-ジメチルアミノピリジン (122mg) を順次加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈し、氷冷10%クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) に付し、標題化合物926mgを得た (収率88%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (br. s., 9H), 1.65-1.91 (m, 2H), 2.08-2.28 (m, 2H), 3.13-3.37 (m, 2H), 4.17-4.41 (m, 1H), 4.65-4.82 (m, 2H), 5.14 (br. s., 1H), 5.31 (br. s., 0.5H), 5.50 (br. s., 0.5H), 7.22-7.45 (m, 7H); MS m/z 529 [M+H]⁺.

[0171] 実施例8

1-tert-ブチル 2- (2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル) (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

[化49]



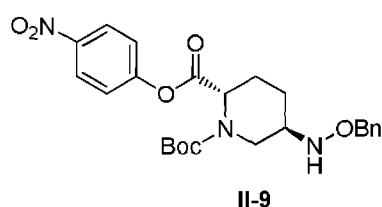
[0172] (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-カルボン酸 (参考例4、435mg、1.24mmol) を脱水ジクロロメタン (8mL) に溶解し、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノール (274mg) を加え氷冷した。混

合物に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (285 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (76 mg) を順次加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈し、氷冷 10%クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=8/1) に付し、標題化合物 461 mg を得た (収率 71%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (br. s., 9H), 1.57-1.72 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 1H), 2.01-2.26 (m, 2H), 3.06-3.39 (m, 2H), 4.17-4.34 (m, 1H), 4.66-4.82 (m, 2H), 5.06 (br. s., 1H), 5.27 (br. s., 0.5H), 7.25-7.39 (m, 5H); MS m/z 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0173] 実施例 9

1-tert-ブチル 2-(4-ニトロフェニル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート [化50]



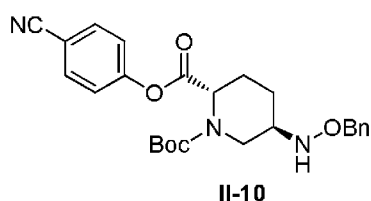
[0174] (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸 (参考例 4、1.40 g、4.0 mmol) を脱水ジクロロメタン (15 mL) に溶解し、4-ニトロフェノール (667 mg) を加え氷冷した。混合物に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (920 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (244 mg) を順次加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈し、氷冷 10%クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン

／酢酸エチル＝2／1）に付し、標題化合物 1.52 g を得た（収率 80 %）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (s, 9H), 1.58–1.82 (m, 2H), 2.04–2.21 (m, 2H), 3.20–3.35 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.67–4.82 (m, 2H), 5.07 (br. s., 1H), 6.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.29–7.39 (m, 5H), 8.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H); MS m/z 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0175] 実施例 10

1-tert-ブチル 2-(4-シアノフェニル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート [化51]



[0176] (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸（参考例4、565 mg、1.61 mmol）を脱水ジクロロメタン（6 mL）に溶解し、4-シアノフェノール（230 mg）を加え氷冷した。混合物に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（370 mg）、4-ジメチルアミノピリジン（98 mg）を順次加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈し、氷冷10%クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）に付し、標題化合物 464 mg を得た（収率 64 %）。

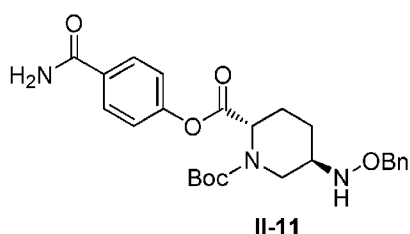
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (br s, 9H), 1.58–1.86 (m, 2H), 2.00–2.22 (m, 2H), 3.11–3.35 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.12–4.33 (m, 1H), 4.67–4.83 (m, 2H), 5.11 (br. s., 1H), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.26–7.41 (

m, 5H), 8.07 (br.d., $J = 8.1\text{Hz}$, 2H); MS m/z 452 $[M+H]^+$.

[0177] 実施例 1 1

1-tert-ブチル 2-(4-カルバモイルフェニル) (2S, 5R) -5-((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

[化52]



[0178] (2S, 5R) -5-((ベンジルオキシ) アミノ) -1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-カルボン酸 (参考例4、1.54g、4.40mmol) を脱水ジクロロメタン (20mL) に溶解し、氷冷した。4-ヒドロキシベンズアミド (742mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1.01g)、4-ジメチルアミノピリジン (273mg) を順次加え、室温で45分間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、氷冷10%クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1-0/10) に付し、標題化合物 1.45g を得た (収率70%)。

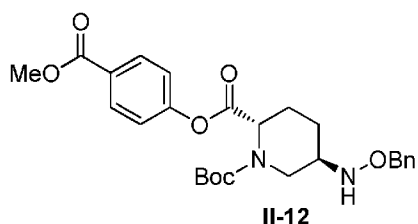
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (s, 9H), 1.60-1.83 (m, 2H), 2.05-2.20 (m, 2H), 3.10-3.35 (m, 1H), 4.10-4.35 (m, 1H), 4.72 (d, $J = 11.6\text{ Hz}$, 1H), 4.77 (d, $J = 11.6\text{ Hz}$, 1H), 4.93 (br.s., 0.5H), 5.10 (br.s., 0.5H), 5.50 (br.s., 1H), 5.55-6.25 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.29-7.39 (m, 5H), 7.85 (m, 2H); MS m/z 470 $[M+H]^+$.

[0179] 実施例 1 2

1-tert-ブチル 2-(4-メトキシカルボニルフェニル) (2S

, 5 R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート

[化53]



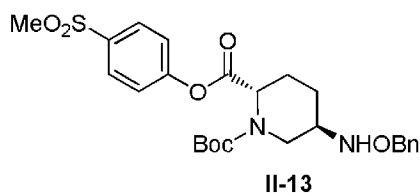
[0180] (2 S, 5 R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン - 2 - カルボン酸 (参考例 4、720 mg、2.05 mmol) を脱水ジクロロメタン (8 mL) に溶解し、4-メトキシカルボニルフェノール (375 mg) を加え氷冷した。混合物に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (473 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (125 mg) を順次加え、室温で overnight 攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈し、氷冷 10% クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) に付し、標題化合物 834 mg を得た (収率 84%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (br. s., 9H), 1.58-1.86 (m, 2H), 2.00-2.22 (m, 2H), 3.11-3.35 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.12-4.33 (m, 1H), 4.67-4.83 (m, 2H), 5.11 (br. s., 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.26-7.41 (m, 5H), 8.07 (br. d., J = 8.1 Hz, 2H); MS m/z 485 [M+H]⁺.

[0181] 実施例 13

1-tert-ブチル 2-(4-メチルスルホニルフェニル) (2 S, 5 R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート

[化54]



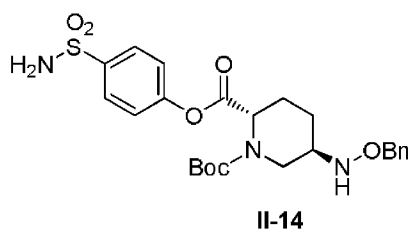
[0182] (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-カルボン酸 (参考例4、898mg、2.56mmol) を脱水ジクロロメタン (16mL) に溶解し、4-メチルスルホニルフェノール (530mg) を加え氷冷した。混合物に1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (590mg)、4-ジメチルアミノピリジン (157mg) を順次加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈し、氷冷10%クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) に付し、標題化合物839mgを得た (収率65%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (br.s., 9H), 1.60-1.84 (m, 2H), 2.02-2.24 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.18-3.38 (m, 2H), 4.07-4.24 (m, 1H), 4.66-4.84 (m, 2H), 5.08 (br.s., 1H), 7.25-7.42 (m, 7H), 7.99 (m, 2H); MS m/z 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0183] 実施例14

1-tert-ブチル 2- (4-スルファモイルフェニル) (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

[化55]

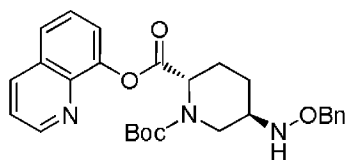


[0184] (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-カルボン酸 (参考例4、746mg、2.13mmol) を脱水ジクロロメタン (8mL) に溶解し、4-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド (442mg) を加え氷冷した。混合物に1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (490mg)、4-ジメチルアミノピリジン (130mg) を順次加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈し、氷冷10%クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) に付し、標題化合物375mgを得た (収率35%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (s, 9H), 1.54-1.84 (m, 2H), 1.97-2.22 (m, 2H), 3.08-3.36 (m, 2H), 4.11-4.23 (m, 1H), 4.66-4.81 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 5.47 (br. s., 1H), 7.19-7.45 (m, 7H), 7.95 (br. d., J = 8.1 Hz, 2H); MS m/z 506 [M+H]⁺.

[0185] 実施例15

1-tert-ブチル 2- (キノリン-8-イル) (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート [化56]



II-15

[0186] (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-カルボン酸 (参考例4、700mg、2.0mmol) を脱水ジクロロメタン (7mL) に溶解し、8-キノリノール (348mg) を加え氷冷した。混合物に1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (459mg)、4-ジメチ

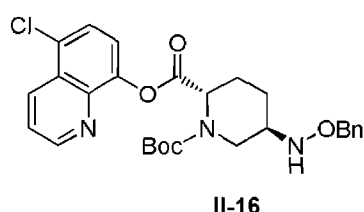
ルアミノピリジン（122 mg）を順次加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈し、氷冷10%クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=3/1）に付し、標題化合物655 mgを得た（収率69%）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.36–1.57 (m, 9H), 1.79–1.93 (m, 1H), 2.04–2.48 (m, 3H), 3.25–3.66 (m, 2H), 4.17–4.35 (m, 1H), 4.71–4.85 (m, 2H), 5.20 (br. s., 0.5H), 5.35 (br. s., 0.5H), 5.58 (br. s., 1H), 7.26–7.57 (m, 8H), 7.72 (br. d., $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.34 (m, 1H); MS m/z 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0187] 実施例 16

1-tert-ブチル 2-(5-クロロキノリン-8-イル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート

[化57]



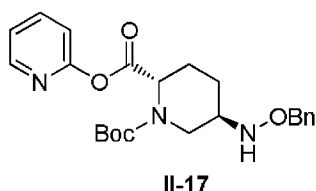
[0188] (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸（参考例4、824 mg、2.35 mmol）を脱水ジクロロメタン（7 mL）に溶解し、5-クロロキノリン-8-オール（507 mg）を加え氷冷した。混合物に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（541 mg）、4-ジメチルアミノピリジン（144 mg）を順次加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈し、氷冷10%クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥

、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）に付し、標題化合物 ８４１ｍｇ を得た（収率 ７０％）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.39–1.61 (m, 9H), 1.80–1.92 (m, 1H), 2.01–2.43 (m, 3H), 3.24–3.64 (m, 2H), 4.16–4.35 (m, 1H), 4.69–4.84 (m, 2H), 5.18 (br. s., 0.5H), 5.34 (br. s., 0.5H), 5.57 (br. s., 1H), 7.24–7.45 (m, 6H), 7.52 (br. s., 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.54 (br. d., J = 7.6 Hz, 1H), 8.87 (br. d., J = 3.7 Hz, 1H); MS m/z 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0189] 実施例 17

1-tert-ブチル 2-(ピリジン-2-イル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート [化58]



[0190] (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸（参考例 4、813mg、2.32mmol）を脱水ジクロロメタン（16mL）に溶解し、氷冷した。1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（494mg）、2-ヒドロキシピリジン（239mg）、4-ジメチルアミノピリジン（142mg）を順次加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、氷冷 10%クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝４／１－１／１）に付し、標題化合物 586mg を得た（収率 59％）。

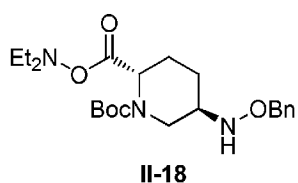
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (s, 9H), 1.70–1.85 (m, 2H), 2.08–2.21 (m, 2H), 3.16–3.38 (m, 2H), 4.09–4.34 (m, 1H), 4.72 (d, J = 11.6 Hz,

1H), 4.77 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.98 (br.s., 0.5H), 5.16 (br.s., 0.5H), 5.50 (br.s., 1H), 7.20–7.40 (m, 7H), 7.80 (m, 1H), 8.41 (m, 1H); MS m/z 428 $[M+H]^+$.

[0191] 実施例 18

tert-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-2-(((ジエチルアミノ)オキシ)カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

[化59]



[0192] (2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸 (参考例4、848mg、2.42mmol) を脱水ジクロロメタン (8mL) に溶解し、85% *N*-ヒドロキシジエチルアミン水溶液 (0.84mL) を加え氷冷した。混合物に1-エチル-3-((3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド)塩酸塩 (557mg)、4-ジメチルアミノピリジン (148mg) を順次加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈し、氷冷10%クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) に付し、標題化合物350mgを得た (収率33%)。

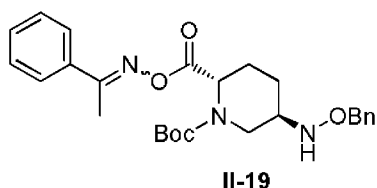
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (m, 3H), 1.46 (m, 9H), 1.49–1.75 (m, 2H), 1.84–2.03 (m, 2H), 2.97–3.30 (m, 3H), 4.11–4.27 (m, 2H), 4.61–4.82 (m, 2H), 4.86 (br.s., 0.5H), 5.47 (br.s., 1H), 7.24–7.40 (m, 5H); MS m/z 422 $[M+H]^+$.

[0193] 実施例 19

tert-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-

2 - (((1 - フェニルエチリデン) アミノ) オキシ) カルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

[化60]



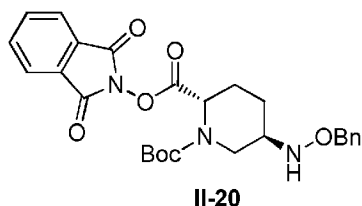
[0194] (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン - 2 - カルボン酸 (参考例4、2.54g、7.26mmol) を脱水ジクロロメタン (25mL) に溶解し、1-エチル - 3 - (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1.67g) とジイソプロピルエチルアミン (1.22g) を順次加えた。混合物にアセトフェノンオキシム (1.47g) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) に付し、標題化合物 1.434g を得た (収率 42%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.42-1.53 (s, 9H), 1.61-1.81 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 3.11-3.38 (m, 2H), 4.19-4.37 (m, 1H), 4.64-4.83 (m, 2H), 5.51 (br. s., 1H), 7.25-7.51 (m, 10H); MS m/z 468 [M+H]⁺.

[0195] 実施例 20

1 - tert-ブチル 2 - (1, 3-ジオキソ - 1, 3-ジヒドロ - 2H-イソインドール - 2-イル) (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン - 1, 2-ジカルボキシレート

[化61]



[0196] (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 1 - (tert-

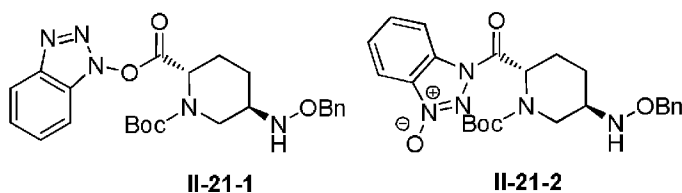
ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-カルボン酸 (参考例4、1.40g、4.0mmol) を脱水ジクロロメタン (15mL) に溶解し、2-ヒドロキシー-1*H*-イソインドール-1,3(2*H*)-ジオン (782mg) を加え氷冷した。混合物に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (920mg)、4-ジメチルアミノピリジン (244mg) を順次加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈し、氷冷10%クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) に付し、標題化合物1.71gを得た (収率86%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.39-1.57 (m, 9H), 1.72-1.88 (m, 2H), 2.09-2.25 (m, 2H), 3.13-3.26 (m, 1H), 3.34 (br. s., 1H), 4.18-4.30 (m, 1H), 4.69-4.80 (m, 2H), 5.11 (br. s., 0.5H), 5.41 (br. s., 0.5H), 5.49 (br. s., 1H), 7.24-7.40 (m, 5H), 7.76-7.83 (m, 2H), 7.85-7.93 (m, 2H); MS m/z 496 [M+H]⁺.

[0197] 実施例21

2-(1*H*-ベンゾトリアゾール-1-イル) 1-tert-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート、またはtert-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ) アミノ)-2-[(3-オキシド-1*H*-ベンゾトリアゾール-1-イル) カルボニル] ピペリジン-1-カルボキシレート

[化62]



[0198] (2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ) アミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-カルボン酸 (参考例4、401mg

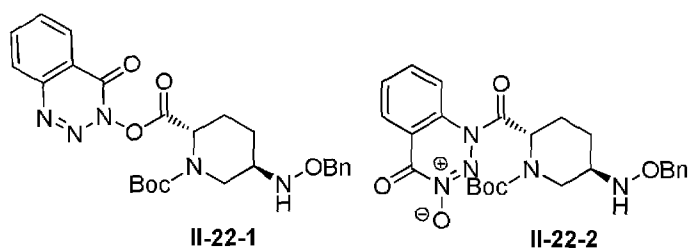
、 1. 14 mmol) を脱水ジクロロメタン (4 mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (210 mg) を加え氷冷した。混合物に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (263 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈し、氷冷10%クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) に付し、標題化合物を混合物として333 mgを得た (収率62%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.35-1.64 (m, 9H), 1.69-1.92 (m, 2H), 2.08-2.38 (m, 2H), 3.18-3.48 (m, 2H), 4.05-4.16 (m, 1H), 4.67-4.83 (m, 2H), 5.25 (dd, $J = 5.7$ & 3.9 Hz, 1H), 7.25-7.47 (m, 7H), 7.55 (m, 1H), 8.08 (m, 1H); MS m/z 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0199] 実施例 22

1-tert-ブチル 2-(4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン-3(4H)-イル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート、またはtert-ブチル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ) アミノ)-2-[(3-オキシド-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン-1(4H)-イル) カルボニル] ピペリジン-1-カルボキシレート

[化63]



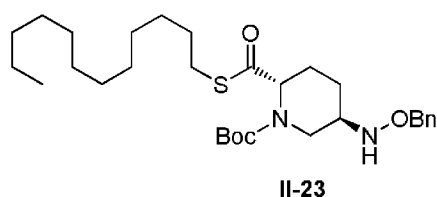
[0200] (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ) アミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-カルボン酸 (参考例4、402 mg、1.15 mmol) を脱水ジクロロメタン (8 mL) に溶解し、3-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン-4(3H)-オン (224 mg)

を加え氷冷した。混合物に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (264 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (70 mg) を順次加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈し、氷冷 10%クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) に付し、標題化合物を混合物として 482 mg を得た (収率 85%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.37-1.60 (m, 9H), 1.75-1.94 (m, 2H), 2.11-2.33 (m, 2H), 3.20-3.43 (m, 2H), 4.20-4.34 (m, 1H), 4.66-4.82 (m, 2H), 5.19 (br. s., 1H), 5.48 (br. s., 1H), 7.25-7.44 (m, 5H), 7.85 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H); MS m/z 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0201] 実施例 23

tert-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-2-((ドデシルチオ)カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート
[化64]



[0202] (2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸 (参考例 4、1.2 g、3.42 mmol) を Ar 雰囲気下にて脱水ジクロロメタン (12 mL) に溶解し、 -78°C にてクロロギ酸イソブチル (490 mg) を滴下した後に、同温度にてジイソプロピルエチルアミン (464 mg) を加えた。30分攪拌した後に 1-ドデカンチオール (830 mg) を 1 分間かけてゆっくりと滴下した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、8%クエン酸 (100 mL)、飽和重曹水 (100 mL)、飽和

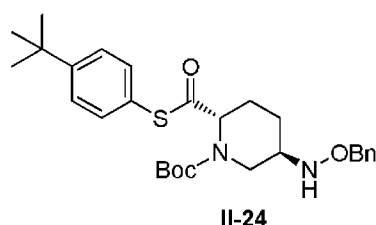
食塩水（100 mL）で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）に付し、油状の標題化合物104 mgを得た（収率6％）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82–0.97(m, 5 H), 1.14–1.40(m, 12H), 1.41–1.67 (m, 17H), 1.79–2.15 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.88(m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.61–4.81(m, 2H), 5.41(br. s., 1H), 7.28–7.41 (m, 5 H), MS m/z 535 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0203] 実施例 24

tert-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-2-(((4-((*tert*-ブチル)フェニル)チオ)カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

[化65]



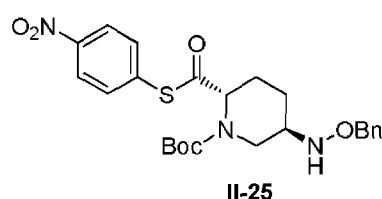
[0204] (2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸（参考例4、1.2 g、3.42 mmol）を脱水ジクロロメタン（18 mL）に溶解し、1-エチル-3-((3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（690 mg）を加えた。混合物に4-*tert*-ブチルベンゼンチオール（0.522 g）加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、8%クエン酸（100 mL）、飽和重曹水、（100 mL）、飽和食塩水（100 mL）で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）に付し、標題化合物108.8 mgを得た（収率6％）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27–1.36 (m, 18H), 1.67–1.77 (m, 2H), 1.87–2.18 (m, 2H), 3.11–3.32 (m, 2H), 4.26–4.46 (m, 1H), 4.67–4.83 (m, 2H), 5.45 (br. s., 1H), 7.25–7.51 (m, 9H); MS m/z 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0205] 実施例 25

tert-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-2-(((4-ニトロフェニル)チオ)カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

[化66]



[0206] (2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸(参考例4、1.2g、3.42mmol)を脱水ジクロロメタン(18mL)に溶解し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(983mg)を加えた。混合物に4-ニトロベンゼンチオール(0.707g)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100mL)で希釈し、8%クエン酸(100mL)、飽和重曹水、(100mL)、飽和食塩水(100mL)で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)に付し、標題化合物371mgを得た(収率22%)。

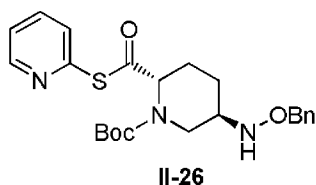
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.55(s, 9H), 1.58 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 3.05–3.34 (m, 2H), 4.27–4.52 (m, 1H), 4.68–4.77 (m, 1H), 4.77–4.85 (m, 1H), 5.43 (br. s., 1H), 7.31–7.42 (m, 5H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H); MS m/z 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0207] 実施例 26

tert-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-

2 - (((ピリジン - 2 - イル) チオ) カルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

[化67]



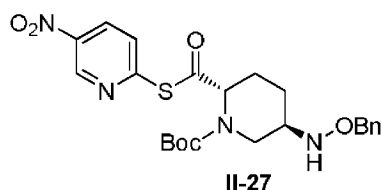
[0208] (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 2 - カルボン酸 (参考例4、1.75g、5.0mmol) を脱水ジクロロメタン (18mL) に溶解し、氷冷下にて2, 2' - ジスルファンジイルジピリジン (1.348g、6.0mmol) とトリフェニルホスフィン (1.622g、6.0mmol) を順に加えた。その後、室温で0.6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 2) に付し、標題化合物2.03gを得た (収率91%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.61-1.71 (m, 2H), 1.91-2.13 (m, 2H), 3.08-3.33 (m, 2H), 4.27-4.45 (m, 1H), 4.68-4.79 (m, 2H), 5.41 (br.s., 1H), 7.26-7.39 (m, 6H), 7.61 (m, 1H), 7.74 (td, J = 7.7&8 Hz, 1H), 8.64 (br.s., 1H); MS m/z 444 [M+H]⁺.

[0209] 実施例27

tert - ブチル (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 2 - (((5 - ニトロピリジン - 2 - イル) チオ) カルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

[化68]



[0210] (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 1 - (tert -

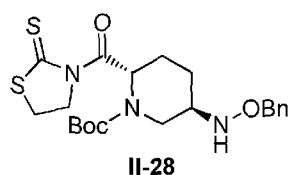
ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-カルボン酸 (参考例4、1.75 g、5.0 mmol) を脱水ジクロロメタン (18 mL) に溶解し、氷冷下にて2, 2'-ジスルファンジイルビス (5-ニトロピリジン) (1.94 g) とトリフェニルホスフィン (1.622 g) を順に加えた。その後、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) に付し、標題化合物2.306 gを得た (収率94%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.65 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 3.07-3.28 (m, 2H), 4.272-4.51 (m, 1H), 4.67-4.80 (m, 2H), 5.17 (br.s., 1H), 7.26-7.41 (m, 5H), 7.93 (m, 1H), 8.50 (dd, J = 8.7&2.7 Hz, 1H), 9.40 (br.s., 1H); MS m/z 489 [M+H]⁺.

[0211] 実施例28

t e r t -ブチル (2S, 5R) -5-((ベンジルオキシ) アミノ) -2-((2-チオキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル) カルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレート

[化69]



[0212] (2S, 5R) -5-((ベンジルオキシ) アミノ) -1-(t e r t -ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-カルボン酸 (参考例4、379 mg、1.08 mmol) を脱水ジクロロメタン (7 mL) に溶解し、1, 3-チアゾリジン-2-チオン (184 mg) を加え氷冷した。混合物に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (295 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (63 mg) を順次加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈し、氷冷10%クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

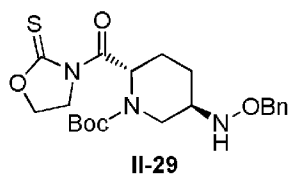
ー（ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）に付し、標題化合物 288 mg を得た（収率 59％）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (br s, 9H), 1.49–1.90 (m, 3H), 2.09–2.21 (m, 1H), 3.13–4.22 (m, 5H), 4.45–4.63 (m, 2H), 4.66–4.78 (m, 2H), 4.74 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.44 (br. s., 1H), 6.19 (br. s., 0.5H), 6.51 (br. s., 0.5H), 7.24–7.39 (m, 5H); MS m/z 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0213] 実施例 29

tert-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-2-((2-チオキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

[化70]



[0214] (2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸（参考例 4、755 mg、2.15 mmol）を脱水ジクロロメタン（8 mL）に溶解し、1,3-オキサゾリジン-2-チオン（267 mg）を加え氷冷した。混合物に 1-エチル-3-((3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（496 mg）、4-ジメチルアミノピリジン（55 mg）を順次加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈し、氷冷 10% クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）に付し、標題化合物 334 mg を得た（収率 36％）。

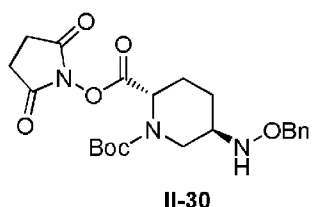
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (br. s., 9H), 1.49–1.90 (m, 3H), 2.09–2.21 (m, 1H), 3.13–4.22 (m, 5H), 4.45–4.63 (m, 2H), 4.66–4.78 (m, 2H), 4.74 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H) 5.44 (br. s., 1H), 6.19 (br. s., 0.5H), 6.51

(br.s., 0.5H), 7.24–7.39 (m, 5H); MS m/z 436 $[M+H]^+$.

[0215] 実施例 30

tert-ブチル 2-((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) (2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート (11-30)

[化71]



[0216] (2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸 (参考例 4、6、75 g、19.26 mmol) を脱水ジクロロメタン (80 mL) に溶解し、1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン (6.65 g) を加え氷冷した。混合物に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (4.62 g)、4-ジメチルアミノピリジン (1.2 g) を順次加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈し、氷冷 10%クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) に付し、標題化合物 5.61 g を得た (収率 71%)。

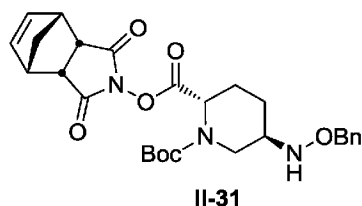
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.42–1.54 (m, 9H), 1.70–1.77 (m, 2H), 2.09–2.21 (m, 2H), 2.84 (br.s., 4H), 3.13–3.26 (m, 1H), 3.29 (br.s., 1H), 4.18–4.27 (m, 1H), 4.67–4.78 (m, 2H), 5.06 (br.s., 0.5H), 5.35 (br.s., 0.5H), 5.46 (br.s., 1H), 7.28–7.39 (m, 5H); MS m/z 448 $[M+H]^+$.

[0217] 実施例 31

1-*tert*-ブチル 2-((1*R*, 2*S*, 6*R*, 7*S*)-3,5-ジオキソ-4-アザトリシクロ [5.2.1.0^{2,6}]デカ-8-エン-4-イル

) (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (11-31)

[化72]



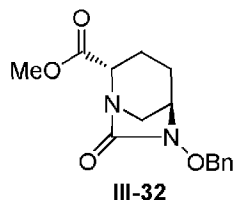
[0218] (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン - 2 - カルボン酸 (参考例4、1.40g、4.0mmol) を脱水ジクロロメタン (15mL) に溶解し、(1R, 2S, 6R, 7S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - アザトリシクロ [5.2.1.0^{2,6}] デカ - 8 - エン - 3, 5 - ジオン (859mg) を加え氷冷した。混合物に1-エチル - 3 - (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (920mg)、4-ジメチルアミノピリジン (244mg) を順次加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈し、氷冷10%クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) に付し、無色結晶性粉末の標題化合物 1.87g を得た (収率92%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H), 1.52 (m, 1H), 1.65-1.83 (m, 3H), 1.93-2.19 (m, 2H), 3.09-3.23 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.32 (br.s., 2H), 3.44 (br.s., 2H), 4.12-4.24 (m, 1H), 4.68 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.99 (br.s., 0.5H), 5.28 (br.s., 0.5H), 5.44 (br.s., 1H), 6.20 (br.s., 2H), 7.24-7.40 (m, 5H); MS m/z 512 [M+H]⁺.

[0219] 実施例32

メチル (2S, 5R) - 6 - ((ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキシレート

[化73]



[0220] 工程 1

1-tert-ブチル 2-メチル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)((トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート、または1-tert-ブチル 2-メチル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

1-tert-ブチル 2-メチル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート(実施例1、364mg、1mmol)を脱水ジクロロメタン(8mL)に溶解し、ジソプロピルエチルアミン(260mg)を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン(169mg)を加え0.5時間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0221] 工程 2

メチル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)((トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、またはメチル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、のメタンスルホン酸塩

上記工程1の混合物に氷冷下メタンスルホン酸(0.65mL)を加えて5分間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0222] 工程 3

メチル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート

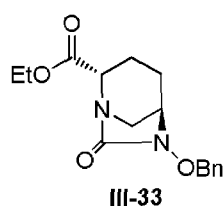
上記工程 2 の混合物を氷冷 1 M 炭酸水素カリウム水溶液 (1.1 g / 9 mL) に滴下し 0.5 時間攪拌した。混合物に酢酸エチル (65 mL) を加えて分層、有機層を 1 M 塩酸 (20 mL)、飽和重曹水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) に付し、無色結晶性粉末の標題化合物 215 mg を得た (3 工程通算収率 74%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (m, 1H), 1.63–1.73 (m, 1H), 1.99–2.15 (m, 2H), 2.90 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.07 (br. d., $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.08–4.17 (m, 1H), 4.90 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.33–7.46 (m, 5H); MS m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0223] 実施例 33

エチル (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキシレート

[化74]



[0224] 工程 1

1 - t e r t - ブチル 2 - エチル (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) ((トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート、または 1 - t e r t - ブチル 2 - エチル (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル) アミノ) ピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート

1 - t e r t - ブチル 2 - エチル (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (実施例 2、3 98 mg、1.05 mmol) を脱水ジクロロメタン (8 mL) に溶解し、

ジイソプロピルエチルアミン (260 mg) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (169 mg) を加え 0.5 時間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0225] 工程 2

エチル (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) ((トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン - 2 - カルボキシレート、またはエチル (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル) アミノ) ピペリジン - 2 - カルボキシレート、のメタンスルホン酸塩

上記工程 1 の混合物に氷冷下メタンスルホン酸 (0.65 mL) を加えて 5 分間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0226] 工程 3

エチル (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキシレート

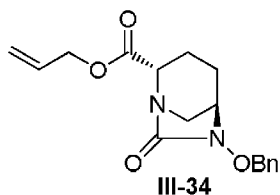
上記工程 2 の混合物を混合物を氷冷 1 M 炭酸水素カリウム水溶液 (1.1 g / 9 mL) に滴下し 0.5 時間攪拌、酢酸エチル (65 mL) を加えて分層、有機層を 1 M 塩酸 (20 mL)、飽和重曹水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 3) に付し、標題化合物 271 mg を得た (3 工程通算収率 85%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (m, 3H), 1.55-1.76 (m, 1H), 1.97-2.17 (m, 3H), 2.93 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.06 (br.d., J = 12.0 Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.17-4.31 (m, 2H), 4.90 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.31-7.47 (m, 5H); MS m/z 305 [M+H]⁺.

[0227] 実施例 34

アリル (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキシレート

[化75]



[0228] 工程 1

2-アリル 1-tert-ブチル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)((トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート、または2-アリル 1-tert-ブチル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

2-アリル 1-tert-ブチル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート (実施例3、390mg、1.0mmol) を脱水ジクロロメタン (8mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (258mg) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (169mg) を加え20分攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0229] 工程 2

アリル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)((トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、またはアリル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、のメタンスルホン酸塩

上記工程1の混合物に氷冷下メタンスルホン酸 (947mg) を加えて40分間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0230] 工程 3

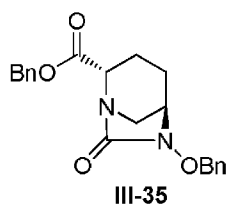
アリル (2S, 5R)-6-((ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート

上記工程 2 の混合物を 1 M 炭酸水素カリウム水溶液 (9 mL) に滴下し終夜攪拌、反応溶媒を酢酸エチル (100 mL) で希釈、0.1 M 塩酸 (100 mL)、飽和重曹水 (100 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) に付し油状物の標題化合物 38.4 mg を得た (3 工程通算収率 12%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.69 (m, 1H), 2.02–2.15 (m, 3H), 2.93 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 4.14 (dd, $J = 6.5, 2.6$ Hz, 1H), 4.67 (ddd, $J = 5.9, 1.5, 1.2$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 7.36–7.42 (m, 5H); MS m/z 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0231] 実施例 35

ベンジル (2S, 5R) – 6 – (ベンジルオキシ) – 7 – オキソ – 1, 6 – ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン – 2 – カルボキシレート
[化76]



[0232] 工程 1

2 – ベンジル 1 – tert – ブチル (2S, 5R) – 5 – ((ベンジルオキシ) ((トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン – 1, 2 – ジカルボキシレート、または 2 – ベンジル 1 – tert – ブチル (2S, 5R) – 5 – ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル) アミノ) ピペリジン – 1, 2 – ジカルボキシレート

2 – ベンジル 1 – tert – ブチル (2S, 5R) – 5 – ((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン – 1, 2 – ジカルボキシレート (実施例 4、451 mg、1.02 mmol) を脱水ジクロロメタン (8 mL) に溶解し

、ジイソプロピルエチルアミン（260 mg）を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン（169 mg）を加え0.5時間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0233] 工程2

ベンジル（2S, 5R）-5-（（ベンジルオキシ）（（トリクロロメトキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン-2-カルボキシレート、またはベンジル（2S, 5R）-5-（（ベンジルオキシ）（クロロカルボニル）アミノ）ピペリジン-2-カルボキシレート、のメタンスルホン酸塩

上記工程1の混合物に氷冷下メタンスルホン酸（0.65 mL）を加えて5分間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0234] 工程3

ベンジル（2S, 5R）-6-（ベンジルオキシ）-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート

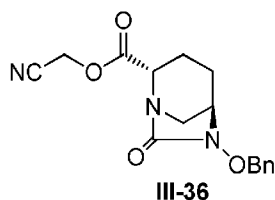
上記工程2の混合物を1M 炭酸水素カリウム水溶液（1.1 g / 9 mL）に滴下し0.5時間攪拌、反応溶媒を酢酸エチル（65 mL）で希釈、1M 塩酸（20 mL）、飽和重曹水（20 mL）、飽和食塩水（20 mL）で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 2）に付し標題化合物301 mgを得た（3工程通算収率80%）。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.59-1.68 (m, 1H), 2.01-2.20 (m, 3H), 2.89 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.30 (br.s., 1H), 4.16 (m, 1H), 4.92 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.32-7.46 (m, 10H); MS m/z 367 [M+H]⁺.

[0235] 実施例36

シアノメチル（2S, 5R）-6-（ベンジルオキシ）-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート

[化77]



[0236] 工程 1

1-tert-ブチル 2-(シアノメチル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)((トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート、または1-tert-ブチル 2-(シアノメチル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート

1-tert-ブチル 2-シアノメチル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート (実施例 5、403mg、1.03mmol) を脱水ジクロロメタン (8mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (260mg) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (169mg) を加え0.5時間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0237] 工程 2

シアノメチル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)((トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、またはシアノメチル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、のメタンスルホン酸塩

上記工程1の混合物に氷冷下メタンスルホン酸 (0.65mL) を加えて5分間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0238] 工程 3

シアノメチル (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキシレート

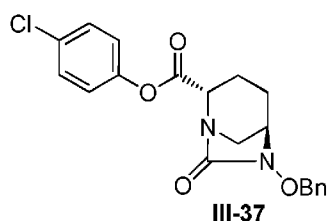
上記工程 2 の混合物を氷冷 1 M 炭酸水素カリウム水溶液 (1. 1 g / 9 mL) に滴下し 0. 5 時間攪拌、酢酸エチル (65 mL) を加えて分層、有機層を 1 M 塩酸 (20 mL)、飽和重曹水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 2) に付し、標題化合物 228 mg を得た (3 工程通算収率 70%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.53 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 1H), 2.03-2.23 (m, 2H), 2.86 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.07-3.14 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 4.21 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.80 (m, 2H), 4.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.33-7.47 (m, 5H); MS m/z 316 [M+H]⁺.

[0239] 実施例 37

4 - クロロフェニル (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキシレート

[化78]



[0240] 工程 1

1 - tert - ブチル 2 - (4 - クロロフェニル) (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート、または 1 - tert - ブチル 2 - (4 - クロロフェニル) (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル) アミノ) ピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート

1 - tert - ブチル 2 - (4 - クロロフェニル) (2S, 5R) -

5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート(実施例6、504 mg、1.09 mmol)を脱水ジクロロメタン(8 mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(260 mg)を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン(169 mg)を加え0.5時間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0241] 工程2

4-クロロフェニル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)((トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、または4-クロロフェニル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、のメタンスルホン酸塩

上記工程1の混合物に氷冷下メタンスルホン酸(0.65 mL)を加えて5分間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0242] 工程3

4-クロロフェニル (2S, 5R)-6-((ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート

上記工程2の混合物を氷冷1M炭酸水素カリウム水溶液(1.1 g/9 mL)に滴下し0.5時間攪拌、酢酸エチル(65 mL)を加えて分層、有機層を1M塩酸(20 mL)、飽和重曹水(20 mL)、飽和食塩水(20 mL)で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)に付し、標題化合物207 mgを得た(3工程通算収率49%)。

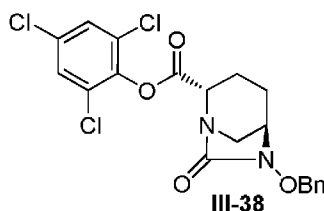
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.67-1.80 (m, 1H), 2.06-2.28 (m, 3H), 3.05 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.16 (dt, J = 11.9&3.1 Hz, 1H), 3.37 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 7.2&1.9 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.08 (d, J =

11.4 Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.31-7.49 (m, 7H); MS m/z 387 $[M+H]^+$.

[0243] 実施例 38

2, 4, 6-トリクロロフェニル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボキシレート

[化79]



[0244] 工程 1

1-tert-ブチル 2-(2, 4, 6-トリクロロフェニル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート、または1-tert-ブチル 2-(2, 4, 6-トリクロロフェニル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

1-tert-ブチル 2-(2, 4, 6-トリクロロフェニル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート(実施例7、530mg、1.00mmol)を脱水ジクロロメタン(8mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(260mg)を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン(169mg)を加え0.5時間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0245] 工程 2

2, 4, 6-トリクロロフェニル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、または2, 4, 6-トリクロロフェニル (2S, 5R)

－ 5 － （（ベンジルオキシ）（クロロカルボニル）アミノ）ピペリジン－ 2
－カルボキシレート、のメタンスルホン酸塩

上記工程 1 の混合物に氷冷下メタンスルホン酸（0.65 mL）を加えて
5 分間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製
単離することなく次工程に付した。

[0246] 工程 3

2, 4, 6-トリクロロフェニル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキ
シ)-7-オキソー1, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-
カルボキシレート

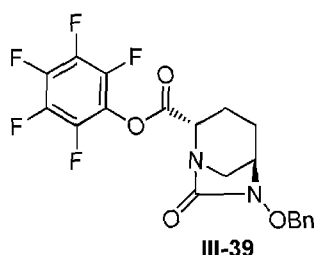
上記工程 2 の混合物を氷冷 1 M 炭酸水素カリウム水溶液（1.1 g / 9
mL）に滴下し 0.5 時間攪拌、酢酸エチル（65 mL）を加えて分層、有
機層を 1 M 塩酸（20 mL）、飽和重曹水（20 mL）、飽和食塩水（2
0 mL）で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝5 /
1）に付し、標題化合物 207 mg を得た（3 工程通算収率 45 %）。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.67-1.81 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 1H), 2.25-
2.35 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 4.50 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4
.93 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.32-7.52 (m, 7H
); MS m/z 455 [M+H]⁺

[0247] 実施例 39

2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル (2S, 5R)-6-(ベ
ンジルオキシ)-7-オキソー1, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オク
タン-2-カルボキシレート

[化80]



[0248] 工程 1

1-tert-ブチル 2-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)((トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート、または 1-tert-ブチル 2-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

1-tert-ブチル 2-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート (実施例 8、524 mg、1.00 mmol) を脱水ジクロロメタン (8 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (260 mg) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (169 mg) を加え 0.5 時間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0249] 工程 2

2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)((トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、または 2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、のメタンスルホン酸塩

上記工程 1 の混合物に氷冷下メタンスルホン酸 (0.65 mL) を加えて 5 分間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0250] 工程 3

2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル (2S, 5R)-6-((ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-カルボキシレート

上記工程 2 の混合物を氷冷 1 M 炭酸水素カリウム水溶液 (1.1 g/9

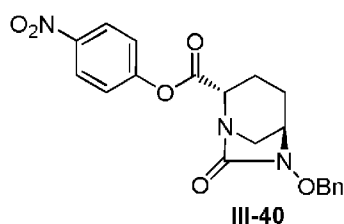
mL) に滴下し 0.5 時間攪拌した。混合物に酢酸エチル (65 mL) を加えて分層、有機層を 1 M 塩酸 (20 mL)、飽和重曹水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1) に付し、標題化合物 295 mg を得た (3 工程通算収率 66%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.65–1.80 (m, 1H), 2.07–2.36 (m, 3H), 2.98 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.32–7.49 (m, 5H); MS m/z 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0251] 実施例 40

4-ニトロフェニル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート

[化81]



[0252] 工程 1

1-tert-ブチル 2-(4-ニトロフェニル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート、または 1-tert-ブチル 2-(4-ニトロフェニル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート

1-tert-ブチル 2-(4-ニトロフェニル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート (実施例 9、470 mg、1 mmol) を脱水ジクロロメタン (8 mL)

に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン（260 mg）を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン（169 mg）を加え0.5時間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0253] 工程2

4-ニトロフェニル（2S, 5R）-5-（（ベンジルオキシ）（トリクロロメトキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン-2-カルボキシレート、または4-ニトロフェニル（2S, 5R）-5-（（ベンジルオキシ）（クロロカルボニル）アミノ）ピペリジン-2-カルボキシレート、のメタンスルホン酸塩

上記工程1の混合物に氷冷下メタンスルホン酸（0.65 mL）を加えて5分間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0254] 工程3

4-ニトロフェニル（2S, 5R）-6-（ベンジルオキシ）-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート

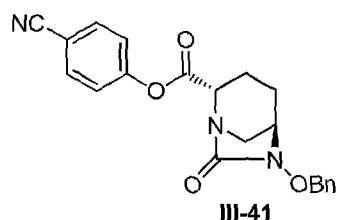
上記工程2の混合物を氷冷1M 炭酸水素カリウム水溶液（1.1 g / 9 mL）に滴下し0.5時間攪拌、酢酸エチル（65 mL）を加えて分層、有機層を1M 塩酸（20 mL）、飽和重曹水（20 mL）、飽和食塩水（20 mL）で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣中の固体を酢酸エチル／ヘキサン（1 / 1）で洗浄、乾燥して、標題化合物211 mgを得た（3工程通算収率53%）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.69–1.81 (m, 1H), 2.09–2.32 (m, 3H), 3.04 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 4.41 (dd, J = 7.5&1.9 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.28–7.34 (m, 2H), 7.35–7.53 (m, 5H), 8.25–8.38 (m, 2H); MS m/z 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0255] 実施例 4 1

4-シアノフェニル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキ
 ソー1, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレー
 ト

[化82]



[0256] 工程 1

1-tert-ブチル 2-(4-シアノフェニル) (2S, 5R)-5-
 -((ベンジルオキシ) (トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) ピ
 ペリジン-1, 2-ジカルボキシレート、または1-tert-ブチル 2-
 -(4-シアノフェニル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ) (ク
 ロロカルボニル) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

1-tert-ブチル 2-(4-シアノフェニル) (2S, 5R)-5-
 -((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレー
 ト (実施例10、460mg、1.02mmol) を脱水ジクロロメタン (6mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (260mg) を加えて氷
 冷した。混合物にトリホスゲン (170mg) を加え0.5時間攪拌し、T
 LCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく
 次工程に付した。

[0257] 工程 2

4-シアノフェニル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ) (トリ
 クロロメトキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン-2-カルボキシレー
 ト、または4-シアノフェニル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)
) (クロロカルボニル) アミノ) ピペリジン-2-カルボキシレート、のメ
 タンスルホン酸塩

上記工程 1 の混合物に氷冷下メタンスルホン酸 (0.65 mL) を加えて 5 分間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0258] 工程 3

4-シアノフェニル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート

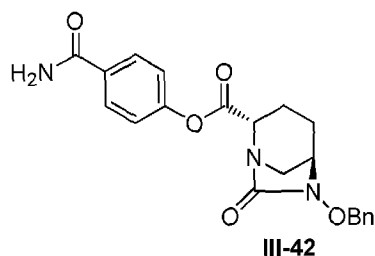
上記工程 2 の混合物を氷冷 1M 炭酸水素カリウム水溶液 (1.1 g / 9 mL) に滴下し 0.5 時間攪拌、酢酸エチル (65 mL) を加えて分層、有機層を 1M 塩酸 (20 mL)、飽和重曹水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2 / 1) に付し、標題化合物 73 mg を得た (3 工程通算収率 19%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.67-1.82 (m, 1H), 2.06-2.30 (m, 3H), 3.06 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.92 (m, 3H), 4.39 (dd, J = 7.2&2.0 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.13-7.50 (m, 7H), 8.04-8.17 (m, 2H); MS m/z 378 [M+H]⁺.

[0259] 実施例 4 2

4-カルバモイルフェニル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート

[化83]



[0260] 工程 1

1-tert-ブチル 2-(4-カルバモイルフェニル) (2S, 5R) -5-((ベンジルオキシ)((トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート、または1-tert-ブチル 2-(4-カルバモイルフェニル) (2S, 5R) -5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

1-tert-ブチル 2-(4-カルバモイルフェニル) (2S, 5R) -5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート(実施例11、739mg、1.57mmol)を脱水ジクロロメタン(14mL)に溶解し、氷冷した。ジイソプロピルエチルアミン(407mg)、トリホスゲン(275mg)を加え0.5時間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0261] 工程2

4-カルバモイルフェニル (2S, 5R) -5-((ベンジルオキシ)((トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、または4-カルバモイルフェニル (2S, 5R) -5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、のメタンスルホン酸塩

上記工程1の混合物に氷冷下メタンスルホン酸(1.04mL)を加えて15分間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0262] 工程3

4-カルバモイルフェニル (2S, 5R) -6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート

上記工程2の混合物を氷冷1M 炭酸水素カリウム水溶液(1.76g/18mL)に滴下し0.5時間攪拌後、酢酸エチル(70mL)を加えて分

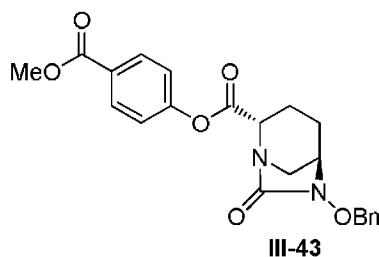
層後、有機層を10%クエン酸(20 mL)、飽和重曹水(20 mL)、飽和食塩水(20 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/2-0/10)に付し、標題化合物382 mgを得た(3工程通算収率61%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.70-1.80 (m, 1H), 2.08-2.30 (m, 3H), 3.07 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.18-3.20 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 4.39 (dd, $J = 7.1$ & 2.2 Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.50-6.30 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.35-7.53 (m, 5H), 7.86 (m, 2H); MS m/z 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0263] 実施例43

4-メトキシカルボニルフェニル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート

[化84]



[0264] 工程1

1-tert-ブチル 2-(4-メトキシカルボニルフェニル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート、または1-tert-ブチル 2-(4-メトキシカルボニルフェニル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート

1-tert-ブチル 2-(4-メトキシカルボニルフェニル) (2

S, 5 R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート (実施例 12、628 mg、1.30 mmol) を脱水ジクロロメタン (8 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (260 mg) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (169 mg) を加え 0.5 時間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0265] 工程 2

4-メトキシカルボニルフェニル (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) ((トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン-2-カルボキシレート、または 4-メトキシカルボニルフェニル (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル) アミノ) ピペリジン-2-カルボキシレート、のメタンスルホン酸塩

上記工程 1 の混合物に氷冷下メタンスルホン酸 (0.65 mL) を加えて 5 分間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0266] 工程 3

4-メトキシカルボニルフェニル (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-2-カルボキシレート

上記工程 2 の混合物を氷冷 1 M 炭酸水素カリウム水溶液 (1.1 g / 9 mL) に滴下し 0.5 時間攪拌、酢酸エチル (65 mL) を加えて分層、有機層を 1 M 塩酸 (20 mL)、飽和重曹水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣中の固体を酢酸エチル / ヘキサン (1 / 1) で洗浄、乾燥して、標題化合物 180 mg を得た (3 工程通算収率 34%)。

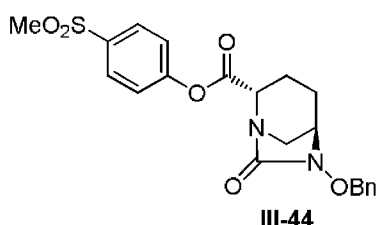
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.67-1.82 (m, 1H), 2.06-2.30 (m, 3H), 3.06 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.92 (m, 3H), 4.39 (dd, $J = 7.28$ & 2.0 Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.

13-7.50 (m, 7H), 8.04-8.17 (m, 2H); MS m/z 411 $[M+H]^+$.

[0267] 実施例 4 4

4-メチルスルホニルフェニル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート

[化85]



[0268] 工程 1

1-tert-ブチル 2-(4-メチルスルホニルフェニル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート、または1-tert-ブチル 2-(4-メチルスルホニルフェニル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート

1-tert-ブチル 2-(4-メチルスルホニルフェニル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート(実施例13、493mg、0.98mmol)を脱水ジクロロメタン(8mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(260mg)を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン(169mg)を加え0.5時間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0269] 工程 2

4-メチルスルホニルフェニル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、または4-メチルスルホニルフェニル (2S, 5R)-5-

ー（（ベンジルオキシ）（クロロカルボニル）アミノ）ピペリジン－２－カルボキシレート、のメタンスルホン酸塩

上記工程１の混合物に氷冷下メタンスルホン酸（０．６５ｍＬ）を加えて５分間攪拌し、ＴＬＣにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0270] 工程３

４－メチルスルホニルフェニル（２Ｓ，５Ｒ）－６－（ベンジルオキシ）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－２－カルボキシレート

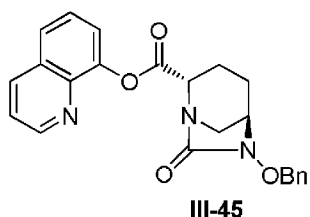
上記工程２の混合物を氷冷１Ｍ炭酸水素カリウム水溶液（１．１ｇ／９ｍＬ）に滴下し０．５ｈ攪拌、酢酸エチル（６５ｍＬ）を加えて分層、有機層を１Ｍ塩酸（２０ｍＬ）、飽和重曹水（２０ｍＬ）、飽和食塩水（２０ｍＬ）で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣中の固体をヘキサン／酢酸エチル（１／１）で洗浄、ろ取、乾燥して、標題化合物２３９ｍｇを得た（３工程通算収率５７％）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.69–1.81 (m, 1H), 2.07–2.34 (m, 3H), 2.99–3.11 (m, 4H), 3.13–3.23 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 4.41 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.29–7.58 (m, 7H), 7.94–8.11 (m, 2H); MS m/z 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0271] 実施例４５

キノリン－８－イル（２Ｓ，５Ｒ）－６－（ベンジルオキシ）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－２－カルボキシレート

[化86]



[0272] 工程 1

1-tert-ブチル 2-(キノリン-8-イル) (2S, 5R)-5-
-((ベンジルオキシ)((トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピ
ペリジン-1, 2-ジカルボキシレート、または1-tert-ブチル 2-
-(キノリン-8-イル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(
クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

1-tert-ブチル 2-(キノリン-8-イル) (2S, 5R)-
5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレー
ト(実施例15、488mg、1.02mmol)を脱水ジクロロメタン(
8mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(260mg)を加えて氷
冷した。混合物にトリホスゲン(169mg)を加え0.5時間攪拌し、T
LCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく
次工程に付した。

[0273] 工程 2

キノリン-8-イル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)((ト
リクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレー
ト、またはキノリン-8-イル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)
(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、のメ
タンスルホン酸塩

上記工程1の混合物に氷冷下メタンスルホン酸(0.65mL)を加えて
5分間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離
することなく次工程に付した。

[0274] 工程 3

キノリン-8-イル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オ
キソ-1, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレー
ト

上記工程2の混合物を氷冷1M 炭酸水素カリウム水溶液(1.1g/9
mL)に滴下し0.5時間攪拌、酢酸エチル(65mL)を加えて分層、有

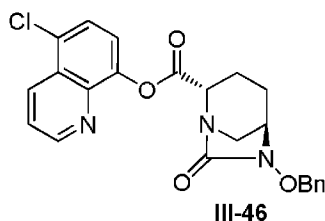
機層を 1 M 塩酸 (20 mL)、飽和重曹水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 1) に付し、標題化合物 265 mg を得た (3 工程通算収率 64%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.87–2.02 (m, 1H), 2.07–2.21 (m, 1H), 2.24–2.39 (m, 1H), 2.45 (dd, $J = 15.3$ & 6.8 Hz, 1H), 3.20 (br d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.44 (br. s., 1H), 3.83 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 7.29–7.57 (m, 8H), 7.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.80 (m, 1H); MS m/z 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0275] 実施例 46

5-クロロキノリン-8-イル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート

[化87]



[0276] 工程 1

1-tert-ブチル 2-(5-クロロキノリン-8-イル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート、または 1-tert-ブチル 2-(5-クロロキノリン-8-イル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート

1-tert-ブチル 2-(5-クロロキノリン-8-イル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカル

ボキシレート（実施例 16、586 mg、1.14 mmol）を脱水ジクロロメタン（8 mL）に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン（260 mg）を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン（169 mg）を加え 0.5 時間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0277] 工程 2

5-クロロキノリン-8-イル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)((トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、または 5-クロロキノリン-8-イル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、のメタンスルホン酸塩

上記工程 1 の混合物に氷冷下メタンスルホン酸（0.65 mL）を加えて 5 分間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0278] 工程 3

5-クロロキノリン-8-イル (2S, 5R)-6-((ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート

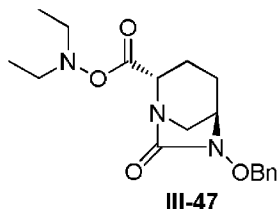
上記工程 2 の混合物を氷冷 1 M 炭酸水素カリウム水溶液（1.1 g / 9 mL）に滴下し 0.5 時間攪拌、酢酸エチル（65 mL）を加えて分層、有機層を 1 M 塩酸（20 mL）、飽和重曹水（20 mL）、飽和食塩水（20 mL）で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣の固体を少量の酢酸エチルで洗浄して、標題化合物 178 mg を得た（3 工程通算収率 36%）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.84–1.99 (m, 1H), 2.09–2.21 (m, 1H), 2.24–2.48 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.42 (br. s., 1H), 3.75 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.33–7.58 (m, 7H), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.57 (dd,

$J = 8.6 \& 1.6 \text{ Hz}$, 1H) 8.86 (dd, $J = 4.2 \& 1.6 \text{ Hz}$, 1H); MS m/z 438 $[M+H]^+$

[0279] 実施例 4 7

ジエチルアミノ (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキシレート
[化88]



[0280] 工程 1

tert-ブチル (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) - 2 - (((ジエチルアミノ) オキシ) カルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、または *tert*-ブチル (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル) アミノ) - 2 - (((ジエチルアミノ) オキシ) カルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

tert-ブチル (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 2 - (((ジエチルアミノ) オキシ) カルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (実施例 18、424 mg、1.00 mmol) を脱水ジクロロメタン (8 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (260 mg) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (169 mg) を加え 0.5 時間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0281] 工程 2

(2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) - 2 - (((ジエチルアミノ) オキシ) カルボニル) ピペリジン、または (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル) アミノ) - 2 - (((ジエチルアミノ) オキシ) カルボニル) ピペ

リジン、のメタンスルホン酸塩

上記工程 1 の混合物に氷冷下メタンスルホン酸 (0.65 mL) を加えて 5 分間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0282] 工程 3

ジエチルアミノ (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキシレート

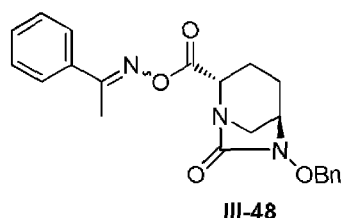
上記工程 2 の混合物を氷冷 1 M 炭酸水素カリウム水溶液 (1.1 g / 9 mL) に滴下し 0.5 時間攪拌、酢酸エチル (65 mL) を加えて分層、有機層を 1 M 塩酸 (20 mL)、飽和重曹水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) に付し、標題化合物 203 mg を得た (3 工程通算収率 58%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.05-1.18 (m, 6H), 1.64-1.80 (m, 1H), 1.97-2.19 (m, 3H), 2.88-2.99 (m, 4H), 3.04 (s, 2H), 3.30 (br. s., 1H), 4.13 (m, 1H), 4.90 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.29-7.48 (m, 5H); MS m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0283] 実施例 48

(2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 2 - (((1 - フェニルエチリデン) アミノ) オキシ) カルボニル) - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 7 - オン

[化89]



[0284] 工程 1

tert-ブチル (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (トリク

クロロメトキシ)カルボニル)アミノ)−2−((1−フェニルエチリデン)アミノ)オキシ)カルボニル)ピペリジン−1−カルボキシレート、またはtert−ブチル(2S, 5R)−5−((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)−2−((1−フェニルエチリデン)アミノ)オキシ)カルボニル)ピペリジン−1−カルボキシレート

tert−ブチル(2S, 5R)−5−((ベンジルオキシ)アミノ)−2−((1−フェニルエチリデン)アミノ)オキシ)カルボニル)ピペリジン−1−カルボキシレート(実施例19、1.434g、3.067mmol)を脱水ジクロロメタン(32mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(792mg)を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン(518mg)を加え15分攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0285] 工程2

トリクロロメチルベンジルオキシ((3R, 6S)−6−((1−フェニルエチリデン)アミノ)オキシ)カルボニル)ピペリジン−3−イル)カーバメート、または(ベンジルオキシ)((3R, 6S)−6−((1−フェニルエチリデン)アミノ)オキシ)カルボニル)ピペリジン−3−イル)カルバミン酸クロリド、のメタンスルホン酸塩

上記工程1の混合物に氷冷下メタンスルホン酸(2.95g)を加えて30分間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0286] 工程3

(2S, 5R)−6−(ベンジルオキシ)−2−((1−フェニルエチリデン)アミノ)オキシ)カルボニル)−1,6−ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン−7−オン

上記工程2の混合物を氷冷1M炭酸水素カリウム水溶液(33mL)に滴下し1時間攪拌、反応溶媒を酢酸エチル(100mL)で希釈、0.1M塩酸(100mL)、飽和重曹水(100mL)、飽和食塩水(100mL)

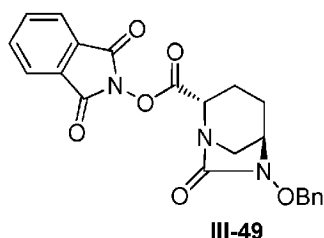
L) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）に付し、標題化合物 66 mg を得た（3 工程通算収率 6 %）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.81 (m, 1H), 2.03–2.22 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.41 (s., 3H), 3.09 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.25 (br. s., 1H), 4.33 (m, 1H), 4.93 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.32–7.49 (m, 8 H), 7.75 (m, 2H); MS m/z 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0287] 実施例 49

1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル
(2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビ
シクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート

[化90]



[0288] 工程 1

1-tert-ブチル 2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ) ((トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート、または 1-tert-ブチル 2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

1-tert-ブチル 2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート (実施例 20、49 5 mg、1 mmol) を脱水ジクロロメタン (8 mL) に溶解し、ジイソプ

ロピルエチルアミン（260 mg）を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン（169 mg）を加え0.5時間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0289] 工程2

1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル
(2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)((トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、または1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、のメタンスルホン酸塩

上記工程1の混合物に氷冷下メタンスルホン酸（0.65 mL）を加えて5分間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0290] 工程3

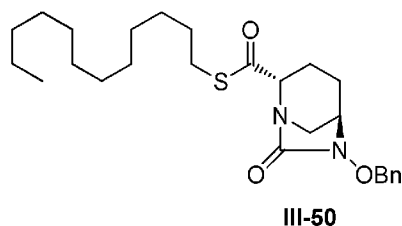
1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル
(2S, 5R)-6-((ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザ
ビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート

上記工程2の混合物を氷冷1M 炭酸水素カリウム水溶液（1.1 g / 9 mL）に滴下し0.5時間攪拌、酢酸エチル（65 mL）を加えて分層、有機層を1M 塩酸（20 mL）、飽和重曹水（20 mL）、飽和食塩水（20 mL）で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）に付し、標題化合物374 mgを得た（3工程通算収率89％）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.75-1.79 (m, 1H), 2.09-2.29 (m, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.38 (br. s., 1H), 4.54 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 5H), 7.77-7.85 (m, 2H), 7.85-7.93 (m, 2H); MS m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0291] 実施例50

S-ドデシル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボチオエート
[化91]



[0292] 工程 1

tert-ブチル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ-2-((ドデシルチオ)カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート、または tert-ブチル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)-2-((ドデシルチオ)カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-2-((ドデシルチオ)カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (実施例 23、104 mg、0.194 mmol) を脱水ジクロロメタン (8 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (50.2 mg) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (33 mg) を加え 40 分攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0293] 工程 2

(2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ-2-((ドデシルチオ)カルボニル)ピペリジン、または (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)-2-((ドデシルチオ)カルボニル)ピペリジン、のメタンスルホン酸塩

上記工程 1 の混合物に氷冷下メタンスルホン酸 (186 mg) を加えて 20 分間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製

単離することなく次工程に付した。

[0294] 工程 3

S-ドデシル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボチオエート

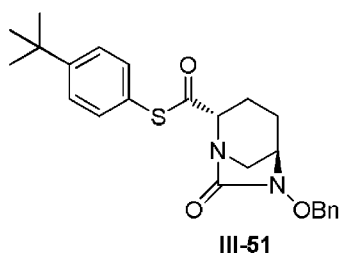
上記工程2の混合物を氷冷1M炭酸水素カリウム水溶液(2mL)に滴下し0.7時間攪拌、反応溶媒を酢酸エチル(100mL)で希釈、0.1M塩酸(100mL)、飽和重曹水(100mL)、飽和食塩水(100mL)で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)に付し、油状の標題化合物33.4mgを得た(3工程通算収率37%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82–0.97 (m, 5H), 1.21–1.33 (m, 15H), 1.50–1.62 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.79 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.88 (m, 2H), 3.07 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.29 (br. s., 1H), 4.06 (m, 1H), 4.91 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.33–7.44 (m, 5H); MS m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0295] 実施例 5 1

S-(4-tert-ブチルフェニル) (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボチオエート

[化92]



[0296] 工程 1

tert-ブチル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ) (トリク

クロロメトキシ)カルボニル)アミノ) - 2 - (((4-tert-ブチルフェニル)チオ)カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート、またはtert-ブチル (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル)アミノ) - 2 - (((4-tert-ブチルフェニル)チオ)カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ)アミノ) - 2 - (((4-tert-ブチルフェニル)チオ)カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (実施例24、194mg、0.389mmol) を脱水ジクロロメタン (8mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (100mg) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (65.8mg) を加え45分攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0297] 工程2

(2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ) - 2 - (((4-tert-ブチルフェニル)チオ)カルボニル)ピペリジン、または(2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル)アミノ) - 2 - (((4-(tert-ブチル)フェニル)チオ)カルボニル)ピペリジン、のメタンスルホン酸塩

上記工程1の混合物に氷冷下メタンスルホン酸 (373mg) を加えて30分間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0298] 工程3

S - (4-tert-ブチルフェニル) (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボチオエート

上記工程2の混合物を1M 炭酸水素カリウム水溶液 (4.2mL) に滴下し1時間攪拌、反応溶媒を酢酸エチル (100mL) で希釈、0.1M 塩酸 (100mL)、飽和重曹水 (100mL)、飽和食塩水 (100mL)

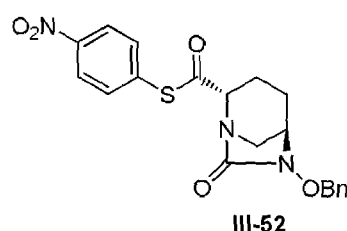
）で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣中の固体をヘキサン／酢酸エチル（3／1、8 mL）、ヘキサン（2 × 8 mL）で洗浄、真空乾燥し、標題化合物 68 mg を得た（3 工程通算収率 41 %）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (s, 9H), 1.54 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 2.18–2.28 (m, 1H), 2.90 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.32 (br.s., 1H), 4.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.31–7.46 (m, 9H); MS m/z 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0299] 実施例 5 2

S-（4-ニトロフェニル）（2S, 5R）-6-（ベンジルオキシ）-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボチオエート

[化93]



[0300] 工程 1

tert-ブチル（2S, 5R）-5-（（ベンジルオキシ）（（トリクロロメトキシ）カルボニル）アミノ）-2-（（（4-ニトロフェニル）チオ）カルボニル）ピペリジン-1-カルボキシレート、または tert-ブチル（2S, 5R）-5-（（ベンジルオキシ）（クロロカルボニル）アミノ）-2-（（（4-ニトロフェニル）チオ）カルボニル）ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル（2S, 5R）-5-（（ベンジルオキシ）アミノ）-2-（（（4-ニトロフェニル）チオ）カルボニル）ピペリジン-1-カルボキシレート（実施例 25、371 mg、0.76 mmol）を脱水ジクロロメタン（8 mL）に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン（196 mg）

を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン（128 mg）を加え20分撹拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0301] 工程2

（2S, 5R）-5-（（ベンジルオキシ）（（トリクロロメトキシ）カルボニル）アミノ）-2-（（（4-ニトロフェニル）チオ）カルボニル）ペリジン、または（2S, 5R）-5-（（ベンジルオキシ）（クロロカルボニル）アミノ）-2-（（（4-ニトロフェニル）チオ）カルボニル）ペリジン、のメタンスルホン酸塩

上記工程1の混合物に氷冷下メタンスルホン酸（730 mg）を加えて25分間撹拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0302] 工程3

S-（4-ニトロフェニル）（2S, 5R）-6-（ベンジルオキシ）-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボチオエート

上記工程2の混合物を1M 炭酸水素カリウム水溶液（8 mL）に滴下し2時間撹拌、反応溶媒を酢酸エチル（100 mL）で希釈、0.1M 塩酸（100 mL）、飽和重曹水（100 mL）、飽和食塩水（100 mL）で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）に付し、残渣中の固体をヘキサン／酢酸エチル（5／1、2 × 6 mL）で洗浄、真空乾燥し、黄色結晶性粉末の標題化合物87.3 mgを得た（3工程通算収率28%）。

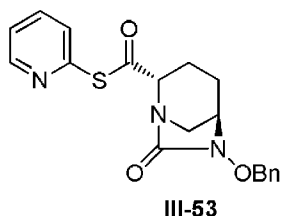
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.58 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.19 -2.34 (m, 1H), 2.87 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.36-3.48 (br. s., 1H), 4.25 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.95 (d, J=11.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.37-7.49 (m, 5H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.2

4 (d, J = 8.8 Hz, 2H); MS m/z 414 [M+H]⁺.

「0303」 实施例 5 3

S - (ピリジン-2-イル) (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) -
7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-カルボ
チオエート

[化94]



[0304] 工程 1

t e r t -ブチル (2 S, 5 R) -5 - ((ベンジルオキシ) ((トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) -2 - (((ピリジン-2-イル) チオ) カルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレート、または t e r t -ブチル (2 S, 5 R) -5 - ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル) アミノ) -2 - (((ピリジン-2-イル) チオ) カルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル (2S, 5R) -5- ((ベンジルオキシ) アミノ) -2- (((ピリジン-2-イル) チオ) カルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (実施例26、886 mg、2.0 mmol) を脱水ジクロロメタン (16 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (516 mg) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (338 mg) を加え15分攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0305] 工程 2

(2 S, 5 R) - 5 - ((ベンジルオキシ) ((トリクロロメトキシ) カ
ルボニル) アミノ) - 2 - (((ピリジン-2-イル) チオ) カルボニル)
ピペリジン、または (2 S, 5 R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (クロロカ

ルボニル) アミノ) - 2 - (((ピリジン-2-イル) チオ) カルボニル)
 ピペリジン、のメタンスルホン酸塩

上記工程 1 の混合物に氷冷下メタンスルホン酸 (1922 mg) を加えて
 30 分間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精
 製単離することなく次工程に付した。

[0306] 工程 3

S - (ピリジン-2-イル) (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ)
 - 7 - オキソ-1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2 - カル
 ボチオエート

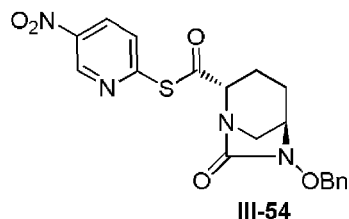
上記工程 2 の混合物を氷冷 1 M 炭酸水素カリウム水溶液 (16 mL) に
 滴下し 1 時間攪拌、反応溶媒を酢酸エチル (100 mL) で希釈、0. 1 M
 塩酸 (100 mL)、飽和重曹水 (100 mL)、飽和食塩水 (100 mL)
 で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1
 / 1) に付し、標題化合物 84 mg を得た (3 工程通算収率 11%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.56 (m, 1H), 2.02 (m, 2 H), 2.18-2.28 (m,
 1H), 2.94 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.34 (br. s., 1H), 4.21
 (m, 1H), 4.92 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.30-7
 .46 (m, 6H), 7.50 (m, 1H), 7.56 (td, $J = 7.9\&0.9$ Hz, 1H), 8.66 (m, 1H
); MS m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0307] 実施例 5 4

S - (5 - ニトロピリジン-2-イル) (2S, 5R) - 6 - (ベンジル
 オキシ) - 7 - オキソ-1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-
 2 - カルボチオエート

[化95]



[0308] 工程 1

tert-ブチル (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) - 2 - (((5-ニトロピリジン-2-イル) チオ) カルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレート、または tert-ブチル (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル) アミノ) - 2 - (((5-ニトロピリジン-2-イル) チオ) カルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 2 - (((5-ニトロピリジン-2-イル) チオ) カルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (実施例 27、2.31 g、4.72 mmol) を脱水ジクロロメタン (32 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (1.22 g) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (803 mg) を加え 15 分攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0309] 工程 2

(2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) - 2 - (((5-ニトロピリジン-2-イル) チオ) カルボニル) ピペリジン、または (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル) アミノ) - 2 - (((5-ニトロピリジン-2-イル) チオ) カルボニル) ピペリジン、のメタンスルホン酸塩

上記工程 1 の混合物に氷冷下メタンスルホン酸 (4.53 g) を加えて 30 分間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0310] 工程 3

S - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) (2 S, 5 R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボチオエート

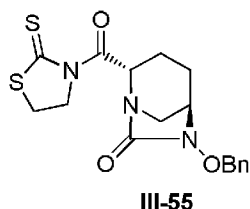
上記工程 2 の混合物を氷冷 1 M 炭酸水素カリウム水溶液 (5 2 mL) に滴下し 1 時間攪拌、反応溶媒を酢酸エチル (3 0 0 mL) で希釈、0. 1 M 塩酸 (3 0 0 mL)、飽和重曹水 (3 0 0 mL)、飽和食塩水 (3 0 0 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 1) に付し、標題化合物 3 4. 8 mg を得た (3 工程通算収率 2 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.50 -1.69 (m, 1H), 2.00 -2.12 (m, 2H), 2.19-2.31 (m, 1H), 2.87 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.36 -3.40 (m, 1H), 4.27 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.36 -7.47 (m, 5H), 7.86 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 8.6&2.8 Hz, 1H), 9.41 (dd, J = 2.7&0.6 Hz, 1H); MS m/z 415 [M+H]⁺.

[0311] 実施例 5 5

(2 S, 5 R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 2 - [(2 - チオキソ - 1, 3 - チアゾリジン - 3 - イル) カルボニル] - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 7 - オン

[化96]



[0312] 工程 1

t e r t - ブチル (2 S, 5 R) - 5 - ((ベンジルオキシ) ((トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) - 2 - ((2 - チオキソ - 1, 3 - チ

アゾリジン-3-イル)カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート、
または *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)-2-((2-チオキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル)カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-2-((2-チオキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル)カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (実施例 28、444 mg、0.98 mmol) を脱水ジクロロメタン (8 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (260 mg) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (169 mg) を加え 0.5 時間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0313] 工程 2

(2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ)((トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)-2-((2-チオキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル)カルボニル)ピペリジン、または (2*S*, 5*R*)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)-2-((2-チオキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル)カルボニル)ピペリジン、のメタンスルホン酸塩

上記工程 1 の混合物に氷冷下メタンスルホン酸 (0.65 mL) を加えて 5 時間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0314] 工程 3

(2*S*, 5*R*)-6-(ベンジルオキシ)-2-[(2-チオキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル)カルボニル]-1, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-7-オン

上記工程 2 の混合物を氷冷 1*M* 炭酸水素カリウム水溶液 (1.1 g/9 mL) に滴下し 0.5 時間攪拌、酢酸エチル (65 mL) を加えて分層、有機層を 1*M* 塩酸 (20 mL)、飽和重曹水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。

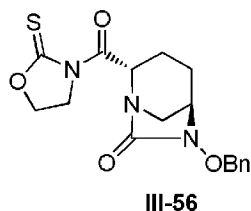
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）に付し、標題化合物 １６７ｍｇを得た（３工程通算収率４５％）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.72–1.88 (m, 1H), 2.00–2.18 (m, 3H), 3.19–3.41 (m, 5H), 4.56 (ddd, $J = 11.7\&7.4\&5.4$ Hz, 1H), 4.70 (ddd, $J = 11.7\&9.1\&7.4$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 7.31–7.49 (m, 5H); MS m/z 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0315] 実施例 56

(2S, 5R) – 6 – (ベンジルオキシ) – 2 – [(2-チオキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) カルボニル] – 1, 6-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-7-オン

[化97]



[0316] 工程 1

tert-ブチル (2S, 5R) – 5 – ((ベンジルオキシ) ((トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) – 2 – ((2-チオキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) カルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレート、または *tert*-ブチル (2S, 5R) – 5 – ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル) アミノ) – 2 – ((2-チオキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) カルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル (2S, 5R) – 5 – ((ベンジルオキシ) アミノ) – 2 – ((2-チオキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) カルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (実施例 29、330mg、0.76mmol) を脱水ジクロロメタン (6mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (196mg) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (135mg) を加え 0.5 時間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した

。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0317] 工程 2

(2 S, 5 R) - 5 - ((ベンジルオキシ) ((トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) - 2 - ((2 - チオキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) カルボニル) ピペリジン、または (2 S, 5 R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル) アミノ) - 2 - ((2 - チオキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) カルボニル) ピペリジン、のメタンスルホン酸塩

上記工程 1 の混合物に氷冷下メタンスルホン酸 (0.50 mL) を加えて 5 分間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0318] 工程 3

(2 S, 5 R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 2 - [(2 - チオキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) カルボニル] - 1, 6 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 7 - オン

上記工程 2 の混合物を氷冷 1 M 炭酸水素カリウム水溶液 (0.83 g / 7 mL) に滴下し 0.5 時間攪拌、酢酸エチル (65 mL) を加えて分層、有機層を 1 M 塩酸 (20 mL)、飽和重曹水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) に付し、標題化合物 116 mg を得た (3 工程通算収率 42%)。

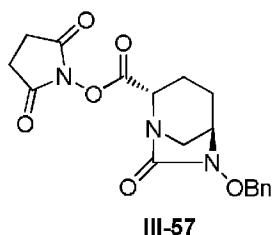
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.72-1.88 (m, 1H), 2.00-2.18 (m, 3H), 3.19-3.41 (m, 5H), 4.56 (ddd, J = 11.7&7.4&5.4 Hz, 1H), 4.70 (ddd, J = 11.7&9.1&7.4 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 7.31-7.49 (m, 5H); MS m/z 362 [M+H]⁺.

[0319] 実施例 57 a

2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル (2 S, 5 R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン -

2-カルボキシレート (111-57)

[化98]



[0320] 工程 1

1-tert-ブチル 2-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)((トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート、または1-tert-ブチル 2-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート

tert-ブチル 2-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート(実施例30、447mg、1mmol)を脱水ジクロロメタン(8mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(259mg)を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン(169mg)を加え1.5時間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0321] 工程 2

2,5-ジオキソピロリジン-1-イル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)((トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、または2,5-ジオキソピロリジン-1-イル (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン-2-カルボキシレート、のメタンスルホン酸塩

上記工程1の混合物に氷冷下メタンスルホン酸(961mg)を加えて5分間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単

離することなく次工程に付した。

[0322] 工程 3

2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボキシレート

上記工程 2 の混合物にジイソプロピルエチルアミン (1. 43 g) を滴下し 0. 5 時間攪拌、反応溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (65 mL) で希釈、1 M 塩酸 (20 mL)、飽和重曹水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣中の固体をヘキサン/酢酸エチル (1/1、2 mL)、ヘキサン/酢酸エチル (2/1、2 mL)、ヘキサン (2 mL) で順次洗浄、真空乾燥し、無色結晶性粉末の標題化合物 274 mg を得た (3 工程通算収率 73%)。本化合物の機器データは参考例 18 のものと一致した。

[0323] 実施例 57b

2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボキシレート (111-57) 連続合成 1

(2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸 (参考例 4、354 mg、1 mmol) を脱水アセトニトリル (8 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (194 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (12 mg) を加え氷冷した。混合物にビス(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル)カーボネート (384 mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチル (65 mL) で希釈し、10%クエン酸 (20 mL) で洗浄後、飽和重曹水 (20 mL) で 15 分間攪拌した。有機層を分層し、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去して残渣 436 mg を得た (工程収率 98%)。本残渣全量を脱水ジクロロメタン (8 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (2

59 mg) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (169 mg) を加えて 1 時間攪拌し、次いでメタンスルホン酸 (961 mg) を加えて 5 分間攪拌した。混合物を氷冷 1 M 炭酸水素カリウム水溶液 (1.1 g/9 mL) に滴下し 0.5 時間攪拌、酢酸エチル (65 mL) を加えて分層、有機層を 1 M 塩酸 (20 mL)、飽和重曹水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣中の固体をヘキサン/酢酸エチル (1/1、2 mL)、ヘキサン/酢酸エチル (2/1、2 mL)、ヘキサン (2 mL) で順次洗浄し、結晶の標題化合物 260 mg を得た (通算収率 58%)。本化合物の機器データは参考例 18 のものと一致した。

[0324] 実施例 57c

2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-カルボキシレート (111-57) 連続合成 2

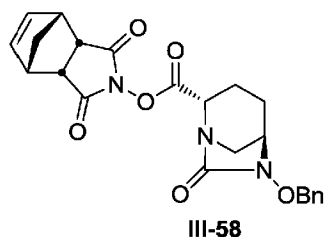
(2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ) アミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-カルボン酸 (参考例 4、700 mg、2 mmol) を脱水テトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、-20°C に冷却した。混合物にクロロギ酸イソブチル (300 mg) とトリエチルアミン (444 mg) を順次滴下し 15 分間攪拌した。反応液に 1-ヒドロキシピロリジン-2, 5-ジオン (253 mg) を加えて 30 分間攪拌し、室温でさらに 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (35 mL) で希釈し、10% クエン酸 (10 mL)、飽和重曹水 (10 mL)、飽和食塩水 (10 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去して残渣 985 mg を得た。本残渣全量を脱水クロロホルム (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (303 mg) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (237 mg) を加えて 30 分間攪拌し、メタノール (0.1 mL) を加えて 30 分間攪拌した。次いでメタンスルホン酸 (1.3 mL) のジクロロメタン (4.0 mL) 溶液を滴下しさらに 30 分間攪拌した。混合物を氷冷

1 M 炭酸水素カリウム水溶液 (2.4 g / 20 mL) に滴下し 30 分間攪拌、クロロホルム (10 mL) を加えて分層、有機層を 1 M 塩酸 (10 mL)、飽和重曹水 (10 mL)、飽和食塩水 (10 mL) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣に接種し、固体にヘキサン／酢酸エチル (1 / 2、3 mL) を加え攪拌し、濾過、ヘキサン／酢酸エチル (1 / 1、3 mL)、ヘキサン (3 mL) で順次洗浄し、結晶の標題化合物 556 mg を得た (通算収率 75%)。本化合物の機器データは参考例 18 のものと一致した。

[0325] 実施例 58 a

(1 R, 2 S, 6 R, 7 S) - 3, 5 - ジオキソ - 4 - アザトリシクロ [5. 2. 1. 0^{2,6}] デカー - 8 - エン - 4 - イル (2 S, 5 R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキシレート (111 - 58)

[化99]



[0326] 工程 1

1 - tert - ブチル 2 - ((1 R, 2 S, 6 R, 7 S) - 3, 5 - ジオキソ - 4 - アザトリシクロ [5. 2. 1. 0^{2,6}] デカー - 8 - エン - 4 - イル) (2 S, 5 R) - 5 - ((ベンジルオキシ) ((トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート、または 1 - tert - ブチル 2 - ((1 R, 2 S, 6 R, 7 S) - 3, 5 - ジオキソ - 4 - アザトリシクロ [5. 2. 1. 0^{2,6}] デカー - 8 - エン - 4 - イル) (2 S, 5 R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル) アミノ) ピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート

1 - tert - ブチル 2 - ((1 R, 2 S, 6 R, 7 S) - 3, 5 - ジ

オキソー４－アザトリシクロ〔５．２．１．０^{2,6}〕デカー８－エン－４－イル〕（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（ベンジルオキシ）アミノ）ピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（実施例３１、５１２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を脱水ジクロロメタン（８ｍＬ）に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン（２６０ｍｇ）を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン（１６９ｍｇ）を加え０．５時間攪拌し、ＴＬＣにて標題化合物への収束を確認した（ＭＳ m/z ５７５ $[M+H]^+$ ）。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0327] 工程２

（１Ｒ，２Ｓ，６Ｒ，７Ｓ）－３，５－ジオキソー４－アザトリシクロ〔５．２．１．０^{2,6}〕デカー８－エン－４－イル〕（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（ベンジルオキシ）（トリクロロメトキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－２－カルボキシレート、または（１Ｒ，２Ｓ，６Ｒ，７Ｓ）－３，５－ジオキソー４－アザトリシクロ〔５．２．１．０^{2,6}〕デカー８－エン－４－イル〕（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（ベンジルオキシ）（クロロカルボニル）アミノ）ピペリジン－２－カルボキシレート、のメタンスルホン酸塩

上記工程１の混合物に氷冷下メタンスルホン酸（０．６５ｍＬ）を加えて５分間攪拌し、ＴＬＣにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0328] 工程３

（１Ｒ，２Ｓ，６Ｒ，７Ｓ）－３，５－ジオキソー４－アザトリシクロ〔５．２．１．０^{2,6}〕デカー８－エン－４－イル〕（２Ｓ，５Ｒ）－６－（ベンジルオキシ）－７－オキソー１，６－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－２－カルボキシレート

上記工程２の混合物を氷冷１Ｍ炭酸水素カリウム水溶液（１．１ｇ／９ｍＬ）に滴下し０．５時間攪拌、酢酸エチル（６５ｍＬ）を加えて分層、有機層を１Ｍ塩酸（２０ｍＬ）、飽和重曹水（２０ｍＬ）、飽和食塩水（２０ｍＬ）で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣中の固体を酢酸エチル／ヘキサン（１：２）で洗浄、乾燥して、無色結

晶性粉末の標題化合物 346 mg を得た（3 工程通算収率 79 %）。本化合物の機器データは参考例 19 のものと一致した。

[0329] 実施例 58b

(1R, 2S, 6R, 7S) - 3, 5 - ジオキソ - 4 - アザトリシクロ [5. 2. 1. 0^{2, 6}] デカ - 8 - エン - 4 - イル (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキシレート (111 - 58) 連続合成 1

(2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 2 - カルボン酸 (参考例 4、368 mg、1.05 mmol) を脱水ジクロロメタン (4 mL) に溶解し、(1R, 2S, 6R, 7S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - アザトリシクロ [5. 2. 1. 0^{2, 6}] デカ - 8 - エン - 3, 5 - ジオン (207 mg) を加え氷冷した。混合物に 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (221 mg)、4 - ジメチルアミノピリジン (13 mg) を順次加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、氷冷 10 % クエン酸 (10 mL)、飽和重曹水 (10 mL)、飽和食塩水 (10 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。溶媒を減圧留去して得られた残渣 541 mg 全量を脱水ジクロロメタン (8 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (155 mg) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (119 mg) を加え 0.5 時間攪拌し、次いでメタンスルホン酸 (0.52 mL) を加えて 5 分間攪拌した。混合物を氷冷 1 M 炭酸水素カリウム水溶液 (801 mg / 9 mL) に滴下し 0.5 時間攪拌、酢酸エチル (65 mL) を加えて分層、有機層を 1 M 塩酸 (20 mL)、飽和重曹水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。溶媒を減圧濃縮した残渣中の固体をヘキサン / 酢酸エチル (1 / 3) で洗浄、ろ取乾燥して、標題化合物 346 mg を得た (通算収率 75 %)。本化合物の機器データは参考例 19 のものと一致した。

[0330] 実施例 58c

(1R, 2S, 6R, 7S) - 3, 5 - ジオキソ - 4 - アザトリシクロ [5. 2. 1. 0^{2, 6}] デカ - 8 - エン - 4 - イル (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキシレート (111-58) 連続合成2

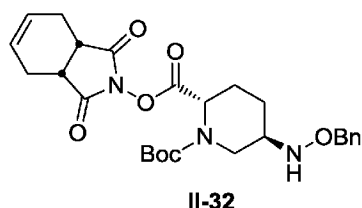
(2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 2 - カルボン酸 (参考例4、14. 0g、41. 09mmol) を脱水テトラヒドロフラン (200mL) に溶解し、-20℃付近に冷却した。混合物にクロロギ酸イソブチル (6. 11g)、次いでトリエチルアミン (8. 86g) を滴下し同温で15分間攪拌した。次に反応液に (1R, 2S, 6R, 7S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - アザトリシクロ [5. 2. 1. 0^{2, 6}] デカ - 8 - エン - 3, 5 - ジオン (7. 87g) を加え同温で30分間、さらに室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (700mL) で希釈し、氷冷10%クエン酸 (200mL)、飽和重曹水 (200mL)、飽和食塩水 (200mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。溶媒を減圧留去し再度酢酸エチルにて置換濃縮して得られた残渣25. 1g (正味収率92%) 全量を脱水クロロホルム (180mL) に溶解し、トリエチルアミン (5. 5g) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (4. 29g) を加え30分間攪拌し、次いでメタノール (1mL) を加えて30分間攪拌した。反応液にメタンスルホン酸 (23. 5mL) のジクロロメタン (30mL) 溶液を滴下し更に30分間攪拌した。混合物を氷冷1M 炭酸水素カリウム水溶液 (43. 5g/200mL) に滴下し30分間攪拌、クロロホルム (100mL) を加えて分層、有機層を1M 塩酸 (200mL)、飽和重曹水 (200mL)、飽和食塩水 (200mL) で順次洗浄した。各水層はクロロホルム (100mL) で順次逆抽出した。有機層を併せて無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をクロロホルム (70mL) に溶解しヘキサン (100mL) を加えて30分間攪拌晶析、更にヘキサン (100mL

）を加えて1時間攪拌熟成した。結晶をろ取乾燥して、標題化合物15.4 gを得た（含量100%、通算収率88%）。本化合物の機器データは参考例19のものと一致した。本品の安定性を評価したところ、冷蔵で1ヶ月間安定に推移した。

[0331] 実施例59

1-tert-ブチル 2-((3aR, 7aS)-1,3-ジオキソ-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル)
(2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート (11-32)

[化100]



[0332] (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸（参考例4、3.504 g、10 mmol）を脱水テトラヒドロフラン（50 mL）に溶解し、-20℃付近に冷却した。混合物にクロロギ酸イソブチル（1.51 g）、次いでトリエチルアミン（2.17 g）を滴下し同温で15分間攪拌した。次に反応液に(3aR, 7aS)-2-ヒドロキシ-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン（参考例20、1.84 g）を加え同温で30分間、さらに室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル（200 mL）で希釈し、氷冷10%クエン酸（60 mL）、飽和重曹水（60 mL）、飽和食塩水（60 mL）で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）に付し、無色泡状固体の標題化合物を4.689 g得た（収率94%）。

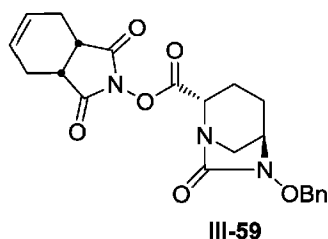
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (bs, 9H), 1.59-1.75 (m, 2H), 2.04-2.32

(m, 2H), 2.16–2.35 (m, 2H), 2.61 (d, J=15.2 Hz, 2H), 3.14–3.24 (m, 4H), 4.15–4.22 (m, 1H), 4.71 (q, J=11.6 Hz, 2H), 5.03 (bs, 1H), 5.97 (bs, 2H), 7.26–7.38 (m, 5H); MS m/z 500 [M+H]⁺.

[0333] 実施例 60a

(3aR, 7aS)–1, 3–ジオキソ–3a, 4, 7, 7a–テトラヒドロ–1H–イソインドール–2(3H)–イル (2S, 5R)–6–(ベンジルオキシ)–7–オキソ–1, 6–ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン–2–カルボキシレート (111–59)

[化101]



[0334] 工程 1

1-tert-ブチル 2-((3aR, 7aS)–1, 3–ジオキソ–3a, 4, 7, 7a–テトラヒドロ–1H–イソインドール–2(3H)–イル) (2S, 5R)–5–((ベンジルオキシ)(トリクロロメトキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン–1, 2–ジカルボキシレート、または 1-tert-ブチル 2-((3aR, 7aS)–1, 3–ジオキソ–3a, 4, 7, 7a–テトラヒドロ–1H–イソインドール–2(3H)–イル) (2S, 5R)–5–((ベンジルオキシ)(クロロカルボニル)アミノ)ピペリジン–1, 2–ジカルボキシレート

1-tert-ブチル 2-((3aR, 7aS)–1, 3–ジオキソ–3a, 4, 7, 7a–テトラヒドロ–1H–イソインドール–2(3H)–イル) (2S, 5R)–5–((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン–1, 2–ジカルボキシレート (実施例 59、4.689 g、9.386 mmol) を脱水クロロホルム (50 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.40 g) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (1.09 g) を加え 0.

5時間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0335] 工程2

(3aR, 7aS) - 1, 3-ジオキソ-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) ((トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン-2-カルボキシレート、または (3aR, 7aS) - 1, 3-ジオキソ-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル (2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル) アミノ) ピペリジン-2-カルボキシレート、のメタンスルホン酸塩

上記工程1の混合物に氷冷下メタノール (0.255 mL) を加え30分間攪拌した後、メタンスルホン酸 (8.89 g) を加えて30分間攪拌し、TLCにて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0336] 工程3

(3aR, 7aS) - 1, 3-ジオキソ-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-2-カルボキシレート

上記工程2の混合物を氷冷1M 炭酸水素カリウム水溶液 (11.1 g / 100 mL) に滴下し0.5時間攪拌、クロロホルム (30 mL) を加えて分層、有機層を1M 塩酸 (70 mL)、飽和重曹水 (70 mL)、飽和食塩水 (70 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム (16 mL) に溶解しヘキサン (24 mL) を加えて15分間攪拌、さらにヘキサン (8 mL) を加えて15分間攪拌熟成した。析出した固体をろ取、クロロホルム/ヘキサン (2/3) の混液で洗浄、減圧乾燥し、無色結晶性粉末の標題化合物 3.51 g を得た (3工程通算収率88%)。本化合物の機器データは参考例21のものと一致した。

[0337] 実施例 60b

(3aR, 7aS) - 1, 3-ジオキソ-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル (2S, 5R) - 6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボキシレート (III-59) 連続合成

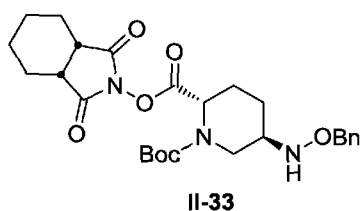
(2S, 5R) - 5-((ベンジルオキシ) アミノ) - 1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-カルボン酸 (参考例4、3. 504 g、10 mmol) を脱水テトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、-20℃付近に冷却した。混合物にクロロギ酸イソブチル (1. 157 g)、次いでトリエチルアミン (2. 17 g) を滴下し同温で15分間攪拌した。次に反応液に(3aR, 7aS) - 2-ヒドロキシー-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン (参考例20、1. 84 g) を加え同温で30分間、さらに室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、氷冷10%クエン酸 (60 mL)、飽和重曹水 (60 mL)、飽和食塩水 (60 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣5. 21 g (定量的) 全量を脱水クロロホルム (50 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1. 5 g) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (1. 157 g) を加え30分間攪拌し、次いでメタノール (0. 27 mL) を加えて30分間攪拌した。反応液にメタンスルホン酸 (9. 47 g) のジクロロメタン (8 mL) 溶液を滴下し更に30分間攪拌した。混合物を氷冷1M 炭酸水素カリウム水溶液 (11. 84 g / 100 mL) に滴下し30分間攪拌、クロロホルム (30 mL) を加えて分層、有機層を1M 塩酸 (70 mL)、飽和重曹水 (70 mL)、飽和食塩水 (70 mL) で順次洗浄した。各水層はクロロホルム (33 mL) で順次逆抽出した。有機層を併せて無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣全量をクロロホルム (16 mL) に溶解しヘキサン (29 mL) を加えて15分間攪拌、更にヘキサン (5 mL) を加えて、15分間攪拌熟成した。析出した固体

を洗浄、ろ取乾燥して、標題化合物 3. 37 g を得た（通算収率 79 %）。
本化合物の機器データは参考例 21 のものと一致した。

[0338] 実施例 61

1-tert-ブチル 2-((3aR, 7aS)-1,3-ジオキソヘキサヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル) (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート (11-33)

[化102]



[0339] (2S, 5R)-5-((ベンジルオキシ)アミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸（参考例 4、3.504 g、10 mmol）を脱水テトラヒドロフラン（50 mL）に溶解し、-20℃付近に冷却した。混合物にクロロギ酸イソブチル（1.51 g）、次いでトリエチルアミン（2.17 g）を滴下し同温で15分間攪拌した。次に反応液に（3aR, 7aS）-2-ヒドロキシヘキサヒドロ-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオン（参考例 22、1.86 g）を加え同温で30分間、さらに室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル（200 mL）で希釈し、氷冷10%クエン酸（60 mL）、飽和重曹水（60 mL）、飽和食塩水（60 mL）で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）に付し、無色泡状固体の標題化合物 4.521 g 得た（収率 90 %）。

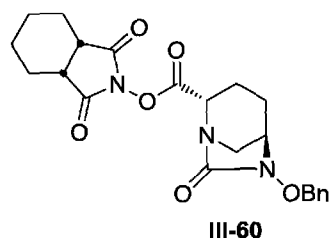
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35-1.58 (m, 13H), 1.62 (bs, 1H), 1.76 (bs, 2H), 1.90 (bs, 4H), 1.95-2.15 (m, 2H), 3.00 (bs, 2H), 3.15-3.30 (m, 2H), 4.16-4.25 (m, 1H), 4.72 (q, J = 11.6 Hz, 2H), 5.30-5.53 (m, 1H)

, 7.26–7.38 (m, 5H); MS m/z 502 $[M+H]^+$.

[0340] 実施例 6 2

(3 a R, 7 a S) – 1, 3 – ジオキソヘキサヒドロ – 1 H – イソインドール – 2 (3 H) – イル (2 S, 5 R) – 6 – (ベンジルオキシ) – 7 – オキソ – 1, 6 – ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン – 2 – カルボキシレート (1 1 1 – 6 0)

[化103]



工程 1

1 – tert – ブチル 2 – ((3 a R, 7 a S) – 1, 3 – ジオキソヘキサヒドロ – 1 H – イソインドール – 2 (3 H) – イル) (2 S, 5 R) – 5 – ((ベンジルオキシ) ((トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン – 1, 2 – ジカルボキシレート、または 1 – tert – ブチル 2 – ((3 a R, 7 a S) – 1, 3 – ジオキソヘキサヒドロ – 1 H – イソインドール – 2 (3 H) – イル) (2 S, 5 R) – 5 – ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル) アミノ) ピペリジン – 1, 2 – ジカルボキシレート 1 – tert – ブチル 2 – ((3 a R, 7 a S) – 1, 3 – ジオキソヘキサヒドロ – 1 H – イソインドール – 2 (3 H) – イル) (2 S, 5 R) – 5 – ((ベンジルオキシ) アミノ) ピペリジン – 1, 2 – ジカルボキシレート (実施例 6 1、4. 521 g、9. 01 mmol) を脱水クロロホルム (50 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1. 350 g) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (1. 043 g) を加え 0. 5 時間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0341] 工程 2

(3 a R, 7 a S) - 1, 3-ジオキソヘキサヒドロ-1 H-イソインドール-2 (3 H) -イル (2 S, 5 R) - 5 - ((ベンジルオキシ) ((トリクロロメトキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン-2-カルボキシレート、または (3 a R, 7 a S) - 1, 3-ジオキソヘキサヒドロ-1 H-イソインドール-2 (3 H) -イル (2 S, 5 R) - 5 - ((ベンジルオキシ) (クロロカルボニル) アミノ) ピペリジン-2-カルボキシレート、のメタンスルホン酸塩

上記工程 1 の混合物に氷冷下メタノール (0. 245 mL) を加え 30 分間攪拌した後、メタンスルホン酸 (8. 53 g) を加えて 30 分間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。本化合物は精製単離することなく次工程に付した。

[0342] 工程 3

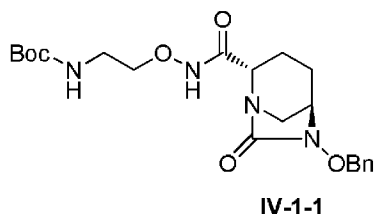
(3 a R, 7 a S) - 1, 3-ジオキソヘキサヒドロ-1 H-イソインドール-2 (3 H) -イル (2 S, 5 R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-カルボキシレート

上記工程 2 の混合物を氷冷 1 M 炭酸水素カリウム水溶液 (10. 668 g / 90 mL) に滴下し 0. 5 時間攪拌、クロロホルム (33 mL) を加えて分層、有機層を 1 M 塩酸 (70 mL)、飽和重曹水 (70 mL)、飽和食塩水 (70 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / 酢酸エチル = 6 / 1) に付し、無色固体の標題化合物 3. 106 g を得た (3 工程通算収率 81%)。本化合物の機器データは参考例 23 のものと一致した。

[0343] 実施例 63

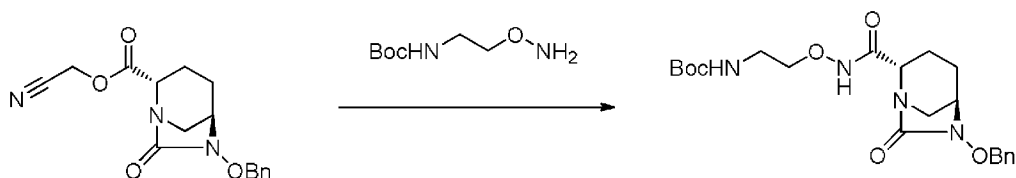
t e r t -ブチル {2 - [({ [(2 S, 5 R) - 6 -ベンジルオキシ-7 -オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} カーバメート (I V - 1 - 1)

[化104]



[0344] 実施例 6 3 a

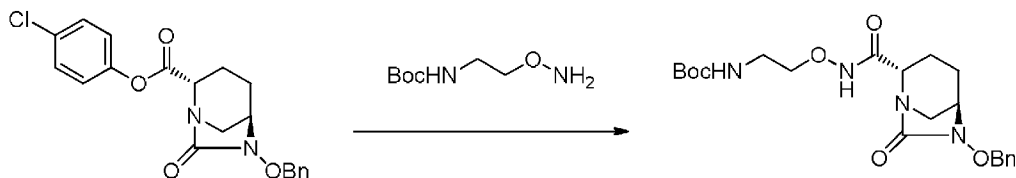
[化105]



[0345] シアノメチル (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキシレート (実施例 3 6、3 1 5. 3 m g、1. 0 0 m m o l) を脱水ジクロロメタン (5. 0 m L) に溶解し、氷冷下に t e r t - ブチル 2 - (アミノオキシ) エチルカーバメート (1 9 4 m g) の脱水ジクロロメタン (2. 0 m L) 溶液を加え、1 時間攪拌した。トリエチルアミン (1 5 3 μ L) を加えて 3 0 分間攪拌した後、室温へと昇温して終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル (6 5 m L) で希釈、1 0 % クエン酸 (2 0 m L)、飽和重曹水 (2 0 m L)、飽和食塩水 (2 0 m L) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 9 2 / 8 ~ 0 / 1 0 0) に付して標題化合物 4 5. 1 m g を得た (収率 1 0 %)。このものの機器データは参考例 3 の工程 1 のものと一致した。

[0346] 実施例 6 3 b

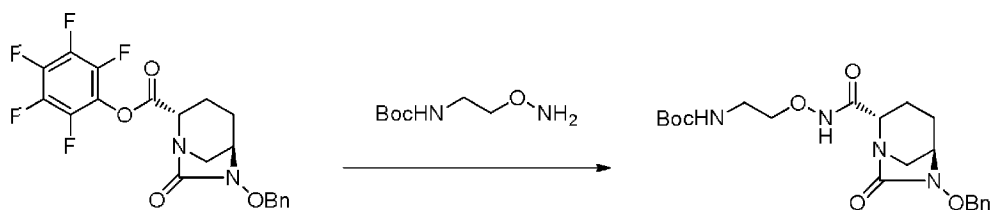
[化106]



[0347] 4-クロロフェニル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボキシレート (実施例37、89. 33mg、230. 9 μ mol) を脱水ジクロロメタン (1. 1mL) に溶解し、氷冷下に *tert*-ブチル 2-(アミノオキシ)エチルカーバメート (43. 0mg) の脱水ジクロロメタン (443 μ L) 溶液を加え、1時間攪拌した。トリエチルアミン (35. 4 μ L) を加えて1時間間攪拌した後、室温へと昇温して終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル (15. 0mL) で希釈、10%クエン酸 (4. 6mL)、飽和重曹水 (4. 6mL)、飽和食塩水 (4. 6mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/2) に付して標題化合物28. 1mgを得た (収率28%)。このものの機器データは参考例3の工程1のものと一致した。

[0348] 実施例63c

[化107]

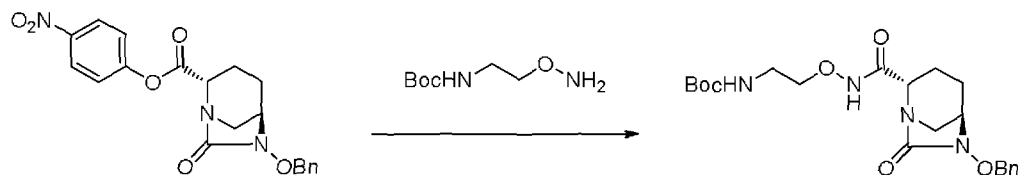


2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボキシレート (実施例39、69. 0mg、0. 156mmol) を脱水ジクロロメタン (1. 3mL) に溶解し、氷冷下に *tert*-ブチル 2-(アミノオキシ)エチルカーバメート (59. 3mg) の脱水ジクロロメタン (0. 4mL) 溶液を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (10mL) で希釈、0. 25M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1-0/1) に付

して標題化合物 36. 7 mg を得た (収率 54%)。このものの機器データは参考例 3 の工程 1 のものと一致した。

[0349] 実施例 63d

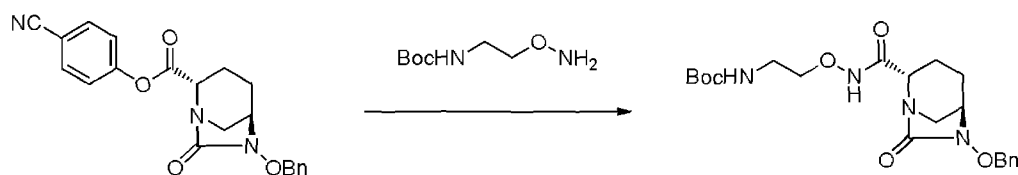
[化108]



[0350] 4-ニトロフェニル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート (実施例 40, 71.66 mg, 180.3 μmol) を脱水ジクロロメタン (902 μL) に溶解し、氷冷下に *tert*-ブチル 2-(アミノオキシ)エチルカーバメート (35.0 mg) の脱水ジクロロメタン (361 μL) 溶液を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (12 mL) で希釈、10%クエン酸 (3.6 mL)、飽和重曹水 (3.6 mL)、飽和食塩水 (3.6 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/2) に付して標題化合物 29.5 mg を得た (収率 38%)。このものの機器データは参考例 3 の工程 1 のものと一致した。

[0351] 実施例 63e

[化109]

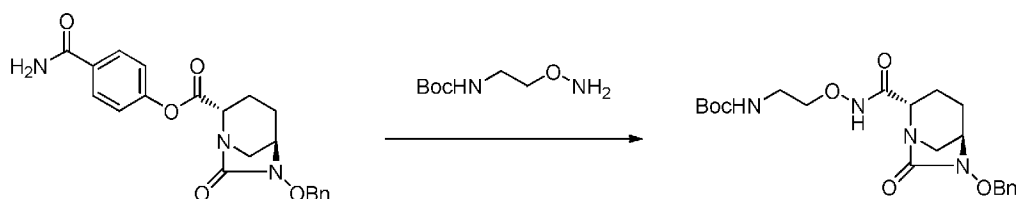


[0352] 4-シアノフェニル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート (実施例 41, 57 mg, 0.151 mmol) を脱水ジクロロメタン (1.5 mL) に溶解し、氷冷下に *tert*-ブチル 2-(アミノオキシ)

) エチルカーバメート (60.9 mg) の脱水ジクロロメタン (0.4 mL) 溶液、トリエチルアミン (42.5 μ L) を加え、室温で2日間撹拌した。反応液を酢酸エチル (10 mL) で希釈、0.25 M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 1 - 0 / 1) に付して標題化合物 44.8 mg を得た (収率 68%)。このものの機器データは参考例 3 の工程 1 のものと一致した。

[0353] 実施例 6 3 f

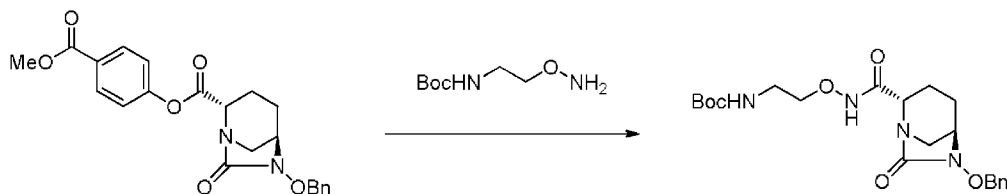
[化110]



[0354] 4-カルバモイルフェニル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート (実施例 42、203 mg、0.513 mmol) を脱水ジクロロメタン (3 mL) に溶解し、氷冷下に *tert*-ブチル 2-(アミノオキシ)エチルカーバメート (121 mg) の脱水ジクロロメタン (1.5 mL) 溶液、トリエチルアミン (86 μ L) を加え、室温で4日間撹拌した。反応液を酢酸エチル (10 mL) で希釈、0.25 M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 1 - 1 / 4) に付して標題化合物 166 mg を得た (収率 75%)。このものの機器データは参考例 3 の工程 1 のものと一致した。

[0355] 実施例 6 3 g

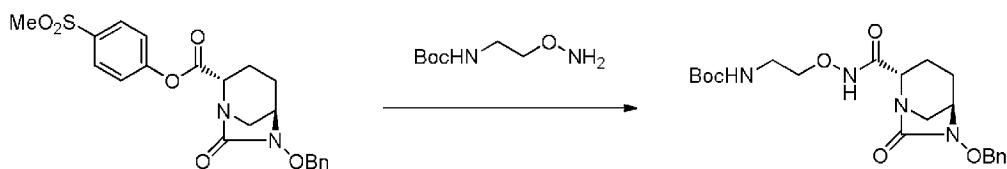
[化111]



[0356] 4-メトキシカルボニルフェニル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボキシレート (実施例43、55. 7 mg、0. 136 mmol) を脱水ジクロロメタン (1 mL) に溶解し、氷冷下に *tert*-ブチル 2-(アミノオキシ) エチルカーバメート (48. 8 mg) の脱水ジクロロメタン (0. 4 mL) 溶液、トリエチルアミン (28. 7 μ L) を加え、室温で2日間攪拌した。反応液を酢酸エチル (10 mL) で希釈、0. 25 M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 1 - 0 / 1) に付して標題化合物 38. 7 mg を得た (収率 66%)。このものの機器データは参考例3の工程1のものと一致した。

[0357] 実施例63h

[化112]

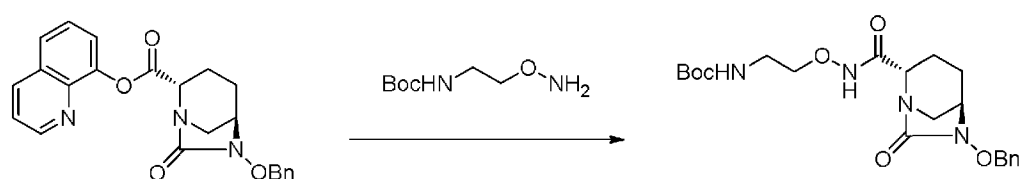


[0358] 4-メチルスルホニルフェニル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボキシレート (実施例44、76. 24 mg、177. 1 μ mol) を脱水ジクロロメタン (854 μ L) に溶解し、氷冷下に *tert*-ブチル 2-(アミノオキシ) エチルカーバメート (33. 1 mg) の脱水ジクロロメタン (341 μ L) 溶液を加え、1時間攪拌した。さらにトリエチルアミン (27. 2 μ L) を加えて1時間間攪拌した後、室温へと昇温して終夜攪拌

した。反応液を酢酸エチル（12 mL）で希釈、10%クエン酸（3.5 mL）、飽和重曹水（3.5 mL）、飽和食塩水（3.5 mL）で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／2）に付して標題化合物34.1 mgを得た（収率44%）。このものの機器データは参考例3の工程1のものと一致した。

[0359] 実施例63 i

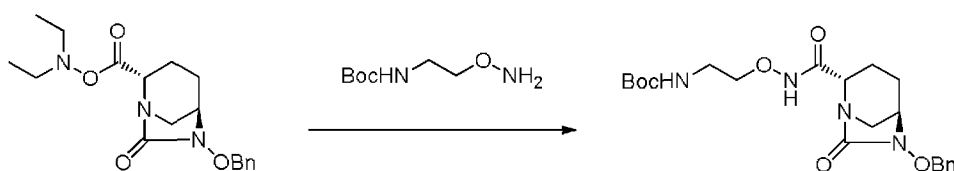
[化113]



[0360] キノリン-8-イル（2S, 5R）-6-（ベンジルオキシ）-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボキシレート（実施例45、87.13 mg、216.0 μ mol）を脱水ジクロロメタン（1.1 mL）に溶解し、氷冷下にtert-ブチル 2-（アミノオキシ）エチルカーバメート（41.9 mg）の脱水ジクロロメタン（432 μ L）溶液を加え、1時間撹拌した。反応液を酢酸エチル（14 mL）で希釈、10%クエン酸（4.3 mL）、飽和重曹水（4.3 mL）、飽和食塩水（4.3 mL）で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）に付して標題化合物28.6 mgを得た（収率30%）。このものの機器データは参考例3の工程1のものと一致した。

[0361] 実施例63 j

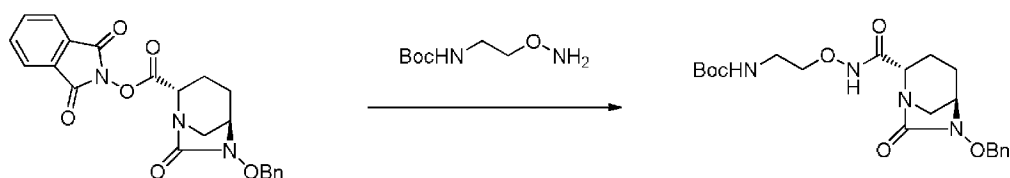
[化114]



[0362] ジエチルアミノ (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキシレート (実施例 47、122 mg、0.350 mmol) を脱水ジクロロメタン (2.5 mL) に溶解し、氷冷下に *tert* - ブチル 2 - (アミノオキシ) エチルカーバメート (127 mg) の脱水ジクロロメタン (0.5 mL) 溶液を加え、室温で4日間攪拌した。反応液を酢酸エチル (10 mL) で希釈、0.25 M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 1 - 0 / 1) に付して標題化合物 42.0 mg を得た (収率 28%)。このものの機器データは参考例 3 の工程 1 のものと一致した。

[0363] 実施例 63 k

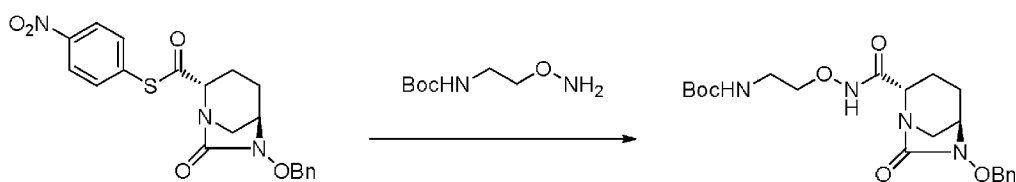
[化115]



1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキシレート (実施例 49、100.6 mg、239 μmol) を脱水ジクロロメタン (1.2 mL) に溶解し、氷冷下に *tert* - ブチル 2 - (アミノオキシ) エチルカーバメート (46.3 mg) の脱水ジクロロメタン (477 μL) 溶液を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (16 mL) で希釈、10%クエン酸 (4.8 mL)、飽和重曹水 (4.8 mL)、飽和食塩水 (4.8 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 2) に付して標題化合物 41.0 mg を得た (収率 40%)。このものの機器データは参考例 3 の工程 1 のものと一致した。

[0364] 実施例 6 3 l

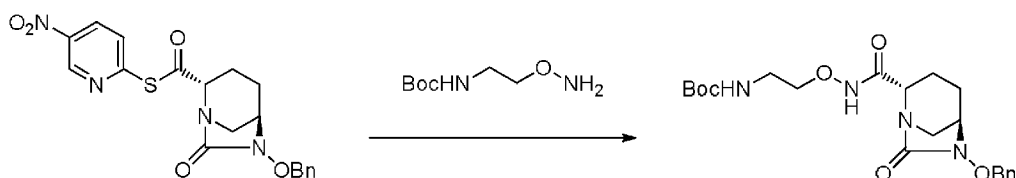
[化116]



[0365] S - (4 - ニトロフェニル) (2 S, 5 R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボチオエート (実施例 5 2、4 9. 0 4 m g、1 1 8. 6 μ m o l) を脱水ジクロロメタン (5 9 3 μ L) に溶解し、氷冷下に t e r t - ブチル 2 - (アミノオキシ) エチルカーバメート (2 3. 0 m g) の脱水ジクロロメタン (2 3 7 μ L) 溶液を加え、1 時間攪拌した。トリエチルアミン (1 8. 2 μ L) を加えて 3 0 分間攪拌した後、室温へと昇温して終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル (7. 7 m L) で希釈、1 0 % クエン酸 (2. 4 m L)、飽和重曹水 (2. 4 m L)、飽和食塩水 (2. 4 m L) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 2) に付して標題化合物 2 2. 3 m g を得た (収率 4 3 %)。このものの機器データは参考例 3 の工程 1 のものと一致した。

[0366] 実施例 6 3 m

[化117]

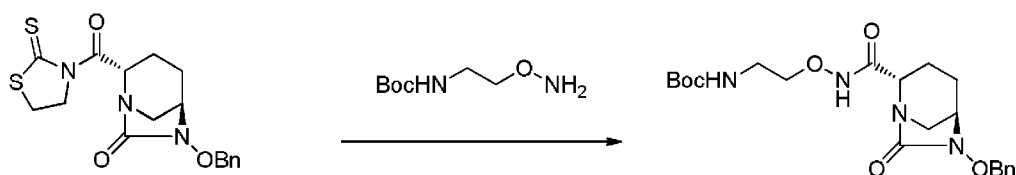


[0367] S - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) (2 S, 5 R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボチオエート (実施例 5 4、5 5. 1 m g、0. 1 3 3 m m o l) を脱水ジクロロメタン (1. 0 m L) に溶解し、氷冷下に t e r t - ブチ

ル 2-(アミノオキシ)エチルカーバメート (32.5 mg) の脱水ジクロロメタン (0.4 mL) 溶液を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (10 mL) で希釈、0.25 M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1-0/1) に付し、標題化合物 35.6 mg を得た (収率 62%)。このものの機器データは参考例 3 の工程 1 のものと一致した。

[0368] 実施例 63n

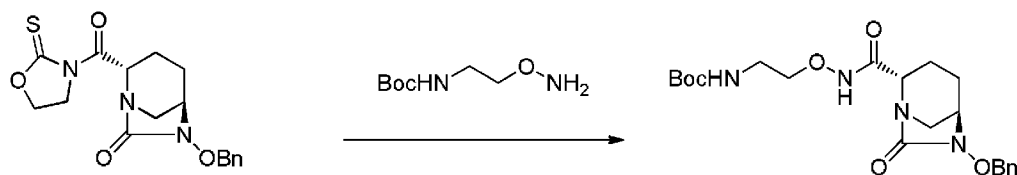
[化118]



[0369] (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-2-[(2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-3-イル)カルボニル]-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-7-オン (実施例 55、67.94 mg、180.0 μmol) を脱水ジクロロメタン (900 μL) に溶解し、氷冷下に *tert*-ブチル 2-(アミノオキシ)エチルカーバメート (34.9 mg) の脱水ジクロロメタン (360 μL) 溶液を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (12 mL) で希釈、10%クエン酸 (3.6 mL)、飽和重曹水 (3.6 mL)、飽和食塩水 (3.6 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) に付して標題化合物 62.1 mg を得た (収率 79%)。このものの機器データは参考例 3 の工程 1 のものと一致した。

[0370] 実施例 63o

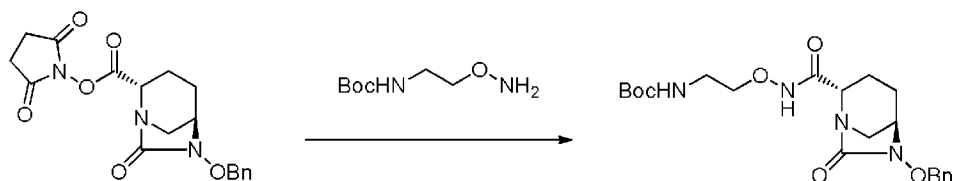
[化119]



[0371] (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 2 - [(2 - チオキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) カルボニル] - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 7 - オン (実施例 56、54.7 mg、0.151 mmol) を脱水ジクロロメタン (1.3 mL) に溶解し、氷冷下に *tert* - ブチル 2 - (アミノオキシ) エチルカーバメート (57.5 mg) の脱水ジクロロメタン (0.4 mL) 溶液、トリエチルアミン (42.5 μ L) を加え、室温で 19 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (10 mL) で希釈、0.25 M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 - 0 / 1) に付して標題化合物 47.4 mg を得た (収率 73%)。このものの機器データは参考例 3 の工程 1 のものと一致した。

[0372] 実施例 63p

[化120]

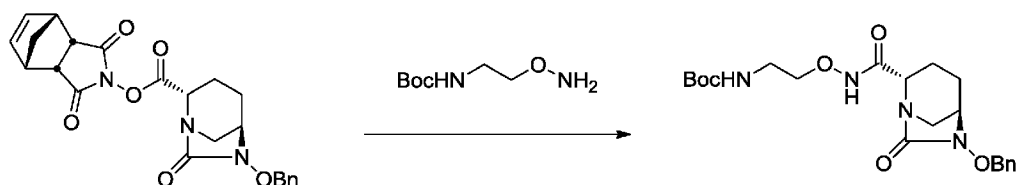


[0373] 2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキシレート (実施例 57a ~ c、373 mg、1 mmol) を脱水ジクロロメタン (5 mL) に溶解し、氷冷下に *tert* - ブチル 2 - (アミノオキシ) エチルカーバメート (194 mg) の脱水ジクロロメタン (2 mL、洗い込み 1 mL) 溶液を加え、1 時間攪拌した。反応液を酢酸エ

チル（65 mL）で希釈、10%クエン酸（20 mL）、飽和重曹水（20 mL）、飽和食塩水（20 mL）で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮して標題化合物362 mgを得た（収率83%）。このものの機器データは参考例3の工程1のものと一致した。

[0374] 実施例63q

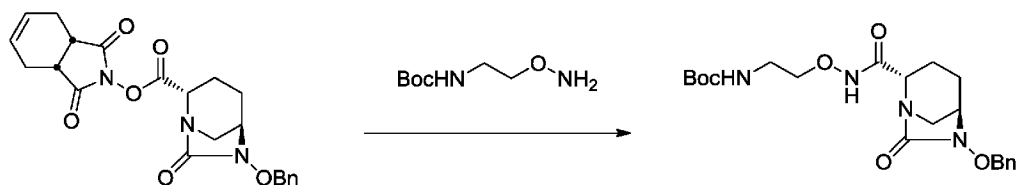
[化121]



[0375] (1R, 2S, 6R, 7S) - 3, 5 - ジオキソ - 4 - アザトリシクロ [5. 2. 1. 0^{2, 6}] デカ - 8 - エン - 4 - イル (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキシレート (実施例58a~c、49. 7 g、113. 6 mmol) を脱水酢酸エチル (650 mL) に懸濁し、室温でtert - ブチル 2 - (アミノオキシ) エチルカーバメート (24. 2 g) の脱水酢酸エチル (134 mL) 溶液とトリエチルアミン (13. 8 g) を加え、2. 5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (0. 8 L) で希釈、氷冷0. 25M塩酸 (1 L)、飽和重曹水 (1 L)、水 (1 L) で順次洗浄、減圧濃縮して、標題化合物50. 67 gを得た（正味48. 08 g、収率98%、HPLC面積比99%以上、）。このものの機器データは参考例3の工程1のものと一致した。

[0376] 実施例63r

[化122]

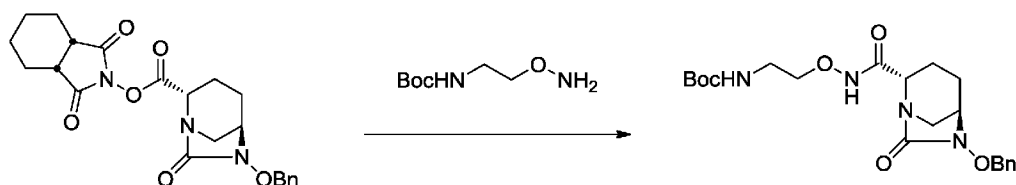


[0377] (3aR, 7aS) - 1, 3 - ジオキソ - 3a, 4, 7, 7a - テトラヒド

ロー１Ｈ－イソインドール－２（３Ｈ）－イル（２Ｓ，５Ｒ）－６－（ベンジルオキシ）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－２－カルボキシレート（実施例６０ａ～ｂ、４２５ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を脱水クロロホルム（５ｍＬ）に溶解し、氷冷下ｔｅｒｔ－ブチル２－（アミノオキシ）エチルカーバメート（２１１ｍｇ）の脱水酢酸エチル溶液（１．４１ｇ）とトリエチルアミン（１２１ｍｇ）を加え、３０分間撹拌した。反応液を酢酸エチル（７５ｍＬ）で希釈、１０％クエン酸水溶液（３５ｍＬ）、飽和重曹水（３５ｍＬ）、飽和食塩水（３５ｍＬ）で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１／２）に付し標題化合物４８１ｍｇを得た（定量的）。このものの機器データは参考例３の工程１のものと一致した。

[0378] 実施例６３ｓ

[化123]



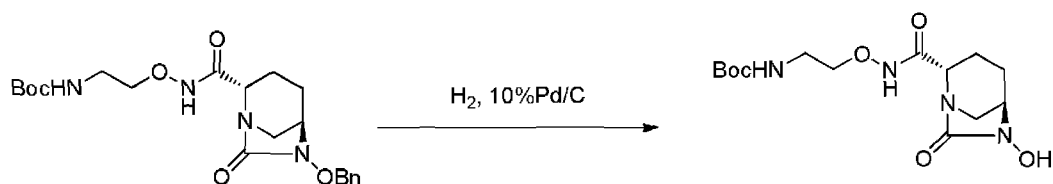
[0379] （３ａＲ，７ａＳ）－１，３－ジオキソヘキサヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２（３Ｈ）－イル（２Ｓ，５Ｒ）－６－（ベンジルオキシ）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－２－カルボキシレート（実施例６２、４２７ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を脱水クロロホルム（５ｍＬ）に溶解し、氷冷下ｔｅｒｔ－ブチル２－（アミノオキシ）エチルカーバメート（２１１ｍｇ）の脱水酢酸エチル溶液（１．４１ｇ）とトリエチルアミン（１２１ｍｇ）を加え、３０分間撹拌した。反応液を酢酸エチル（７５ｍＬ）で希釈、１０％クエン酸水溶液（３５ｍＬ）、飽和重曹水（３５ｍＬ）、飽和食塩水（３５ｍＬ）で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサ

ン／酢酸エチル＝１／２）に付し標題化合物４１８ｍｇを得た（収率９６％）。このものの機器データは参考例３の工程１のものと一致した。

[0380] 実施例６４

tert-ブチル {2-[(2S, 5R)-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクト-2-イル]カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} カーバメート (V-1)

[化124]

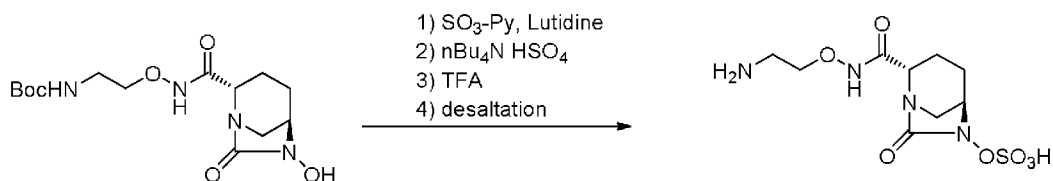


[0381] tert-ブチル {2-[(2S, 5R)-6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクト-2-イル]カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} カーバメート（実施例６３q、正味１５６．４２ｇ、３６０mmol）のメタノール溶液（２．４Ｌ）に、１０％パラジウム炭素触媒（５０％含水、１５．６４ｇ）を加え、水素雰囲気下、１．５時間撹拌した。触媒をセライト濾過し、ろ液を４５０mLまで減圧濃縮後、アセトニトリル（１．５Ｌ）を加えて４５０mLまで濃縮し、混合物を氷冷して３０分間撹拌した、析出結晶をろ取、アセトニトリルで洗浄、真空乾燥して標題化合物を１１８．２６ｇ得た（正味１１７．９０ｇ、収率９５％）。このものの機器データは参考例３の工程２のものと一致した。

[0382] 実施例６５

(2S, 5R)-N-(2-アミノエトキシ)-7-オキソ-6-(スルホオキシ)-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボキサミド (VI-1)

[化125]



[0383] tert-ブチル {2-[(2S, 5R)-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-2-イル]カルボニル}アミノ)オキシ]エチル}カーバメート (実施例64、537.61g、1.561mol) のアセトニトリル (7.8L) 溶液に、2, 6-ルチジン (512.08g)、三酸化イオウ-ピリジン錯体 (810.3g) を加え、室温で終夜撹拌した。混合物をろ過して不溶物を除き、ろ液を2.5Lまで濃縮、酢酸エチル (15.1L) で希釈した。混合物を20% 磷酸2水素ナトリウム水溶液 (7.8L) で抽出し、得られた水層に酢酸エチル (15.1L)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (567.87g) を加え、20分間撹拌した。有機層を分層し、無水硫酸マグネシウム (425g) にて乾燥、濾過後、減圧濃縮、ジクロロメタン (3.1L) で置換濃縮しテトラブチルアンモニウム tert-ブチル {2-[(2S, 5R)-7-オキソ-6-(スルホオキシ)-1, 6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-2-イル]カルボニル}アミノ)オキシ]エチル}カーバメートを758g得た (正味586.27g、収率84%)。

[0384] 本テトラブチルアンモニウム塩719g (正味437.1g、0.656mol) のジクロロメタン (874mL) 溶液を-20℃に冷却し、トリフルオロ酢酸 (874mL) を15分間で滴下、0℃に昇温して1時間撹拌した。反応液を-20℃に冷却しジイソプロピルエーテル (3.25L) を滴下し、混合物を0℃に昇温して1時間撹拌した。沈殿をろ過、ジイソプロピルエーテルにて洗浄、真空乾燥して粗の標題化合物335.36gを得た (正味222.35g、収率99%)。

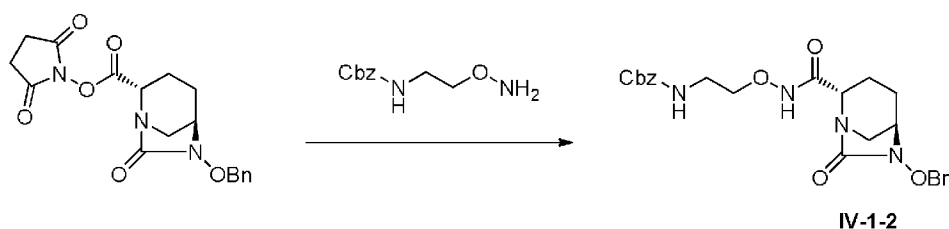
[0385] 粗の標題化合物 (212.99g、正味133.33g) と氷冷した0.

2 M 磷酸緩衝液 (pH 6.5、4.8 L) を交互に少しずつ混ぜて pH 5.3 の溶液を得た。本溶液を 3.6 L まで減圧濃縮し、再度 0.2 M 磷酸緩衝液 (pH 6.5、910 mL) にて pH 5.5 に調整した。本溶液をレジジン精製 (三菱化成、SP207、水～10% IPA 水) に付し、活性フラクションを集めて濃縮し、凍結乾燥後、標題化合物 128.3 g を得た (収率 96%)。このものの機器データは参考例 3 の工程 3 のものと一致した。

[0386] 実施例 66

ベンジル {2-[(2S, 5R)-6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3.2.1] オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] エチル} カーバメート (IV-1-2)

[化126]



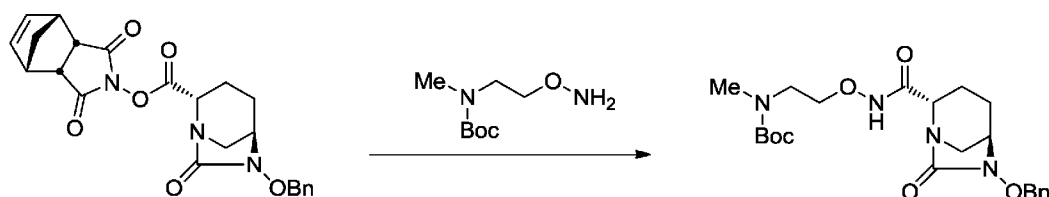
[0387] 2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル (2S, 5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-2-カルボキシレート (実施例 57a～c、201 mg、0.538 mmol) を脱水ジクロロメタン (4 mL) に溶解し、氷冷下にベンジル 2-(アミノオキシ) エチルカーバメート (128 mg) の脱水ジクロロメタン (0.5 mL、洗い込み 0.5 mL) 溶液を加え、1.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (30 mL) で希釈、10% クエン酸 (15 mL)、飽和重曹水 (15 mL)、飽和食塩水 (15 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮して、標題化合物 222 mg を得た (収率 88%)。このものの機器データは参考例 5 の工程 3 のものと一致した。

[0388] 実施例 67

tert-ブチル {2-[(2S, 5R)-6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ [3.2.1] オクト-2-イル] カ

ルボニル} アミノ) オキシ] エチル} (メチル) カーバメート (I V-2)

[化127]

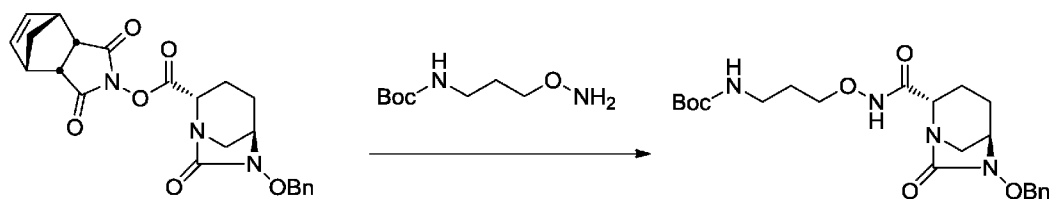


[0389] (1 R, 2 S, 6 R, 7 S) - 3, 5 - ジオキソ - 4 - アザトリシクロ [5. 2. 1. 0^{2, 6}] デカー - 8 - エン - 4 - イル (2 S, 5 R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキシレート (実施例 58 a ~ c、144 mg、0.329 mmol) を脱水ジクロロメタン (2.5 mL) に溶解し、tert-ブチル (2 - (アミノオキシ) エチル) (メチル) カーバメート (88.8 mg) の脱水ジクロロメタン (0.5 mL) 溶液を加え、室温で18時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (10 mL) で希釈、0.25 M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮して、標題化合物 132 mg を得た (収率 89%)。このものの機器データは参考例 6 の工程 1 のものと一致した。

[0390] 実施例 68

tert-ブチル {3 - [(2 S, 5 R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 2 - イル] カルボニル} アミノ) オキシ] プロピル} カーバメート (I V-7)

[化128]



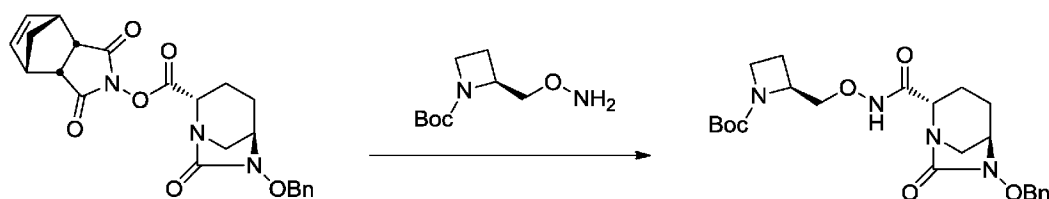
[0391] (1 R, 2 S, 6 R, 7 S) - 3, 5 - ジオキソ - 4 - アザトリシクロ [

5. 2. 1. 0^{2, 6}] デカ-8-エン-4-イル (2S, 5R) -6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボキシレート (実施例58a~c、148mg、0.339mmol) を脱水ジクロロメタン (2.5mL) に溶解し、tert-ブチル 3-(アミノオキシ) プロピルカーバメート (90.9mg) の脱水ジクロロメタン (0.5mL) 溶液を加え、室温で18時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (10mL) で希釈、0.25M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮して、標題化合物134mgを得た (収率88%)。このものの機器データは参考例11の工程1のものと一致した。

[0392] 実施例69

tert-ブチル (2S) -2-{ [({ [(2S, 5R) -6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクト-2-イル] カルボニル} アミノ) オキシ] メチル} アゼチジン-1-カルボキシレート (1V-8)

[化129]



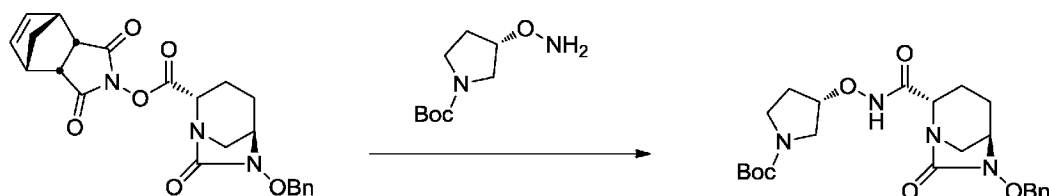
[0393] (1R, 2S, 6R, 7S) -3, 5-ジオキソ-4-アザトリシクロ[5. 2. 1. 0^{2, 6}] デカ-8-エン-4-イル (2S, 5R) -6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-2-カルボキシレート (実施例58a~c、145mg、0.331mmol) を脱水ジクロロメタン (2.5mL) に溶解し、(S) -tert-ブチル 2-((アミノオキシ) メチル) アゼチジン-1-カルボキシレート (93.2mg) の脱水ジクロロメタン (0.5mL) 溶液を加え、室温で21時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (10mL) で希釈、0.2

5 M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮して、標題化合物 127 mg を得た（収率 83 %）。このものの機器データは参考例 12 の工程 1 のものと一致した。

[0394] 実施例 70

t e r t -ブチル (3 S) -3 - [({ [(2 S, 5 R) -6 -ベンジルオキシ-7 -オキソ-1, 6 -ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2 -イル] カルボニル} アミノ) オキシ] ピロリジン-1 -カルボキシレート (I V -11)

[化130]



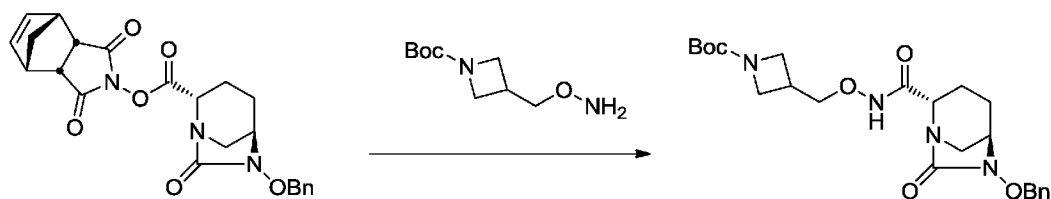
[0395] (1 R, 2 S, 6 R, 7 S) -3, 5 -ジオキソ-4 -アザトリシクロ [5. 2. 1. 0^{2,6}] デカ-8 -エン-4 -イル (2 S, 5 R) -6 - (ベンジルオキシ) -7 -オキソ-1, 6 -ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2 -カルボキシレート (実施例 58 a ~ c、145 mg、0.332 mmol) を脱水ジクロロメタン (2.5 mL) に溶解し、(S) -t e r t -ブチル 3 - (アミノオキシ) ピロリジン-1 -カルボキシレート (91.6 mg) の脱水ジクロロメタン (0.5 mL) 溶液を加え、室温で 19 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (10 mL) で希釈、0.25 M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮して、標題化合物 145 mg を得た（収率 95 %）。このものの機器データは参考例 15 の工程 1 のものと一致した。

[0396] 実施例 71

t e r t -ブチル 3 - { [({ [(2 S, 5 R) -6 -ベンジルオキシ-7 -オキソ-1, 6 -ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-2 -イル] カルボニル} アミノ) オキシ] メチル} アゼチジン-1 -カルボキシレート

(I V - 1 2)

[化131]

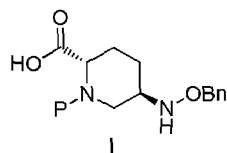


[0397] (1 R, 2 S, 6 R, 7 S) - 3, 5 - ジオキソ - 4 - アザトリシクロ [5. 2. 1. 0^{2, 6}] デカ - 8 - エン - 4 - イル (2 S, 5 R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - カルボキシレート (実施例 58 a ~ c、140 mg、0.320 mmol) を脱水ジクロロメタン (2.5 mL) に溶解し、tert - ブチル 3 - ((アミノオキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (91.5 mg) の脱水ジクロロメタン (0.5 mL) 溶液を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (10 mL) で希釈、0.25 M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮して、標題化合物 132 mg を得た (収率 90%)。このものの機器データは参考例 16 の工程 1 のものと一致した。

請求の範囲

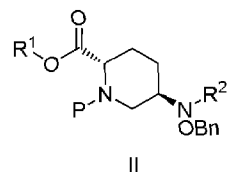
[請求項1] 下記式 (I) :

[化132]



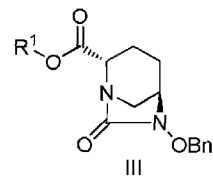
で示される化合物を、1-ヒドロキシピロリジン-2, 5-ジオン、2-ヒドロキシ-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン、2-ヒドロキシヘキサヒドロ-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン、または4-ヒドロキシ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-8-エン-3, 5-ジオンから選ばれるR¹OHと反応させた後、ホスゲン、ジホスゲンまたはトリホスゲンから選ばれるカルボニル化剤を作用させ下記式 (II) :

[化133]



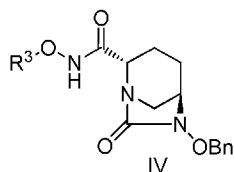
で示される化合物とし、保護基であるPを除去、塩基処理に付すことにより、下記式 (III) :

[化134]



で示される化合物とし、化合物: R³ONH₂との反応に付すことによる下記式 (IV) :

[化135]

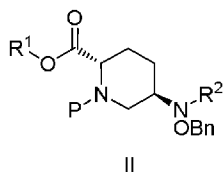


(上記式 (I)、(II)、(III)、(IV) 中、OBn はベンジルオキシ、P は酸で除去可能な NH 保護基、R¹ は 2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル、1, 3-ジオキソ-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル、1, 3-ジオキソヘキサヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル、または 3, 5-ジオキソ-4-アザトリシクロ[5. 2. 1. 0^{2, 6}]デカ-8-エン-4-イルを示し、R² は水素、C(=O)-または C(=O)C(=O)-を示し、R³ は C₁₋₆ アルキルまたはヘテロシクリルを示すか、あるいは隣接する -O-NH- と一緒になって 3~7 員のヘテロシクリル環を形成する。R³ は 0 から 5 個の R⁴ で修飾されていても良く、R⁴ は連続して置換されてもよい。ここで R⁴ は C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルキルスルホニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、R⁵ (R⁶) N-、または保護基である。また、R⁵ と R⁶ は各々独立して水素または C₁₋₆ アルキルを示すか、あるいは一緒になって 3~7 員のヘテロシクリル環を形成する。さらに、R³、R⁵ 及び R⁶ は任意の位置で閉環することができる。) で示される化合物の製造法。

[請求項2]

R² が水素である下記式 (II) :

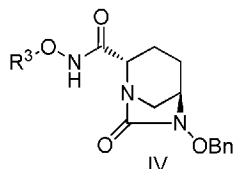
[化136]



で示される化合物に、ホスゲン、ジホスゲンまたはトリホスゲンから

選ばれるカルボニル化剤を作用させ、保護基であるPを除去、塩基処理、更に化合物： R^3ONH_2 との反応に付することによる、下記式（IV）：

[化137]



（上記式（I I）、（I V）中、OBn、P、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、請求項1に記載のとおりである）

で示される化合物の製造法。

[請求項3] P がtert-ブトキシカルボニル（Boc）である上記式（I）または（I I）で示される化合物を経由する、請求項1または2いずれか記載の製造法。

[請求項4] R^1 が2，5-ジオキソピロリジン-1-イルである上記式（I I）または（I I I）で示される化合物を経由する、請求項1～3いずれか記載の製造法。

[請求項5] R^1 が1，3-ジオキソ-3a，4，7，7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2（3H）-イルである上記式（I I）または（I I I）で示される化合物を経由する、請求項1～3いずれか記載の製造法。

[請求項6] R^1 が1，3-ジオキソヘキサヒドロ-1H-イソインドール-2（3H）-イルである上記式（I I）または（I I I）で示される化合物を経由する、請求項1～3いずれか記載の製造法。

[請求項7] R^1 が3，5-ジオキソ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-8-エン-4-イルである上記式（I I）または（I I I）で示される化合物を経由する、請求項1～3いずれか記載の製造法。

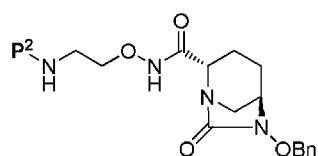
[請求項8] R^3 が、
2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）エチル、

2-((tert-butylcarbonyl)(methyl)amino)ethyl
、
2-((tert-butylcarbonyl)(isopropyl)amino)
ethyl、
2-(dimethylamino)ethyl、
(2S)-2-((tert-butylcarbonyl)amino)propyl
、
(2R)-2-((tert-butylcarbonyl)amino)propyl
、
3-((tert-butylcarbonyl)amino)propyl、
(2S)-tert-butylcarbonyl azetidine-2-yl methyl
、
(2R)-tert-butylcarbonyl pyrrolidine-2-yl methyl
、
(3R)-tert-butylcarbonyl piperidine-3-yl methyl
、
(3S)-tert-butylcarbonyl pyrrolidine-3-yl、
1-((tert-butylcarbonyl)azetidine-3-yl、
2-(benzyl oxycarbonyl amino)ethyl、
2-((benzyl oxycarbonyl)(methyl)amino)ethyl、
2-((benzyl oxycarbonyl)(isopropyl)amino)ethyl
、
(2S)-2-((benzyl oxycarbonyl)amino)propyl、
(2R)-2-((benzyl oxycarbonyl)amino)propyl、
3-((benzyl oxycarbonyl)amino)propyl、
(2S)-benzyl oxycarbonyl azetidine-2-yl methyl、
(2R)-benzyl oxycarbonyl pyrrolidine-2-yl methyl、
(3R)-benzyl oxycarbonyl piperidine-3-yl methyl、

(3S)－ベンジルオキシカルボニルピロリジン－3－イル、
1－(ベンジルオキシカルボニル)アゼチジン－3－イル、
から選ばれる式(ⅠⅤ)で示される化合物を製造する、請求項1～7
いずれか記載の製造法。

[請求項9] 下記式(ⅠⅤ－1)：

[化138]



Ⅳ-1

Ⅳ-1-1: P²=Boc

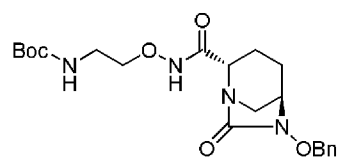
Ⅳ-1-2: P²=Cbz

(上記式中、P²はtert-ブトキシカルボニル(Boc)または
ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、OBnはベンジルオキシを示
す)

で示される化合物を製造する、請求項1～7いずれか記載の製造法。

[請求項10] 下記式(ⅠⅤ－1－1)：

[化139]



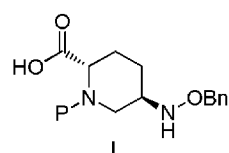
Ⅳ-1-1

(上記式中、Bocはtert-ブトキシカルボニル、OBnはベン
ジルオキシを示す)

で示される化合物を製造する、請求項1～7いずれか記載の製造法。

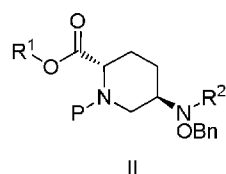
[請求項11] 下記式(Ⅰ)：

[化140]



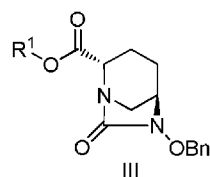
で示される化合物を、1-ヒドロキシピロリジン-2, 5-ジオン、2-ヒドロキシ-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン、2-ヒドロキシヘキサヒドロ-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン、または4-ヒドロキシ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-8-エン-3, 5-ジオンから選ばれるR¹OHと反応させて、ホスゲン、ジホスゲンまたはトリホスゲンから選ばれるカルボニル化剤を作用させ下記式(II)：

[化141]



で示される化合物とし、保護基であるPを除去、塩基処理に付すことによる、下記式(III)：

[化142]

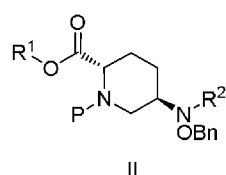


(上記式(I)、(II)、(III)中、OBn、P、R¹、R²は、請求項1に記載のとおりである)

で示される化合物の製造法。

[請求項12] R²が水素である下記式(II)：

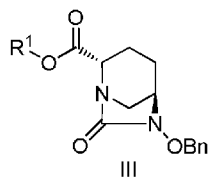
[化143]



で示される化合物に、ホスゲン、ジホスゲンまたはトリホスゲンから

選ばれるカルボニル化剤を作用させ、保護基であるPを除去、塩基処理に付することによる、下記式（Ⅲ）：

[化144]



（上記式（Ⅲ）、（Ⅲ）中、OBn、P、R¹、R²は、請求項1に記載のとおりである）
で示される化合物の製造法。

[請求項13] Pがtert-ブトキシカルボニル（Boc）である上記式（Ⅲ）または（Ⅲ）で示される化合物を経由する、請求項11または12いずれか記載の製造法。

[請求項14] R¹が2，5-ジオキソピロリジン-1-イルである上記式（Ⅲ）で示される化合物を製造する、請求項11～13いずれか記載の製造法。

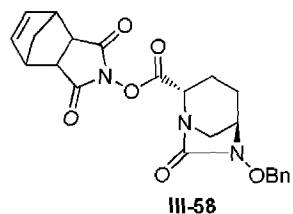
[請求項15] R¹が1，3-ジオキソ-3a，4，7，7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2（3H）-イルである上記式（Ⅲ）で示される化合物を製造する、請求項11～13いずれか記載の製造法。

[請求項16] R¹が1，3-ジオキソヘキサヒドロ-1H-イソインドール-2（3H）-イルである上記式（Ⅲ）で示される化合物を製造する、請求項11～13いずれか記載の製造法。

[請求項17] R¹が3，5-ジオキソ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-8-エン-4-イルである上記式（Ⅲ）で示される化合物を製造する、請求項11～13いずれか記載の製造法。

[請求項18] 下記式（Ⅲ-58）：

[化145]

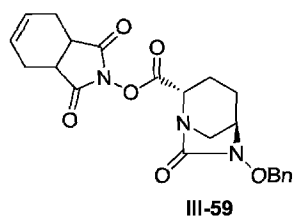


(上記式中、OBnはベンジルオキシを示す)

で示される化合物。

[請求項19] 下記式 (III-59) :

[化146]

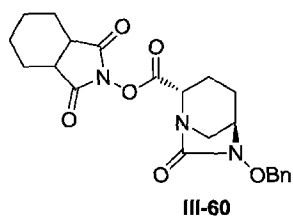


(上記式中、OBnはベンジルオキシを示す)

で示される化合物。

[請求項20] 下記式 (III-60) :

[化147]

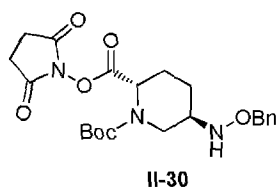


(上記式中、OBnはベンジルオキシを示す)

で示される化合物。

[請求項21] 下記式 (II-30) :

[化148]

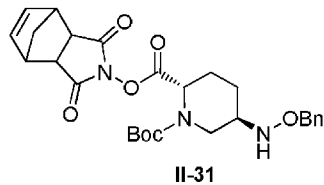


(上記式中、Bocはtert-ブトキシカルボニル、OBnはベンジルオキシを示す)

で示される化合物。

[請求項22] 下記式(II-31)：

[化149]

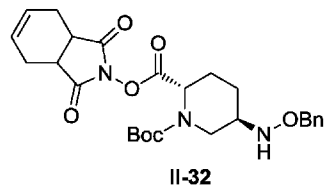


(上記式中、Bocはtert-ブトキシカルボニル、OBnはベンジルオキシを示す)

で示される化合物。

[請求項23] 下記式(II-32)：

[化150]

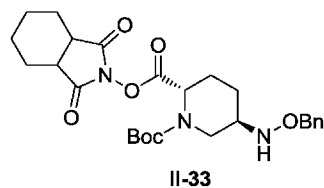


(上記式中、Bocはtert-ブトキシカルボニル、OBnはベンジルオキシを示す)

で示される化合物。

[請求項24] 下記式(II-33)：

[化151]



(上記式中、Bocはtert-ブトキシカルボニル、OBnはベンジルオキシを示す)

で示される化合物。