明　細　書

発明の名称 ： 新規β－ラクタマーゼ阻害剤とその製造法

技術分野

[0001] 本発明は式（Ｉ）で示される新規なジアザビシクロオクタン誘導体、医学的に許容されうる塩またはその溶媒和物に関する。また、本発明はこれらの製造法、並びにβ－ラクタマーゼ阻害剤としの細菌感染症治療に対する使用に関するものである。さらには、本発明は医薬組成物および本発明の化合物を用いた細菌感染症の治療方法を提供する。

背景技術

[0002] ペニシリンやセファロスポリンは、医療現場にて最も広くかつ頻繁に使用されるβ－ラクタム系抗生物質である。しかしながら、種々の感染原因菌においてβ－ラクタム系抗生物質に対する耐性の獲得が細菌感染症に対する治療効果を低下させてきた。最も顕著な耐性メカニズムは、活性中心にセリン残基を有するクラスＡ、ＣとＤ型のβ－ラクタマーゼの産生である。これらの酵素はβ－ラクタム系抗生物質を分解し、抗菌力の失活に至らせるものである。クラスＡ型β－ラクタマーゼは主にペニシリン系薬剤を、クラスＣ型β－ラクタマーゼは主にセファロスポリン系薬剤に対する基質特異性を有している。市販で入手可能なβ－ラクタマーゼ阻害剤とクラブラン酸、スルバクタム、タゾバクタムが知られており、これらの阻害剤は主にクラスＡ型β－ラクタマーゼ産生菌に有効で、ペニシリン系抗生物質と配合されている。しかしながら、今日までに２５０種類以上のβ－ラクタマーゼが報告されており、その中にはクラスＣ型β－ラクタマーゼやクラスＡとＤ型に属する基質特異性拡張型β－ラクタマーゼ（ＥＳＢＬ）の拡散に加えて、クラスＡ型に属しβ－ラクタム系抗生物質の最後の砦であるカルバペネムでさえ分解するＫＰＣ－２を産生する耐性菌も問題視されてきている。これらのβ－ラクタマーゼに対して上記市販阻害剤は無効であるため新規阻害剤の開発が要望されている。

また、近年では上記耐性菌を原因菌とする感染症は、重症感染症にばかりか市中感染症にさえ散見されてきており、市中で第一選択薬剤（例えばペニシリン類またはセファロスポリン類など）と併用可能な新規阻害剤の開発が強く望まれている。しかしながら潜在的な阻害剤の報告と重症感染症治療を目的とした報告はあるものの開発が継続されている開発候補化合物は少ない。

[0003] 近年、ＵＳ７１１２５９２（特許文献１）、ＵＳ７６１２０８７（特許文献２）、またＷＯ２００９０９１８５６（特許文献３）にて、ある種のジアザビシクロオクタン誘導体が、非β－ラクタム骨格を有する抗菌剤、あるいはβ－ラクタマーゼ阻害剤として感染症治療に有望な化合物であることが開示されている。製造法としては上記文献に加えてＷＯ２０１０１２６８２０Ａ２（特許文献４）の方法が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：米国特許第７１１２５９２号明細書

特許文献2：米国特許第７６１２０８７号明細書

特許文献3：国際公開第２００９／０９１８５６Ａ２号

特許文献4：国際公開第２０１０／１２６８２０Ａ２号

発明の開示

発明が解決しようとする課題

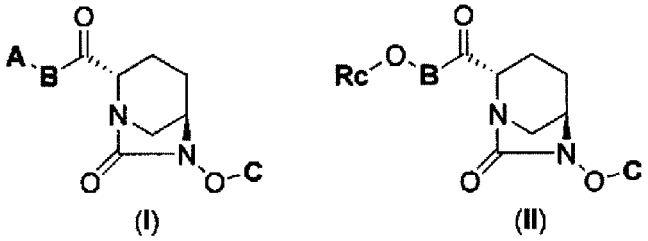
[0005] 現在利用可能なβ－ラクタマーゼ阻害剤では絶え間なく増加し続けているβ－ラクタマーゼには不十分であり、今日治療に難渋しいるクラスＣ型β－ラクタマーゼやクラスＡとＤ型に属する基質特異性拡張型β－ラクタマーゼ（ＥＳＢＬ）やクラスＡ型に属しβ－ラクタム系抗生物質の最後の砦であるカルバペネムでさえ分解するＫＰＣ－２を産生する耐性菌による細菌感染症治療に用いることのできる新規なβ－ラクタマーゼ阻害剤が必要とされている。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは前記問題となっているβ－ラクタマーゼ産生菌、とりわけクラスＡ型、クラスＣ型、クラスＤ型β－ラクタマーゼに有効な新規β－ラクタマーゼ阻害剤の探索研究を行い、その結果式（Ｉ）で示される新規なジアザビシクロオクタン誘導体を見出した。また、本願化合物は、β－ラクタム系抗生物質と併用することにより、それらの上記抗生物質抵抗性の細菌に対する抗菌力を強力に回復させることも見いだした。

[0007] また、本発明の式（Ｉ）に包含される式（ＩＩ）：

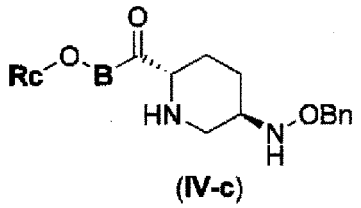
[0008] [化1]



[0009] （上記式（Ｉ）、（ＩＩ）中、ＡはＲａ（Ｒｂ）Ｎ－またはＲｃＯ－であり、ＢはＮＨまたはNC_{1-6}アルキルであり、Ｃはベンジル、ＨまたはSO_3Mであり、ＭはＨ、無機カチオンまたは有機カチオンである。ＲａとＲｂは各々独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキルまたはアシルであり、ＲｃはC_{1-6}アルキルまたはヘテロシクリルである。Ａは０から４個の置換基Ｆｎ１で修飾されていても良く、置換基Ｆｎ１は連続して置換されてもよい。ここで、Ｆｎ１はC_{1-6}アルキル、Ｏ＝、または$Rg-(CH_2)_{0-3}-$であり、Ｒｇはヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、アシル、RdO_2S-、Ｒｅ（Ｒｆ）Ｎ－、Ｒｅ（Ｒｆ）ＮＣＯ－、ＲｅＯ－、ＲｅＯＣＯ－または保護基であり、ＲｄはC_{1-6}アルキルまたはＭＯ－であり、ＲｅとＲｆは各々独立してＨまたはC_{1-6}アルキルである。さらに、Ｒａ－Ｒｂ間、Ｒｃ－Ｂ間、Ｒｅ－Ｒｆ間は結合により閉環し少なくとも窒素原子１個以上を有するヘテロシクリルを形成することができる。）
に示される化合物の製造法を確立した。

[0010] 当初、上記式（ＩＩ）に示される化合物を得るための製造方法の探索に際しては、下記式（ＩＶ－ｃ）：

[0011] [化2]

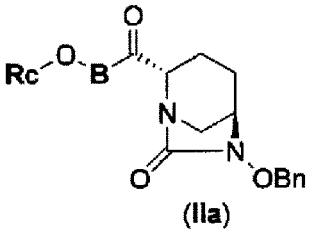


(IV-c)

[0012] （上記式（ＩＶ－ｃ）中、ＲｃとＢは式（ＩＩ）で示される化合物と同様であり、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物に、米国特許第７１１２５９２号、米国特許第７６１２０８７号開示のホスゲン等価体とアミンによる方法、または、国際公開第２００９／１３３４４２Ａ１号あるいは国際公開第２０１０／１２６８２０Ａ２号に開示のトリホスゲンと１０％リン酸水溶液にて処理する方法を適応しても、上記式（ＩＶ－ｃ）で示される化合物は２位側鎖に弱い酸性を示すＮ－アルコキシカルバモイルを有するため、極僅かな収率でしか下記式（ＩＩａ）：

[0013] [化3]



(IIa)

[0014] （上記式（ＩＩａ）中、ＲｃとＢは式（ＩＩ）で示される化合物と同様であり、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

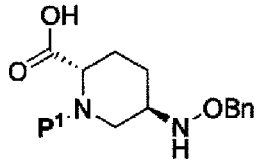
で示されるジアザビシクロオクタン骨格を有する化合物を製造することができなかった。

[0015] また、国際公開第２００９／１３３４４２Ａ１号あるいは国際公開第２０１０／１２６８２０Ａ２号の方法は、必ずしも安価とは言えない２位側鎖を製造工程初期に導入しているため、商業的な製造法としは効率的とは言えず

、より工業化し易い製造法の確立が望まれた。

[0016] そこで発明者らはより有用な出発物質とし下記式（ＩＶ－ａ２）、（ＩＶ－ａ３）または（ＩＶ－ａ４）：

[0017] [化4]



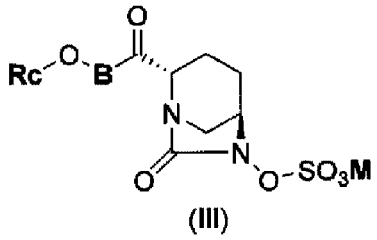
(IV-a2) P^1=TFA
(IV-a3) P^1=Boc
(IV-a4) P^1=Teoc

[0018] （上記式（ＩＶ－ａ２）、（ＩＶ－ａ３）または（ＩＶ－ａ４）中、ＴＦＡは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、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物を見出し、前記式（ＩＶ－ｃ）と前記式（ＩＩａ）への誘導を鋭意検討した。

[0019] その結果、前記式（ＩＩ）に包含される下記式（ＩＩＩ）：

[0020] [化5]



(III)

[0021] （上記式（ＩＩＩ）中、Ｒｃ、Ｂ、Ｍは上記式（ＩＩ）と同様である。）

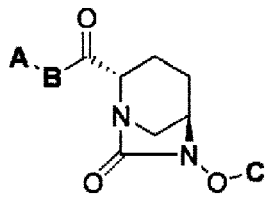
で示される化合物の製造法を確立した。

[0022] すなわち、本発明は、

（１）下記式（Ｉ）で示されるジアザビシクロオクタン誘導体、その医学的に許容されうる塩、またはその溶媒和物に関する。

[0023]

[化6]



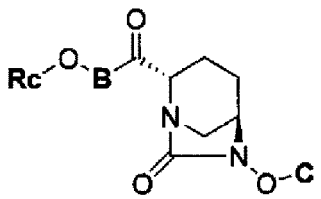
(I)

[0024] （上記式（Ｉ）中、ＡはＲａ（Ｒｂ）Ｎ－またはＲｃＯ－であり、ＢはＮＨまたはＮＣ$_{1-6}$アルキルであり、Ｃはベンジル、ＨまたはＳＯ$_3$Ｍであり、ＭはＨ、無機カチオンまたは有機カチオンである。ＲａとＲｂは各々独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはアシルであり、ＲｃはＣ$_{1-6}$アルキルまたはヘテロシクリルである。Ａは０から４個の置換基Ｆｎ１で修飾されていても良く、置換基Ｆｎ１は連続して置換されていてもよい。ここで、Ｆｎ１はＣ$_{1-6}$アルキル、Ｏ＝、またはＲｇ－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－であり、Ｒｇはヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、アシル、ＲｄＯ$_2$Ｓ－、Ｒｅ（Ｒｆ）Ｎ－、Ｒｅ（Ｒｆ）ＮＣＯ－、ＲｅＯ－、ＲｅＯＣＯ－または保護基であり、ＲｄはＣ$_{1-6}$アルキルまたはＭＯ－であり、ＲｅとＲｆは各々独立してＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルである。さらに、Ｒａ－Ｒｂ間、Ｒｃ－Ｂ間、Ｒｅ－Ｒｆ間は結合により閉環し少なくとも窒素原子１個以上を有するヘテロシクリルを形成することができる。）

[0025] また、本発明の別の態様によれば、上記式（Ｉ）に包含される、

（２）下記式（ＩＩ）で示されるジアザビシクロオクタン誘導体、その医学的に許容されうる塩、または、その溶媒和物に関する。

[0026] [化7]



(II)

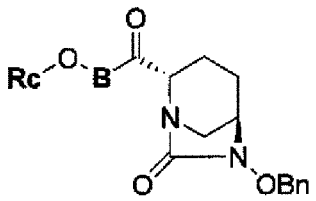
[0027] （上記式（ＩＩ）中、ＲｃはＣ$_{1-6}$アルキルまたはヘテロシクリルであり、Ｂ

はＮＨまたはＮＣ$_{1-6}$アルキルであり、Ｃはベンジル、ＨまたはＳＯ$_3$Ｍであり、ＭはＨ、無機カチオンまたは有機カチオンである。Ｒｃは０から４個の置換基Ｆｎ１で修飾されていても良く、置換基Ｆｎ１は連続して置換されてもよい。ここで、Ｆｎ１はＣ$_{1-6}$アルキル、Ｏ＝、またはＲｇ－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－であり、Ｒｇはヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、アシル、ＲｄＯ$_2$Ｓ－、Ｒｅ（Ｒｆ）Ｎ－、Ｒｅ（Ｒｆ）ＮＣＯ－、ＲｅＯ－、ＲｅＯＣＯ－または保護基であり、ＲｄはＣ$_{1-6}$アルキルまたはＭＯ－であり、ＲｅとＲｆは各々独立してＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルである。さらに、Ｒｃ－Ｂ間、Ｒｅ－Ｒｆ間は結合により閉環し少なくとも窒素原子１個以上を有するヘテロシクリルを形成することができる。）

[0028] また、本発明の別の態様は、上記式（ＩＩ）に包含される、

（３）下記式（ＩＩａ）に示される新規なジアザビシクロオクタン誘導体、その医学的に許容されうる塩、または、その溶媒和物に関する。

[0029] [化8]



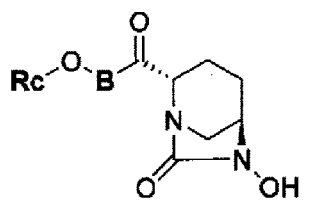
(IIa)

[0030] （上記式（ＩＩａ）中、ＯＢｎはベンジルオキシを示し、ＲｃとＢは上記式（ＩＩ）と同様である。）

[0031] また、本発明の別の態様は、上記式（ＩＩ）に包含される、

（４）下記式（ＩＩｂ）に示されるジアザビシクロオクタン誘導体、その医学的に許容されうる塩、または、その溶媒和物に関する。

[0032] [化9]



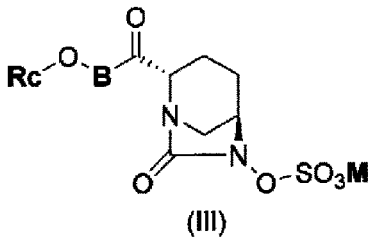
(IIb)

[0033] （上記式（ＩＩｂ）中、ＲｃとＢは上記式（ＩＩ）と同様である。）

[0034] また、本発明の別の態様によれば、上記式（ＩＩ）に包含される、

（５）下記式（ＩＩＩ）で示されるジアザビシクロオクタン誘導体、その医学的に許容されうる塩、または、その溶媒和物に関する。

[0035] [化10]



(III)

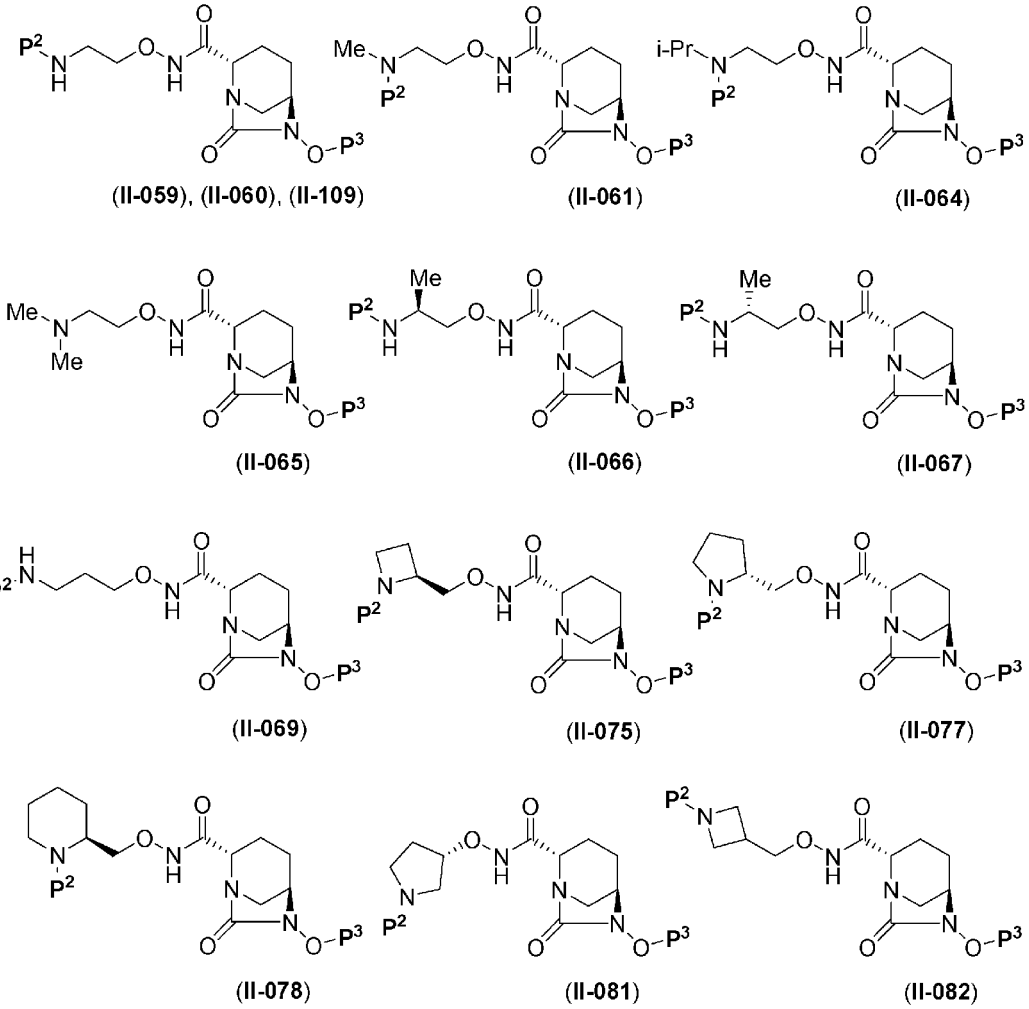
[0036] （上記式（ＩＩＩ）中、Ｒｃ、Ｂ、Ｍは上記式（ＩＩ）と同様である。）

[0037] また、本発明の別の態様は、

（６）下記式：

[0038]

[化11]



[0039] （上記式中、P^2はｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）、またはH、P^3はベンジル（Ｂｎ）、ＨまたはＳＯ$_3$Ｍ、ＭはＨ、ナトリウム、ピリジニウムまたはテトラブチルアンモニウムを示す。）

である（１）から（５）いずれか一項に記載の化合物、その医学的に許容されうる塩、または、その溶媒和物に関する。

[0040] また、本発明の別の態様は、（７）

（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、

（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、

（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、

（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、

（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、

（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、

（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、

（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、

（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、

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［（２Ｓ）－ピペリジン－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、

（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、

（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、

である、（１）から（３）のいずれか一項記載の化合物、その医学的に許容されうる塩、または、その溶媒和物に関する。

また、本発明の別の態様によれば、（８）前記式（Ｉ）で示されるジアザビシクロオクタン誘導体、その医学的に許容されうる塩、または、その溶媒和物と、場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物に関する。

また、本発明の別の態様によれば、（９）β－ラクタム系抗生物質と併用して投与するための、（８）記載の医薬組成物に関する。

また、本発明の別の態様によれば、（１０）細菌感染症を治療するための、（８）または（９）記載の医薬組成物に関する。

[0041] また、本発明の別の態様によれば、（１１）前記式（Ｉ）で示されるジアザビシクロオクタン誘導体、その医学的に許容されうる塩、または、その溶媒和物を含むβ－ラクタマーゼ阻害剤に関する。

[0042] 本発明の別の態様によれば、（１２）前記のβ－ラクタマーゼ阻害剤と、β－ラクタム系抗生物質と、場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物に関する。

[0043] また、本発明の別の態様によれば、（１３）前記のβ－ラクタマーゼ阻害剤と、アンピシリン、アモキシシリン、ピペラシリン、チカルシリン、フロモキセフ、セフォタキシム、セフトリアキソン、セフタジジム、セフェピム、セフタロリン、セフトロザン、イミペネム、メロペネム、ビアペネム、ドリペネム、エルタペネム、アズトレオナムからなる群より選択されるβ－ラクタム系抗生物質と、場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物が提供される。

[0044] また、本発明の別の態様によれば、細菌感染症の治療方法であって、（１

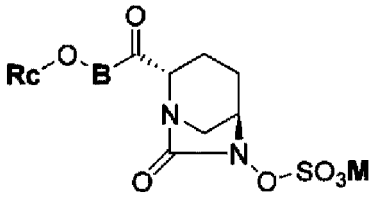
４）前記のβ－ラクタマーゼ阻害剤と、β－ラクタム系抗生物質とを併用して投与する細菌感染症の治療方法に関する。

[0045] また、本発明の別の態様によれば、細菌感染症の治療方法であって、（１５）前記β－ラクタマーゼ阻害剤と、アンピシリン、アモキシシリン、ピペラシリン、チカルシリン、フロモキセフ、セフォタキシム、セフトリアキソン、セフタジジム、セフェピム、セフタロリン、セフトロザン、イミペネム、メロペネム、ビアペネム、ドリペネム、エルタペネム、アズトレオナムからなる群より選択されるβ－ラクタム系抗生物質とを併用して投与する細菌感染症の治療方法が提供される。

[0046] また、本発明の別の態様によれば細菌感染症の治療方法であって、前記β－ラクタマーゼ阻害剤と、アンピシリン、アモキシシリン、ピペラシリン、チカルシリン、フロモキセフ、セフォタキシム、セフトリアキソン、セフタジジム、セフェピム、セフタロリン、セフトロザン、イミペネム、メロペネム、ビアペネム、ドリペネム、エルタペネム、アズトレオナムからなる群より選択されるβ－ラクタム系抗生物質とを併用して投与する、大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）、肺炎桿菌（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、エンテロバクター クロアカエ（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ ｃｒｏａｃａｒｅ）、シトロバクター フレンディ（Ｃｉｔｒｏｂａｃｔｅｒ ｆｒｅｕｎｄｉｉ）、霊菌（Ｓｅｒｒａｔｉａ ｍａｒｃｅｓｃｅｎｓ）、モルガネラ モルガニー（Ｍｏｒｇａｎｅｌｌａ ｍｏｒｇａｎｉｉ）、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）、及びアシネトバクター バウマニ（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ）のいずれか単独または混合細菌感染症の治療方法が提供される。

[0047] さらに、本発明の別の態様によれば、上記式（ＩＩ）に包含される下記式（ＩＩＩ）：

[化12]



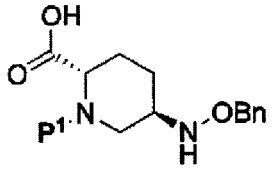
(III)

（上記式（ＩＩＩ）中、Ｒｃ、Ｂ、Ｍは上記式（ＩＩ）と同様である。）

で示される化合物の製造法であって、

（１６）下記式（ＩＶ－ａ）：

[化13]

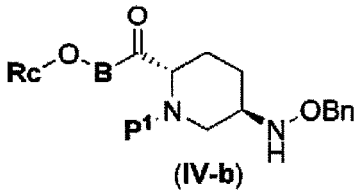


(IV-a)

（上記式（ＩＶ－ａ）中、Ｐ[1]は酸、塩基または求核剤により除去可能な保護基、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物と、化合物：ＲｃＯＢＨとを活性エステル、活性アミドまたは脱水縮合剤を用いた方法によりカップリングし、下記式（ＩＶ－ｂ）：

[化14]



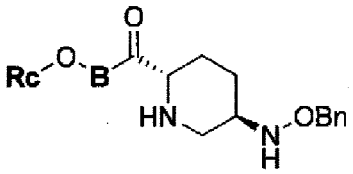
(IV-b)

[0048] （上記式（ＩＶ－ｂ）中、Ｐ[1]は酸、塩基または求核剤により除去可能な保護基、ＲｃとＢは上記式（ＩＩ）で示される化合物と同様であり、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物とした後、

保護基であるＰ[1]を脱保護し、下記式（ＩＶ－ｃ）：

[化15]



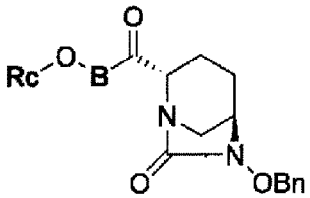
(IV-c)

（上記式（ＩＶ－ｃ）中、ＲｃとＢは上記式（ＩＩ）で示される化合物と同様であり、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物とした後、

系内でシリル化後に分子内ウレア化し、下記式（ＩＩａ）：

[化16]



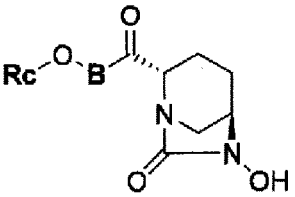
(IIa)

（上記式（ＩＩａ）中、ＲｃとＢは上記式（ＩＩ）で示される化合物と同様であり、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物とした後、

水素雰囲気下に水素化分解触媒を用いて６位ベンジルオキシのベンジルを除去し、下記式（ＩＩｂ）：

[化17]



(IIb)

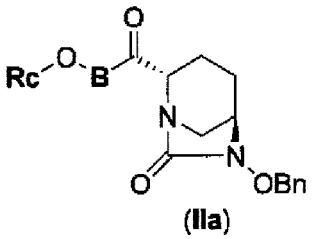
（上記式（ＩＩｂ）中、ＲｃとＢは上記式（ＩＩ）で示される化合物と同様である。）

で示される化合物とした後、

塩基存在下に６位水酸基を硫酸化し、必要に応じて側鎖：ＲｃＯＢ－中の保護基を脱保護することを特徴とする、式（ＩＩＩ）で示される化合物の製造法に関する。

[0049] また、本発明の別の態様によれば、上記式（ＩＩ）に包含される下記式（ＩＩａ）：

[化18]



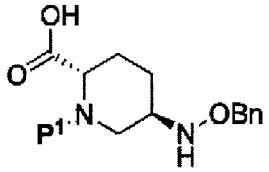
(IIa)

（上記式（ＩＩａ）中、ＯＢｎはベンジルオキシを示し、ＲｃとＢは上記式（ＩＩ）と同様である。）

で示される化合物の製造法であって、

（１７）下記式（ＩＶ－ａ）：

[化19]

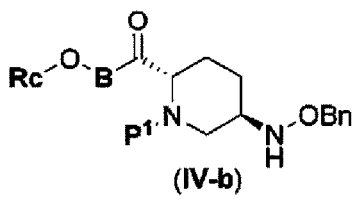


(IV-a)

（上記式（ＩＶ－ａ）中、Ｐ[1]は酸、塩基または求核剤により除去可能な保護基、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物を、化合物：ＲｃＯＢＨと活性エステル、活性アミドまたは脱水縮合剤を用いた方法によりカップリングし、下記式（ＩＶ－ｂ）：

[化20]



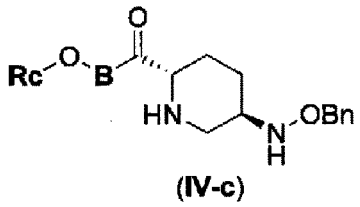
(IV-b)

（上記式（ＩＶ－ｂ）中、Ｐ[1]は酸、塩基または求核剤により除去可能な保護基、ＲｃとＢは上記式（ＩＩ）で示される化合物と同様であり、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物とした後、

保護基であるＰ[1]を脱保護し、下記式（ＩＶ－ｃ）：

[化21]



(IV-c)

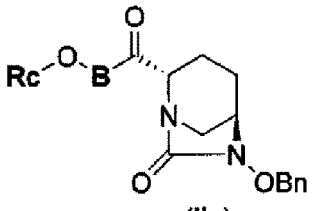
（上記式（ＩＶ－ｃ）中、ＲｃとＢは上記式（ＩＩ）で示される化合物と同様であり、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物とした後、

系内でシリル化後に分子内ウレア化することを特徴とする、式（ＩＩａ）で示される化合物の製造法に関する。

[0050] また、本発明の別の態様によれば、上記式（ＩＩ）に包含される下記式（ＩＩａ）：

[化22]



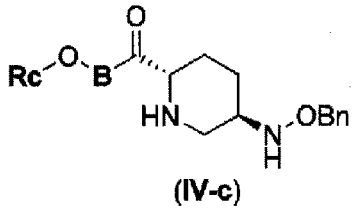
(IIa)

（上記式（ＩＩａ）中、ＯＢｎはベンジルオキシを示し、ＲｃとＢは上記式（ＩＩ）と同様である。）

で示される化合物の製造法であって、

（１８）下記式（ＩＶ－ｃ）：

[化23]



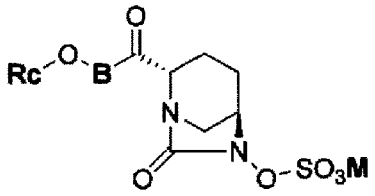
(IV-c)

（上記式（ＩＶ－ｃ）中、ＲｃとＢは上記式（ＩＩ）で示される化合物と同様であり、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物を、系内でシリル化後に分子内ウレア化することを特徴とする式（ＩＩａ）の製造法に関する。

[0051] また、本発明の別の態様によれば、上記式（ＩＩ）に包含される下記式（ＩＩＩ）：

[化24]



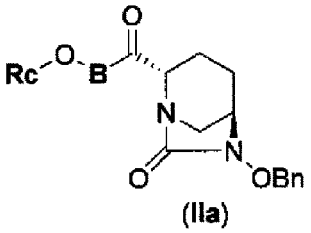
(III)

（上記式（ＩＩＩ）中、Ｒｃ、Ｂ、Ｍは上記式（ＩＩ）と同様である。）

で示される化合物の製造法であって、

（１９）下記式（ＩＩａ）：

[0052] [化25]

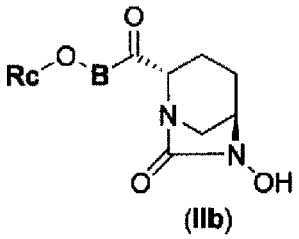


(IIa)

（上記式（ＩＩａ）中、ＲｃとＢは上記式（ＩＩ）に示される化合物と同様であり、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物を、水素雰囲気下に水素化分解触媒を用いて６位ベンジルオキシのベンジルを除去し、下記式（ＩＩｂ）：

[化26]



(IIb)

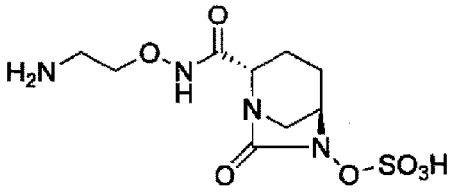
（上記式（ＩＩｂ）中、ＲｃとＢは式（ＩＩ）に示される化合物と同様である。）

で示される化合物とした後、

塩基存在下に６位水酸基を硫酸化し、必要に応じて側鎖：ＲｃＯＢ－中の保護基を脱保護することを特徴とする式（ＩＩＩ）で示される化合物の製造法に関する。

[0053] さらに、本発明の別の態様によれば、下記式（ＩＩＩ－０５９）：

[化27]

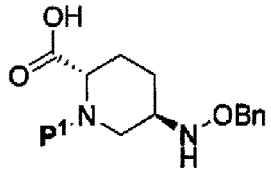


(III-059)

[0054] で示される（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－カルボキサミドの製造法であって、

（２０）下記式（ＩＶ－ａ２）、（ＩＶ－ａ３）または（ＩＶ－ａ４）：

[化28]



(IV-a2) P1=TFA
(IV-a3) P1=Boc
(IV-a4) P1=Teoc

（上記式（ＩＶ－ａ２）、（ＩＶ－ａ３）または（ＩＶ－ａ４）中、ＴＦＡは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、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

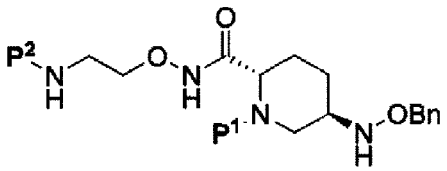
のうち、

式（ＩＶ－ａ２）と（ＩＶ－ａ４）で示される化合物は、ｔｅｒｔ－ブチル　２－（アミノオキシ）エチルカーバメートと活性エステル、活性アミドまたは脱水縮合剤を用いた方法によりカップリングし、

式（ＩＶ－ａ３）で示される化合物は、ベンジル　２－（アミノオキシ）エチルカーバメートと活性エステル、活性アミドまたは脱水縮合剤を用いた方法によりカップリングし、

下記式（ＩＶ－ｂ２－Ｂｏｃ－０５９）、（ＩＶ－ｂ３－Ｃｂｚ－０５９）または（ＩＶ－ｂ４－Ｂｏｃ－０５９）：

[化29]



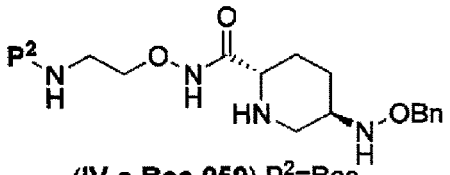
(IV-b2-Boc-059) P^1=TFA, P^2=Boc
(IV-b3-Cbz-059) P^1=Boc, P^2=Cbz
(IV-b4-Boc-059) P^1=Teoc, P^2=Boc

（上記式（ＩＶ－ｂ２－Ｂｏｃ－０５９）、（ＩＶ－ｂ３－Ｃｂｚ－０５９）または（ＩＶ－ｂ４－Ｂｏｃ－０５９）中、ＴＦＡはトリフルオロアセチル、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニル、Ｔｅｏｃは２－トリメチルシリルエトキシカルボニルを示し、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物とした後、

式（ＩＶ－ｂ２－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物は、トリフルオロアセチルを塩基処理にて除去し、下記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）：

[化30]



(IV-c-Boc-059) P^2=Boc
(IV-c-Cbz-059) P^2=Cbz

（上記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニルを示し、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

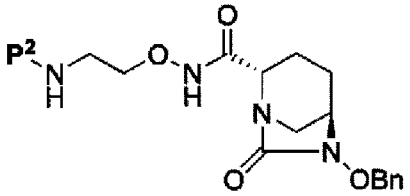
で示される化合物とした後、

式（ＩＶ－ｂ３－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物は、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを酸処理にて除去し、上記式（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物とした後、

式（ＩＶ－ｂ４－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物は、２－トリメチルシリルエトキシカルボニルを弗化物により除去し上記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物とした後、

前記（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物を系内でシリル化後に分子内ウレア化し、下記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）：

[化31]



(IIa-Boc-059) P^2=Boc
(IIa-Cbz-059) P^2=Cbz

[0055] （上記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニル、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

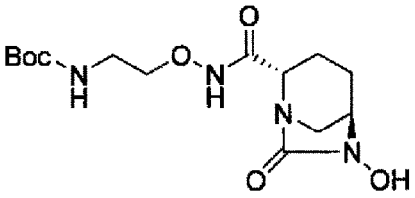
で示される化合物とした後、

式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物は水素雰囲気下に水素化分解触媒を用いて６位ベンジルオキシのベンジルを除去し、

式（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物はジｔｅｒｔ－ブトキシジカーボネート存在下、水素雰囲気下に水素化分解触媒を用いて６位ベンジルオキシのベンジルを除去すると同時にｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル化し、

下記式（ＩＩｂ－Ｂｏｃ－０５９）：

[化32]



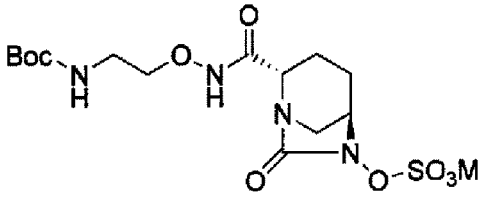
(IIb-Boc-059)

（上記式（ＩＩｂ－Ｂｏｃ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを示す。）

で示される化合物とした後、

６位水酸基を硫酸化し、下記式（ＩＩＩ－Ｂｏｃ－０５９）：

[化33]



(III-Boc-059)

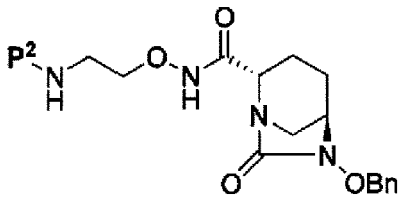
（上記式（ＩＩＩ－Ｂｏｃ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ＭはＨ、ピリジニウム、ナトリウムまたはテトラブチルアンモニウムを示す。）

で示される化合物とした後、

ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを酸処理により脱保護することを特徴とする式（ＩＩＩ－０５９）の製造法に関する。

[0056] また、本発明の別の態様によれば、下記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）：

[化34]



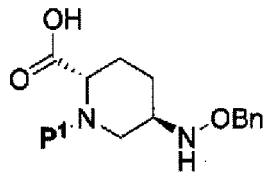
(IIa-Boc-059) P^2=Boc
(IIa-Cbz-059) P^2=Cbz

（上記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニル、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される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、またはベンジル　{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}カーバメートの製造法であって、

（２１）下記式（ＩＶ－ａ２）、（ＩＶ－ａ３）または（ＩＶ－ａ４）：

[化35]



(IV-a2) P^1=TFA
(IV-a3) P^1=Boc
(IV-a4) P^1=Teoc

（上記式（ＩＶ－ａ２）、（ＩＶ－ａ３）または（ＩＶ－ａ４）中、ＴＦＡは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、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

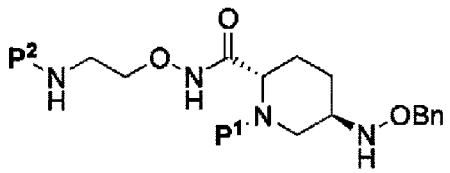
のうち、

式（ＩＶ－ａ２）と（ＩＶ－ａ４）で示される化合物は、ｔｅｒｔ－ブチル　２－（アミノオキシ）エチルカーバメートと、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に１－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物を併用しカップリングし、

式（ＩＶ－ａ３）で示される化合物は、ベンジル　２－（アミノオキシ）エチルカーバメートと、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に１－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物を併用しカップリングし、

下記式（ＩＶ－ｂ２－Ｂｏｃ－０５９）、（ＩＶ－ｂ３－Ｃｂｚ－０５９）または（ＩＶ－ｂ４－Ｂｏｃ－０５９）：

[化36]



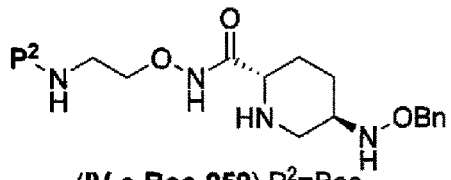
(IV-b2-Boc-059) P^1=TFA, P^2=Boc
(IV-b3-Cbz-059) P^1=Boc, P^2=Cbz
(IV-b4-Boc-059) P^1=Teoc, P^2=Boc

（上記式（ＩＶ－ｂ２－Ｂｏｃ－０５９）、（ＩＶ－ｂ３－Ｃｂｚ－０５９）または（ＩＶ－ｂ４－Ｂｏｃ－０５９）中、ＴＦＡはトリフルオロアセチル、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニル、Ｔｅｏｃは２－トリメチルシリルエトキシカルボニルを示し、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物とした後、

式（ＩＶ－ｂ２－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物は、トリフルオロアセチルを水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムから選ばれる塩基にて除去し、下記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）：

[化37]



(IV-c-Boc-059) P^2=Boc
(IV-c-Cbz-059) P^2=Cbz

（上記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニルを示し、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物とした後、

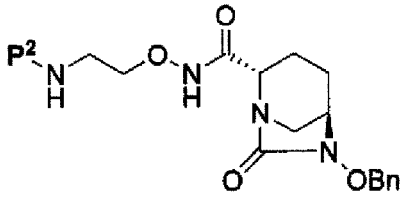
式（ＩＶ－ｂ３－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物は、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを塩酸、硫酸、メタンスルホン酸またはトリフルオロ酢酸から選ばれる酸にて除去し、上記式（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物とした後、

式（ＩＶ－ｂ４－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物は、２－トリメチルシリルエトキシカルボニルを弗化テトラブチルアンモニウムにより除去し、上記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物とした後、

上述の（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物を系内にてクロロトリアルキルシランによりシリル化し、連続してホスゲンまたはジホスゲンにより分子内ウレア化することを特徴とする式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）の製造法に関する。

[0057] 本発明の別の態様によれば、下記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）：

[化38]



(IIa-Boc-059) P^2=Boc
(IIa-Cbz-059) P^2=Cbz

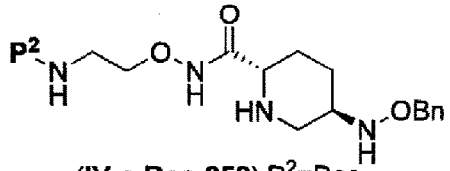
上記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニル、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される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、

またはベンジル　{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}カーバメートの製造法であって、

（２２）下記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）：

[化39]



(IV-c-Boc-059) P^2=Boc
(IV-c-Cbz-059) P^2=Cbz

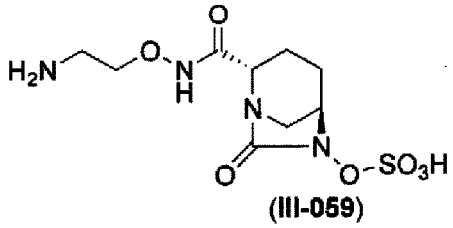
（上記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニルを示し、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物を系内にてクロロトリメチルシランによりシリル化し、連続してホスゲンまたはジホスゲンにより分子内ウレア化することを特徴とする式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）の製造

法に関する。

[0058] また、本発明の別の態様によれば、下記式（ＩＩＩ－０５９）：

[0059] [化40]

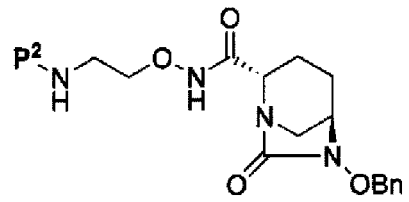


(III-059)

[0060] で示される（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－カルボキサミドの製造法であって、

（２３）下記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）：

[0061] [化41]



(IIa-Boc-059) P^2=Boc
(IIa-Cbz-059) P^2=Cbz

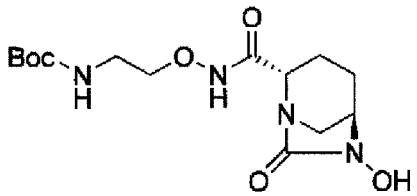
[0062] （上記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニル、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物のうち、式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物は、水素雰囲気下にパラジウム炭素を用いて６位ベンジルオキシのベンジルを除去し、

式（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物は、ジｔｅｒｔ－ブトキシジカーボネート存在下、水素雰囲気下にパラジウム炭素を用いて６位ベンジルオキシのベンジルを除去すると同時にｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル化し、

下記式（ＩＩｂ－Ｂｏｃ－０５９）：

[0063] [化42]



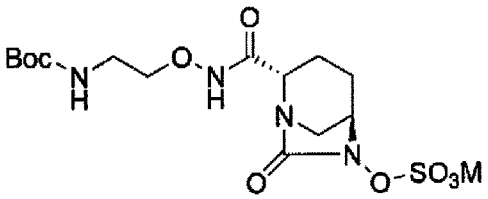
(IIb-Boc-059)

[0064] （上記式（ＩＩｂ－Ｂｏｃ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを示す。）

で示される化合物とした後、

ピリジン、２－ピコリンまたは２，６－ルチジン存在下に、６位水酸基を三酸化硫黄－ピリジン錯体により硫酸化し、下記式（ＩＩＩ－Ｂｏｃ－０５９）：

[0065] [化43]



(III-Boc-059)

[0066] （上記式（ＩＩＩ－Ｂｏｃ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ＭはＨ、ピリジニウム、ナトリウムまたはテトラブチルアンモニウムを示す。）

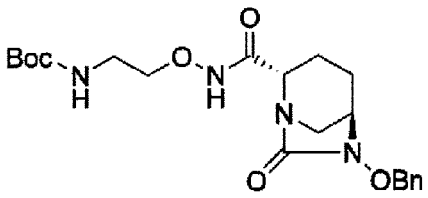
で示される化合物とした後、

ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸またはテトラフルオロホウ酸から選択される酸により脱保護することを特徴とする式（ＩＩＩ－０５９）の製造法に関する。

[0067] また、本発明の別の態様によれば、下記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）：

[0068]

[化44]



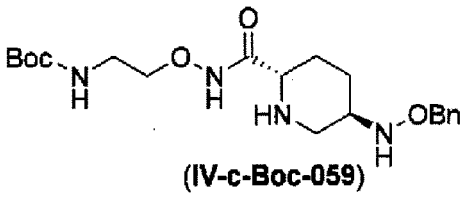
(IIa-Boc-059)

[0069] （上記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）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}カーバメートの製造法であって、

（２４）下記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）：

[0070] [化45]



(IV-c-Boc-059)

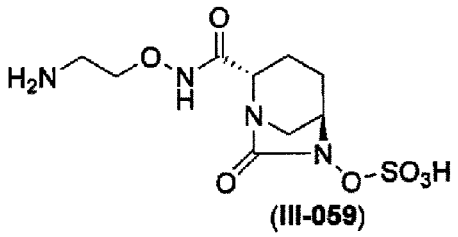
[0071] （上記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物を、系内でトリエチルアミン及びクロロトリメチルシランによりシリル化し、連続してホスゲンまたはジホスゲン、触媒量の４－ジメチルアミンピリジンにより分子内ウレア化することを特徴とする式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）の製造法に関する。

[0072]　また、本発明の別の態様によれば、下記式（ＩＩＩ－０５９）：

[0073]

[化46]

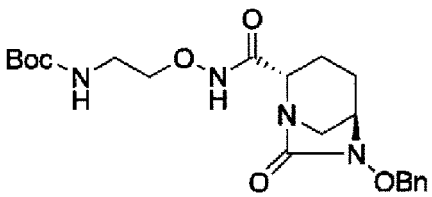


(III-059)

[0074] で示される（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－カルボキサミドの製造法であって、

（２５）下記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）：

[0075] [化47]

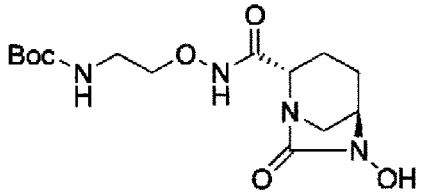


(IIa-Boc-059)

[0076] （上記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）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、水素雰囲気下にパラジウム炭素を用いて６位ベンジルオキシのベンジルを除去し、下記式（ＩＩｂ－Ｂｏｃ－０５９）：

[0077] [化48]



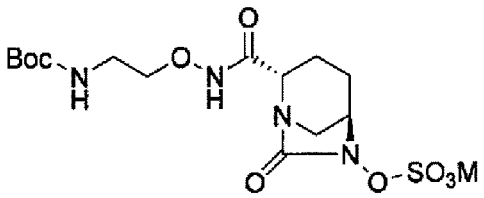
(IIb-Boc-059)

[0078] （上記式（ＩＩｂ－Ｂｏｃ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを示す。）で示される化合物とした後、

ピリジン、２－ピコリンまたは２，６－ルチジン存在下に、６位水酸基を三酸化硫黄－ピリジン錯体により硫酸化し下記式（ＩＩＩ－Ｂｏｃ－０５９）

：

[0079] [化49]



(III-Boc-059)

[0080] （上記式（ＩＩＩ－Ｂｏｃ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ＭはＨ、ピリジニウム、ナトリウムまたはテトラブチルアンモニウムを示す。）

で示される化合物とした後、

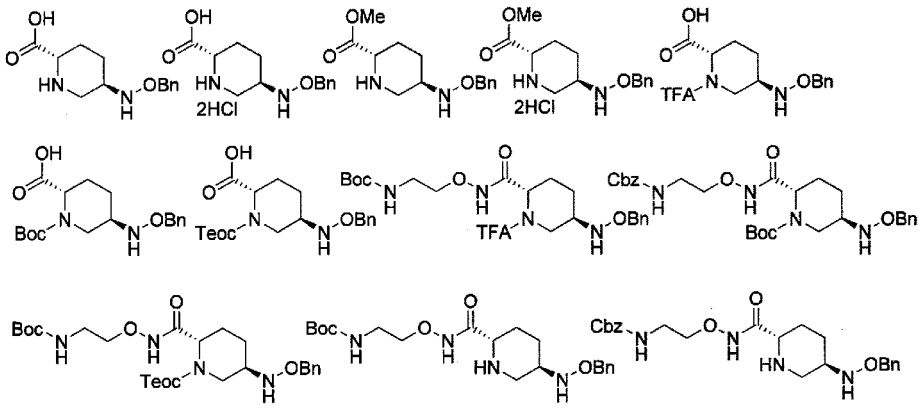
ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸またはテトラフルオロホウ酸から選択される酸により脱保護することを特徴とする式（ＩＩＩ－０５９）の製造法に関する。

[0081] また、本発明の別の様態は、（２Ｓ，５Ｒ）－メチル　５－（ベンジルオキシアミノ）ピペリジン－２－カルボキシレート及びその塩酸塩の製造法であって、（２６）

（２Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボン酸またはその塩酸塩をメチルエステル化、トリフルオロアセチル化、５位水酸基をベンジルオキシアミノ化し、トリフルオロアセチルを除去する工程まで精製することなく進め、塩酸塩として結晶化により単離精製することを特徴とする（２Ｓ，５Ｒ）－メチル　５－（ベンジルオキシアミノ）ピペリジン－２－カルボキシレート及びその塩酸塩の製造法に関する。

[0082] また、本発明の別の態様は、（２７）

[化50]



[0083] （上記式中、ＴＦＡはトリフルオロアセチル、ＯＭｅはメトキシ、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、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

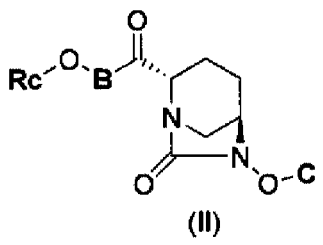
上記化合物に関する。

発明の効果

[0084] 本発明が提供する前記式（Ｉ）で示される新規ジアザビシクロオクタン誘導体は、各種β－ラクタマーゼに対し、強い阻害活性を示す。とりわけ、クラスＡ型、クラスＣ型、クラスＤ型に強い阻害活性を有する。具体的には、クラスＣ型β－ラクタマーゼ、基質特異性拡張型β－ラクタマーゼ（ＥＳＢＬ）、並びにＫＰＣ－２β－ラクタマーゼに対し強い阻害活性を示し、それらのβ－ラクタマーゼを産生するβ－ラクタム系抗生物質抵抗性の細菌に対し、既存のβ－ラクタム系抗生物質と併用することによりβ－ラクタム系抗生物質の抗菌力を強力に回復させることができる。

また、本発明の提供する前記式（Ｉ）に包含される下記式（ＩＩ）：

[0085] [化51]



(II)

[0086] （上記式（ＩＩ）中、ＲｃはＣ$_{1-6}$アルキルまたはヘテロシクリルであり、ＢはＮＨまたはＮＣ$_{1-6}$アルキルであり、Ｃはベンジル、ＨまたはＳＯ$_3$Ｍであり、ＭはＨ、無機カチオンまたは有機カチオンである。Ｒｃは０から４個の置換基Ｆｎ１で修飾されていても良く、置換基Ｆｎ１は連続して置換されてもよい。ここで、Ｆｎ１はＣ$_{1-6}$アルキル、Ｏ＝、またはＲｇ－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－であり、Ｒｇはヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、アシル、ＲｄＯ$_2$Ｓ－、Ｒｅ（Ｒｆ）Ｎ－、Ｒｅ（Ｒｆ）ＮＣＯ－、ＲｅＯ－、ＲｅＯＣＯ－または保護基であり、ＲｄはＣ$_{1-6}$アルキルまたはＭＯ－であり、ＲｅとＲｆは各々独立してＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルである。さらに、Ｒｃ－Ｂ間、Ｒｅ－Ｒｆ間は結合により閉環し少なくとも窒素原子１個以上を有するヘテロシクリルを形成することができる。）

の製造法は、商業化に向けた製造法として、より有用性の高い製造法である。

図面の簡単な説明

[0087] [図1]ＫＰＣ－２または３産生株であるＫ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ　５株に対する抗菌活性を示す。

[図2]ＡｍｐＣ構成型発現であるＰ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ　５株に対する抗菌活性を示す。

[図3]ＡｍｐＣ構成型発現であるＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ　５株に対する抗菌活性を示す。

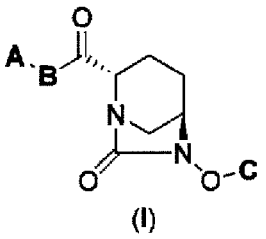
[図4]ＩＭＰ型メタロ－β－ラクタマーゼ産生株であるＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ　５株に対する抗菌活性を示す。

[図5]ＣＴＸ－Ｍ－１５（ＥＳＢＬ）産生株であるＥ．ｃｏｌｉ　５株に対する抗菌活性を示す。

発明を実施するための最良の形態

[0088] 上述したように、下記式（Ｉ）で示される新規ジアザビシクロオクタン誘導体、その医学的に許容されうる塩、または、その溶媒和物、さらに、式（Ｉ）を含有してなるβ－ラクタマーゼ阻害剤を提供する。

[0089] [化52]



(I)

[0090] （上記式（Ｉ）中、ＡはＲａ（Ｒｂ）Ｎ－またはＲｃＯ－であり、ＢはＮＨまたはＮＣ$_{1-6}$アルキルであり、Ｃはベンジル、ＨまたはＳＯ$_3$Ｍであり、ＭはＨ、無機カチオンまたは有機カチオンである。ＲａとＲｂは各々独立し、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはアシルであり、ＲｃはＣ$_{1-6}$アルキルまたはヘテロシクリルである。Ａは０から４個の置換基Ｆｎ１で修飾されていても良く、置換基Ｆｎ１は連続して置換されてもよい。ここで、Ｆｎ１はＣ$_{1-6}$アルキル、Ｏ＝、またはＲｇ－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－であり、Ｒｇは、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、アシル、ＲｄＯ$_2$Ｓ－、Ｒｅ（Ｒｆ）Ｎ－、Ｒｅ（Ｒｆ）ＮＣＯ－、ＲｅＯ－、ＲｅＯＣＯ－または保護基であり、ＲｄはＣ$_{1-6}$アルキルまたはＭＯ－であり、ＲｅとＲｆは各々独立してＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルである。さらに、Ｒａ－Ｒｂ間、Ｒｃ－Ｂ間、Ｒｅ－Ｒｆ間は結合により閉環し、少なくとも窒素原子１個以上を有するヘテロシクリルを形成することができる。）

以下に、本発明の式（Ｉ）で示される新規なジアザビシクロオクタン誘導体とその製造法、並びにβ－ラクタマーゼ阻害剤、本願化合物の細菌感染症治療に対する使用について、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。

[0091] 本明細書中で用いられる「塩」とは、医薬的に許容されうる塩であって、無機塩基または有機塩基よりなる塩基付加塩と、無機酸もしくは有機酸からなら酸付加塩等がある。

「無機カチオン」とは、アルカリ金属またはアルカリ土類金属などを示し、「有機カチオン」とは、１～３置換アミン類より形成されるアンモニウム塩、４置換アミンまたは置換複素芳香環より形成される４級アンモニウム塩

を示す。

「M」がHで本発明の化合物の分子内にプロトン化され得るアミノ基や環状アミン類、芳香族アミン類を有する時、分子内のアミノ基や環状アミン、芳香族アミン類がプロトン化されたアンモニウム塩として挙動し、分子内塩の形態をとり得るがそれらもまた本化合物の一部とみなされる。さらに、「M」が有機カチオンで本発明の化合物の分子内に４級アンモニウム塩として有する時も、分子内塩の形態をとり得るがそれらもまた本化合物の一部とみなされる。

「修飾」とはA中または置換基Ｆｎ１中のHを置換基Ｆｎ１にて交換、結合することである。

「Aは、０から４個の置換基Ｆｎ１で修飾されていても良く、置換基Ｆｎ１は連続して置換されてもよい。」とは、Aを修飾しているＦｎ１を、Ｆｎ１がさらに修飾してもいいことを表し、Ａ－（Ｆｎ１）$_{0-4}$、Ａ－（Ｆｎ１）（Ｆｎ１）$_{0-3}$、Ａ－（Ｆｎ１）$_2$（Ｆｎ１）$_{0-2}$、Ａ－（Ｆｎ１）$_3$（Ｆｎ１）$_{0-1}$などが挙げられる。

「保護基」の具体的な例は、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トリアルキルシリルとカーバメート型保護基が挙げられ、好ましくはトリイソプロピルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルが挙げられる。

「溶媒和物」に含まれる溶媒は、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、メチルエチルケトン等が挙げられ、さらに好ましくは水が挙げられる。

[0092] 「Ｃ$_{1-6}$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。

「アシル」とは、ホルミル、ベンゾイル、フェニルアセチル、Ｃ$_{1-6}$アルキ

ルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロアリールカルボニルを示す。

「ヘテロシクリル」とは、窒素原子、酸素原子、硫黄原子を合わせて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。

「ヘテロアリール」とは、窒素原子、酸素原子、硫黄原子を合わせて１～４個有する５～６員の単環性複素芳香環のことを示す。

「Ｒａ（Ｒｂ）Ｎ－」、「Ｒｅ（Ｒｆ）Ｎ－」とは、Ｒａ、Ｒｂ、Ｒｅ、Ｒｆにより置換されたアミノ基を示す。

「ＲｃＯ－」とは、Ｒｃと結合したオキシ、すなわちアルコキシまたはヘテロシクリルオキシを示し、「ＲｅＯ－」とは、Ｒｅと結合したオキシ、すなわちアルコキシまたはヒドロキシを示す。

「RdO_2S-」とは、Ｒｄと結合したスルホニルを示す。

「Ｒｅ（Ｒｆ）ＮＣＯ－」とは、Ｒｅ（Ｒｆ）Ｎ－と結合したカルボニルを示す。

「ＲｅＯＣＯ－」とは、ＲｅＯ－と結合したカルボニルを示す。

「Ｏ＝」とは、オキソ基を示す。

[0093] 「塩基付加塩」を形成する塩基の具体的な例としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、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、炭酸リチウム、炭酸カルシウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、クエン酸三ナトリウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸三カリウム、クエン酸二水素カリウム、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、エタノールアミン、トリエタノールアミンなどが挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸三ナトリウム、クエン酸二水素ナトリウム、トリエタノールアミンなどが挙げられる。

「酸付加塩」を形成する酸の具体的な例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硫酸、ヘミ硫酸、チオシアン酸、酢酸、酪酸、プロピオ

ン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸、ピバリン酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、３－フェニルプロピオン酸、ウンデカン酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、林檎酸、マレイン酸、フマル酸、アジピン酸、アルギン酸、アスパラギン酸、安息香酸、ジグルコン酸、ニコチン酸、パモ酸、ペクチン酸、グルコヘプタン酸、グリセロリン酸、ベンゼンスルホン酸、トシル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、カンファースルホン酸、ドデシル硫酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、及び２－ナフタレンスルホン酸などが挙げられ、好ましくは塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、林檎酸、クエン酸、メタンスルホン酸、トシル酸などが挙げられる。

[0094] 「無機カチオン」の具体的な例としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、またはカルシウムなどが挙げられ、好ましくはナトリウム、カリウムが挙げられる。

「有機カチオン」の具体的な例としては、メチルアンモニウム、エチルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、ジイソプロピルアンモニウム、ピリジニウム、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、シクロヘキシルアンモニウム、ジシクロヘキシルアンモニウム、ジイソプロピルエチルアンモニウム、ピリジニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、テトラブチルアンモニウム、トリエチルベンジルアンモニウム、Ｎ，Ｎ’－ジメチルイミダゾリウム、Ｎ－メチルピリジニウムなどが挙げられ、好ましくはピリジニウム、テトラブチルアンモニウムである。

[0095] 「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、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、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、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、シクロブチルメチルである。

[0096] 「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、１，２－オキサジナン、１，４－ジオキサン、１，２－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、３，６－ジヒドロ－２－Ｈ－１，４－オキサジンから誘導される基などが挙げられ、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、オキサゾリジン、１，２－オキサゾリジン、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、１，２－オキサゼパンから誘導される基である。

[0097] 「ヘテロシクリル」の保護基としてｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルが結合した具体的な例としては、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピ

ロリジン、１，３－ジ（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）イミダゾリジン、３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）オキサゾリジン、１，３－ジ（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピラゾリジン、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン、１，２－ジ（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ヘキサヒドロピリダジン、１，４－ジ（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）モルホリン、２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，２－オキサゾリジン、２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，２－オキサジナン、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼパン、１，４－ジ（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，４－ジアゼパン、１－（ベンジルオキシカルボニル）アゼチジン、１－（ベンジルオキシカルボニル）ピロリジン、１，３－ジ（ベンジルオキシカルボニル）イミダゾリジン、３－（ベンジルオキシカルボニル）オキサゾリジン、１，３－ジ（ベンジルオキシカルボニル）ピラゾリジン、１－（ベンジルオキシカルボニル）ピペリジン、１，２－ジ（ベンジルオキシカルボニル）ヘキサヒドロピリダジン、１，４－ジ（ベンジルオキシカルボニル）ピペラジン、４－（ベンジルオキシカルボニル）モルホリン、２－（ベンジルオキシカルボニル）－１，２－オキサゾリジン、２－（ベンジルオキシカルボニル）－１，２－オキサジナン、１－（ベンジルオキシカルボニル）アゼパン、１，４－ジ（ベンジルオキシカルボニル）－１，４－ジアゼパンから誘導される基などが挙げられるが、後述のヘテロシクリルを有する具体例に上記保護基を有する具体例も包含されることは言うまでもない。

[0098] 「ヘテロアリール」の具体的な例としては、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、１，２－オキサゾール、１，３－オキサゾール、１，２－チアゾール、１，３－チアゾール、１，２，３－トリアゾール、１，２，４－トリアゾール、１，２，３－オキサジアゾール、１，３，４－オキサジアゾール、１，２，３－チアジアゾール、１，３，４－チアジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、１，２，４－トリアジン、１，３，５－トリアジンから誘導される基などが

挙げられ、好ましくはピロール、フラン、イミダゾール、オキサゾール、ピリジンから誘導される基である。

[0099] 「ヘテロアリール」の保護基として「ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルが結合した具体的な例としては、１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルピロール、１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルピラゾール、１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルイミダゾール、１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１，２，３－トリアゾール、１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１，２，４－トリアゾール、１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルテトラゾール、１－ベンジルオキシカルボニルピロール、１－ベンジルオキシカルボニルピラゾール、１－ベンジルオキシカルボニルイミダゾール、１－ベンジルオキシカルボニル－１，２，３－トリアゾール、１－ベンジルオキシカルボニル－１，２，４－トリアゾール、１－ベンジルオキシカルボニルテトラゾールから誘導される基などが挙げられるが、後述のヘテロアリールを有する具体例に上記保護基を有する具体例も包含されることは言うまでもない。

[0100] 「C_{1-6}アルキルカルボニル」の具体的な例としては、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、イソブタノイル、ペンタノイル、２，２－ジメチルプロパノイル、２－メチルブタノイル、３－メチルブタノイル、ヘキサノイル、シクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、２－シクロプロピルアセチル、２－シクロブチルアセチル、２－シクロペンチルアセチルなどが挙げられる。

[0101] 「ヘテロシクリルカルボニル」の具体的な例としては、アジリジン－２－イルカルボニル、オキシラン－２－イルカルボニル、チイラン－２－イルカルボニル、アゼチジン－２－イルカルボニル、アゼチジン－３－イルカルボニル、オキセタン－２－イルカルボニル、オキセタン－３－イルカルボニル、チエタン－２－イルカルボニル、チエタン－３－イルカルボニル、ピロリジン－２－イルカルボニル、ピロリジン－３－イルカルボニル、テトラヒドロフラン－２－イルカルボニル、テトラヒドロフラン－３－イルカルボニル

、テトラヒドロチオフェン－２－イルカルボニル、テトラヒドロチオフェン－３－イルカルボニル、ピラゾリジン－３－イルカルボニル、ピラゾリジン－４－イルカルボニル、１，２－オキサゾリジン－３－イルカルボニル、１，２－オキサゾリジン－４－イルカルボニル、１，２－オキサゾリジン－５－イルカルボニル、ピペリジン－２－イルカルボニル、ピペリジン－３－イルカルボニル、ピペリジン－４－イルカルボニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルカルボニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルカルボニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルカルボニル、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－２－イルカルボニル、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－３－イルカルボニル、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イルカルボニル、ヘキサヒドロピリダジン－３－イルカルボニル、ヘキサヒドロピリダジン－４－イルカルボニル、ピペラジン－２－イルカルボニル、モルホリン－２－イルカルボニル、モルホリン－３－イルカルボニル、チオモルホリン－２－イルカルボニル、チオモルホリン－３－イルカルボニル、１，２－オキサジナン－３－イルカルボニル、１，２－オキサジナン－４－イルカルボニル、１，２－オキサジナン－５－イルカルボニル、１，２－オキサジナン－６－イルカルボニル、１，４－ジオキサン－２－イルカルボニル、１，２－チアジナン－３－イルカルボニル、１，２－チアジナン－４－イルカルボニル、１，２－チアジナン－５－イルカルボニル、１，２－チアジナン－６－イルカルボニル、アゼパン－２－イルカルボニル、アゼパン－３－イルカルボニル、アゼパン－４－イルカルボニル、オキセパン－２－イルカルボニル、オキセパン－３－イルカルボニル、オキセパン－４－イルカルボニル、チエパン－２－イルカルボニル、チエパン－３－イルカルボニル、チエパン－４－イルカルボニル、１，４－ジアゼパン－２－イルカルボニル、１，４－ジアゼパン－５－イルカルボニル、１，４－ジアゼパン－６－イルカルボニル、１，４－オキサゼパン－２－イルカルボニル、１，４－オキサゼパン－３－イルカルボニル、１，４－オキサゼパン－５－イルカルボニル、１，４－オキサゼパン－６－イルカルボニル、１，４－オキサゼパン－７－イル

カルボニル、１，４－チアゼパン－２－イルカルボニル、１，４－チアゼパン－３－イルカルボニル、１，４－チアゼパン－５－イルカルボニル、１，４－チアゼパン－６－イルカルボニル、１，４－チアゼパン－７－イルカルボニル、１，２，５－トリアゼパン－３－イルカルボニル、１，２，５－トリアゼパン－４－イルカルボニル、１，４，５－オキサジアゼパン－２－イルカルボニル、１，４，５－オキサジアゼパン－３－イルカルボニル、１，２，５－オキサジアゼパン－３－イルカルボニル、１，２，５－オキサジアゼパン－４－イルカルボニル、１，２，５－オキサジアゼパン－６－イルカルボニル、１，２，５－オキサジアゼパン－７－イルカルボニル、１，４，５－チアジアゼパン－２－イルカルボニル、１，４，５－チアジアゼパン－３－イルカルボニル、１，５，２－ジオキサゼパン－３－イルカルボニル、１，５，２－ジオキサゼパン－４－イルカルボニル、１，５，２－ジオキサゼパン－６－イルカルボニル、１，５，２－ジオキサゼパン－７－イルカルボニル、１，５，２－オキサチアゼパン－３－イルカルボニル、１，５，２－オキサチアゼパン－４－イルカルボニル、１，５，２－オキサチアゼパン－６－イルカルボニル、１，５，２－オキサチアゼパン－７－イルカルボニルなどが挙げられる。ここで上記具体例には保護基としてｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルが結合したものも包含されることは言うまでもない。

[0102] 「ヘテロアリールカルボニル」の具体的な例としては、ピロール－２－イルカルボニル、ピロール－３－イルカルボニル、フラン－２－イルカルボニル、フラン－３－イルカルボニル、チオフェン－２－イルカルボニル、チオフェン－３－イルカルボニル、ピラゾール－３－イルカルボニル、ピラゾール－４－イルカルボニル、イミダゾール－２－イルカルボニル、イミダゾール－４－イルカルボニル、１，２－オキサゾール－３－イルカルボニル、１，２－オキサゾール－４－イルカルボニル、１，２－オキサゾール－５－イルカルボニル、１，３－オキサゾール－２－イルカルボニル、１，３－オキサゾール－４－イルカルボニル、１，３－オキサゾール－５－イルカルボニ

ル、１，２－チアゾール－３－イルカルボニル、１，２－チアゾール－４－イルカルボニル、１，２－チアゾール－５－イルカルボニル、１，３－チアゾール－２－イルカルボニル、１，３－チアゾール－４－イルカルボニル、１，３－チアゾール－５－イルカルボニル、１，２，３－トリアゾール－４－イルカルボニル、１，２，３－オキサジアゾール－４－イルカルボニル、１，２，３－オキサジアゾール－５－イルカルボニル、１，２，３－チアジアゾール－４－イルカルボニル、１，２，３－チアジアゾール－５－イルカルボニル、１，２，４－トリアゾール－３－イルカルボニル、１，３，４－オキサジアゾール－２－イルカルボニル、１，３，４－チアジアゾール－２－イルカルボニル、テトラゾール－５－イルカルボニル、ピリジン－２－イルカルボニル、ピリジン－３－イルカルボニル、ピリジン－４－イルカルボニル、ピリダジン－３－イルカルボニル、ピリダジン－４－イルカルボニル、ピリミジン－２－イルカルボニル、ピリミジン－４－イルカルボニル、ピリミジン－５－イルカルボニル、ピラジン－２－イルカルボニル、１，２，４－トリアジン－３－イルカルボニル、１，２，４－トリアジン－５－イルカルボニル、１，２，４－トリアジン－６－イルカルボニル、１，３，５－トリアジン－２－イルカルボニルなどが挙げられる。ここで上記具体例には保護基としてｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルが結合したものも包含されることは言うまでもない。

[0103] 上記「アシル」にホルミル、ベンゾイル、フェニルアセチルを加え、好ましくは、ホルミル、ベンゾイル、アセチル、フェニルアセチル、プロパノイル、ブタノイル、２－メチルプロパノイル、２，２－ジメチルプロパノイル、アゼチジン－２－イルカルボニル、アゼチジン－３－イルカルボニル、ピロリジン－２－イルカルボニル、ピロリジン－３－イルカルボニル、テトラヒドロフラン－３－イルカルボニル、ピペリジン－２－イルカルボニル、ピペリジン－３－イルカルボニル、ピペリジン－４－イルカルボニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルカルボニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルカルボニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルカルボニル

、フラン－２－イルカルボニル、１，３－オキサゾール－２－イルカルボニル、１，３－オキサゾール－４－イルカルボニル、ピリジン－２－イルカルボニル、ピリジン－３－イルカルボニル、ピリジン－４－イルカルボニルである。

[0104] Ｒｅ（Ｒｆ）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、ｔｅｒｔ－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（ｔｅｒｔ－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、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、Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノである。ここで上記具体例には保護基としてｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルで保護されたものも包含されることは言うまでもない。

[0105] Ｒｅ（Ｒｆ）ＮＣＯ－の具体的な例としては、上述のＲｅ（Ｒｆ）Ｎ－の具体例から誘導される、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルアミノカルボニル、ｓ－ブチルアミノカルボニル、イソブチルアミノカルボニル、ペンチルアミノカルボニル、１，１－ジメチルプロピルアミノカルボニル、１，２－ジメチ

ルプロピルアミノカルボニル、ネオペンチルアミノカルボニル、１－メチルブチルアミノカルボニル、２－メチルブチルアミノカルボニル、イソペンチルアミノカルボニル、ヘキシルアミノカルボニル、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノカルボニル、Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノカルボニル、Ｎ，Ｎ－ジプロピルアミノカルボニル、Ｎ，Ｎ－ジ（イソプロピル）アミノカルボニル、Ｎ，Ｎ－ジブチルアミノカルボニル、Ｎ，Ｎ－ジ（ｔｅｒｔ－ブチル）アミノカルボニル、Ｎ，Ｎ－ジ（ｓ－ブチル）アミノカルボニル、Ｎ，Ｎ－ジ（イソブチル）アミノカルボニル、Ｎ，Ｎ－ジペンチルアミノカルボニル、Ｎ，Ｎ－ジ（１，１－ジメチルプロピル）アミノカルボニル、Ｎ，Ｎ－ジ（１，２－ジメチルプロピル）アミノカルボニル、Ｎ，Ｎ－ジ（ネオペンチル）アミノカルボニル、Ｎ，Ｎ－ジ（１－メチルブチル）アミノカルボニル、Ｎ，Ｎ－ジ（２－メチルブチル）アミノカルボニル、Ｎ，Ｎ－ジ（イソペンチル）アミノカルボニルなどが挙げられ、好ましくは、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニルである。

[0106] ＲｅＯ－の具体的な例としては、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ｓ－ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ、１，１－ジメチルプロポキシ、１，２－ジメチルプロポキシ、ネオペントキシ、１－メチルブトキシ、２－メチルブトキシ、イソペントキシ、ヘキシルオキシ、ベンジルオキシ、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシなどが挙げられ、好ましくはヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、シクロプロポキシ、シクロブチルメトキシである。ここで上記ヒドロキシには保護基としてトリアルキルシリルオキシに包含されるトリイソプロピルシリルが結合したものも包含されることは言うまでもない。

[0107] ＲｅＯＣＯ－の具体的な例としては、上述のＲｅＯ－の具体例から誘導されたメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イ

ソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ｓ－ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、１，１－ジメチルプロポキシカルボニル、１，２－ジメチルプロポキシカルボニル、ネオペントキシカルボニル、１－メチルブトキシカルボニル、２－メチルブトキシカルボニル、イソペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルなどが挙げられ、好ましくはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルとメトキシカルボニルにＦｎ１で規定されるフェニルが修飾したベンジルオキシカルボニルである。

[0108] ＲｄＯ$_2$Ｓ－の具体的な例としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル、ｓ－ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、１，１－ジメチルプロピルスルホニル、１，２－ジメチルプロピルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、１－メチルブチルスルホニル、２－メチルブチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、シクロプロパンスルホニル、シクロブタンスルホニル、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル、シクロプロピルメタンスルホニル、シクロブチルメタンスルホニル、シクロペンチルメタンスルホニルが挙げられ、好ましくはスルホキシ、メタンスルホニルである。

[0109] 上記Ｃ$_{1-6}$アルキル、アシル及びＲｅ（Ｒｆ）Ｎ－からなるＲａ（Ｒｂ）Ｎ－の具体的な例の中で、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、ｔｅｒｔ－ブチルアミノ、イソブチルアミノ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ、Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ、Ｎ，Ｎ－ジ（イソプロピル）アミノ、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、イソブタノイルアミノ、フェニルアセチルアミノ、ベンゾイルアミノ、［（アゼチジン－２－イル）カルボニル］アミノ、［（アゼチジン－３－イル）カルボニル］アミノ、［（ピロリジン－２－イル）カルボニル］アミノ、［（ピロリジン－３－イル）カルボニル］アミノ、［（テトラヒドロフラン－３－イル）カルボニル］アミノ、［（テトラヒドロチオフェン－３－イル）カルボニ

ル］アミノ、［（ピラゾリジンー３ーイル）カルボニル］アミノ、［（ピラゾリジンー４ーイル）カルボニル］アミノ、［（１，２ーオキサゾリジンー３ーイル）カルボニル］アミノ、［（ピペリジンー２ーイル）カルボニル］アミノ、［（ピペリジンー３ーイル）カルボニル］アミノ、［（ピペリジンー４ーイル）カルボニル］アミノ、［（テトラヒドロー２Ｈーピランー２ーイル）カルボニル］アミノ、［（テトラヒドロー２Ｈーピランー４ーイル）カルボニル］アミノ、［（テトラヒドロー２Ｈーチオピランー４ーイル）カルボニル］アミノ、［（ヘキサヒドロピリダジンー３ーイル）カルボニル］アミノ、［（ヘキサヒドロピリダジンー４ーイル）カルボニル］アミノ、［（ピペラジンー２ーイル）カルボニル］アミノ、［（モルホリンー２ーイル）カルボニル］アミノ、［（モルホリンー３ーイル）カルボニル］アミノ、［（チオモルホリンー２ーイル）カルボニル］アミノ、［（チオモルホリンー３ーイル）カルボニル］アミノ、［（１，２ーオキサジナンー３ーイル）カルボニル］アミノ、［（アゼパンー２ーイル）カルボニル］アミノ、［（アゼパンー４ーイル）カルボニル］アミノ、［（オキセパンー２ーイル）カルボニル］アミノ、［（オキセパンー４ーイル）カルボニル］アミノ、［（１，４ージアゼパンー２ーイル）カルボニル］アミノ、［（１，４ージアゼパンー６ーイル）カルボニル］アミノ、ピロールー２ーイルカルボニルアミノ、ピロールー３ーイルカルボニルアミノ、フランー２ーイルカルボニルアミノ、フランー３ーイルカルボニルアミノ、ピラゾールー３ーイルカルボニルアミノ、ピラゾールー４ーイルカルボニルアミノ、イミダゾールー２ーイルカルボニルアミノ、イミダゾールー４ーイルカルボニルアミノ、１，２ーオキサゾールー３ーイルカルボニルアミノ、１，２ーオキサゾールー４ーイルカルボニルアミノ、１，２ーオキサゾールー５ーイルカルボニルアミノ、１，３ーオキサゾールー２ーイルカルボニルアミノ、１，３ーオキサゾールー４ーイルカルボニルアミノ、１，３ーオキサゾールー５ーイルカルボニルアミノ、１，３ーチアゾールー２ーイルカルボニルアミノ、１，３ーチアゾールー４ーイルカルボニルアミノ、１，３ーチアゾールー５ーイルカルボニ

ルアミノ、１，２，３－トリアゾール－４－イルカルボニルアミノ、１，２，３－トリアゾール－５－イルカルボニルアミノ、１，２，３－オキサジアゾール－４－イルカルボニルアミノ、１，２，３－オキサジアゾール－５－イルカルボニルアミノ、１，２，４－トリアゾール－３－イルカルボニルアミノ、１，３，４－オキサジアゾール－３－イルカルボニルアミノ、テトラゾール－５－イルカルボニルアミノ、ピリジン－２－イルカルボニルアミノ、ピリジン－３－イルカルボニルアミノ、ピリジン－４－イルカルボニルアミノ、ピリダジン－３－イルカルボニルアミノ、ピリダジン－４－イルカルボニルアミノ、ピリミジン－２－イルカルボニルアミノ、ピリミジン－４－イルカルボニルアミノ、ピラジン－２－イルカルボニルアミノ、１，２，４－トリアジン－３－イルカルボニルアミノ、１，２，４－トリアジン－５－イルカルボニルアミノ、１，２，４－トリアジン－６－イルカルボニルアミノ、１，３，５－トリアジン－２－イルカルボニルアミノなどが挙げられる。また、Ｒａ（Ｒｂ）Ｎ－のＲａとＲｂ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、アゼパン－１－イル、２－オキソアゼチジン－１－イル、２－オキソピロリジン－１－イル、２－オキソピペリジン－１－イル、２－オキソアゼパン－１－イル，などが挙げられる。ここで上記具体例には保護基としてｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルの結合したものが包含されることは言うまでもない。

[0110] 上記ＲｅＯ－の具体例で例示されたC_{1-6}アルコキシと、ヘテロシクリルから導かれるＲｃＯ－の具体例の中で、好ましくはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロブチルメトキシ、アゼチジン－３－イルオキシ、オキセタン－３－イルオキシ、チエタン－３－イルオキシ、ピロリジン－３－イルオキシ、テトラヒドロフラン－３－イルオキシ、テトラヒドロチオフェン－３－イルオキシ、ピラゾリジン－４－イルオキシ、ピペリジン－３－イルオキシ、ピペリジン－４－イルオキシ、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルオキシ、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ、テ

トラヒドロー２Ｈーチオピランー３ーイルオキシ、テトラヒドロー２Ｈーチオピランー４ーイルオキシ、ヘキサヒドロピリダジンー４ーイルオキシ、１，２ーオキサゾリジンー４ーイルオキシ、１，２ーオキサジナンー４ーイルオキシ、１，２ーオキサジナンー５ーイルオキシ、１，２ーチアジナンー４ーイルオキシ、１，２ーチアジナンー５ーイルオキシ、アゼパンー３ーイルオキシ、アゼパンー４ーイルオキシ、オキセパンー３ーイルオキシ、オキセパンー４ーイルオキシ、チエパンー３ーイルオキシ、チエパンー４ーイルオキシ、１，４ージアゼパンー６ーイルオキシ、１，４ーオキサゼパンー６ーイルオキシ、１，４ーチアゼパン６ーイルオキシなどが挙げられる。また、ＲｃＯーＢーにおいて、ＲｃとＢの間の結合により形成されるヘテロシクリルの具体的な例には、１，２ーオキサゾリジン、１，２ーオキサジナン、１，２ーオキサゼパンなどが挙げられる。ここで上記具体例に保護基としてｔｅｒｔーブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルが結合したものが包含されることは言うまでもない。

[0111] 続いて、上記、Ｒａ（Ｒｂ）Ｎー、またはＲｃＯーを形成するC_{1-6}アルキル、アシル、またはヘテロシクリルにＦｎ１で規定するC_{1-6}アルキル、Ｏ＝、Ｒｇー（CH_2）$_{0-3}$ー、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、アシル、ＲｄO_2Sー、Ｒｅ（Ｒｆ）Ｎー、Ｒｅ（Ｒｆ）ＮＣＯー、ＲｅＯー、ＲｅＯＣＯー、または保護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。

[0112] C_{1-6}アルキルにＲｅ（Ｒｆ）Ｎーの代表例のアミノ（H_2Nー）が修飾した具体的な例には、２ーアミノエチル、２ーアミノプロピル、３ーアミノプロピル、２ーアミノー１ーメチルエチル、２ーアミノブチル、３ーアミノブチル、４ーアミノブチル、２ーアミノー１，１ージメチルエチル、２ーアミノー１ーメチルプロピル、３ーアミノー２ー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ＲｅＯＣＯーに包含される保護基ｔｅｒｔーブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルが結合したものも包含され

ることは言うまでもない。

[0113] また、上記具体例中の２－アミノエチルのアミノの付け根のCH_2にＯ＝（オキソ）が修飾し、Ｒｅ（Ｒｆ）ＮＣＯ－に包含されるアミノカルボニルアルキル誘導体となったものには、２－（アミノ）－２－オキソエチル、２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル、２－（エチルアミノ）－２－オキソエチル、２－オキソ－２－（プロピルアミノ）エチル、２－（イソプロピルアミノ）－２－オキソエチル、２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－オキソエチル、２－（イソブチルアミノ）－２－オキソエチルなどが挙げられる。

[0114] また、上記２－アミノエチル誘導体に、RdO_2S－の代表例のメチルスルホニル、アシルの代表例のアセチル、またはＲｅ（Ｒｆ）ＮＣＯ－の代表例のカルバモイル（H_2NCO－）、が修飾した具体的な例には、２－（メチルスルホニルアミノ）エチル、２－（メチルスルホニルアミノ）プロピル、３－（メチルスルホニルアミノ）プロピル、２－（メチルスルホニルアミノ）－１－メチルエチル、２－（メチルスルホニルアミノ）ブチル、３－（メチルスルホニルアミノ）ブチル、４－（メチルスルホニルアミノ）ブチル、２－（メチルスルホニルアミノ）－１，１－ジメチルエチル、２－（メチルスルホニルアミノ）－１－メチルプロピル、３－（メチルスルホニルアミノ）－２－メチルプロピル、２－（アセチルアミノ）エチル、２－（アセチルアミノ）プロピル、３－（アセチルアミノ）プロピル、２－（アセチルアミノ）－１－メチルエチル、２－（アセチルアミノ）ブチル、３－（アセチルアミノ）ブチル、４－（アセチルアミノ）ブチル、２－（アセチルアミノ）－１，１－ジメチルエチル、２－（アセチルアミノ）－１－メチルプロピル、３－（アセチルアミノ）－２－メチルプロピル、２－（カルバモイルアミノ）エチル、２－（カルバモイルアミノ）プロピル、３－（カルバモイルアミノ）プロピル、２－（カルバモイルアミノ）－１－メチルエチル、２－（カルバモイルアミノ）ブチル、３－（カルバモイルアミノ）ブチル、４－（カルバモイルアミノ）ブチル、２－（カルバモイルアミノ）－１，１－ジメチ

ルエチル、２－（カルバモイルアミノ）－１－メチルプロピル、３－（カルバモイルアミノ）－２－メチルプロピルなどが挙げられる。

[0115] C_{1-6}アルキルにＲｅＯ－の代表例のヒドロキシ（ＨＯ－）が修飾した具体的な例には、２－ヒドロキシエチル、２－ヒドロキシプロピル、３－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシ－１－メチルエチル、２－ヒドロキシブチル、３－ヒドロキシブチル、４－ヒドロキシブチル、１，１－ジメチル－２－ヒドロキシエチル、２－ヒドロキシ－１－メチルプロピル、３－ヒドロキシ－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ヒドロキシがトリアルキルシリルに包含されるトリイソプロピルシリルで保護されたものも包含されることは言うまでもない。

[0116] C_{1-6}アルキルの代表例のエチルにＲｄO_2Ｓ－の代表例として、メチルスルホニルが修飾した具体的な例には、２－（メチルスルホニル）エチルが挙げられる。

[0117] C_{1-6}アルキルカルボニル、フェニルアセチル、またはベンゾイルにＲｅ（Ｒｆ）Ｎ－の代表例のアミノ（H_2Ｎ－）が修飾した具体的な例には、２－アミノアセチル、２－アミノプロパノイル、３－アミノプロパノイル、２－アミノブタノイル、３－アミノブタノイル、４－アミノブタノイル、３－アミノ－２－メチルプロパノイル、２－（２－アミノフェニル）アセチル、２－（３－アミノフェニル）アセチル、２－（４－アミノフェニル）アセチル、２－[２－（アミノメチル）フェニル]アセチル、２－[３－（アミノメチル）フェニル]アセチル、２－[４－（アミノメチル）フェニル]アセチル、２－アミノベンゾイル、３－アミノベンゾイル、４－アミノベンゾイル、２－（アミノメチル）ベンゾイル、３－（アミノメチル）ベンゾイル、４－（アミノメチル）ベンゾイルなどが挙げられる。ここで上記具体例には保護基としてｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルが結合したものも包含されることは言うまでもない。

[0118] C_{1-6}アルキルカルボニル、フェニルアセチル、またはベンゾイルにＲｅＯ－の代表例のヒドロキシ（ＨＯ－）が修飾した具体的な例には、２－ヒドロ

キシアセチル、２－ヒドロキシプロパノイル、３－ヒドロキシプロパノイル、２－ヒドロキシブタノイル、３－ヒドロキシブタノイル、４－ヒドロキシブタノイル、３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル、２－（２－ヒドロキシフェニル）アセチル、２－（３－ヒドロキシフェニル）アセチル、２－（４－ヒドロキシフェニル）アセチル、２－ヒドロキシベンゾイル、３－ヒドロキシベンゾイル、４－ヒドロキシベンゾイルなどが挙げられる。ここで上記具体例にはヒドロキシがトリアルキルシリルに包含されるトリイソプロピルシリルで保護されたものも包含されることは言うまでもない。

[0119] C_{1-6}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の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、２

ー（１，４ージアゼパンー１ーイル）エチルなどが挙げられる。ここで上記具体例には保護基ｔｅｒｔーブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルが結合したものも包含されることは言うまでもない。

[0120] また、上記ヘテロシクリルーエチル誘導体のエチルに、さらにＯ＝（オキソ）が修飾し、Ｒｅ（Ｒｆ）ＮＣＯーに包含されるアミノカルボニルを形成した具体例には、２ー（アゼチジンー１ーイル）ー２ーオキソエチル、２ーオキソー（ピロリジンー１ーイル）エチル、２ーオキソー（ピラゾリジンー１ーイル）エチル、２ーオキソー（ピペリジンー１ーイル）エチル、２ー（ヘキサヒドロピリダジンー１ーイル）ー２ーオキソエチル、２ーオキソー（ピペラジンー１ーイル）エチル、２ー（モルホリンー４ーイル）ー２ーオキソエチル、２ーオキソー（チオモルホリンー４ーイル）エチル、２ー（１，２ーオキサゾリジンー２ーイル）ー２ーオキソエチル、２ー（１，２ーオキサジナンー２ーイル）ー２ーオキソエチル、２ー（アゼパンー１ーイル）ー２ーオキソエチル、２ー（１，４ージアゼパンー１ーイル）ー２ーオキソエチルなどが挙げられる。ここで上記具体例には保護基ｔｅｒｔーブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルが結合したものも包含されることは言うまでもない。

[0121] Ｒｅ（Ｒｆ）ＮＣＯーの中で、Ｆｎ１で修飾されたＲｅとＲｆが結合し、ヘテロシクリルを形成した具体的な例には、アゼチジンー１ーイルカルボニル、ピロリジンー１ーイルカルボニル、１，２ーオキサゾリジンー２ーイルカルボニル、ピラゾリジンー１ーイルカルボニル、ピペリジンー１ーイルカルボニル、ヘキサヒドロピリダジンー１ーイルカルボニル、ピペラジンー１ーイルカルボニル、モルホリンー４ーイルカルボニル、チオモルホリンー４ーイルカルボニル、１，２ーオキサジナンー２ーイルカルボニル、アゼパンー１ーイルカルボニル、１，４ージアゼパンー１ーイルカルボニルなどが挙げられる。

[0122] C_{1-6}アルキルの代表例のメチルまたはエチルにヘテロアリールの修飾した具体的な例には、ピロールー２ーイルメチル、フランー２ーイルメチル、ピ

ラゾール－３－イルメチル、ピラゾール－４－イルメチル、イミダゾール－２－イルメチル、イミダゾール－４－イルメチル、１，２－オキサゾール－３－イルメチル、１，３－オキサゾール－２－イルメチル、１，３－オキサゾール－４－イルメチル、１，３－チアゾール－２－イルメチル、１，３－チアゾール－４－イルメチル、１，２，３－トリアゾール－４－イルメチル、１，２，３－オキサジアゾール－４－イルメチル、１，２，４－トリアゾール－３－イルメチル、１，３，４－オキサジアゾール－２－イルメチル、テトラゾール－５－イルメチル、ピリジン－２－イルメチル、ピリジン－３－イルメチル、ピリジン－４－イルメチル、ピリダジン－３－イルメチル、ピリダジン－４－イルメチル、ピリミジン－２－イルメチル、ピリミジン－４－イルメチル、ピラジン－２－イルメチル、１，２，４－トリアジン－３－イルメチル、１，２，４－トリアジン－５－イルメチル、１，３，５－トリアジン－２－イルメチル、２－（ピロール－１－イル）エチル、２－（ピラゾール－１－イル）エチル、２－（イミダゾール－１－イル）エチル、２－（１，２，３－トリアゾール－１－イル）エチル、２－（１，２，４－トリアゾール－４－イル）エチル、２－（テトラゾール－１－イル）エチルなどが挙げられる。ここで上記具体例には保護基ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルが結合したものも包含されることは言うまでもない。

[0123] ヘテロシクリルにC_{1-6}アルキルの代表例のメチルが修飾した具体的な例には、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－チオモルホリン、１－メチルアゼパン、１－メチル－１，４－ジアゼパン、１，４－ジメチル－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

ルまたはベンジルオキシカルボニルが結合したものも包含されることは言うまでもない。

[0124] ヘテロシクリルにＯ＝（オキソ）が修飾した具体的な例には、２－オキソアゼチジン、２－オキソピロリジン、３－オキソピラゾリジン、２－オキソイミダゾリジン、３－オキソー１，２－オキサゾリジン、２－オキソオキサゾリジン、２－オキソピペリジン、３－オキソーヘキサヒドロピリダジン、２－オキソピペラジン、３－オキソモルホリン、３－オキソー１，２－オキサジナン、２－オキソアゼパン、２－オキソー１，４－ジアゼパン、５－オキソー１，４－ジアゼパンなどが挙げられる。

[0125] 上述のC_{1-6}アルキルの代表例のエチルにヘテロシクリルが修飾し、さらにヘテロシクリルにＯ＝（オキソ）が修飾した具体的な例には、２－（２－オキソアゼチジン－１－イル）エチル、２－（２－オキソピロリジン－１－イル）エチル、２－（２－オキソイミダゾリジン－３－イル）エチル、２－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）エチル、２－（３－オキソピラゾリジン－１－イル）エチル、２－（２－オキソピペリジン－１－イル）エチル、２－（３－オキソーヘキサヒドロピリダジン－１－イル）エチル、２－（２－オキソピペラジン－１－イル）エチル、２－（３－オキソモルホリン－４－イル）エチル、２－（３－オキソー１，２－オキサゾリジン－２－イル）エチル、２－（３－オキソー１，２－オキサジナン－２－イル）エチル、２－（２－オキソアゼパン－１－イル）エチル、２－（２－オキソー１，４－ジアゼパン－１－イル）エチル、２－（５－オキソー１，４－ジアゼパン－１－イル）エチルなどが挙げられる。

[0126] ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリルにＯ＝（オキソ）が修飾した具体的な例には、４－オキソアゼチジン－２－イルカルボニル、５－オキソピロリジン－２－イルカルボニル、２－オキソイミダゾリジン－４－イルカルボニル、２－オキソオキサゾリジン－４－イルカルボニル、５－オキソピラゾリジン－３－イルカルボニル、６－オキソピペリジン－２－イルメチル、２－オキソピペリジン－４－イルカルボニル、６－オキソーヘキサヒドロ

ピリダジンー３ーイルカルボニル、３ーオキソーヘキサヒドロピリダジンー４ーイルカルボニル、５ーオキソピペラジンー２ーイルカルボニル、６ーオキソピペラジンー２ーイルカルボニル、５ーオキソモルホリンー２ーイルカルボニル、５ーオキソモルホリンー３ーイルカルボニル、３ーオキソチオモルホリンー２ーイルカルボニル、５ーオキソチオモルホリンー３ーイルカルボニル、７ーオキソアゼパンー２ーイルカルボニル、２ーオキソアゼパンー４ーイルカルボニル、７ーオキソー１，４ージアゼパンー２ーイルカルボニル、２ーオキソー１，４ージアゼパンー６ーイルカルボニルなどが挙げられる。ここで上記具体例には保護基ｔｅｒｔーブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルが結合したものも包含されることは言うまでもない。

[0127] ヘテロシクリルにＲｅ（Ｒｆ）Ｎーの代表例のアミノ（H_2Nー）が修飾した具体的な例には，３ーアミノアゼチジン、３ーアミノピロリジン、３ーアミノーテトラヒドロフラン、３ーアミノーテトラヒドロチオフェン、４ーアミノピラゾリジン、４ーアミノピペリジン、４ーアミノーテトラヒドロー２Ｈーピラン、４ーアミノーテトラヒドロー２Ｈーチオピラン、４ーアミノーヘキサヒドロピリダジン、４ーアミノー１，２ーオキサゾリジン、４ーアミノー１，２ーオキサジナン、４ーアミノアゼパン、４ーアミノオキセパン、６ーアミノー１，４ー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ーブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルが結合したものも包含されることは言うまでもない。

[0128] ヘテロシクリルにＲｅＯーの代表例のヒドロキシ（ＨＯー）が修飾した具体的な例には、３ーヒドロキシアゼチジン、３ーヒドロキシピロリジン、４ーヒドロキシピラゾリジン、４ーヒドロキシテトラヒドロフラン、４ーヒドロキシテトラヒドロチオフェン、３ーヒドロキシピペリジン、４ーヒドロキシピペリジン、４ーヒドロキシテトラヒドロー２Ｈーチオピラン、４ーヒドロキシーヘキサヒドロピリダジン、４ーヒドロキシー１，２ーオキサゾリジン、４ーヒドロキシー１，２ーオキサジナン、４ーヒドロキシアゼパン、６ーヒドロキシー１，４ージアゼパンなどが挙げられる。ここで上記具体例に

はヒドロキシがトリイソプロピルシリル、ヘテロシクリルがｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルで保護されたものも包含されることは言うまでもない。

[0129] ヘテロアリールにC_{1-6}アルキルの代表例のメチルが修飾した具体的な例には、１－メチルピロール、２－メチルピロール、３－メチルピロール、１－メチルピラゾール、３－メチルピラゾール、４－メチルピラゾール、２－メチルイミダゾール、４－メチルイミダゾール、４－メチル－１，２－オキサゾール、５－メチル－１，２－オキサゾール、２－メチル－１，３－オキサゾール、４－メチル－１，３－オキサゾール、５－メチル－１，３－オキサゾール、１－メチル－１，２，３－トリアゾール、４－メチル－１，２，３－トリアゾール、１－メチル－１，２，４－トリアゾール、３－メチル－１，２，４－トリアゾール、１－メチルテトラゾール、５－メチルテトラゾール、２－メチル－１，３，４－オキサジアゾール、２－メチルピリジン、３－メチルピリジン、４－メチルピリジン、３－メチルピリダジン、４－メチルピリダジン、２－メチルピリミジン、４－メチルピリミジン、２－メチルピラジン、３－メチル－１，２，４－トリアジン、５－メチル－１，２，４－トリアジン、６－メチル－１，２，４－トリアジン、２－メチル－１，３，５－トリアジ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またはベンジルオキシカルボニルが結合したものも包含されることは言うまでもない。

[0130] ヘテロアリールにＲｅ（Ｒｆ）Ｎ－の代表例のアミノ（H_2N－）が修飾した具体的な例には、２－アミノピロール、３－アミノピロール、２－アミノフラン、３－アミノフラン、３－アミノピラゾール、４－アミノピラゾール、２－アミノイミダゾール、３－アミノ－１，２－オキサゾール、２－アミノ－１，３－オキサゾール、２－アミノチアゾール、４－アミノ－１，２，３－トリアゾール、３－アミノ－１，２，４－トリアゾール、２－アミノ－１，３，４－チアジアゾール、５－アミノテトラゾール、２－アミノ－１，３，４－オキサジアゾール、２－アミノピリジン、３－アミノピリダジン、

２－アミノピリミジン、３－アミノ－１，２，４－トリアジン、２－アミノ－１，３，５－トリアジ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またはベンジルオキシカルボニルが結合したものも包含されることは言うまでもない。

[0131] ヘテロアリールにＲｅＯ－の代表例のヒドロキシ（ＯＨ－）が修飾した具体的な例には、２－ヒドロキシピロール、３－ヒドロキシピロール、２－ヒドロキシフラン、３－ヒドロキシフラン、３－ヒドロキシピラゾール、４－ヒドロキシピラゾール、２－ヒドロキシイミダゾール、３－ヒドロキシ－１，２－オキサゾール、２－ヒドロキシ－１，３－オキサゾール、２－ヒドロキシチアゾール、４－ヒドロキシ－１，２，３－トリアゾール、３－ヒドロキシ－１，２，４－トリアゾール、５－ヒドロキシテトラゾール、２－ヒドロキシ－１，３，４－オキサジアゾール、２－ヒドロキシピリジン、３－ヒドロキシピリダジン、２－ヒドロキシピリミジン、３－ヒドロキシ－１，２，４－トリアジン、２－ヒドロキシ－１，３，５－トリアジンなどが挙げられる。ここで上記具体例にはヒドロキシがトリイソプロピルシリル、ヘテロアリールがｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルで保護されたものも包含されることは言うまでもない。

[0132] 上記C_{1-6}アルキルまたはアシルからなるＲａ（Ｒｂ）Ｎ－の具体例の中で、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、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、フェニルアミノ、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ、２－メチルプロパノイルアミノ、２，２－ジメチルプロパノイルアミノ、２－アミノアセチルアミノ、３－アミノプロパノイルアミノ、２－メトキシアセチルアミノ、フェニルアセチルアミノ、２－（４－アミノフェニル）アセチルアミノ、２－（４－アミノメチルフェニル）アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ、４－アミノベンゾイルアミノ、４－アミノメチルベンゾイルアミノ、［（アゼチジン－２－イル）カルボニル］アミノ、［（ピロリジン－２－イル）カルボニル］アミノ、［（ピロリジン－３－イル）カルボニル］アミノ、［（ピペリジ

ンー２ーイル）カルボニル］アミノ、［（ピペリジンー３ーイル）カルボニル］アミノ、［（ピペリジンー４ーイル）カルボニル］アミノ、［（４ーシクロペンチルメチルピペリジンー２ーイル）カルボニル]アミノ、［（テトラヒドロー２Ｈーピランー４ーイル）カルボニル］アミノ、［（５ーオキソピロリジンー２ーイル）カルボニル]アミノ、フランー２ーイルカルボニルアミノ、１，３ーオキサゾールー４ーイルカルボニルアミノ、ピリジンー２ーイルカルボニルアミノ、ピリジンー３ーイルカルボニルアミノ、ピリジンー４ーイルカルボニルアミノ、メタンスルホニルアミノ、ジメチルアミノカルボニルアミノ、ジエチルアミノカルボニルアミノ、フェニルアミノカルボニルアミノ、モルホリンー４ーイルカルボニルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、ｔｅｒｔーブトキシカルボニルアミノである。また、Ｒａ（Ｒｂ）Ｎー中で、Ｆｎ１で修飾されたＲａとＲｂ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、アゼチジンー１ーイル、ピロリジンー１ーイル、ピペリジンー１ーイル、ピペラジンー１ーイル、モルホリンー４ーイル、チオモルホリンー４ーイル、アゼパンー１ーイル、１，４ージアゼパンー１ーイル、２ーオキソアゼチジンー１ーイル、２ーオキソピロリジンー１ーイル、２ーオキソピペリジンー１ーイル、２ーオキソーピペラジンー１ーイル、３ーオキソーモルホリンー４ーイル、２ーオキソアゼパンー１ーイル、２ーオキソー１，４ージアゼパンー１ーイルなどである。上記Ｒａ（Ｒｂ）Ｎー中には必要に応じて遊離のＮＨまたはＨＯをｔｅｒｔーブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、トリイソプロピルシリル等の保護基が修飾したものも包含されることは言うまでもない。

[0133] 上記C_{1-6}アルコキシまたはヘテロシクリルオキシからなるＲｃＯーの具体例の中で、好ましくはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロブチルメトキシ、アゼチジンー３ーイルオキシ、ピロリジンー３ーイルオキシ、テトラヒドロフランー３ーイルオキシ、テトラヒドロチオフェンー３ーイルオキシ、ピラゾリジンー４ーイルオキシ、ピペリジンー３ーイルオキシ、ピペリジンー４ーイルオキシ、テトラヒドロー２Ｈーピランー４ー

イルオキシ、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イルオキシ、１，２－オキサゾリジン－４－イルオキシ、１，２－オキサジナン－４－イルオキシ、１，２－オキサジナン－５－イルオキシ、アゼパン－３－イルオキシ、アゼパン－４－イルオキシ、１，４－ジアゼパン－６－イルオキシ、１，４－オキサゼパン６－イルオキシ、２－アミノエトキシ、２－（メチルアミノ）エトキシ、２－（プロピルアミノ）エトキシ、２－（イソプロピルアミノ）エトキシ、２－（ジメチルアミノ）エトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、２－メトキシエトキシ、２－アミノプロポキシ、３－アミノプロポキシ、２－アミノ－１－メチルエトキシ、２－アミノ－２－オキソ－エトキシ、２－（ジメチルアミノ）－２－オキソ－エトキシ、２－（メチルスルホニル）エトキシ、（アゼチジン－２－イル）メトキシ、（アゼチジン－３－イル）メトキシ、（ピロリジン－２－イル）メトキシ、（ピロリジン－３－イル）メトキシ、（ピペリジン－２－イル）メトキシ、（ピペリジン－３－イル）メトキシ、（ピペリジン－４－イル）メトキシ、（４－オキソアゼチジン－２－イル）メトキシ、（５－オキソピロリジン－２－イル）メトキシ、（６－オキソピペリジン－２－イル）メトキシ、２－（アゼチジン－１－イル）エトキシ、２－（ピロリジン－１－イル）エトキシ、２－（ピペリジン－１－イル）エトキシ、２－（モルホリン－４－イル）エトキシ、２－（ピペラジン－１－イル）エトキシ、２－（１，４－ジアゼパン－１－イル）エトキシ、２－（アゼチジン－１－イル）－２－オキソエトキシ、２－オキソ－２－（ピロリジン－１－イル）エトキシ、２－オキソ－２－（ピペリジン－１－イル）エトキシ、２－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）エトキシ、２－（モルホリン－４－イル）－２－オキソエトキシ、２－（１，４－ジアゼパン－１－イル）－２－オキソエトキシ、２－（２－オキソアゼチジン－１－イル）エトキシ、２－（２－オキソピロリジン－１－イル）エトキシ、２－（２－オキソピペリジン－１－イル）エトキシ、２－（２－オキソイミダゾリジン－１－イル）エトキシ、２－（２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル）エトキシ、２－（ピロール－１－イル）エトキシ、２－（イミ

ダゾールー１ーイル）エトキシ、２－（２ースルホネートー１Ｈーイミダゾールー１ーイウムー１ーイル）エトキシである。また、ＲｃＯーＢーにおいて、ＲｃとＢ、あるいはＦｎ１で修飾されたＲｃとＢの間の結合により形成されるヘテロシクリルの具体的な例には、１，２ーオキサゾリジンー２ーイル、１，２ーオキサジナンー２ーイル、１，２ーオキサゼパンー２ーイル、１，２，５ーオキサジアゼパンー２ーイル、１，５，２ージオキサゼパンー５ーイルなどが挙げられる。上記、ＲｃＯーには、必要に応じて遊離のＮＨまたはＨＯをｔｅｒｔーブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、トリイソプロピルシリル等の保護基が修飾したものも包含されることは言うまでもない。

[0134] 本発明により供される化合物のより具体的な例としては、好ましくは：

（２Ｓ，５Ｒ）－７ーオキソー６－（スルホオキシ）－１，６ージアザビシクロ［３．２．１］オクタンー２ーカルボヒドラジド、

ｔｅｒｔーブチル ２－｛［（２Ｓ，５Ｒ）－６ーベンジルオキシー７ーオキソー１，６ージアザビシクロ［３．２．１］オクトー２ーイル］カルボニル｝ヒドラジンカルボキシレート、

ｔｅｒｔーブチル ２－｛［（２Ｓ，５Ｒ）－６ーヒドロキシー７ーオキソー１，６ージアザビシクロ［３．２．１］オクトー２ーイル］カルボニル｝ヒドラジンカルボキシレート、

テトラブチルアンモニウム ｔｅｒｔーブチル ２－｛［（２Ｓ，５Ｒ）－７ーオキソー６－（スルホオキシ）－１，６ージアザビシクロ［３．２．１］オクトー２ーイル］カルボニル｝ヒドラジンカルボキシレート、

ナトリウム ｔｅｒｔーブチル １ーメチルー２－｛［（２Ｓ，５Ｒ）－７ーオキソー６－（スルホオキシ）－１，６ージアザビシクロ［３．２．１］オクトー２ーイル］カルボニル｝ヒドラジンカルボキシレート、

ｔｅｒｔーブチル ２－｛［（２Ｓ，５Ｒ）－６ーベンジルオキシー７ーオキソー１，６ージアザビシクロ［３．２．１］オクトー２ーイル］カルボニル｝－１ーメチルヒドラジンカルボキシレート、

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｝－１－メチルヒドラジンカルボキシレート、

ピリジニウム　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｝－１－メチルヒドラジンカルボキシレート、

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－メチル－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－カルボヒドラジド、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－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－カルボヒドラジド、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－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－カルボヒドラジド、

ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－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－カルボヒドラジド、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－アセチル－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－カルボヒドラジド、

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－アセチル－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－カルボヒドラジド、

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－アセチル－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－カルボヒドラジド、

テトラブチルアンモニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－アセチル－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－カルボヒドラジド、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－プロパノイル－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－７－オキソ－Ｎ’－プロパノイル－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－７－オキソ－Ｎ’－プロパノイル－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、

ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－プロパノイル－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（２－メチルプロパノイル）－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－カルボヒドラジド、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－Ｎ’－（２－メチルプロパノイル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－Ｎ’－（２－メチルプロパノイル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、

ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（２－メチルプロパノイル）－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－カルボヒドラジド、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（２，２－ジメチルプロパノイル）－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－カルボヒドラジド、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－Ｎ’－（２，２－ジメチルプロパノイル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２

ーカルボヒドラジド、
（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（２，２－ジメチルプロパノイル）－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－カルボヒドラジド、
ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（２，２－ジメチルプロパノイル）－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－カルボヒドラジド、
ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－アセチル－Ｎ’－メチル－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－カルボヒドラジド、
（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－アセチル－６－ベンジルオキシ－Ｎ’－メチル－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、
（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－アセチル－６－ヒドロキシ－Ｎ’－メチル－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、
ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－アセチル－Ｎ’－メチル－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－カルボヒドラジド、
（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（アミノアセチル）－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－カルボヒドラジド、
ｔｅｒｔ－ブチル　［２－（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｝ヒドラジニル）－２－オキソエチル］カーバメート、
ｔｅｒｔ－ブチル　［２－（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｝ヒドラジニル）－２－オキソエチル］カーバメート、

ピリジニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　［２－（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｝ヒドラジニル）－２－オキソエチル］カーバメート、

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（３－アミノプロパノイル）－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－カルボヒドラジド、

ｔｅｒｔ－ブチル　［３－（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｝ヒドラジニル）－３－オキソプロピル］カーバメート、

ｔｅｒｔ－ブチル　［３－（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｝ヒドラジニル）－３－オキソプロピル］カーバメート、

ピリジニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　［３－（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｝ヒドラジニル）－３－オキソプロピル］カーバメート、

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－［（４－アミノフェニル）アセチル］－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－カルボヒドラジド、

ｔｅｒｔ－ブチル　｛４－［２－（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｝ヒドラジニル）－２－オキソエチル]フェニル｝カーバメート、

ｔｅｒｔ－ブチル　｛４－［２－（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｝ヒドラジニル）－２－オキソエチル]フェニル｝カーバメート、

テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　｛４－［２－（２－｛［（２

Ｓ，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｝ヒドラジニル）－２－オキソエチル]フェニル｝カーバメート、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（メトキシアセチル）－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－カルボヒドラジド、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－Ｎ’－（メトキシアセチル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－Ｎ’－（メトキシアセチル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、

ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（メトキシアセチル）－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－カルボヒドラジド、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－ベンゾイル－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－カルボヒドラジド、

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－ベンゾイル－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－カルボヒドラジド、

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－ベンゾイル－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－カルボヒドラジド、

ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－ベンゾイル－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－カルボヒドラジド、

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（４－アミノベンゾイル）－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－カルボヒドラジド、

ｔｅｒｔ－ブチル　{４－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］フェニル｝カーバメート、

ｔｅｒｔ－ブチル　{４－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］フェニル｝カーバメート、

テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　{４－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］フェニル｝カーバメート、

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（４－（アミノメチル）ベンゾイル）－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－カルボヒドラジド、

ｔｅｒｔ－ブチル　{４－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ベンジル｝カーバメート、

ｔｅｒｔ－ブチル　{４－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ベンジル｝カーバメート、

ピリジニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　{４－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ベンジル｝カーバメート、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－（２－オキソピロリジン－１－イル）－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、

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

ーカルボキサミド、
（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－７－オキソ－Ｎ－（２－オキソピロリジン－１－イル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド、
ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－（２－オキソピロリジン－１－イル）－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、
ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－Ｎ’－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルカルボニル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、
（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－７－オキソ－Ｎ’－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルカルボニル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、
（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－７－オキソ－Ｎ’－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルカルボニル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、
ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－Ｎ’－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルカルボニル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、
（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－（ピペリジン－４－イルカルボニル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、
ｔｅｒｔ－ブチル　４－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート、
ｔｅｒｔ－ブチル　４－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート、
ピリジニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　４－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート、
（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－［（２Ｓ）－ピペリジン－２－イルカルボニル］－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、
ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート、
ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート、
テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート、
（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－［（２Ｒ）－ピペリジン－２－イルカルボニル］－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、
ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート、
ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－［（２－｛［（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒド

ロキシー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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート、

テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート、

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－［（２Ｓ）－ピロリジン－２－イルカルボニル］－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピロリジン－１－カルボキシレート、

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピロリジン－１－カルボキシレート、

テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピロリジン－１－カルボキシレート、

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－［（２Ｒ）－ピロリジン－２－イルカルボニル］－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピロリジン－１－カル

ボキシレート、

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピロリジン－１－カルボキシレート、

テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピロリジン－１－カルボキシレート、

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－｛［（２Ｓ，４Ｒ）－４－シクロプロピルメチルピペリジン－２－イル］カルボニル｝－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－カルボヒドラジド、

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，４Ｒ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］－４－シクロプロピルメチルピペリジン－１－カルボキシレート、

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，４Ｒ）－４－シクロプロピルメチル－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート、

テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，４Ｒ）－４－シクロプロピルメチル－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－｛［（２Ｓ）－５－オキソピロリジン－２－イル］カルボニル｝－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］－５－オキソピロリジン－１－カルボキシレート、

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］－５－オキソピロリジン－１－カルボキシレート、

テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］－５－オキソピロリジン－１－カルボキシレート、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－｛［（２Ｒ）－５－オキソピロリジン－２－イル］カルボニル｝－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］－５－オキソピロリジン－１－カルボキシレート、

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］－５－オキソピロリジン－１－カルボキシレート、

テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］－５－オキソピロリジン－１－カルボキシレート、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（フラン－２－イルカルボニル）－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－カルボヒドラジド、
（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－Ｎ’－（フラン－２－イルカルボニル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、
（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（フラン－２－イルカルボニル）－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－カルボヒドラジド、
ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（フラン－２－イルカルボニル）－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－カルボヒドラジド、
ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（１，３－オキサゾール－４－イルカルボニル）－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－カルボヒドラジド、
（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－Ｎ’－（１，３－オキサゾール－４－イルカルボニル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、
（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－Ｎ’－（１，３－オキサゾール－４－イルカルボニル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、
ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（１，３－オキサゾール－４－イルカルボニル）－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－カルボヒドラジド、
ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－（ピリジン－３－イルカルボニル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、
（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－７－オキソ－Ｎ’－（ピリジン－３－イルカルボニル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２

ーカルボヒドラジド、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシー７－オキソーＮ’－（ピリジンー３－イルカルボニル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタンー２－カルボヒドラジド、

ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソーＮ’－（ピリジンー３－イルカルボニル）－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－カルボヒドラジド、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソーＮ’－（ピリジンー４－イルカルボニル）－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－カルボヒドラジド、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシー７－オキソーＮ’－（ピリジンー４－イルカルボニル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタンー２－カルボヒドラジド、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシー７－オキソーＮ’－（ピリジンー４－イルカルボニル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタンー２－カルボヒドラジド、

ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソーＮ’－（ピリジンー４－イルカルボニル）－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－カルボヒドラジド、

ナトリウム　Ｎ，Ｎージメチルー２－｛［（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソー６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクトー２－イル］カルボニル｝ヒドラジンカルボキサミド、

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］オクトー２－イル］カルボニル｝－Ｎ，Ｎージメチルヒドラジンカルボキサミド、

２－｛［（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシー７－オキソー１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクトー２－イル］カルボニル｝－Ｎ，Ｎージメチルヒドラジンカルボキサミド、

ピリジニウム　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｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルヒドラジンカルボキサミド、

ナトリウム　Ｎ，Ｎ－ジエチル－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｝ヒドラジンカルボキサミド、

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｝－Ｎ，Ｎ－ジエチルヒドラジンカルボキサミド、

Ｎ，Ｎ－ジエチル－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｝ヒドラジンカルボキサミド、

ピリジニウム　Ｎ，Ｎ－ジエチル－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｝ヒドラジンカルボキサミド、

ナトリウム　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｝－Ｎ－フェニルヒドラジンカルボキサミド、

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｝－Ｎ－フェニルヒドラジンカルボキサミド、

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｝－Ｎ－フェニルヒドラジンカルボキサミド、

ピリジニウム　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｝－Ｎ－フェニルヒドラジンカルボキサミド、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（モルホリン－４－イルカルボニル）

－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－カルボヒドラジド、
（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－Ｎ’－（モルホリン－４－イルカルボニル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、
（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－Ｎ’－（モルホリン－４－イルカルボニル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、
ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（モルホリン－４－イルカルボニル）－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－カルボヒドラジド、
ナトリウム　メチル　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｝ヒドラジンカルボキシレート、
メチル　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｝ヒドラジンカルボキシレート、
メチル　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｝ヒドラジンカルボキシレート、
テトラブチルアンモニウム　メチル　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｝ヒドラジンカルボキシレート、
ナトリウム　エチル　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｝ヒドラジンカルボキシレート、
エチル　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｝ヒドラ

ジンカルボキシレート、

エチル　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｝ヒドラジンカルボキシレート、

ピリジニウム　エチル　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｝ヒドラジンカルボキシレート、

ナトリウム　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｝ヒドラジンカルボキシレート、

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｝ヒドラジンカルボキシレート、

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｝ヒドラジンカルボキシレート、

ピリジニウム　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｝ヒドラジンカルボキシレート、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（メチルスルホニル）－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－カルボヒドラジド、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－Ｎ’－（メチルスルホニル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－Ｎ’－（メチルスルホニル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド、

ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（メチルスルホニル）－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－カルボヒドラジド、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（モルホリン－４－イル）－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、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－Ｎ－（モルホリン－４－イル）－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、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－Ｎ－（モルホリン－４－イル）－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、

ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（モルホリン－４－イル）－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、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－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、

（２Ｓ，５Ｒ）－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、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－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、

テトラブチルアンモニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－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、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－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、

（２Ｓ，５Ｒ）－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、
（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－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、
ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－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、
ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（シクロブチルメトキシ）－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、
（２Ｓ，５Ｒ）－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、
（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（シクロブチルメトキシ）－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、
ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（シクロブチルメトキシ）－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、
（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、
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、
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、

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、

ピリジニウム　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、

ナトリウム　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、

（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、

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、

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、

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、

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（エチルアミノ）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、

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｝エチルカーバメート、
ｔｅｒｔ－ブチル　エチル｛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、
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｝エチルカーバメート、
（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（プロピルアミノ）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、
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｝プロピルカーバメート、
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｝プロピルカーバメート、
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｝プロピルカーバメート、
（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、
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｝プロパン－２－イルカーバメート、
ｔｅｒｔ－ブチル　｛２－［（｛［（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－７－

オキソー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］エチル｝プロパン－２－イルカーバメート、

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］オクトー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、

（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、

（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、

（２Ｓ，５Ｒ）－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、

ピリジニウム　（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、

（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、

ｔｅｒｔ－ブチル　｛（２Ｓ）－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］オクトー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、

ｔｅｒｔ－ブチル　｛（２Ｓ）－１－［（｛［（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクトー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、

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、

（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、

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、

ｔｅｒｔ－ブチル　｛（２Ｒ）－１－［（｛［（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］プロパン－２－イル｝カーバメート、

テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　｛（２Ｒ）－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、

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－｛［（２Ｓ）－１－アミノプロパン－２－イル］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、

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］プロピル｝カーバメート、

ｔｅｒｔ－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］プロピル｝カーバメート、

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］プロピル｝カーバメート、

（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、

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］プロピル｝カーバメート、

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］プロピル｝カーバメート、

テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－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、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－２－（１，２－オキサゾリジン－２－イルカルボニル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン、

（２Ｓ，５Ｒ）－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、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－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、

ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－２－（１，２－オキサゾリジン－２－イルカルボニル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－２－（１，２－オキサジナン－２－イルカルボニル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン、

（２Ｓ，５Ｒ）－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、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－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、

ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－２－（１，２－オキサジナン－２－イルカルボニル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）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、

（２Ｓ，５Ｒ）－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、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－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、

ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）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、

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（ピペラジン－１－イル）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、

ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛２－［（｛［（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキ

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］エチル｝ピペラジン－１－カルボキシレート、

ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛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｝ピペラジン－１－カルボキシレート、

テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛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｝ピペラジン－１－カルボキシレート、

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（１，４－ジアゼパン－１－イル）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、

ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛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｝－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート、

ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛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｝－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート、

ピリジニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛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｝－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート、

（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、

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、

ｔｅｒｔ－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、

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、

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［（２Ｓ）－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、

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｝ピロリジン－１－カルボキシレート、

ｔｅｒｔ－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｝ピロリジン－１－カルボキシレート、

ピリジニウム　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｝ピロリジン－１－カルボキシレート、

（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、

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、

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－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｝ピロリジン－１－カルボキシレート、

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、

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［（２Ｓ）－ピペリジン－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、

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｝ピペリジン－１－カルボキシレート、

ｔｅｒｔ－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｝ピペリジン－１－カルボキシレート、

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｝ピペリジン－１－カルボキシレート、

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（アゼチジン－３－イルオキシ）－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、

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］アゼチジン－１－カルボキシレート、

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］アゼチジン－１－カルボキシレート、

テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－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］アゼチジン－１－カルボキシレート、

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［（３Ｒ）－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、

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］ピロリジン－１－カルボキシレート、

ｔｅｒｔ－ブチル　（３Ｒ）－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、

テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　（３Ｒ）－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、

（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、

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、

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、

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、

（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、

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、

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、

テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－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］メチル｝アゼチジン－１－カルボキシレート、

（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、

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、

ｔｅｒｔ－ブチル　（３Ｒ）－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｝ピペリジン－１－カルボキシレート、

テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　（３Ｒ）－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］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレート、

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－（ピペリジン－４－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、

ｔｅｒｔ－ブチル　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、

ｔｅｒｔ－ブチル　４－［（｛［（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］ピペリジン－１－カルボキシレート、

テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　４－［（｛［（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］ピペリジン－１－カルボキシレート、

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－（ピペリジン－４－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、

ｔｅｒｔ－ブチル　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、

ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛［（｛［（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｝ピペリジン－１－カルボキシレート、

テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛［（｛［（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、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）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、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－Ｎ－［２－（１Ｈ－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、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－Ｎ－［２－（１Ｈ－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、

ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）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、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（１Ｈ－ピロール－１－イル）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、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－７－オキソ－Ｎ－［２－（１Ｈ－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、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－７－オキソ－Ｎ－［２－（１Ｈ－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、

ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（１Ｈ－ピロール－１－イル）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、

ジナトリウム　１－｛２－［（｛［（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－６－（スルホネートオキシ）－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｝－１Ｈ－イミダゾール－２－スルホネート、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－Ｎ－［２－（１Ｈ－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、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－Ｎ－［２－（１Ｈ－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、

ピリジニウム　１－｛２－［（｛［（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－６－（スルホネートオキシ）－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｝－１Ｈ－イミダゾール－１－イウム－２－スルホネート、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエトキシ］－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、

（２Ｓ，５Ｒ）－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、

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエトキシ］－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、
ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエトキシ］－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、
（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）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、
ｔｅｒｔ－ブチル　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、
ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛［（｛［（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］アセチル｝ピペラジン－１－カルボキシレート、
テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛［（｛［（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］アセチル｝ピペラジン－１－カルボキシレート、
ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）－２－オキソエトキシ］－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、
（２Ｓ，５Ｒ）－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、
（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－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、
ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）－２

－オキソエトキシ］－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、
（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（１，４－ジアゼパン－１－イル）－２－オキソエトキシ］－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、
ｔｅｒｔ－ブチル　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、
ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛［（｛［（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］アセチル｝－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート、
テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛［（｛［（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］アセチル｝－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート、
ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（２－オキソピロリジン－１－イル）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、
（２Ｓ，５Ｒ）－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、
（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－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、
ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（２－オキソピロリジン－１－イル）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、
ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（２－オキソイミダゾリジン－１－イル）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、
（２Ｓ，５Ｒ）－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、
（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－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、
ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（２－オキソイミダゾリジン－１－イル）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、
ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（２－ｈｙｄｒオキシエトキシ）－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、
（２Ｓ，５Ｒ）－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、
（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－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、
テトラブチルアンモニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－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、
ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（２－メトキシエトキシ）－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、

（２Ｓ，５Ｒ）－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、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－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、

ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（２－メトキシエトキシ）－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、

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（メチルスルホニル）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、

（２Ｓ，５Ｒ）－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、

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－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、

ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（メチルスルホニル）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、

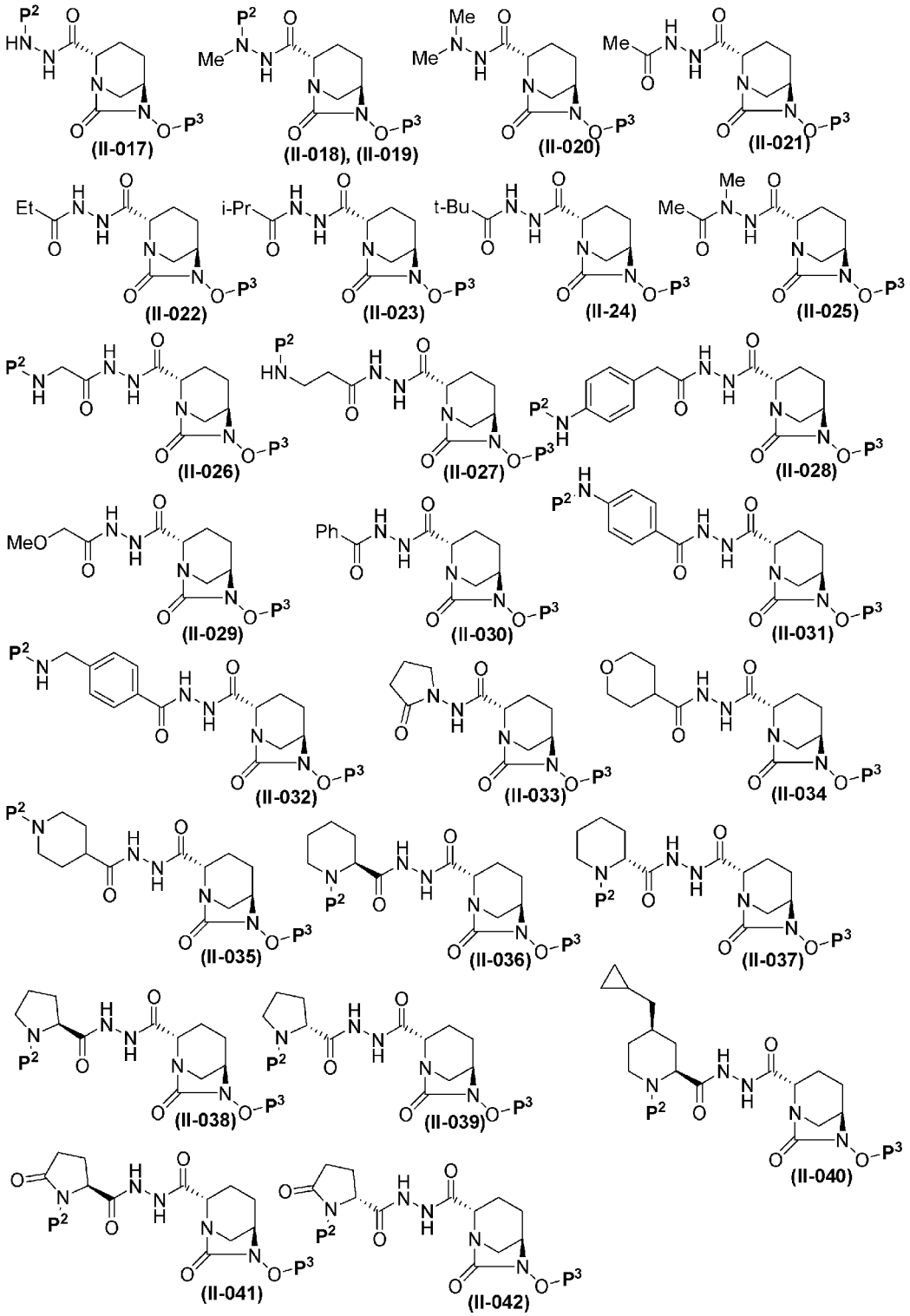
ベンジル　｛２－［（｛［（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクト－２－イル］カルボニル｝アミノ）オキシ］エチル｝カーバメート、

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．

などの化合物が挙げられる。

[0135] また、本願化合物の具体例として、好ましくは下記化合物群が挙げられる。

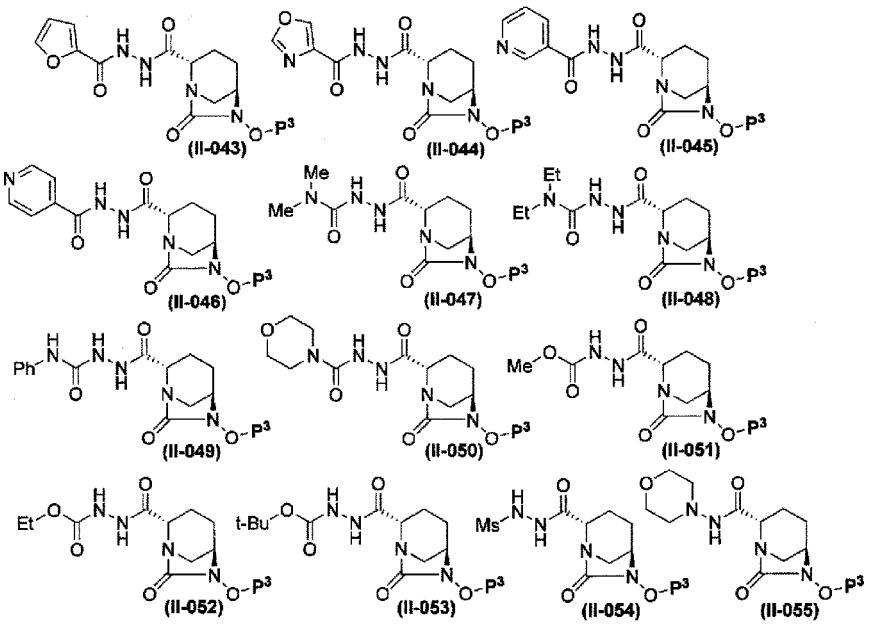
[0136] [化53]



[0137] （上記式中、P^2はｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）、ベンジルオキ

シカルボニル（Ｃｂｚ）またはH、P^3はベンジル（Ｂｎ）、ＨまたはSO_3M、MはH、ナトリウム、ピリジニウムまたはテトラブチルアンモニウムを示す。）

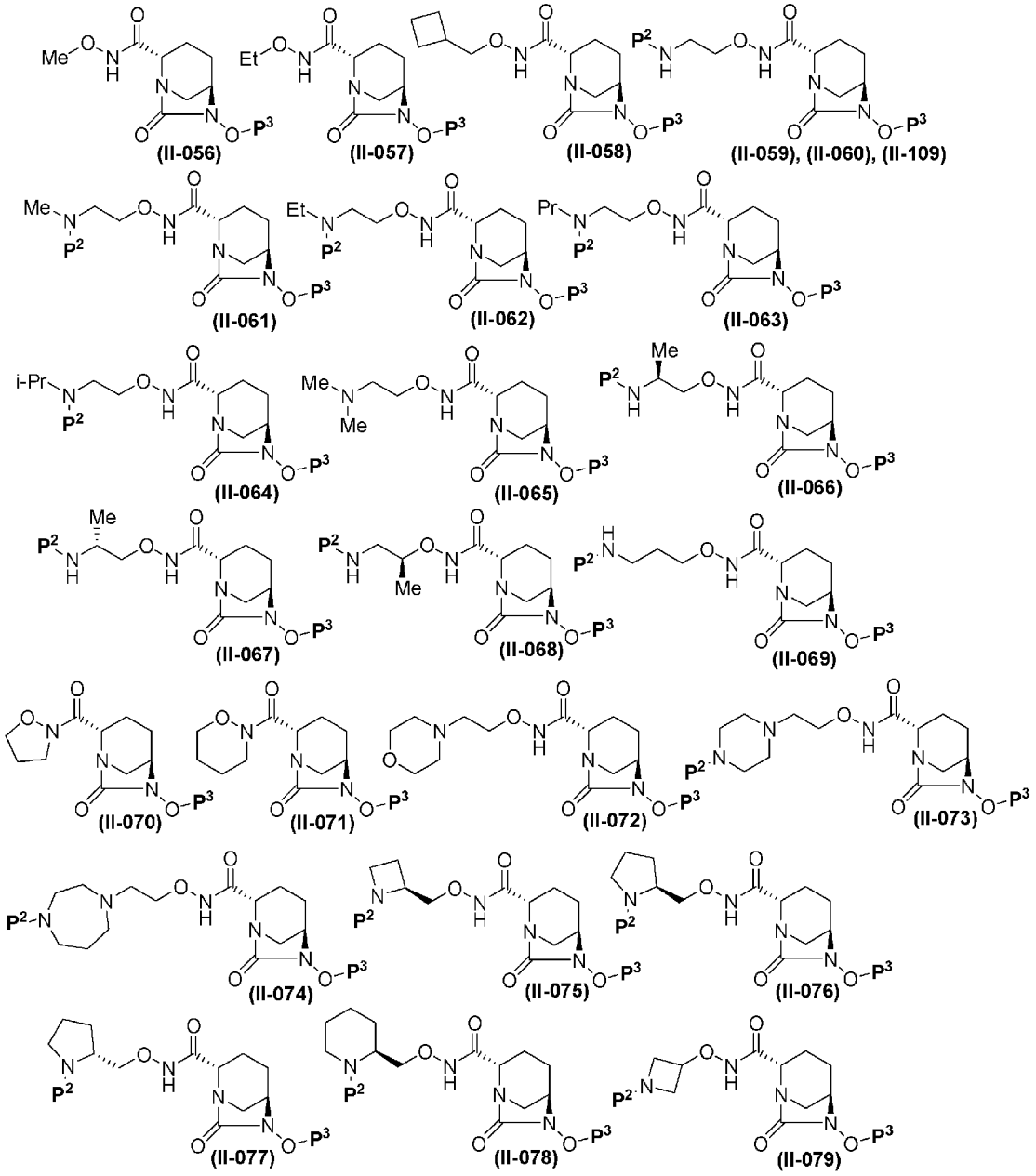
[0138] [化54]



[0139] （上記式中、P^2はｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）またはH、P^3はベンジル（Ｂｎ）、ＨまたはSO_3M、MはH、ナトリウム、ピリジニウムまたはテトラブチルアンモニウム、Ｍｓはメチルスルホニルを示す。）

[0140]

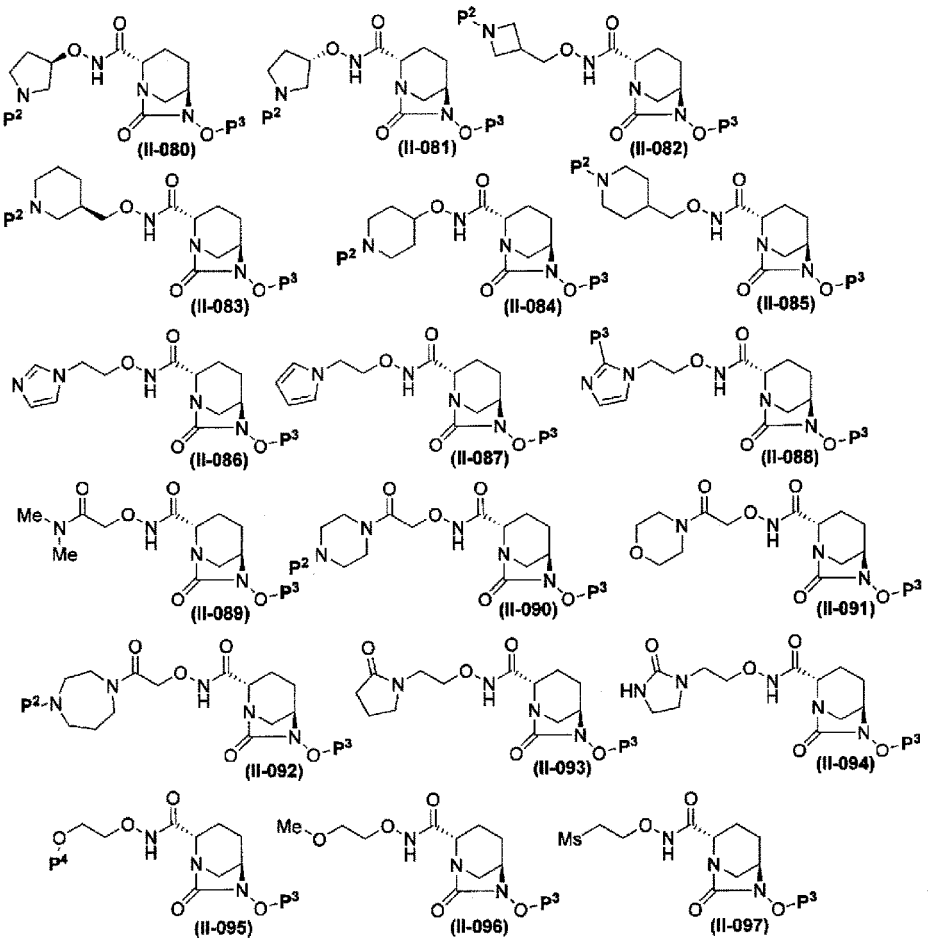
[化55]



[0141] （上記式中、P^2はｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）またはH、P^3はベンジル（Ｂｎ）、ＨまたはSO_3M、ＭはH、ナトリウム、ピリジニウムまたはテトラブチルアンモニウムを示す。）

[0142]

[化56]



[0143] （上記式中、P^2はｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）またはH、P^3はベンジル（Ｂｎ）、ＨまたはSO_3M、ＭはＨ、ナトリウム、ピリジニウムまたはテトラブチルアンモニウム、P^4はトリイソプロピルシリルまたはＨを示す。）

なども挙げられる。

[0144] さらに好ましくは、

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、

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、

ピリジニウム　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、

ナトリウム　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、

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、

（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、

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、

（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、

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、

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、

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、
（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、
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｝プロパン－２－イルカーバメート、
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、
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、
（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、
（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、
（２Ｓ，５Ｒ）－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、
ピリジニウム　（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、
（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、

ｔｅｒｔ－ブチル　｛（２Ｓ）－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、

ｔｅｒｔ－ブチル　｛（２Ｓ）－１－［（｛［（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］プロパン－２－イル｝カーバメート、

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、

（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、

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、

ｔｅｒｔ－ブチル　｛（２Ｒ）－１－［（｛［（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］プロパン－２－イル｝カーバメート、

テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　｛（２Ｒ）－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、

（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、

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］プロピル}カーバメート、

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］プロピル}カーバメート、

テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－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、

（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、

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、

ｔｅｒｔ－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、

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、

（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、

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、

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－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｝ピロリジン－１－カルボキシレート、

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、

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［（２Ｓ）－ピペリジン－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、

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｝ピペリジン－１－カルボキシレート、

ｔｅｒｔ－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｝ピペリジン－１－カルボキシレート、

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｝ピペリジン－１－カルボキシレート、

（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、

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、

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、

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、

（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、

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、

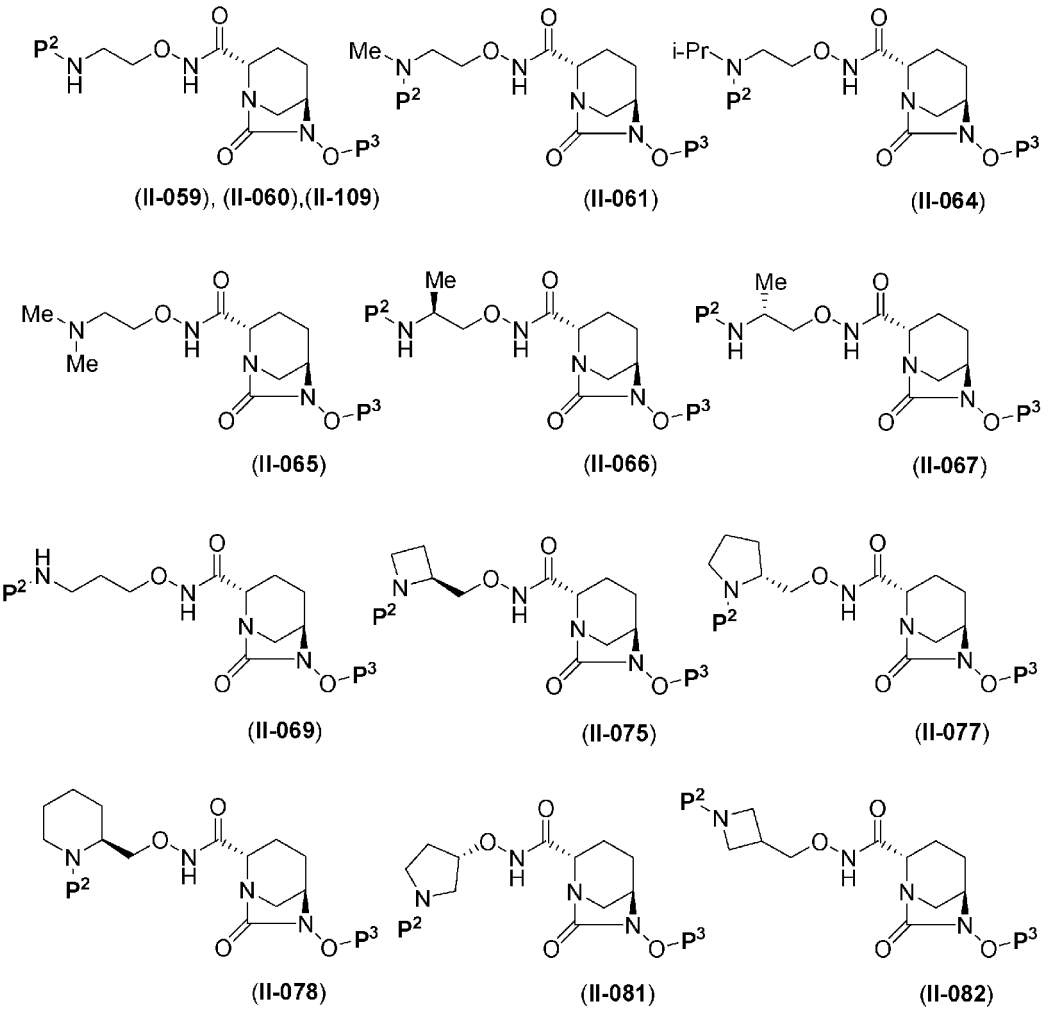
ｔｅｒｔ－ブチル　３－｛［（｛［（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクト－２－イル］カルボニル｝アミノ）オキシ］メチル｝アゼチジン－１－カルボキシレート、

テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－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］メチル｝アゼチジン－１－カルボキシレート、

であり、下記化合物群が挙げられる。

[0145]

[化57]



[0146] （上記式中、P^2はｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）またはH、P^3はベンジル（Ｂｎ）、ＨまたはSO_3M、Ｍは H、ナトリウム、ピリジニウムまたはテトラブチルアンモニウムを示す。）で示される。

[0147] 最も好ましくは、

（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、

（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、

（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、

（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、

（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、

（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、

（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、

（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、

（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、

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［（２Ｓ）－ピペリジン－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、

（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、

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（アゼチジン－３－イルメトキシ）－７－オキソ－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、

である。

[0148] 本発明により提供される医薬は、式（Ｉ）、（ＩＩ）または（ＩＩＩ）で表される化合物および医学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物またはその溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とし含有することを特徴としており、経口的または非経口的に投与されるが、好ましくは非経口的に投与される。本発明の化合物とβーラクタム系抗生物質は、用事個別に調製した各々の薬剤を併用して、同時または別々に投与する方法、あるいは予め両者の薬剤を混合した一般的には１または２以上の製剤用添加物（担体）を用いて、医薬組成物を製造し、投与することができる。

[0149] 経口投与の医薬組成物の具体的な例としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、水性および非水性の経口用溶液、ならびに懸濁液などを挙げることができる。

非経口投与の投与経路としては、鼻腔内、点眼、点耳、経皮、気道内、直腸内、泌尿器内、皮下、筋肉内、および静脈内等を挙げることができる。

非経口投与の医薬組成物の具体的な例としては、静脈投与用としては粉末化された形態の医薬組成物を許容される溶媒を用いた静脈注射溶液などが挙げられる。許容される溶媒とは、例えば注射用滅菌水、生理食塩水溶液、ブドウ糖液、リンゲル液メチルパラベン及びプロピルパラベン入りの注射用静菌水、又はベンジルアルコール入りの注射用静菌水などである。

静脈投与用の粉末形態の医薬組成物は、活性本体である本発明の化合物とβーラクタム系抗生物質を無菌化工程を経て、密封バイアルに分注後に凍結乾燥するか、無菌粉末形態の医薬組成物を密封バイアルに分注することで製造される。無菌化工程の具体的な方法としては、好ましくは、

個別あるいは混合した溶液を、エンドトキシン除去、不溶性異物ろ過後に結晶化、密封バイヤルに充填しガンマ線照射する方法；

個別あるいは混合した溶液をエンドトキシン除去、無菌ろ過、高圧蒸気滅

菌やパルス光照射など最終滅菌し凍結乾燥する方法；

個別の溶液をエンドトキシン除去、無菌雰囲気下に無菌ろ過、密封バイヤルに順次充填凍結し重装したのち凍結乾燥する方法；

個別に化合物の溶液をエンドトキシン除去、無菌ろ過、無菌雰囲気下に結晶化する方法；

どちらか無菌雰囲気下に結晶化された無菌粉末形態の薬剤を、密封バイヤル中に凍結乾燥された無菌粉末状態の薬剤上に無菌雰囲気下に重装する方法；

どちらか凍結乾燥された無菌粉末形態の薬剤と無菌雰囲気下に結晶化された無菌粉末形態の薬剤を無菌雰囲気下に混合する方法などが挙げられる。

さらに好ましくは、個別の溶液をエンドトキシン除去、無菌雰囲気下に無菌ろ過、密封バイヤルに順次充填凍結し重装したのち凍結乾燥する方法、あるいは個別に化合物の溶液をエンドトキシン除去、無菌ろ過、無菌雰囲気下に結晶化する方法である。

[0150] 上記、医薬組成物は医療現場で静脈注射溶液とされるまで室温以下で貯蔵することができ用事溶解して用いる。再構成された静脈注射溶液中の本発明の化合物濃度は、例えば１ｍｇ／ｍＬ～５０ｍｇ／ｍＬの範囲内にある。

[0151] 本発明の医薬の投与量および投与回数は特に限定されないが、治療または予防の目的、疾患の種類、患者の年齢、体重、症状等の種々の条件に応じて、適宜の投与量および投与回数を決定することができる。β－ラクタム系抗生物質と併用する本発明の化合物の有効血中濃度は、好ましくはβ－ラクタム系抗生物質の投与中１μｇ／ｍＬ以上を維持するように投与量を調整する。本発明の化合物の投与量は、一回あたり静脈内投与の場合２～７５ｍｇ／ｋｇ、経口投与の場合４～３００ｍｇ／ｋｇをβ－ラクタム系抗生物質の投与回数に併せて一日数回、好ましくは２～６回投与することが好ましい。

[0152] ここで、本発明の化合物と併用可能なβ－ラクタム系抗生物質とは、ペニシリン、セフェム、カルバペネムなどが挙げられる。

[0153] ペニシリン類の具体的な例としては、ベンジルペニシリン、フェネチシリ

ン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、アンピシリン、シクラシリン、アモキシリン、タランピシリン、バカンピシリン、レナンピシリン、アスポキシリン、ピペラシリン、スルベニシリン、ピブメシリナム、スルタミシリン、フェノキシメチルペニシリン、カルベニシリン、アジドシリン、プロピシリン、エピシリン、チカルシリン、ピルベニシリン、アズロシリン、メズロシリン、並びに他の公知のペニシリンなどが挙げられる。

[0154] セフェム類の具体的な例としては、セファクロル、セファゾリン、セファトリジン、セファドロキシル、セファピリン、セファマンドール・ナフェート、セファラジン、セファレキシン、セファロチン、セフェピム、セフキシチン、セフキシム、セフジジム、セフジトレン、セフジニル、セフスロジン、セフセリス、セフゾプラン、セフタキシム、セフタジジム、セフタロリン、セフチアム、セフチゾキシム、セフチブテン、セフテゾール、セフテタム、セフトリアキソン、セフニシド、セフピラミド、セフピロム、セフブペラゾン、セフプロジル、セフペラゾン、セフポドキシム、セフミノクス、セフメタゾール、セフメノキシム、セフラジン、セフロキサジン、セフロキシム、セフトロザン（ＣＸＡ１０１、（６Ｒ，７Ｒ）－３－［５－アミノ－４－［３－（２－アミノエチル）ウレイド］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－２－イウム－２－イルメチル］－７－［２－（５－アミノ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）－２－［（Ｚ）－１－カルボキシ－１－メチルエトキシイミノ］アセタミド］－３－セフェム－４－カルボン酸　硫酸水素塩）ならびに他の公知のセフェム類等が挙げられる。

[0155] カルバペネム類の例としては、イミペネム、パニペネム、メロペネム、ビアペネム、ドリペネム、エルタペネム、テビペネムなどがあり、必要に応じてシラスタチンナトリウムなどのＤＨＰ－１阻害剤を併用することができる。

カルバペネム類、ペニシリン類およびセフェム類以外のβ－ラクタム系抗生物質の例には、アズトレオナム、カルモナム、ラタモキセフ、フロモキセフ、ロラカルベフ、ファロペネム、リチペネムのようなβ－ラクタム系抗生

物質等が挙げられる。

[0156] 本発明による化合物との併用投与に特に好適なペニシリン類には、アンピシリン、アモキシシリン、カルベニシリン、ピペラシリン、アズロシリン、メズロシリンおよびチカルシリン等がある。そのようなペニシリン類は、例えばナトリウム塩のような医薬的に許容されうる塩の形で用いることができる。別の形態として、アンピシリンまたはアモキシシリンは、注射用懸濁液もしくは注入用懸濁液用の両性イオン型（アンピシリン・三水和物またはアモキシシリン・三水和物）の微粒子の形で、式（Ｉ）と併用することができる。本発明による化合物との併用投与に特に好適なセフェム類には、セフォタキシム、セフトリアキソン、セフタジジムおよびセフェピム等があり、それらはナトリウム塩のような医薬的に許容されうる塩の形で用いることができる。本発明による化合物との併用投与に特に好適なカルバペネム類は、イミペネム、メロペネム、ビアペネム、ドリペネム、及びエルタペネムである。

本発明による化合物との併用投与に特に好適なカルバペネム類、ペニシリン類およびセフェム類以外のβ－ラクタム系抗生物質の例には、アズトレオナムである。

[0157] 本発明の化合物とβ－ラクタム系抗生物質とを併用することにより、当該抗生物質の抗菌スペクトルに包含される細菌感染症に加え、クラスＡ、クラスＣのβ－ラクタマーゼ産生菌と、ＥＳＢＬ、ＫＰＣ２カルバペネマーゼ産生菌により引き起こされる感染症の治療に使用することができる。

クラスＡ、クラスＣのβ－ラクタマーゼ産生菌と、ＥＳＢＬ、ＫＰＣ２カルバペネマーゼ産生菌とは、大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ）、肺炎桿菌（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、エンテロバクター　クロアカエ（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ　ｃｒｏａｃａｒｅ）、シトロバクター　フレンディ（Ｃｉｔｒｏｂａｃｔｅｒ　ｆｒｅｕｎｄｉｉ）、霊菌（Ｓｅｒｒａｔｉａ　ｍａｒｃｅｓｃｅｎｓ）、モルガネラ　モルガニー（Ｍｏｒｇａｎｅｌｌａ　ｍｏｒｇａｎｉｉ）、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏ

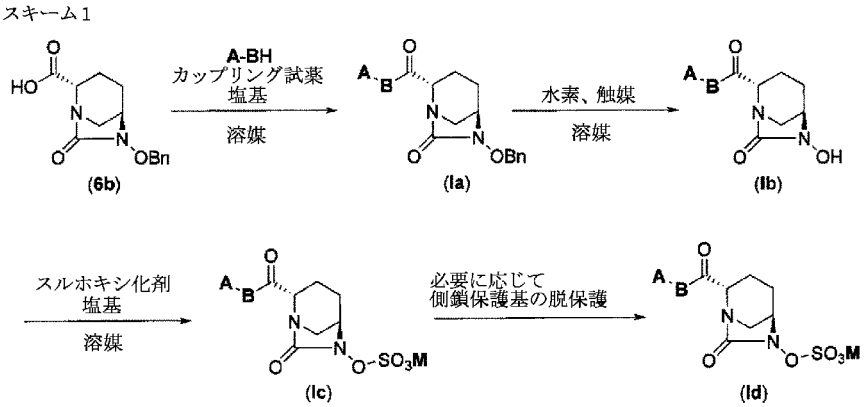
ｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）、及びアシネトバクター　バウマニ（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ　ｂａｕｍａｎｎｉｉ）などを示す。

[0158] 以下、本願化合物の一般的製造方法について説明する。

[0159] 本発明の探索評価に供された化合物は、側鎖形成用化合物（Ａ－ＢＨ）と式（６ｂ）で示されるカルボン酸をＵＳ７１１２５９２に記載の方法を含む下記スキーム１：

[0160] [化58]

スキーム１



[0161] （上記スキーム中、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

により、化合物毎に官能基特有の反応性あるいは化合物特有の安定性に配慮し、反応条件と後処理精製工程の変更・改良等を行い合成することができる。

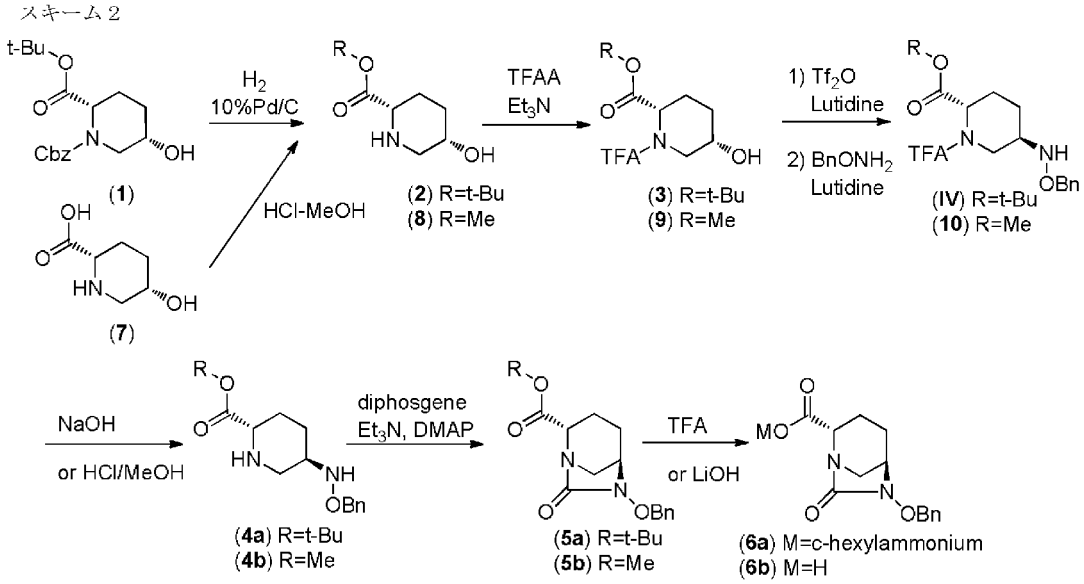
[0162] 即ち、式（６ｂ）で示される光学活性カルボン酸と側鎖形成用化合物（Ａ－ＢＨ）を塩基存在下に混合酸無水物法、活性エステル化法、活性アミド化法または脱水縮合剤から選択される方法により式（Ｉａ）で示される化合物とし、式（Ｉａ）のベンジルオキシのベンジルを水素雰囲気下に、酸化白金、酸化パラジウム、パラジウムブラックまたはパラジウム－炭素から選ばれる触媒存在下に、必要に応じてジｔｅｒｔ－ブトキシジカーボネート存在下に、水素化分解反応に付すことにより式（Ｉｂ）で示される化合物とし、式（Ｉｂ）のヒドロキシをピリジン、２－ピコリン、２，６－ルチジンまたは２，４，６－コリジンから選ばれる塩基存在下に、三酸化イオウ－ピリジン錯体、三酸化硫黄－ジメチルホルムアミド錯体またはクロロスルホン酸から

選ばれる硫酸化剤により硫酸化することにより式（Ｉｃ）で示される化合物とし、必要に応じて側鎖上のアミノ基保護基（例えばｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基（Ｂｏｃ））を酸（例えば、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸またはテトラフルオロホウ酸、などから選ばれる）と温和に処理し脱保護したのち、式（Ｉｄ）で示される化合物を適切なｐＨにてオクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー、ダイヤイオン　ＨＰ２１（三菱化学）、セパビーズ　ＳＰ２０７（三菱化学）などの合成樹脂を用いたカラムクロマトグラフィーまたは分取ＨＰＬＣ等で精製することにより合成することができる。

[0163]　上記式（６ｂ）に示される光学活性カルボン酸は、下記スキーム２：

[0164] [化59]

スキーム２



[0165]（上記スキーム中、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニル、ｔ－Ｂｕはｔｅｒｔ－ブチル、ＴＦＡＡはトリフルオロ酢酸無水物、化合物に結合したＴＦＡはトリフルオロアセチル、Tf_2Oはトリフルオロメタンスルホン酸無水物、$BnONH_2$はベンジルオキシアミン、ＤＭＡＰは４－ジメチルアミノピリジン、スキーム中単独で記載されるＴＦＡはトリフルオロ酢酸、ＯＢｎはベンジルオキシ、ＬｉＯＨは水酸化リチウムを示す。）

及び、本発明の実施例に示す方法にて合成できる。

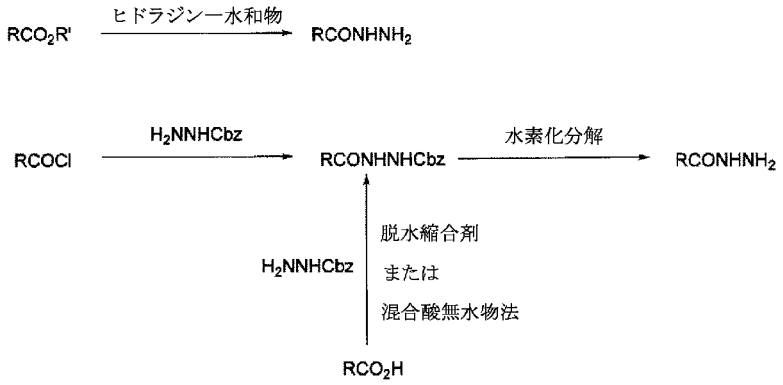
[0166] 即ち、式（１）で示される公知化合物のベンジルオキシカルボニルを、水素雰囲気下にパラジウムー炭素等の触媒存在下に水素化分解反応により除去することにより式（２）で示される化合物とし、トリエチルアミン存在下にトリフルオロ酢酸無水物により式（３）で示される化合物とし、５位水酸基を２，６ールチジン存在下に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、続いてベンジルオキシアミンと反応させて式（ＩＶ）で示される化合物とし、水酸化ナトリウムによりトリフルオロアセチルを除去することにより式（４ａ）、あるいは塩化水素ーメタノールによりトリフルオロアセチルの除去とエステル交換反応を同時に行い（４ｂ）で示される化合物とし、トリエチルアミン、４ージメチルアミノピリジン存在下にジホスゲン又はホスゲンと反応させて、式（５ａ）または（５ｂ）で示される化合物とし、２位エステルをトリフルオロ酢酸等の酸処理あるいは水酸化リチウム等の塩基処理により切断し、式（６ｂ）で示される（２Ｓ，５Ｒ）－６－（ベンジルオキシ）－７ーオキソー１，６ージアザビシクロ［３．２．１］オクターン－２ーカルボン酸を得ることができる。または、式（７）で示される市販の（２Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシピペリジンー２ーカルボン酸またはその塩酸塩を同様の方法により精製することなく式（１０）あるいは（４ｂ）で示される化合物に誘導し、それらの塩酸塩として単離し、さらに工程を進めて式（６ｂ）で示される（２Ｓ，５Ｒ）－６－（ベンジルオキシ）－７－オキソー１，６ージアザビシクロ［３．２．１］オクターン－２ーカルボン酸を得ることができる。

[0167] 側鎖形成用化合物Ａ－ＢＨのうちＲａ（Ｒｂ）Ｎ－ＢＨで示される特定のヒドラジン誘導体は以下のスキーム３：

[0168]

[化60]

スキーム３

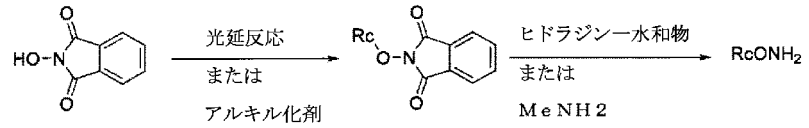


[0169] （上記スキーム中、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニルを示す。）に示される方法により合成することができる。即ち、エステルとヒドラジン・一水和物の反応、酸クロリドとＮ－ベンジルオキシカルボニルヒドラジンとを適当な塩基存在下にアミド化、またはカルボン酸とＮ－ベンジルオキシカルボニルヒドラジンとを脱水縮合剤または混合酸無水物法によりアミド化した後、ベンジルオキシカルボニルをパラジウム炭素などの触媒存在下に水素化分解に付すことで容易に合成することができる。

[0170] また、ＲｃＯＢＨで示される特定のアルコキシアミンは下記スキーム４：

[0171] [化61]

スキーム４

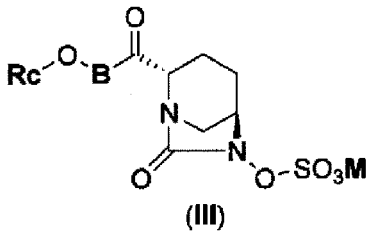


[0172] に示される方法により合成することができる。即ち、Ｎ－ヒドロキシフタルイミドと適当なアルコール誘導体を光延反応によりカップリング、またはハロゲン化アルキル、メチルスルホニルオキシ基などの脱離基を有するアルキル化剤を反応させた後に、フタルイミドをヒドラジン・一水和物またはメチルアミン等の有機塩基により除去することにより容易に合成することができる。

[0173] 以下に、本発明で提供する下記式（ＩＩＩ）：

[0174]

[化62]

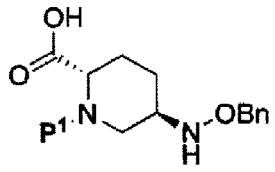


(III)

[0175] （上記式（ＩＩＩ）中、ＲｃはＣ$_{1-6}$アルキルまたはヘテロシクリルであり、ＢはＮＨまたはＮＣ$_{1-6}$アルキルであり、ＭはＨ、無機カチオンまたは有機カチオンある。Ｒｃは０から４個の置換基Ｆｎ１で修飾されていても良く、置換基Ｆｎ１は連続して置換されてもよい。ここで、Ｆｎ１はＣ$_{1-6}$アルキル、Ｏ＝、またはＲｇ－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－である。また、Ｒｇはヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、アシル、ＲｄＯ$_2$Ｓ－、Ｒｅ（Ｒｆ）Ｎ－、Ｒｅ（Ｒｆ）ＮＣＯ－、ＲｅＯ－、ＲｅＯＣＯ－または保護基であり、ＲｄはＣ$_{1-6}$アルキルまたはＭＯ－であり、ＲｅとＲｆは各々独立してＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルである。Ｒｃ－Ｂ間、Ｒｅ－Ｒｆ間は結合により閉環し、少なくとも窒素原子１個以上を有するヘテロシクリルを形成することができる。）
の製造法についてさらに詳細に説明する。

[0176] 本発明の製造法において出発物質として用いる下記式（ＩＶ－ａ）：

[0177] [化63]



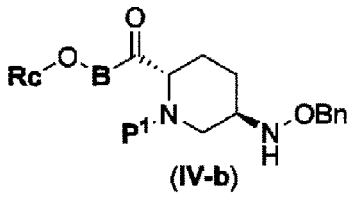
(IV-a)

[0178] （上記式（ＩＶ－ａ）中、Ｐ^{1}は酸、塩基または求核剤により除去可能な保護基、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）
で示される出発物質中のＰ^{1}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、塩基、求核剤により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、２－トリメチルシリルエトキシカルボニル、１，１－ジメチルプロピニルオキシカルボニル、１－メチル－１－（４－ビフェニリル）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、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、１，１、－ジメチル－２－シアノエトキシカルボニル、ホルミル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、ベンゼンスルフェニル、２－ニトロベンゼンスルフェニル、２－トリメチルシリルエタンスルホニル、２－ニトロベンゼンスルホニル、４－ニトロベンゼンスルホニル、２，４－ジニトロベンゼンスルホニル、２－ナフタレンスルホニル、９－アントラセンスルホニル、ベンゼンチアゾールスルホニルが挙げられ、好ましくはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、２－トリメチルシリルエトキシカルボニル、トリフルオロアセチル、９－フルオレニルメトキシカルボニル、２－ニトロベンゼンスルホニル、４－ニトロベンゼンスルホニルである。

[0179] 上記式（ＩＶ－ａ）で示される化合物を側鎖形成用化合物：ＲｃＯＢＨとカップリングし、下記式（ＩＶ－ｂ）：

[0180] [化64]



(IV-b)

[0181] （上記式（ＩＶ－ｂ）中、Ｐ[1]は酸、塩基または求核剤により除去可能な保護基、ＲｃとＢは上記式（ＩＩＩ）で示される化合物と同様であり、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物を得る工程は、式（ＩＶ－ａ）で示される化合物を適当な溶媒中で活性エステル、活性アミドまたは脱水縮合剤を用いた方法により実施される。

[0182] 脱水縮合剤を用いたカップリングは、触媒として活性エステル基または活

性アミド基を添加し、系内で活性エステルまたは活性アミドを生成させて実施されることが多く、併記し具体例を説明する。

脱水縮合剤を用いる場合の溶媒には、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、トルエン、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、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。

活性エステル化剤や活性アミド化剤を使用する場合、必要に応じて塩基存在下に実施される。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、トリブチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、４－ジメチルアミノピリジンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンであり、式（ＩＶ－ａ）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１～１．５当量用いられる。

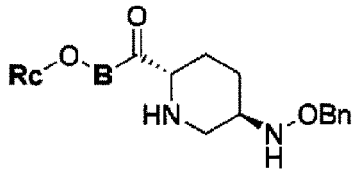
脱水縮合剤には、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩などのカルボジイミド単独で、またはイミダゾール、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物、Ｎ－ヒドロキシスクシミド、２－ヒドロキシピリジン－Ｎ－オキシドなどの活性アミド基や活性エステル基と組み合わせて、またカルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリス（ジメチルアミノ）フォスホニウムヘキサフルオロフォスフェート、ヨウ化　２－クロロ－１－メチルピリジニウム、塩化　４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムなどの活性エステル化剤や活性アミド化剤が挙げられ、好ましくは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に１－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物を組み合わせて、またはヨウ化　２－クロロ－１－メチルピリジニウムが選択され、式（ＩＶ－ａ）で示される化合物に対し、１．０～２．０当量の範囲で

用いられ、さらに好ましくは１．０～１．５当量用いられる。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。

式（ＩＶ－ｂ）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。

[0183] 続いて、上記（ＩＶ－ｂ）で示される化合物は脱保護され、下記式（ＩＶ－ｃ）：

[0184] [化65]



(IV-c)

[0185] （上記式（ＩＶ－ｃ）中、ＲｃとＢは式（ＩＩＩ）で示される化合物と同様であり、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物とする工程は以下のように実施される。

[0186] 酸性での脱保護条件で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、好ましくは水、メタノール、エタノール、酢酸エチル、ジオキサン、ジクロロメタンであり、単独あるいは混合し用いられる。酸性での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。さらに好ましくは塩酸またはトリフルオロ酢酸である。酸は式（ＩＶ－ｂ）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倍量～溶媒量である。反応温度は－２５～５０℃の範囲、好ましくは－１０～３０℃の範囲である。反応時間は３０分～１６時間の範囲、好ましくは３０分～５時間の範囲で実施される。

[0187] 塩基性あるいは求核剤による脱保護条件で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、テトラヒドロフラン、ジオキサン、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、２，２，２－トリフルオロエタノールなどが挙げられる。好ましくは、水、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンであり、単独あるいは混合し用いられる。

塩基性での脱保護で用いられる塩基には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどが挙げられ、好ましくは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムであり、式（ＩＶ－ｂ）で示される化合物に対し２～５当量、好ましくは２～４当量の範囲で用いられる。反応温度は－２５～５０℃の範囲、好ましくは０～１０℃である。反応時間は、３０分～１６時間の範囲、好ましくは３０分～５時間の範囲で実施される。

[0188] 求核剤による脱保護で用いられる求核剤には、エタンチオール、チオグリコール酸、チオフェノールなどのチオール、フッ化水素ピリジン、弗化ナトリウム、弗化カリウム、弗化セシウム、弗化テトラブチルアンモニウムなどの弗化物があり、好ましくは弗化テトラブチルアンモニウムであり、式（ＩＶ－ｂ）で示される化合物に対し２～４当量の範囲で用いられ、好ましくは２～３当量用いられる。反応温度は０～１００℃の範囲で選ばれ、好ましくは２５～６０℃である。反応時間は２時間～４８時間の範囲、好ましくは８時間～２４時間実施される。

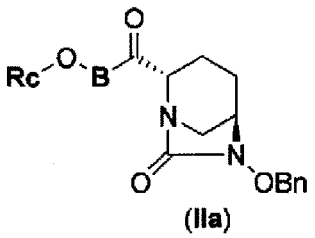
[0189] 式（ＩＶ－ｃ）で示される化合物は、ＲｃＯＮＨＣＯ基が弱い酸性を有する両性物質であるため、遊離塩基として取り出す際のｐＨには至適範囲があ

る。至適ｐＨとはｐＨ６～９、好ましくはｐＨ６～８の範囲である。

式（ＩＶ－ｃ）で示される化合物は、反応液を有機溶媒で希釈し、上述の至適ｐＨに調整した後、溶媒抽出することで単離することができる。塩基性の反応液の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またはジクロロメタンである。

[0190] 続いて、上記式（ＩＶ－ｃ）で示される化合物を系内でシリル化し、連続して分子内ウレア化し下記式（ＩＩａ）：

[0191] [化66]



(IIa)

[0192] （上記式（ＩＩａ）中、ＲｃとＢは式（ＩＩＩ）で示される化合物と同様であり、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物とする工程は以下のように実施される。

[0193] 反応に用いられる溶媒には、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、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などがあり、好ましくはアセトニトリルが選ばれる。

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、トリブチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンであり、式（ＩＶ－ｃ）で示される化合物に対し、３～６当量の範囲で用いられ、好ましくは３～４当量用いられる。

反応に用いられるシリル化剤にはクロロトリメチルシラン、クロロトリエチルシラン、クロロトリイソプロピルシラン、クロロｔｅｒｔ－ブチルジメチルシランなどのクロロトリアルキルシランや、トリメチルシリル　トリフルオロメタンスルホネート、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル　トリフルオロメタンスルホネートが挙げられ、好ましくはクロロトリメチルシランなど

のクロロトリアルキルシランであり、式（ＩＶ－ｃ）で示される化合物に対し１～３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。

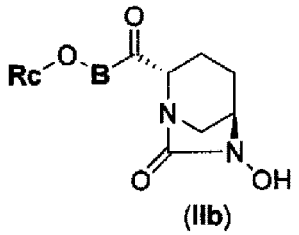
反応に用いられるウレア化剤には、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾールが挙げられ、好ましくはホスゲンとジホスゲンであり、式（ＩＶ－ｃ）で示される化合物に対し０．５～２当量の範囲で用いられ、好ましくは０．５～１．０当量用いられる。その際、ウレア化を完了させるために触媒量の４－ジメチルアミノピリジンが式（ＩＶ－ｃ）で示される化合物に対し０．１～１当量の範囲で用いられ、好ましくは０．１～０．２当量用いられる。

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～１６時間実施される。

生成した式（Ｖ－２）で示される化合物は、反応液の有機溶媒を濃縮、溶媒希釈後、酸、塩基洗浄、乾燥、溶媒濃縮、沈殿化等の通常の後処理操作により単離することができる。

[0194] 続いて、上記式（ＩＩａ）で示される化合物は、水素雰囲気下に水素化分解触媒を用いて６位ベンジルオキシのベンジルを切断し、下記式（ＩＩｂ）：

[0195] [化67]



(IIb)

[0196] （上記式（ＩＩＢ）中、ＲｃとＢは式（ＩＩＩ）で示される化合物と同様である。

で示される化合物とする工程は以下のように実施される。

[0197] 反応に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、ジオキサンが挙げられ、好ましく

はメタノールまたはテトラヒドロフランであり、単独あるいは混合し用いられる。

水素化分解触媒には、酸化白金、水酸化パラジウム、パラジウムブラックまたはパラジウム炭素が挙げられ、好ましくはパラジウム炭素である。

触媒の量は、式（ＩＩａ）で示される化合物に対し、５～１００ｗｔ％の範囲で用いられ、好ましくは５～３０ｗｔ％である。

水素化分解に用いられる水素の供給源は水素ガスであり、水素圧は大気圧～１ＭＰａの範囲で選ばれ、好ましくは大気圧～０．５ＭＰａである。水素供給源には別法として、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセンまたはシクロヘキサジエンを用いる事もできる。

水素の供給量は少なくとも化学量論量以上の量が用いられる。

水素化分解の反応温度は１０～５０℃の範囲、好ましくは１５～３０℃の範囲である。反応時間は０．５～３時間の範囲、好ましくは０．５～２時間の範囲で実施される。

式（ＩＩａ）で示される化合物中の側鎖Ｒｃ中にアミノ基及びその保護基としてベンジルオキシカルボニルが存在する場合には、上記水素化分解反応と同時にジｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルジカーボネートを存在させることにより再度ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルにより保護することができる。

添加するジｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルジカーボネートの量は、式（ＩＩａ）で示される化合物に対し１～２当量、好ましくは１～１．２当量用いられる。反応完了後、式（ＩＩｂ）で示される化合物は、触媒ろ過、溶媒濃縮等通常の操作により単離することができる。

[0198] 続いて、上記式（ＩＩｂ）で示される化合物を塩基存在下に６位水酸基を硫酸化し、必要に応じて側鎖（ＲｃＯ）中の保護基を脱保護し、上記式（ＩＩＩ）で示される化合物に導く工程は以下のように実施される。

[0199] 硫酸化に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、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、ピリジン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、好ましくはジ

クロロメタン、ピリジン、アセトニトリルであり、単独あるいは混合し用いられる。

反応に用いられる塩基には、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、２－ピコリン、３－ピコリン、２，６－ルチジン、２，４，６－コリジン、４－ジメチルアミノピペリジン、Ｎ－メチルイミダゾールが挙げられ、好ましくはピリジン、２－ピコリン、２，６－ルチジンであり、式（ＩＩｂ）で示される化合物に対し１．０～溶媒量、好ましくは３．０～溶媒量の範囲で用いることができる。

硫酸化試薬として用いることのできるものには、クロロスルホン酸、三酸化硫黄－ピリジン錯体、三酸化硫黄－ジメチルホルムアミド錯体、三酸化硫黄－トリメチルアミン錯体、三酸化硫黄－トリエチルアミン錯体が挙げられ、好ましくは三酸化硫黄－ピリジン錯体または三酸化硫黄－ジメチルホルムアミド錯体であり、式（ＩＩｂ）で示される化合物に対して１～４当量の範囲で用いられ、好ましくは２～３当量用いられる。

反応温度は０～５０℃の範囲、好ましくは１０～３０℃である。反応時間は１２～４８時間の範囲、好ましくは１２～２４時間の範囲で実施される。

反応完了後、式（ＩＩＩ）で示される化合物はろ過、溶媒濃縮することで、スルホン酸ピリジニウム塩として得られ、さらに重曹水等のナトリウム含有無機塩基水溶液で処理することによりナトリウム塩、ナトリウム塩の水溶液に１～３モル当量の硫酸水素テトラブチルアンモニウムを加え、酢酸エチル等の有機溶媒により抽出することによりテトラブチルアンモニウム塩、また前記水溶液を至適ｐＨに調整することで分子内塩とし、次工程に供されるかあるいは精製されて最終形態の式（ＩＩＩ）で示される化合物となる。

ここで至適ｐＨとは式（ＩＩＩ）で示される化合物が安定に分子内塩として存在可能なｐＨ範囲のことである。分子内塩として取り出すためにはｐＨ４～７の範囲が選択され、さらに好ましくはｐＨ５～６の範囲である。

[0200] 式（ＩＩＩ）の側鎖（ＲｃＯ）中に保護基（例えばｔｅｒｔ－ブトキシカ

ルボニル）が存在する場合は、さらに脱保護工程に供される。

側鎖（ＲｃＯ）中のｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを脱保護する工程としては、酸性での脱保護が採用される。

反応で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、好ましくはジクロロメタン、酢酸エチル、または２，２，２－トリフルオロエタノールである。

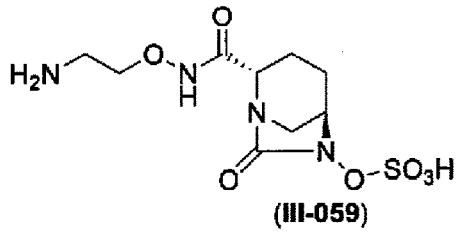
酸性での脱保護で用いられる酸には、塩酸、硫酸、燐酸、蟻酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、クロロメタンスルホン酸、テトラフルオロホウ酸などが挙げられ、好ましくは塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、テトラフルオロホウ酸である。さらに好ましくは塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸である。酸は式（ＩＩＩ）で示される化合物に対し１当量～溶媒量の範囲で用いられ、好ましくは３倍量～溶媒量である。反応温度は－２５～５０℃の範囲、好ましくは－１０～３０℃である。反応時間は３０分～５時間の範囲、好ましくは３０分～１時間の範囲で実施される。

[0201] 脱保護完了後、反応液の溶媒を濃縮または貧溶媒を加えて粗体を沈殿化した後にｐＨ５～６の範囲の至適ｐＨの水溶液とし、再度沈殿化、あるいはオクタデシルシリカ（ＯＤＳ）、ダイヤイオン　ＨＰ－２０、またはセパビーズ　ＳＰ２０７等の合成樹脂、ＤＯＷＥＸ　５０Ｗ－Ｘ８（Ｎａ型）などのイオン交換樹脂による精製を経て、再沈殿化または凍結乾燥により最終形態の式（ＩＩＩ）で示される化合物を得ることができる。

[0202] 更に上記式（ＩＩＩ）で示される化合物、式（ＩＩＩ－０５９）：

[0203]

[化68]



(III-059)

[0204] で示される（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－（２－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－カルボキサミドの製造法について詳細に説明する。

[0205] 上記式（４ｂ）で示される（２Ｓ，５Ｒ）－メチル　５－（ベンジルオキシアミノ）ピペリジン－２－カルボキシレート及びその塩酸塩を製造する工程は以下のように実施される。

式（７）で示される市販の（２Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボン酸またはその塩酸塩のメチルエステル化は適当な酸の存在下にメタノール中で加熱することで実施される。用いられる酸としては塩化水素、硫酸、過塩素酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸が挙げられ、好ましくは塩化水素である。塩化水素を用いる場合は、式（７）で示される化合物の酸塩基消費量より求められるアミノ酸モル数／重量比に対して、３～６当量、好ましくは４～５当量で用いられる。反応は、２～４時間、好ましくは３時間還流して実施される。反応完了後、反応液を濃縮した残渣を塩基性とし適当な有機溶媒で抽出することにより式（８）で示される（２Ｓ，５Ｓ）－メチル　５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボキシレートを単離することができる。用いられる塩基としては水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムが挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。抽出溶媒としてはジエチルエーテル、酢酸エチル、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。単離された式（８）で示される化合物はさらに精製されることなく次工程に供される。

[0206] 式（８）で示される（２Ｓ，５Ｓ）－メチル　５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボキシレートのトリフルオロアセチル化はトリエチルアミン存在

下トリフルオロ酢酸無水物との反応により実施される。用いられるトリフルオロ酢酸無水物は式（８）で示される化合物のプレラベルＨＰＬＣ法により求められるモル数／重量比と酸消費量から求められるアミノ酸モル数／重量比の総和に対して０．９～１．３当量の範囲で用いられ、好ましくは１．０当量用いられる。また、トリエチルアミンはトリフルオロ酢酸無水物に対して倍量用いられる。反応溶媒はジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、酢酸エチル、テトラヒドロフランから選択され、好ましくは酢酸エチルである。反応温度は－７０℃から０℃の範囲で実施され、好ましくは－４０℃～０℃である。反応時間は６０～１２０分の範囲で行われ、好ましくは６０～９０分である。式（９）で示される（２Ｓ，５Ｓ）－メチル　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－カルボキシレートは、反応液に水を加えて５位トリフルオロアセトキシ基のみ加水分解した後、通常の酸塩基洗浄後、溶媒を減圧濃縮することで単離できる。単離された式（９）で示される化合物はさらに精製されることなく次工程に供される。

[0207] 式（９）で示される（２Ｓ，５Ｓ）－メチル　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－カルボキシレートの５位水酸基をベンジルオキシアミノ化する工程は、式（９）で示される化合物のＨＰＬＣ力価に対して、１～１．２当量、好ましくは１．１当量の２，６－ルチジン存在下に１～１．１当量、好ましくは１当量のトリフロオロメタンスルホン酸無水物により系内でトリフルオロメタンスルホン酸エステルとし、続いて１～１．２当量、好ましくは１．１当量の２，６－ルチジン存在下に１～３当量、好ましくは２当量のベンジルオキシアミンと反応させることにより実施される。反応溶媒はジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルから選ばれ、好ましくはアセトニトリルである。反応温度は－５０℃～５０℃の範囲、好ましくは－３５℃～０℃で実施される。反応時間は１～５日間、好ましくは２～３日間実施される。式（１０）で示される（２Ｓ，５Ｒ）－メチル　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－カルボキシレートは、反応液を減圧濃縮した後に酢酸エチル等の溶媒で希釈、通常の酸・塩基洗浄により洗浄、溶媒を減圧濃縮することで粗精製の式（１０）で示される化合物とした後、粗精製物を酢酸エチルに溶解して塩化水素－酢酸エチル溶液を加えることで式（１０）で示される化合物の塩酸塩として単離精製される。

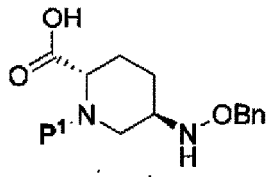
[0208] 式（１０）で示される（２Ｓ，５Ｒ）－メチル　５－（ベンジルオキシアミノ）－１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－２－カルボキシレートの２，２，２－トリフルオロアセチル基の除去は、適当な酸の存在下にメタノール中で加熱することで実施される。用いられる酸としては塩化水素、硫酸、過塩素酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸が良く、好ましくは塩化水素である。塩化水素の量は式（１０）で示される化合物に対して１０～２０当量、好ましくは１３～１８当量用いられる。反応時間は１～４日間、好ましくは１～３日間である。酸として塩化水素以外の酸を用いる場合は、反応液を減圧濃縮して得られた残渣を塩基性とし、一旦、式（４ｂ）で示される（２Ｓ，５Ｒ）－５－（ベンジルオキシアミノ）ピペリジン－２－カルボキシレートのフリー塩基として適当な有機溶媒で抽出、次いでシュウ酸、塩化水素から選ばれる酸を加えて塩として単離精製することができる。塩化水素を用いた場合には、反応液を濃縮し、酢酸エチルを貧溶媒として添加することで式（４ｂ）で示される化合物の塩酸塩として単離精製される。

ここで、式（４ｂ）で示される化合物は、塩酸塩として結晶化による単離精製操作が容易であるため工業的に非常に有利な中間体である。

[0209] 下記式（ＩＶ－ａ２）、（ＩＶ－ａ３）または（ＩＶ－ａ４）：

[0210]

[化69]



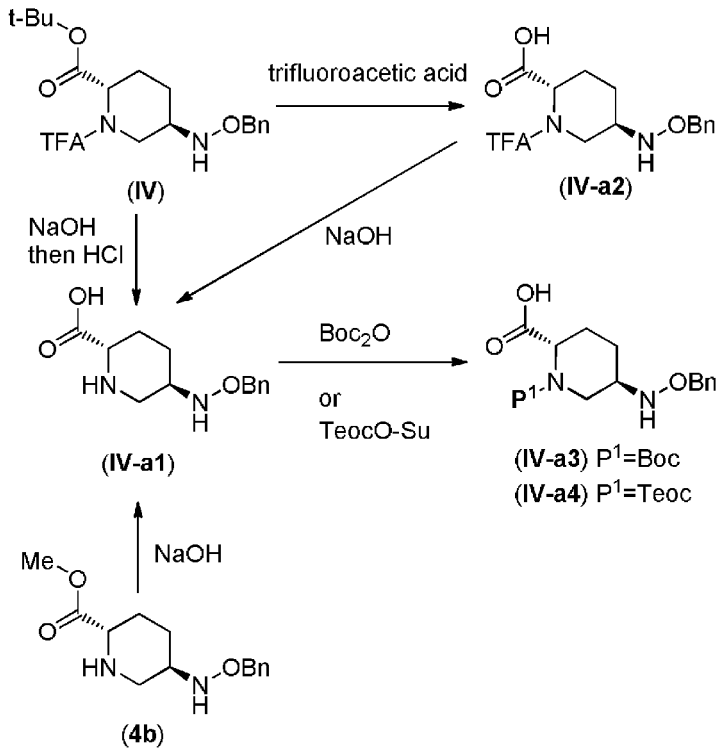
(IV-a2) P^1=TFA
(IV-a3) P^1=Boc
(IV-a4) P^1=Teoc

[0211] （上記式（ＩＶ－ａ２）、（ＩＶ－ａ３）または（ＩＶ－ａ４）中、ＴＦＡは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、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物は、光学活性カルボン酸（６ｂ）の合成スキーム２中の式（ＩＶ）あるいは式（４ｂ）で示される化合物から下記スキーム５：

[0212] [化70]

スキーム５



[0213] （上記スキーム中、遊離のＴＦＡはトリフルオロ酢酸、化学式に結合したＴＦＡはトリフルオロアセチル、ｔ－Ｂｕはｔｅｒｔ－ブチル、ＯＢｎはベン

ジルオキシ、Boc_2Oはジｔｅｒｔ－ブトキシジカーボネート、ＴｅｏｃＯ－ＳｕはＮ－（２－トリメチルシリルエトキシカルボニルオキシ）スクシミド、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である。）

及び実施例に示した方法で製造される。

[0214] 即ち、式（ＩＶ－ａ２）で示される化合物は、式（ＩＶ）で示される化合物をジクロロメタンやクロロホルムなどのハロゲン系溶媒中、溶媒量のトリフルオロ酢酸によりｔｅｒｔ－ブトキシエステルを切断することで製造できる。

また、式（ＩＶ－ａ１）で示される化合物は、式（ＩＶ）で示される化合物を含水ジオキサン中の水酸化ナトリウムや水酸化カリウムから選ばれる塩基によりトリフルオロアセチルを除去し、ｔｅｒｔ－ブトキシエステルを塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸またはメタンスルホン酸から選択される酸により切断することにより、式（ＩＶ－ａ１）で示される化合物の塩とし単離あるいは単離することなく次工程に進めることができる。また、式（４ｂ）で示される化合物の塩酸塩を、同様の塩基性条件にてメチルエステルを切断し、式（ＩＶ－ａ１）で示される化合物の溶液とし、単離することなく次工程に進めることもできる。

式（ＩＶ－ａ３）と（ＩＶ－ａ４）で示される化合物は、式（ＩＶ－ａ１）で示される化合物を含水ジオキサンまたは含水テトラヒドロフランに溶解し、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたはトリエチルアミンなどから選択される塩基存在下にBoc_2O（ジｔｅｒｔ－ブトキシジカーボネート）、Ｂｏｃ－ＯＮ（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシイミノ）－２－フェニルアセトニトリル）、Ｂｏｃ－ＯＳｕ（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ）スクシミド）から選択されるｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル化剤あるいはＮ－（２－トリメチルシリルエトキシカルボニルオキシ）スクシミドと反応させることで製造できる。

[0215] 上記スキーム５中の式（ＩＶ－ａ１）、（ＩＶ－ａ２）、（ＩＶ－ａ３）

、（ＩＶ－ａ４）である：

（２Ｓ，５Ｒ）－５－（ベンジルオキシアミノ）ピペリジン－２－カルボン酸、

（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－カルボン酸、

（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、

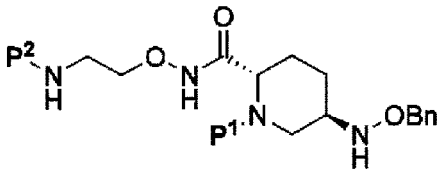
（２Ｓ，５Ｒ）－５－（ベンジルオキシアミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）カルボニル）ピペリジン－２－カルボン酸、

はいずれも新規化合物であり、本発明分野のみならず一般原料としても有用性が高いものである。

[0216] 上述の式（ＩＶ－ａ２）、（ＩＶ－ａ３）と（ＩＶ－ａ４）のうち、式（ＩＶ－ａ２）と（ＩＶ－ａ４）で示される化合物はｔｅｒｔ－ブチル　２－（アミノオキシ）エチルカーバメートと活性エステル、活性アミドまたは脱水縮合剤を用いた方法によりカップリングし、式（ＩＶ－ａ３）で示される化合物はベンジル　２－（アミノオキシ）エチルカーバメートと活性エステル、活性アミドまたは脱水縮合剤を用いた方法によりカップリングし、

下記式（ＩＶ－ｂ２－Ｂｏｃ－０５９）、（ＩＶ－ｂ３－Ｃｂｚ－０５９）、（ＩＶ－ｂ４－Ｂｏｃ－０５９）：

[0217] [化71]



(**IV-b2-Boc-059**) P^1=TFA, P^2=Boc
(**IV-b3-Cbz-059**) P^1=Boc, P^2=Cbz
(**IV-b4-Boc-059**) P^1=Teoc, P^2=Boc

[0218] （上記式（ＩＶ－ｂ２－Ｂｏｃ－０５９）、（ＩＶ－ｂ３－Ｃｂｚ－０５９）、（ＩＶ－ｂ４－Ｂｏｃ－０５９）中、ＴＦＡはトリフルオロアセチル、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニ

ル、Ｔｅｏｃは２－トリメチルシリルエトキシカルボニルを示し、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物にする工程は以下のように実施される。

[0219] ｔｅｒｔ－ブチル　２－（アミノオキシ）エチルカーバメートあるいはベンジル　２－（アミノオキシ）エチルカーバメートの使用量は、式（ＩＶ－ａ２）、（ＩＶ－ａ３）または（ＩＶ－ａ４）で示される化合物に対し１～２当量用いられ、好ましくは１．０～１．５当量である。

[0220] 脱水縮合剤を用いたカップリングは触媒として活性エステル基、活性アミド基を添加し、系内で活性エステルまたは活性アミドを生成させて実施されることが多く、具体例を併記する。

脱水縮合剤を用いる場合の溶媒は、酢酸エチル、トルエン、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、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る。

活性エステル化剤や活性アミド化剤を使用する場合、必要に応じて塩基存在下に実施される。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、トリブチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、４－ジメチルアミノピリジンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンであり、式（ＩＶ－ｂ２－Ｂｏｃ－０５９）、（ＩＶ－ｂ３－Ｃｂｚ－０５９）、（ＩＶ－ｂ４－Ｂｏｃ－０５９）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１～１．５当量用いられる。

脱水縮合剤には、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、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単独で、または１－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物、Ｎ－ヒドロキシスクシミド、２－ヒドロキシピリジン－Ｎ－オキシドなどの活性エステル基と組み合わせて、またカルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－

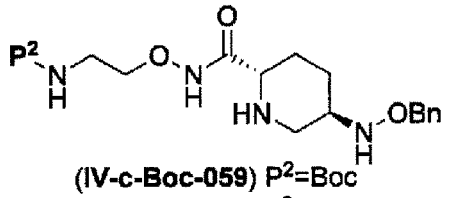
トリス（ジメチルアミノ）フォスホニウム　ヘキサフルオロフォスフェート、ヨウ化　２－クロロ－１－メチルピリジニウム、塩化　４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムなどの活性アミド化剤や活性エステル化剤が挙げられ、好ましくは１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩と１－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物を組み合わせて、またはヨウ化　２－クロロ－１－メチルピリジニウムが選択され、式（ＩＶ－ａ２）、（ＩＶ－ａ３）または（ＩＶ－ａ４）で表される化合物に対し１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩を１から２モル当量と１－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物を１～２当量の範囲で用いられ、好ましくは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１～１．３当量と１－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物０．１～０．３当量用いられる。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。

カップリング成績体である式（ＩＶ－ｂ２－Ｂｏｃ－０５９）、（ＩＶ－ｂ３－Ｃｂｚ－０５９）、（ＩＶ－ｂ４－Ｂｏｃ－０５９）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。

[0221] 次いで、上述の式（ＩＶ－ｂ２－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物のトリフルオロアセチルを塩基処理にて除去し、下記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）：

[0222]

[化72]



(IV-c-Boc-059) P^2=Boc
(IV-c-Cbz-059) P^2=Cbz

[0223] （上記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）、（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニルを示し、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）
とする工程は以下のように実施される。

トリフルオロアセチル除去に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、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－ジクロロエタンなどが挙げられる。好ましくは、水、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンであり、単独あるいは混合して用いられる。さらに好ましくは含水ジオキサンまたはテトラヒドロフランである。

用いられる塩基には水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどが挙げられ、好ましくは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムであり、さらに好ましくは水酸化ナトリウムであり、式（ＩＶ－ｂ２）で示される化合物に対し２～４当量、好ましくは２～３当量の範囲で用いられる。

反応温度は－２０～３０℃の範囲、好ましくは０～１０℃の範囲である。反応時間は１～１６時間の範囲、好ましくは１～３時間の範囲で実施される。

式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物は、ＲｃＯＮＨＣＯ基が弱い酸性を有する両性物質であるため、遊離塩基として取り出す際のｐＨには至適範囲がある。至適ｐＨとはｐＨ６～９、好ましくはｐＨ６～８の範囲である。

式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物は、反応液を有機溶媒で希釈し、至適ｐＨに調整した後、溶媒抽出することで単離することができる。塩基性の反応液の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またはジクロロメタンである。

[0224] また、上記式（ＩＶ－ｂ３－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物のｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを酸処理にて除去し、上記式（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）とする工程は以下のように実施される。

ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルの除去に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、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が挙げられ、好ましくはメタノール、エタノール、酢酸エチル、ジオキサン、ジクロロメタンであり、単独あるいは混合して用いられる。

反応に用いられる酸は、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、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸である。さらに好ましくは塩酸またはトリフルオロ酢酸である。酸は式（ＩＶ－ｂ３－Ｃｂｚ－０５９）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倍量～溶媒量である。

反応温度は－２５～５０℃の範囲、好ましくは－１０～３０℃の範囲である。反応時間は１～６時間の範囲、好ましくは１～３時間の範囲で実施される。

式（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物は、ＲｃＯＮＨＣＯ基が弱い酸性を有する両性物質であるため、遊離塩基として取り出す際のｐＨには至適範囲がある。至適ｐＨとはｐＨ６～９、好ましくはｐＨ６～８の範囲である。

式（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物は、反応液を有機溶媒

で希釈し、上記至適ｐＨに調整した後、溶媒抽出することで単離することができる。塩基性の反応液の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またはジクロロメタンである。

[0225] 上記式（ＩＶ－ｂ４－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物の２－トリメチルシリルエトキシカルボニルを弗化物により除去し、上記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物とする工程は以下のように実施される。

２－トリメチルシリルエトキシカルボニルの除去に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、ジオキサン、テトラヒドロフラン、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が挙げられ、好ましくはジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルである。　反応に用いられる弗化物としては弗化ナトリウム、弗化カリウム、弗化セシウム、弗化水素酸、弗化水素－ピリジン、弗化テトラブチルアンモニウムが挙げられ、好ましくは弗化テトラブチルアンモニウムであり、式（ＩＶ－ｂ４－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物に対し２～６当量用いられ、好ましくは２～３当量用いられる。

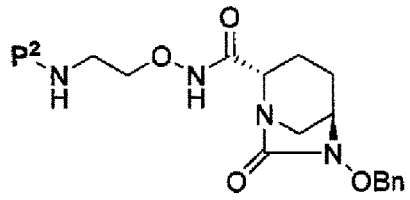
反応温度は０～１００℃の範囲、好ましくは２５～６０℃の範囲である。反応時間は１～４８時間の範囲、好ましくは１２～２４時間の範囲で実施される。

式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物は、式（ＩＶ－ｂ２－Ｂｏｃ－０５９）からのものと同様に反応液を有機溶媒で希釈し、至適ｐＨに調整した後、溶媒抽出することで単離することができる。塩基性の反応液の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。

[0226] 次に、上述の（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物を系内にてシリル化し、連続して分子内ウレア化し、下記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）

：

[0227] [化73]



(IIa-Boc-059) P^2=Boc
(IIa-Cbz-059) P^2=Cbz

[0228] （上記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）、（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニル、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）
で示される化合物とする工程は、以下のように実施される。

[0229] 反応に用いられる溶媒には、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、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、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンなどがあり、好ましくはアセトニトリルである。

反応に用いられる有機塩基には、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、Ｎ－メチルモルホリンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンであり、式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）、式（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物に対し、３～６当量の範囲で用いられ、好ましくは３～４当量用いられる。

反応に用いられるシリル化剤には、クロロトリメチルシラン、クロロトリエチルシラン、クロロトリイソプロピルシラン、クロロｔｅｒｔ－ブチルジメチルシランなどのクロロトリアルキルシランや、トリメチルシリル　トリフルオロメタンスルホネート、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル　トリフルオロメタンスルホネートが挙げられ、好ましくはクロロトリメチルシランが用いられ、式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）、式（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物に対し、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。

反応に用いられるウレア化剤には、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾールが挙げられ、好ましくはホスゲンとジホスゲンであり、式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）、式（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物に対し、０．５～２当量の範囲で用いられ、好ましくは０．５～１．０当量用いられる。その際、ウレア化を完了させるために触媒量の４－ジメチルアミノピリジンが式（ＩＶ－ｃ）で示される化合物に対し０．１～１当量の範囲で用いられ、好ましくは０．１～０．２当量用いられる。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１０分～１６時間の範囲で実施される。

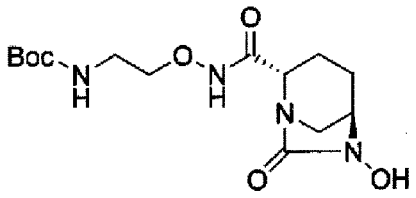
生成した式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）、（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物は、反応液の有機溶媒を濃縮、溶媒希釈後、酸、塩基洗浄、乾燥、溶媒濃縮等の通常の後処理操作により単離することができる。

[0230] 次に式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物は水素雰囲気下に水素化分解触媒を用いて６位ベンジルオキシのベンジルを切断し、

式（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物はジｔｅｒｔ－ブトキシジカーボネート存在下、水素雰囲気下に水素化分解触媒を用いて６位ベンジルオキシのベンジルを除去すると同時にｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル化し、

下記式（ＩＩｂ－Ｂｏｃ－０５９）：

[0231] [化74]



(IIb-Boc-059)

[0232] （上記式（ＩＩｂ－Ｂｏｃ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを示す。）

で示される化合物とする工程は以下にように実施される。

[0233] 反応に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、ジオキサンが挙げられ、好ましくはメタノールまたはテトラヒドロフランであり、単独あるいは混合し用いられる。

水素化分解触媒には、酸化白金、水酸化パラジウム、パラジウムブラック、またはパラジウム炭素が挙げられ、好ましくはパラジウム炭素である。

触媒の量は、式（Ｖ－２）で示される化合物に対し、乾燥重量にて５～５０ｗｔ％の範囲で用いられ、好ましくは５～２０ｗｔ％である。

水素化分解に用いられる水素の供給源は水素ガスであり、水素圧は大気圧～１ＭＰａの範囲で選ばれ、更に好ましくは大気圧～０．５ＭＰａである。水素供給源には別法とし、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセンまたはシクロヘキサジエンを用いる事もできる。

水素の供給量は少なくとも化学量論量以上の量が用いられる。

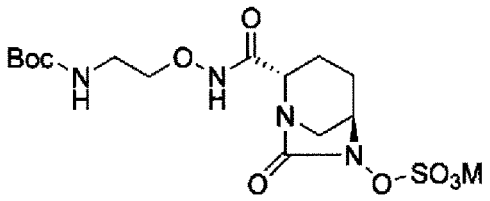
水素化分解の反応温度は１０～５０℃の範囲、好ましくは１５～３０℃の範囲である。反応時間は０．５～３時間の範囲、好ましくは０．５～２時間の範囲で実施される。

式（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物中のように６位ベンジルオキシとは別にベンジルオキシカルボニルを有する場合には、上記水素化分解反応と同時にジｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルジカーボネートを存在させることにより再度ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルにより保護することができる。

添加するジｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルジカーボネートの量は、式（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物に対し１～２当量、好ましくは１～１．２当量用いられる。反応完了後、系内で生成した式（ＩＩｂ－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物は、触媒ろ過、溶媒濃縮等通常の操作により単離することができる。

[0234] 次に式（ＩＩｂ－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物を有機塩基存在下に、６位水酸基を硫酸化し下記式（ＩＩＩ－Ｂｏｃ－０５９）：

[0235] [化75]



(III-Boc-059)

[0236] （上記式（ＩＩＩ－Ｂｏｃ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ＭはＨ、ピリジニウム、ナトリウムまたはテトラブチルアンモニウムを示す。）

で示される化合物とする工程は以下のように実施される。

[0237] 硫酸化に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、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、ピリジン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、好ましくはジクロロメタン、ピリジンまたはアセトニトリルである。

反応に用いられる有機塩基には、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、２－ピコリン、３－ピコリン、２，６－ルチジン、２，４，６－コリジン、４－ジメチルアミノピペリジン、Ｎ－メチルイミダゾールが挙げられ、好ましくはピリジン、２－ピコリン、２，６－ルチジンであり、式（ＩＩｂ－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物に対し１．０～溶媒量、好ましくは３．０～溶媒量の範囲で用いることができる。

硫酸化試薬として用いることのできるものには、クロロスルホン酸、三酸化硫黄－ピリジン錯体、三酸化硫黄－ジメチルホルムアミド錯体、三酸化硫黄－トリメチルアミン錯体、三酸化硫黄－トリエチルアミン錯体が挙げられ、好ましくは三酸化硫黄－ピリジン錯体であり、式（ＩＩｂ－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物に対して１～４当量の範囲で用いられ、好ましくは１～３当量用いられる。

反応温度は０～５０℃の範囲、好ましくは１０～３０℃である。反応時間

は１２～４８時間の範囲、好ましくは１２～２４時間の範囲で実施される。

反応完了後、式（ＩＩＩ－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物はろ過、溶媒濃縮することで、スルホン酸ピリジン塩として得られ、重曹水等のナトリウム含有無機塩基水溶液で処理することによりナトリウム塩とし、過剰の有機塩基を溶媒洗浄除去、さらに１～３モル当量の範囲、好ましくは１～２当量の硫酸水素テトラブチルアンモニウムを加えて酢酸エチル等の有機溶媒により抽出することによりテトラブチルアンモニウム塩として溶媒抽出し精製することなく次工程に供される。

[0238] 次に、式（ＩＩＩ－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物はｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、テトラフルオロホウ酸から選択される酸により脱保護し、上記（ＩＩＩ－０５９）とする工程は以下のように実施される。

反応に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、好ましくはジクロロメタンまたは２，２，２－トリフルオロエタノールである。

[0239] 酸性での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。酸は式（ＩＩＩ－Ｂｏｃ－０５９）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倍量～溶媒量である。反応は－２５～５０℃の範囲で行われ、好ましくは－１０～３０℃である。反応時間は３０分～５時間の範囲、好ましくは３０分～１時間の範囲で実施される。

[0240] 脱保護完了後、反応液の溶媒を濃縮後に、得られた残渣を至適ｐＨの水溶液とし、オクタデシルシリカ（ＯＤＳ）、ＨＰ－２０やＳＰ２０７等の合成樹脂、ＤＯＷＥＸ　５０Ｗ－Ｘ８　（Ｎａ型）などのイオン交換樹脂による

精製を経て、溶媒濃縮後に再沈殿化または凍結乾燥により式（ＩＩＩ－０５９）で示される化合物を得ることができる。

ここで至適ｐＨとは式（ＩＩＩ－０５９）で示される化合物が安定に分子内塩として存在可能なｐＨ範囲のことである。分子内塩として取り出すためにはｐＨ４～７の範囲が選択され、さらに好ましくはｐＨ５～６の範囲である。

実施例

[0241] 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。

[0242] 参考例１

（２Ｓ，５Ｓ）－１－ベンジル　２－ｔｅｒｔ－ブチル　５－ヒドロキシピペリジン－１，２－ジカルボキシレート　（１）

工程１：　（Ｓ）－１－ベンジル　２－ｔｅｒｔ－ブチル　５－オキソピロリジン－１，２－ジカルボキシレート

（Ｓ）－１－（ベンジルオキシカルボニル）－５－オキソピロリジン－２－カルボン酸（１００ｇ）を脱水塩化メチレン（２Ｌ）に溶解し、氷冷下に濃硫酸（１０ｍＬ）、イソブテン（２１３ｇ）を加え、＋２０℃以下で終夜攪拌した。反応混合物を発泡に注意しつつ冷炭酸ナトリウム水溶液に加えて有機相を分液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（ヘキサン／酢酸エチル＝７／３）に付し、ヘキサン／酢酸エチルにて結晶化し無色結晶性粉末の標題化合物を８０ｇ得た（収率６７％）。光学活性体過剰率９９．９％ｅｅ以上（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ、４．６ｘ１５０ｍｍ、ＵＶ２１０ｎｍ、ヘキサン／エタノール＝２／１、流速１ｍＬ／ｍｉｎ、保持時間４．２ｍｉｎ）。

$[\alpha]^{20}_{D}$-43.3° (c 0.52 in $CHCl_3$), 非特許文献 [Journal of Medicinal Chemistry 1991, 34(3), 956-968. Dolence, EK.; Lin, CE.; Miller, MJ.; Payne, SM. "Synthesis and siderophore activity of albomycin-like peptides

derived from N5-acetyl-N5-hydroxy-L-ornithine"] によると-41.8° (c 6.71, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.39 (s, 9H), 2.04 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.51 (ddd, J = 17.6, 9.5, 3.2 Hz, 1H), 2.62 (ddd, J = 17.6, 10.5, 9.5 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.26-7.41 (m, 5H); MS m/z 320 (M+H).

[0243] 工程２：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－５－オキソ－６－ジメチルスルホキソニウムヘキサノエート

ヨウ化トリメチルスルホキソニウム（７０．２ｇ）の脱水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５８５ｍＬ）溶液に、アルゴン雰囲気下、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３６．８ｇ、２７９ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。次に５℃以下で（Ｓ）－１－ベンジル　２－ｔｅｒｔ－ブチル　５－オキソピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（８７．０ｇ）を２０分間で加え（脱水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８７ｍＬ）で洗い込み）、同温度で１時間反応させた。反応混合物を氷冷水（２．６Ｌ）に加え、食塩で飽和、酢酸エチル（２．６Ｌｘ１回，１．３Ｌ×２回，６５０ｍＬ×４回）で抽出し，有機層の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（ヘプタン／酢酸エチル＝１／２→酢酸エチル／メタノール＝１９／１→９／１）に付し、淡黄色油状の標題化合物を１１２．３ｇ得た（定量的）。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.46 (s, 9H), 1.95 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.23-2.32 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 5.07 (d, J=12.0 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.75 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 5H); MS m/z 412 (M+H).

[0244] 工程３：（Ｓ）－１－ベンジル　２－ｔｅｒｔ－ブチル　５－オキソピペリジン－１，２－ジカルボキシレート

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－５－オキソ－６－ジメチルスルホキソニウムヘキサノエート（２４．８ｇ）

を１、２－ジクロロエタン（７７４ｍＬ）に溶解し、脱気した後にアルゴン雰囲気下でジ－μ－クロロビス－［（η－シクロオクター１，５－ジエン）］ジイリジウム（Ｉ）（３８８．５ｍｇ）を加え、昇温し＋７０℃で２時間反応させた。反応混合物の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）に付し、赤色油状の標題化合物を１４．５５ｇ得た（収率７６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.38 (s, 4.5H), 1.47 (s, 4.5H), 2.12-2.48 (m, 4H), 3.93 (d, J = 19.0 Hz, 0.5H), 4.00 (d, J = 18.8 Hz, 0.5H), 4.37 (d, J = 18.8 Hz, 0.5H), 4.46 (d, J = 19.0 Hz, 0.5H), 4.62 (dd, J = 7.3, 6.6 Hz, 0.5H), 4.77 (dd, J = 6.6, 5.9 Hz, 0.5H), 5.10-5.23 (m, 2H), 7.34-7.35 (m, 5H); MS m/z 334 (M+H).

[0245] 工程４：（２Ｓ，５Ｓ）－１－ベンジル　２－ｔｅｒｔ－ブチル　５－ヒドロキシピペリジン－１，２－ジカルボキシレート　（１）

（Ｓ）－１－ベンジル　２－ｔｅｒｔブチル　５－オキソピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（１４．５５ｇ）のエタノール（４３７ｍＬ）溶液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム（１．６５ｇ）を加え、氷冷下で２０分間反応させた。反応混合物に発泡が治まるまで飽和塩化アンモニウム水溶液を滴下し、加水により生じた塩を溶解した。混合物の有機溶媒を減圧下に留去し、残渣の水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、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（ヘキサン／酢酸エチル＝３／１→２／１）に付し、無色油状の標題化合物を１３．３５ｇ得た（収率９１％）。光学活性体過剰率９８．８％ｅｅ（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ、４．６ｘ１５０ｍｍ、ＵＶ　２１０ｎｍ、ヘキサン／エタノール＝４／１、流速１ｍＬ／ｍｉｎ、保持時間　９．１ｍｉｎ）。

[α]$^{20}_D$-29.7° (c 1.3, $CHCl_3$), 非特許文献 [Tetrahedron Asymmetry 2006, 17(17), 2479-2486. Jung, JC.; Avery, MA. "Diastereoselective synthesis of (2S,5S)-and (2S,5R)-N-benzyloxycarbonyl-5-hydroxypipecolic acids

from trans-4-hydroxy-L-proline"] によると-27.9° (c 2.0, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.42 (s, 4.5H), 1.46 (s, 4.5H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.96-2.00 (m, 2H), 2.24-2.30 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 0.5H), 2.84-2.90 (m, 0.5H), 3.64 (brs, 1H), 4.15-4.20 (m, 0.5H), 4.23-4.27 (m, 0.5H), 4.65 (d, J = 5.4 Hz, 0.5H), 4.78 (d, J = 4.6 Hz, 0.5H), 5.07 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.26-7.37 (m, 5H); MS m/z 334 (M+H).

[0246] （２Ｓ，５Ｓ）－１－ベンジル　２－ｔｅｒｔ－ブチル　５－ヒドロキシピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（１）の連続合成

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－５－オキソ－６－ジメチルスルホキソニウムヘキサノエート（１１２．３ｇ、２７２ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（３．４Ｌ）に溶解し、脱気した後にアルゴン雰囲気下でジ－μ－クロロビス－［（η－シクロオクター１，５－ジエン）］ジイリジウム（Ｉ）（１．８３ｇ）を加え、＋７０℃まで１．７５時間で昇温し１時間反応させた。室温まで冷却後、反応混合物の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をエタノール（１．１Ｌ）に溶解した。混合物を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム（５．１４ｇ）を１０分間で加え、氷冷下で２０分間反応させた。反応混合物に発泡が治まるまで飽和塩化アンモニウム水溶液（２６５ｍＬ）を滴下し、加水（２５０ｍＬ）により生じた塩を溶解した。混合物の有機溶媒を減圧下に留去し、残渣の水層を酢酸エチル（０．９Ｌｘ３回）で抽出した。溶媒を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（ヘプタン／酢酸エチル＝３／１→２／１）に付し、無色油状の標題化合物を６６．８２ｇ得た（収率７３％）。機器データは、参考例１の工程４のものと一致した。

[0247] 参考例２

テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボヒドラジド

メチル　テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキシレート（１．４４ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）のメタノール（５０ｍＬ）溶液を５０℃で攪拌した

。反応混合液にヒドラジン・一水和物（０．６７５ｇ）を投入し、同温度にて２時間攪拌した。反応終了後濃縮、塩化メチレンで希釈した溶液を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去することで標題化合物９５２ｍｇを得た（収率６６．１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.59-1.83 (m, 4H), 2.37-2.60 (m, 1H), 3.38-3.47 (m, 2H), 3.87-3.96 (m, 2H); MS m/z 145 $[M+H]^+$.

[0248] 参考例３

ベンジル　２－（フラン－２－カルボニル）ヒドラジンカルボキシレート

ベンジル　ヒドラジンカルボキシレート（１．６６ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ），水（２０ｍＬ）に溶解し、炭酸水素ナトリウム（１．６８ｇ）を投入した。氷冷下にてフラン－２－カルボニルクロリド（１．３０ｇ、１０ｍｍｏｌ）をゆっくりと加え、一時間攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルを３００ｍｌ加え飽和塩化アンモニウム溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後に得られる残渣に酢酸エチル５ｍｌに溶解しヘキサン（１００ｍｌ）をゆっくりと加えることで固体として標題化合物２．３０ｇを得た（収率８８．４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 5.18 (s, 2H), 6.51 (m, 1H), 6.91(br s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.47 (m, 1H), 8.17 (br s,1H);MS m/z 261 $[M+H]^+$.

[0249] 参考例４

（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（２－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ヒドラジンカルボニル）－５－オキソピロリジン－１－カルボキシレート

（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－オキソピロリジン－２－カルボン酸（１．１４６ｇ、５．００ｍｍｏｌ）の脱水塩化メチレン（２５ｍＬ）溶液をアルゴン雰囲気下０℃に冷却し、クロロギ酸イソブチル（０．６８２ｇ）を０℃を超えないようにゆっくりと滴下した。次いで、トリエチルアミン（０．５０５ｇ）を０℃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。この反応混合物にベンジル　ヒドラジンカルボキシレート（０．８３０ｇ）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０．５Ｍ　塩酸洗浄、飽和食塩水洗浄を行い有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧留去する。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＝４／１→０／１→酢酸エチル／メタノール＝３０／１）に付し，標題化合物１．５３ｇを得た（収率８０．１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ:1.45 (s, 9H), 2.20 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 4.59 (br s, 1H), 5.16 (m, 2H), 6.84 (br s, 1H), 7.33 (m, 5H), 8.17 (br s, 1H); MS m/z 378 $[M+H]^+$.

[0250] 参考例５

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（２－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ヒドラジンカルボニル）ピロリジン－１－カルボキシレート

（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－２－カルボン酸（１．０７６ｇ、５．００ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下室温にて脱水塩化メチレン（１６ｍＬ）で攪拌した。次いで、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（ＥＤＣ、１．１５ｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物（ＨＯＢｔ・Ｈ２Ｏ、０．９１８ｇ）、トリエチルアミン（１．０１ｇ）を投入し１０分間攪拌した。ベンジル　ヒドラジンカルボキシレート（１．６６ｇ）を加え、１８時間攪拌した。反応終了後、反応液を０．５Ｍ塩酸、飽和食塩水で洗浄した後に有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後に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＝４／１→０／１→酢酸エチル／メタノール＝３０／１）に付し、標題化合物１．４８ｇを得た（収率８１．６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.45 (s, 9H), 1.64 (m, 1H), 1.87-2.16 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 3.31-3.45 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 5.14-5.19 (m, 2H), 6.68 (br s, 1H), 7.34-7.40 (m, 5H), 8.76 (br s, 1H); MS m/z 364 [M

+H]+.

[0251] 参考例６

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（２－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ヒドラジンカルボニル）－５－オキソピロリジン－１－カルボキシレート

参考例５記載の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（２－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ヒドラジンカルボニル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１．０８９ｇ、３．００ｍｍｏｌ）をメタノール（１５ｍＬ）に溶解し、１０％パラジウム－炭素（５０％含水、２００ｍｇ）を加えて水素雰囲気下に室温で１時間攪拌した。反応混合物の触媒をセライトでろ過し、溶媒を減圧濃縮し標題化合物５９５．５ｍｇを得た（収率８６．６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.41-1.45 (m, 9H), 1.80-1.99 (m, 3H), 2.15-2.22 (m, 1H), 2.26-3.50 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 1H);MS m/z 230 [M+H]+.

[0252] 参考例７

ｔｅｒｔ－ブチル　（２－（（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシ）エチル）カーバメート

ｔｅｒｔ－ブチル　（２－ヒドロキシエチル）カーバメート（１．６１ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下室温にて脱水テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）で攪拌した。次いで、トリフェニルホスフィン（２．７５ｇ）、Ｎ－ヒドロキシフタリミド（Ｐｈｔ－ＯＨ，１．７１ｇ）を加えた。反応混合液を氷冷下にした後、ジエチル　アゾジカルボキシレート（ＤＥＡＤ、１．８２ｇ）をゆっくりと滴下し、２４時間室温にて攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後に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＝４／１→１／１）に付し，標題化合物２．６１ｇを得た（収率８５．２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.45 (s, 9H), 3.40-3.44 (m, 2H), 4.22-4.24 (m, 2H), 5.62 (br s, 1H), 7.73-7.85 (m, 4H); MS m/z 307 [M+H]+.

[0253] 参考例８

ｔｅｒｔ－ブチル　（２－（（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシ）エチル）カーバメート

ｔｅｒｔ－ブチル　（２－ブロモエチル）カーバメート（５．００ｇ、２３．５ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下室温にてアセトニトリル（７４ｍＬ）で攪拌した。次いで、Ｎ－ヒドロキシフタリミド（Ｐｈｔ－ＯＨ，３．８３ｇ）、トリエチルアミン（５．６４ｇ）を加え、反応混合液を７０℃で２４時間攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮し酢酸エチルで希釈し、０．５Ｍ塩酸、飽和重曹水で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後に得られた残渣に酢酸エチル（１０ｍｌ）を加え、ヘキサンを投入することで標題化合物４．７２ｇを得た（収率６５．７％）。このものの機器データは参考例７の化合物と一致した。

[0254] 参考例９

ｔｅｒｔ－ブチル　２－（アミノオキシ）エチルカーバメート

参考例７記載のｔｅｒｔ－ブチル　（２－（（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシ）エチル）カーバメート（１．８３ｇ、６．００ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（１１ｍＬ）溶液に９．８Ｍ　メチルアミンメタノール溶液（１．８３ｍＬ）をゆっくり加え２時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧留去した後に０．５Ｍ塩酸（２４ｍＬ）で抽出した。得られた水層に塩化メチレンと１Ｍ　水酸化ナトリウム（１８ｍＬ）を投入し塩化メチレンで目的物を抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。粗精製物とし標題化合物１．０３８ｇを得た（収率９８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.45 (m, 9H), 3.35-3.36 (m, 2H), 3.70-3.72 (m, 2H), 4.91 (br s, 1H), 5.47 (br s, 2H); MS m/z 177 $[M+H]^+$.

[0255] 参考例１０

ベンジル　（２－（（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシ）エチル）カーバメート

ベンジル　（２－ヒドロキシエチル）カーバメート（５．８５７ｇ、３０

．０ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下室温にて脱水テトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）で攪拌した。次いで、トリフェニルホスフィン（７．９０ｇ）、Ｎ－ヒドロキシフタリミド（Ｐｈｔ－ＯＨ，４．８９ｇ）を加えた。反応混合液を氷冷下にした後、２．２Ｍ　ジエチル　アゾジカルボキシレート　トルエン溶液（１３．７ｍＬ）をゆっくりと滴下し、終夜室温にて攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後に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＝１／１）に付し，標題化合物９．３６ｇを得た（収率９２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 3.50-3.54 (m, 2H), 4.26-4.34 (m, 2H), 5.14 (br s, 2H), 5.98 (br s, 1H), 7.18-7.40 (m, 5H), 7.75-8.06 (m, 4H); MS m/z 358 $[M+H]^+$.

[0256] 参考例１１

ベンジル　２－（アミノオキシ）エチルカーバメート

参考例１０記載のベンジル　（２－（（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシ）エチル）カーバメート（９．３６ｇ、２７．５０ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（５１ｍＬ）溶液に９．８Ｍ　メチルアミンメタノール溶液（８．５０ｍＬ）をゆっくり加え２時間攪拌した。反応液を減圧留去し、塩化メチレン（５０ｍＬ）、水（８０ｍＬ）を加え、５Ｍ塩酸でｐＨ１に調整し、水層を分層、さらに塩化メチレン（５０ｍＬ）で洗浄した。得られた水層に塩化メチレン（５０ｍＬ）を加え、５Ｍ　水酸化ナトリウムでｐＨ１１に調整し、有機層を分層、さらに水層を塩化メチレン（５０ｍＬ）で２回抽出した。合併有機層を５０％炭酸カリウム水溶液で洗浄、無水炭酸カリウムで乾燥、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（酢酸エチル）に付し，標題化合物５．６１ｇを得た（収率９７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 3.42-3.46 (m, 2H), 3.72-3.74 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.15 (br s, 1H), 7.29-7.39 (m, 5H); MS m/z 211 $[M+H]^+$.

[0257] 参考例１２

２－（２－（（トリイソプロピルシリル）オキシ）エトキシ）イソインドリン－１，３－ジオン

工程１

２－（２－ヒドロキシエトキシ）イソインドリン－１，３－ジオン

Ｎ－ヒドロキシフタリミド（２．２０ｇ、１３．５ｍｍｏｌ）と酢酸ナトリウム（３．３０ｇ）のジメチルスルホキシド（４０ｍＬ）溶液に、アルゴン雰囲気下室温にて２－ブロモエタノール（２．８８ｍＬ）を加えた。反応混合物を７０℃で５時間攪拌した後、室温へと冷却し、水（４０ｍＬ）を加え塩化メチレンで抽出した。得られた有機層を水、２．５Ｍ　塩酸、飽和食塩水で洗浄した。洗浄した有機層に硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後に得られた残渣をエタノールと水で再結晶することで標題化合物１．８６ｇを得た（収率６６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 3.84 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 7.89-7.80 (m, 4H); MS m/z 208 $[M+H]^+$.

[0258] 工程２

２－（２－（（トリイソプロピルシリル）オキシ）エトキシ）イソインドリン－１，３－ジオン

２－（２－ヒドロキシエトキシ）イソインドリン－１，３－ジオン（６２２ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）の脱水塩化メチレン（６ｍＬ）溶液に、アルゴン雰囲気下室温にてイミダゾール（３０６ｍｇ）およびクロロトリイソプロピルシラン（ＴＩＰＳＣｌ、９６３μＬ）を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、２Ｍ　塩酸を加えて反応を停止し、塩化メチレンを減圧留去した。得られた水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。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＝９／１→２／１）に付し、標題化合物１．０４ｇを得た（収率９５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 0.93-1.06 (m, 21H), 4.09 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.33 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.80-7.86 (m, 2H);

MS m/z 364 $[M+H]^+$.

[0259] 参考例１３

（Ｒ）－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

（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレートより参考例７と同様の手法により調製した（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－（（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（２．７３ｇ、８．２１ｍｍｏｌ）をメタノール（４３ｍＬ）にヒドラジン・一水和物（１．５４ｇ）をゆっくり加え２時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧留去した後に得られた残渣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→０／１）に付し，標題化合物１．３０ｇを得た（収率７８．３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.45 (m, 9H), 1.86-1.88 (m, 1H), 2.01-2.06 (m, 1H), 3.26-3.60 (m, 4H), 4.42 (br s, 1H); MS m/z 203 $[M+H]^+$.

[0260] 参考例１４

ｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－（（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシ）アセチル）－１，４－ジアゼピン－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル　１，４－ジアゼピン－１－カルボキシレート（２．００ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下氷冷下にて脱水テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）で攪拌した。次いで、トリエチルアミン（１．０１ｇ）を投入した後に、クロロアセチルクロライド（１．０１ｇ）をゆっくりと加えた、反応終了後、Ｎ－ヒドロキシフタリミド（１．９５ｇ）、トリエチルアミン（２．２２ｇ）を加える。反応混合液を６０℃で２２時間攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮し酢酸エチルで希釈し、８％　クエン酸、飽和重曹水で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後に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＝４／１→０／１）に付し，標題化合物３．７４ｇを得た（収率９３．０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.45 (m, 9H), 1.85-1.99 (m, 2H), 3.37-4.11 (m, 8H), 4.84 (br s, 2H), 7.71-7.84 (m, 4H); MS m/z 404 $[M+H]^+$.

[0261] 参考例１５

ｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－（アミノオキシ）アセチル）－１，４－ジアゼピン－１－カルボキシレート

参考例１４記載のｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－（（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシ）アセチル）－１，４－ジアゼピン－１－カルボキシレート（２．１４ｇ、５．３０ｍｍｏｌ）をメタノール（１６ｍＬ）に９．８Ｍ　メチルアミンメタノール溶液（１．６２ｍＬ）をゆっくり加え２時間攪拌した。反応液を減圧留去した後に得られた残渣を酢酸エチル（５０ｍｌ）に溶解し、０．２５Ｍ　塩酸（２０ｍＬ）で抽出する。得られた水層に塩化メチレンと０．３Ｍ　水酸化ナトリウム（４０ｍＬを投入し、塩化メチレンで目的物を抽出する。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。粗精製物とし標題化合物１．２９８ｇを得た（収率８９．６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.45 (m, 9H), 1.85-1.99 (m, 2H), 3.36-3.63 (m, 8H), 4.37 (m, 2H), 5.92 (br s, 2H); MS m/z 274 $[M+H]^+$.

[0262] 参考例１６

ｔｅｒｔ－ブチル　２－（アミノオキシ）エチル（メチル）カーバメート

ｔｅｒｔ－ブチル　２－ヒドロキシエチル（メチル）カーバメートより参考例７と参考例１３と同様の手法により調製した。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.46 (s, 9H), 2.88 (br s, 3H), 3.36-3.53 (m, 2H), 3.75 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.30-5.75 (m, 2H); MS m/z 191 $[M+H]^+$.

[0263] 参考例１７

ｔｅｒｔ－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

ｔｅｒｔ－ブチル　２－ヒドロキシエチル（イソプロピル）カーバメート

より参考例７と参考例１５と同様の手法により調製した。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.47 (s, 9H), 3.22-3.44 (m, 2H), 3.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82-4.45 (m, 1H), 5.30-5.71 (m, 2H); MS m/z 219 $[M+H]^+$.

[0264] 参考例１８

２－（アミノオキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタナミン　２塩酸塩

Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２０００，４３（１５），ｐｐ２３３２-２３４９．を参考に調製した。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 2.80 (s, 6H), 3.43 (t, J = 4.6Hz, 2H), 4.44 (d, J =4.6 Hz, 2H), 11.2 (br s, 2H); MS m/z 105 $[M-2HCl+H]^+$.

[0265] 参考例１９

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　（１－（アミノオキシ）プロパン－２－イル）カーバメート

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　１－ヒドロキシプロパン－２－イルカーバメートより参考例７と参考例１５と同様の手法により調製した。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.43-3.54 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 4.00 (br s, 1H), 4.64 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 6.64 (br s, 1H); MS m/z 191 $[M+H]^+$.

[0266] 参考例２０

ｔｅｒｔ－ブチル　３－（アミノオキシ）プロピルカーバメート

ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシプロピルカーバメートより参考例７と参考例１３と同様の手法により調製した。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.44 (s, 9H), 1.68-1.82 (m, 2H), 3.14-3.27 (m, 2H), 3.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.77 (br s, 1H), 5.40 (br s, 2H); MS m/z 191 $[M+H]^+$.

[0267] 参考例２１

（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

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－カルボキシレートより参考例７と参考例１５と同様の手法により調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.45 (s, 9H), 1.97-2.11 (m, 1H), 2.19-2.30 (m, 1H), 3.78-3.93 (m, 4H), 4.42 (br s, 1H), 5.62 (br s, 1H); MS m/z 203 $[M+H]^+$.

[0268] 参考例２２

（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

（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレートより参考例７と参考例１３と同様の手法により調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.47 (s, 9H), 1.68-1.97 (m, 4H) 3.33 (br s, 2H), 3.56 (br s, 1H), 3.61-3.82 (m, 1H), 3.88-4.26 (m, 1H), 5.37-5.74 (m, 2H); MS m/z 217 $[M+H]^+$.

[0269] 参考例２３

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（（アミノオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレートより参考例７と参考例１５と同様の手法により調製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.32-1.76 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 2.71-2.84 (m, 1H), 3.56 (dd, J = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 3.86-4.04 (m, 2H), 4.59 (br s, 1H), 5.64 (br s, 2H); MS m/z 231 $[M+H]^+$.

[0270] 参考例２４

（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

（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレートより参考例７と同様の手法により調製した（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－（（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（２．９１ｇ、８．７７ｍｍｏｌ）をメタノール

（４３ｍＬ）にヒドラジン・一水和物（１．５４ｇ）をゆっくり加え３時間撹拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧留去した後に得られた残渣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→０／１）に付し，標題化合物１．７５ｇを得た（収率９８．７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.42 (m, 9H), 1.86 (m, 1H), 2.01-2.06 (m, 1H), 3.28-3.60 (m, 4H), 4.23 (br s, 1H); MS m/z 203 $[M+H]^+$.

[0271] 参考例２５

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

ｔｅｒｔ－ブチル　３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－カルボキシレートより参考例７と参考例１５と同様の手法により調製した。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.43 (s, 9H), 2.68-2.90 (m, 1H), 3.57-3.88 (m, 4H), 3.88-4.09 (m, 2H), 5.43 (br s, 2H); MS m/z 203 $[M+H]^+$.

[0272] 実施例１

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

参考例１記載の（２Ｓ，５Ｓ）－１－ベンジル　２－ｔｅｒｔ－ブチル　５－ヒドロキシピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（６７．２ｇ）のエタノール（９００ｍＬ）溶液に１０％パラジウム－炭素（水分約５０％、１０．１ｇ）を加え、水素雰囲気下で室温で終夜激しく撹拌した。混合物の触媒をセライトろ過に付し、ろ液を濃縮したところ、無色固体の標題化合物を３９．３ｇ得た（収率９７％）。光学活性体過剰率９９％ｅｅ以上（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ、４．６ｘ１５０ｍｍ、ＵＶ　２１０ｎｍ、ジエチルアミン／ヘキサン／エタノール＝０．１／８０／２０、流速１ｍＬ／ｍｉｎ、保持時間　６．３ｍｉｎ）。

$[\alpha]^{20}_D$-28.7° (c 1.01, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.47 (s, 9H), 1.63 (m, 1H), 1.79-1.84 (m, 3H), 2.82 (dd, J = 12.2, 2.2 Hz, 1H), 3.02 (ddd, J = 12.2, 3.7, 1.7 Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.80 (m, 1H); MS

m/z 202 $[M+H]^+$.

[0273] 実施例２

（２Ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　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　（３）

（２Ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボキシレート（３９．１４ｇ、１９４ｍｍｏｌ）の脱水テトラヒドロフラン（４５０ｍＬ）溶液をアルゴン雰囲気下、－３～－５℃に冷却し、トリエチルアミン（７８．７ｇ）を加え、トリフルオロ酢酸無水物（８１．５ｇ）を３０分間かけて滴下した。反応混合物を－３～－５℃で１時間反応させ、水（９０ｍＬ）を加え、室温に昇温し１時間攪拌した。反応混合物に水（７４０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（４５０ｍＬ×３回）で抽出し、合併有機層を５％クエン酸水溶液（４５０ｍＬ）、６．５％重曹水（４５０ｍＬ）および水（４５０ｍＬ）で順次洗浄した。溶媒を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（ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）に付し，淡黄色個体の標題化合物を５０．０６ｇ得た（収率８７％）。光学活性体過剰率９９％ｅｅ以上（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ、４．６ｘ１５０ｍｍ、ＵＶ　２１０ｎｍ、ヘキサン／エタノール＝４／１、流速１ｍＬ／ｍｉｎ、保持時間　４．２ｍｉｎ）。

$[\alpha]^{20}_{D}$-54.1° (c 0.73, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ):二種のロータマーの混合物(7:3)として観測された。 1.26-1.43 (m, 1H), 1.46 (s, 2.7H), 1.47 (s, 6.3H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.81 (d, J = 4.8 Hz, 0.3H), 1.89 (d, J = 5.2 Hz, 0.7H), 2.05-2.08 (m, 1H), 2.36-2.42 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 12.2, 12.0 Hz, 0.3H), 3.12 (dd, J = 13.2, 10.7 Hz, 0.7H), 3.68-3.77 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.52-4.60 (m, 0.6H), 5.07 (d, J=5.9 Hz, 0.7H); MS m/z 298 $[M+H]^+$.

[0274] 実施例３

（２Ｓ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　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

（ＩＶ）

（２Ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　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（１０．２２ｇ、３４．３８ｍｍｏｌ）の脱水アセトニトリル（１１３ｍＬ）溶液をアルゴン雰囲気下、－３０から－４０℃に冷却し、２，６－ルチジン（４．４ｍＬ）を加え，次いでトリフルオロメタンスルホン酸無水物（５．９２ｍＬ）を１０分間かけて滴下し、更に－３０℃にて１５分間反応させた。この反応混合物にベンジルオキシアミン（８．４６ｇ）（アセトニトリル（５ｍＬ）で洗い込み）を加え、０℃まで３０分で昇温、さらに２，６－ルチジン（４．４ｍＬ）を加え、０から５℃で３．５日反応させた。この反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈、水（２００ｍＬ）、１０％クエン酸水溶液（２００ｍＬｘ３回）、６．５％重曹水（１００ｍＬ）および飽和食塩水（１００ｍＬ）で順次洗浄した。各水層を酢酸エチル（１００ｍＬ）で逆抽出し、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥、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（ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）に付し、無色油状の標題化合物を１１．６９ｇ得た（収率８５％）。光学活性体過剰率９９．０％ｅｅ（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ、４．６ｘ１５０ｍｍ、ＵＶ　２１０ｎｍ、ヘキサン／エタノール＝９／１、流速１ｍＬ／ｍｉｎ、保持時間　４．５ｍｉｎ）。

$[\alpha]^{20}_{D}$-45.6° (c 0.73, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ):二種のロータマーの混合物(7対3)として観測された。1.46 (s, 2.7H), 1.48 (s, 6.3H), 1.62-1.65 (m, 2H), 1.93-2.05 (m, 2H), 3.13 (m, 0.3H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.46 (m, 0.7H), 4.12 (m, 0.3H), 4.58-4.77 (m, 2.7H), 5.06 (m, 0.7H), 5.38 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 5H); MS m/z 403 $[M+H]^+$.

[0275] 実施例４

（２Ｓ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　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　（４ａ）

（２Ｓ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　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（６．９１ｇ、１７．１７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３４ｍＬ）溶液に水（９．２ｍＬ）を加え、氷冷下、２．５Ｍ　水酸化ナトリウム（１３．７ｍＬ）を滴下し、同温度で０．５時間反応させた。反応混合物に酢酸（約１ｍＬ）を加え、減圧濃縮した後、得られた濃縮残渣を酢酸エチル（５８ｍＬ、２９ｍＬ）で抽出した。有機層は、それぞれ５０％炭酸カリウム水溶液にて洗浄後、合わせて無水硫酸ナトリウムで脱水し、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（ヘキサン／酢酸エチル＝４／１→０／１→酢酸エチル／メタノール＝１９／１）に付し，無色油状の標題化合物を４．７４ｇ得た（収率９０％）。光学活性体過剰率９８．９％ｅｅ（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ、４．６ｘ１５０ｍｍ、ＵＶ　２１０ｎｍ、ジエチルアミン／ヘキサン／エタノール＝０．１／８０／２０、流速１ｍＬ／ｍｉｎ、保持時間　５．５ｍｉｎ）。

$[\alpha]^{20}_{D}$-2.8° (c 0.73, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.28 (m, 1H, 1.42-1.46 (m, 10H), 1.92 (m, 1H), 2.04 (ddd, J = 12.9, 7.3, 4.0 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 12.0, 9.8 Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.57 (ddd, J = 12.0, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 7.29-7.35 (m, 5H); MS m/z 307 $[M+H]^+$.

[0276] 実施例５

（２Ｓ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　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　（４ａ）の連続合成

（２Ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　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（４７．９ｇ、１６１ｍｍｏｌ）の脱水アセトニトリル（３１８ｍＬ）溶液をアルゴン雰囲気下、－３０から－４０℃に冷却し、２，６－ルチジン（２０．５ｍＬ）を加え，次いでトリフルオロメタンスルホン酸無水物（２８．４ｍＬ）を４０分間かけて滴下し、更に－３０℃にて１５分間反応させた。この反応混合

物にベンジルオキシアミン（３９．７ｇ）（アセトニトリル（１１ｍＬ）で洗い込み）を８分間で加え、０℃まで３０分で昇温、さらに２，６－ルチジン（２０．５ｍＬ）を加え、０から５℃で２日反応させた。この反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル（９６０ｍＬ）で希釈、水（９６０ｍＬ）、１０％クエン酸水溶液（９６０ｍＬｘ３回）、６．５％重曹水（４８０ｍＬ）および飽和食塩水（４８０ｍＬ）で順次洗浄した。各水層を酢酸エチル（９６０ｍＬ）で逆抽出し、有機層を合わせて、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を１，４－ジオキサン（３２０ｍＬ）溶液に水（８６ｍＬ）に溶解し、氷冷下、２．５Ｍ　水酸化ナトリウム（１２８ｍＬ）を滴下し、同温度で０．５時間反応させた。反応混合物に酢酸（約９．３ｍＬ）を加え、減圧濃縮した後、得られた濃縮残渣を酢酸エチル（５８０ｍＬ、２９０ｍＬ）で抽出した。有機層は、それぞれ５０％炭酸カリウム水溶液（５８０ｍＬ）にて洗浄後、合わせて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（ヘキサン／酢酸エチル＝４／１→０／１→酢酸エチル／メタノール＝１００／１→１９／１）に付し，無色油状の標題化合物を３６．５８ｇ得た（収率７４％）。機器データは実施例４のものと一致した。

[0277] 実施例６

（２Ｓ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　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－カルボキシレート（５ａ）

（２Ｓ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　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（４．１４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ）の脱水アセトニトリル（６１５ｍＬ）溶液にアルゴン雰囲気下、０℃でトリエチルアミン（４．９ｍＬ）を加え、続けてジホスゲン（１．１８ｍＬ）を５分間で滴下し、同温度で１０分間攪拌した。この溶液に４－ジメチルアミノピリジン（１８２ｍｇ）を加え、室温に昇温し３時間反応させた。反応混合物を１／１０の体積まで減圧濃縮、得られた濃縮液を酢酸エチルで希釈、水、５

％クエン酸水溶液，６．５％重曹水、および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥，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（ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）に付し、標題化合物を３．０９ｇ得た（収率６９％）。得られた固体を酢酸エチルーヘキサンより再結晶、生じた沈殿をろ取し，湿結晶をヘキサンで洗浄した後、室温で減圧乾燥し無色結晶性粉末の標題化合物を得た。光学活性体過剰率９９．４％ｅｅ（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ、４．６ｘ１５０ｍｍ、ヘキサン／エタノール＝２／１、ＵＶ２１０ｎｍ、流速１ｍＬ／ｍｉｎ、保持時間８．０ｍｉｎ）。

Mp 83℃; [α]$^{20}_{D}$+5.9° (c 0.61, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.48 (s, 9H), 1.62 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 3H), 2.98 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.90 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.35-7.42 (m, 5H); MS m/z 333 $[M+H]^+$.

[0278] 標題化合物の結晶は粉末Ｘ線回析図形において下記表１に示すような特徴的なピークパターンを示した。なお、測定に際し粉末Ｘ線回析装置は株式会社リガクのＲＩＮＴ２１００を用い、Ｘ線源としてはＣｕＫα１、管電圧４０ｋＶ、管電流４０ｍＡ、スキャンスピード４°／ｍｉｎ、走査範囲は２θ＝３から４０°で測定した。

[0279]

[表1]

化合物（５ａ）の粉末X線回折

ピーク位置		相対強度
2θ	面間隔（d）	
（Cuka）	Å	I／IO
7．64	11．56	13
8．06	10．96	67
13．50	6．55	46
14．74	6．00	15
15．30	5．79	11
15．92	5．56	44
16．18	5．47	58
16．86	5．25	64
18．10	4．90	46
20．38	4．35	18
20．96	4．23	100
23．04	3．86	10

[0280] 実施例７

（２Ｓ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　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－カルボキシレート

（５ａ）：　ホスゲンガスによる反応

（２Ｓ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　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（３．０ｇ、９．７９１ｍｍｏｌ）の脱水アセトニトリル（１５０ｍＬ）溶液にアルゴン雰囲気下、室温でトリエチルアミン（３．８２ｍＬ）と４－ジメチルアミノピリジン（１２０ｍｇ）を加え、ホスゲンガス（ジホスゲン（１．５４８ｇ）を１．５時間で６０℃に加温した活性炭（１ｇ）上に滴下し発生させた）を、アルゴン気流により導入、終夜攪拌した。過剰のホスゲンを濃アンモニア水（０．６ｍＬ）により分解、反応混合物の溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈、水（５０ｍＬ）、５％クエン酸水溶液（５０ｍＬ）、６．５％重曹水（２５ｍＬ）、および飽和食塩水（２５ｍＬ）で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥，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（ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）に付し、標題化合物を２．

２５ｇ得た（収率６９％）。得られた固体を酢酸エチルーヘキサンより再結晶、生じた沈殿をろ取し，湿結晶をヘキサンで洗浄した後、室温で減圧乾燥し無色結晶性粉末の標題化合物を得た。機器データは実施例６の標題化合物と一致した。

[0281] 実施例８

（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－カルボン酸のシクロヘキシルアミン塩（６ａ）

（２Ｓ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　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－カルボキシレート（２７０ｍｇ、０．８４２ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（２ｍＬ）溶液に、アルゴン雰囲気下０℃でトリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、室温に昇温し４時間反応させた。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル（２．５ｍＬ）に溶解し、シクロヘキシルアミン（１４９ｍｇ）のジエチルエーテル溶液を室温で加え０℃で１時間攪拌した。生じた沈殿をろ取し、フィルターケーキをジエチルエーテルで洗浄した後、室温で減圧乾燥し無色結晶性粉末の標題化合物を２７０ｍｇ得た（収率８６％）。

Mp 175℃; [α]$^{20}_{D}$-36.8° (c 0.50, H_2O); ^{1}H NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d6, δ): 1.00-1.30 (m, 5H), 1.53-1.95 (m, 8H), 2.04-2.09 (m, 1H), 2.76 (d, J = 11.6Hz, 1H), 2.80-2.93 (m, 1H), 3.19 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.33 (br s, 2H), 3.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.51 (br s, 1H), 4.87 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 11.6Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H), 8.04 (br s, 1H); MS m/z 100, 277 $[M-C_6H_{13}N+H]^+$.

[0282] 標題化合物の結晶は粉末Ｘ線回析図形において下記表２に示すような特徴的なピークパターンを示した。なお、測定に際し粉末Ｘ線回析装置は株式会社リガクのＲＩＮＴ２１００を用い、Ｘ線源としてＣｕＫα１、管電圧４０

ｋＶ、管電流４０ｍＡ、スキャンスピード４°／ｍｉｎ、走査範囲は２θ＝３から４０°で測定した。

[0283] [表2]

化合物（６ａ）の粉末Ｘ線回析

ピーク位置		相対強度
２θ	面間隔（ｄ）	
（Ｃｕｋａ）	Å	Ｉ／Ｉ０
８．８８	９．９５	４６
１０．４６	８．４５	９
１４．１４	６．２６	１４
１５．０８	５．８７	１７
１６．０４	５．５２	１００
１６．９８	５．２２	７１
１７．３８	５．１０	１７
１７．８８	４．９６	２６
１８．７４	４．７３	５７
１９．５２	４．５４	２２
２１．３６	４．１６	１３
２２．６０	３．９３	６８
２５．０８	３．５５	１２

[0284] 実施例９

（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　（６ｂ）

（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－カルボン酸のシクロヘキシルアミン塩（２３０ｍｇ）を飽和リン酸二水素ナトリウム水溶液に溶解し、酢酸エチルで４回抽出、合併有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去、真空乾燥し、無色泡状固体の標題化合物を１６１ｍｇ得た（収率８７％）。光学活性体過剰率９９．９％ｅｅ以上（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ、４．６ｘ１５０ｍｍ、トリフルオロ酢酸／ヘキサン／エタノール＝０．１／８０／２０、ＵＶ２１０ｎｍ、流速１ｍＬ／ｍｉｎ、保持時間１０．５ｍｉｎ）。

$[\alpha]_D^{20}$+11.5° (c 0.56, $CHCl_3$); ^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 $[M+H]^+$.

[0285] 実施例１０

（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　（６ｂ）；　希塩酸処理及び結晶化

（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－カルボン酸シクロヘキシルアミン塩（３．７５ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）を水（５０ｍｌ）に溶解、酢酸エチル（１００ｍＬ）と１Ｍ　塩酸（２０ｍＬ）を加えて攪拌した後、酢酸エチル（各１００ｍＬ）で３回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥，溶媒を１０ｍＬまで減圧濃縮し、氷冷下にて攪拌しながらゆっくりとヘキサン１２０ｍＬを投入し生じた沈殿をろ取した。湿結晶をヘキサンで洗浄した後、室温で減圧乾燥し無色結晶性粉末の標題化合物を２．４４ｇ得た。Ｍｐ１１６℃；　その他の機器データは実施例９の化合物と一致した。

[0286] 標題化合物の結晶は粉末Ｘ線回析図形において下記表３に示すような特徴的なピークパターンを示した。なお、測定に際し粉末Ｘ線回析装置は株式会社リガクのＲＩＮＴ２１００を用い、Ｘ線源としてはＣｕＫα１、管電圧４０ｋＶ、管電流４０ｍＡ、スキャンスピード４°／ｍｉｎ、走査範囲は２θ＝３から４０°で測定した。

[0287]

[表3]

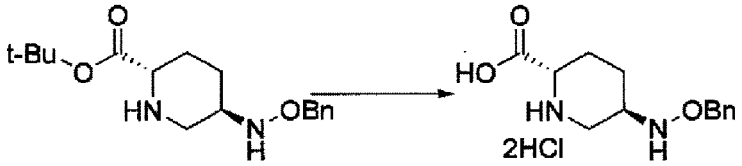
化合物（６ｂ）の粉末Ｘ線回析

ピーク位置		相対強度
２θ	面間隔（ｄ）	
（Ｃｕｋａ）	Å	Ｉ／Ｉ０
１０．８０	８．１９	１０
１２．３８	７．１４	１４
１３．３２	６．６４	１１
１４．０６	６．２９	８１
１５．８２	５．６０	３３
１７．０２	５．２１	９２
１８．０４	４．９１	１２
１９．２８	４．６０	３７
２１．０６	４．２１	１００
２４．０８	３．６９	４２
２５．８０	３．４５	１６
２８．５２	３．１３	３３

[0288] 実施例１１

（２Ｓ，５Ｒ）－５－（ベンジルオキシアミノ）ピペリジン－２－カルボン酸（ＩＶ－ａ１）の２塩酸塩

[0289] [化76]



[0290] ５Ｍ 塩酸（５００ｍＬ）に（２Ｓ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル 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（４６．６９ｇ）を加え、６５℃で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧濃縮して得た残渣を水（５００ｍＬ）に溶解し活性炭（２．７ｇ）を加えて３０分間攪拌した。活性炭をろ過して除き、ろ液を濃縮乾固、終夜真空乾燥し、淡黄色固体の標題化合物を４９．３ｇ得た（定量的）。

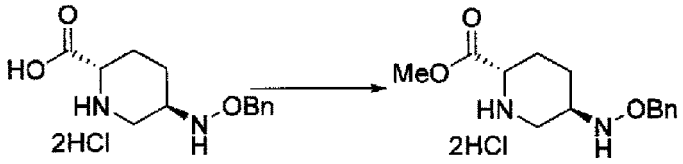
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.39-1.49 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 1H), 1.88-1.95 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.78 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.19-3.28 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.70 (d

d, J = 3.4, 12.6 Hz), 4.68 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 5H); MS m/z 251 [M-2HCl+H]+.

[0291] 実施例１２

（２Ｓ，５Ｒ）－メチル　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　（４ｂ）の２塩酸塩

[0292] [化77]



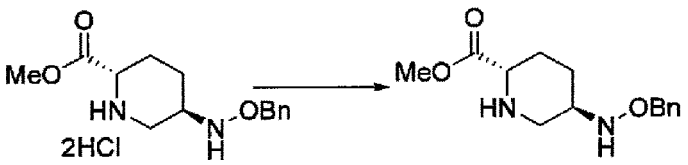
[0293] ２Ｍ　塩化水素メタノール（７ｍＬ）に（２Ｓ，５Ｒ）－５－（ベンジルオキシアミノ）ピペリジン－２－カルボン酸，　２塩酸塩（１７６ｍｇ）を加え、３時間還流後、反応液を減圧濃縮、終夜真空乾燥し、淡黄色固体の標題化合物を得た（定量的）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), 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]+.

[0294] 実施例１３

（２Ｓ，５Ｒ）－メチル　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　（４ｂ）

[0295] [化78]



[0296] （２Ｓ，５Ｒ）－メチル　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塩酸塩（１．３１９ｇ）に酢酸エチル（２０ｍＬ）、５０％炭酸カリウム水溶液（２０ｍＬ）を加えて分液し、水層を酢酸エ

チル（１５ｍＬ）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９７５ｍｇ得た（収率９４％）。

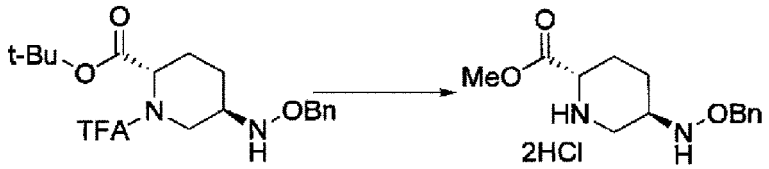
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.25-1.35 (m, 1H), 1.49-1.59 (m, 1H), 1.89-2.11 (m,

2H), 2.45 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.96-3.03 (m, 1H), 3.28-3.92 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 7.26-7.35 (m, 5H); MS m/z 265 $[M+H]^+$.

[0297] 実施例１４

（２Ｓ，５Ｒ）－メチル　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　（４ｂ）の２塩酸塩の直接合成

[0298] [化79]



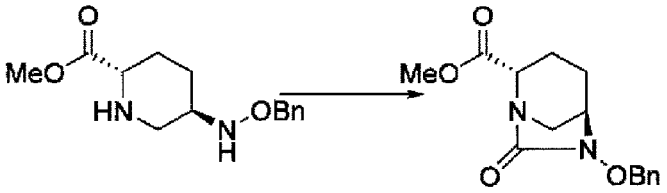
[0299] 実施例３記載の（２Ｓ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　５－（ベンジルオキシアミノ）－１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－２－カルボキシレートの粗体（５０７ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）を２Ｍ　塩化水素メタノール溶液（１０．３ｍＬ）に溶解し，３３時間還流させた。反応混合物を約３．６ｍＬ容まで減圧濃縮し，濃縮液に酢酸エチル（１０．３ｍＬ）を加え沈殿を生じせしめた。吸引ろ過により沈殿を集め、濾滓を少量の酢酸エチルで洗浄、通気乾燥し、白色粉末の標題化合物２９０ｍｇを得た（収率６８％）。このものの機器データは、実施例１２のものと一致した。

[0300] 実施例１５

（２Ｓ，５Ｒ）－メチル　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－カルボキシレート　（５ｂ）

[0301]

[化80]



[0302] （２Ｓ，５Ｒ）－メチル　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（１．１５４ｇ、４．３７ｍｍｏｌ）に脱水アセトニトリル（１９８ｍＬ）を加え、氷冷した。５℃以下でトリエチルアミン（１．６０ｍＬ）、ジホスゲン（０．３８９ｍＬ）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（７０．０ｍｇ）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３０ｍＬまで濃縮した。ここに酢酸エチル（２０ｍＬ）、水（４０ｍＬ）を加え、分液し、分離した水層を酢酸エチル（３０ｍＬ）にて２回抽出した。併せた有機層を５％クエン酸水溶液（４０ｍＬ）、６．５％　重曹水（３０ｍＬ）、５％食塩水（３０ｍＬ）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１．１６ｇを酢酸エチル（５．５ｍＬ）で希釈し、ｎ－ヘキサン（１１ｍＬ）を加え、種晶を接種し結晶化させた。更にｎ－ヘキサン（４９ｍＬ）を加え、０℃にて１時間攪拌後、結晶を濾過し、ｎ－ヘキサン（６０ｍＬ）にて洗浄後、真空乾燥し無色結晶性粉末の標題化合物を８８２．３ｍｇ得た（収率７１％）。

Mp 86℃; $[\alpha]^{20}_{D}$+5.3° (c 1.10, $CHCl_3$); ^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), 3.79 (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 $[M+H]^+$.

[0303] 標題化合物の結晶は粉末Ｘ線回析図形において下記表４に示すような特徴的なピークパターンを示した。なお、測定に際し粉末Ｘ線回析装置は株式会

社リガクのＲＩＮＴ２１００を用い、Ｘ線源としてはＣｕＫα１、管電圧４０ｋＶ、管電流４０ｍＡ、スキャンスピード４°／ｍｉｎ、走査範囲は２θ＝３から４０°で測定した。

[0304] [表4]

化合物（５ｂ）の粉末Ｘ線回析

ピーク位置		相対強度
２θ	面間隔（ｄ）	
（Ｃｕｋａ）	Å	Ｉ／Ｉ０
８．５０	１０．３９	９２
１５．１０	５．８６	９
１５．５６	５．６９	６６
１６．６０	５．３４	１１
１８．４２	４．８１	２８
１９．９８	４．４４	１００
２２．３０	３．９８	９
２３．５０	３．７８	６６
２８．６４	３．１１	１３
２９．４４	３．０３	１９
３０．５２	２．９３	１３
３２．２８	２．７７	１１

[0305] 実施例１６

（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　（６ｂ）：　（５ｂ）からの合成

（２Ｓ，５Ｒ）－メチル　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－カルボキシレート（８０９．０ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）にテトラヒドロフラン（８ｍＬ）、水（３．６ｍＬ）を加え、０．５Ｍ　水酸化リチウム水溶液（６．４１ｍＬ）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（３０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２５ｍＬ）にて洗浄した。分離した水層に酢酸エチル（１５ｍＬ）を加え、１Ｍ　塩酸水溶液にて水層をｐＨ４．０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６５ｍＬ）。分離した水層を１Ｍ　塩酸水溶液でｐＨ３．４に調整し、酢酸エチルで１回抽出後

、水層をｐＨ２．４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（１７５ｍＬ）を飽和食塩水（４０ｍＬ）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７５９．１ｍｇを酢酸エチル（５ｍＬ）で希釈し、ｎ－ヘキサン（３ｍＬ）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（８ｍＬ）を加えて攪拌後、ｎ－ヘキサン（２０ｍＬ）を加え、４℃で１４時間攪拌した。結晶を濾過し、ｎ－ヘキサン（５５ｍＬ）にて洗浄後、真空乾燥し無色結晶性粉末の標題化合物を６３３．６ｍｇ得た（収率８２％）。このものの機器データは実施例９の化合物と一致した。

[0306] 実施例１７

（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］オクタン－２－カルボヒドラジド

工程１

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｝ヒドラジンカルボキシレート

実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３７１ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（７ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．２２７ｍＬ）、クロロギ酸イソブチル（２１８μｌ）を氷冷下で加え、０℃にて１５分間撹拌した。反応溶液にカルバジン酸　ｔ－ブチル（２４５ｍｇ）を０℃にて加え、室温で１．５時間撹拌後、減圧濃縮し、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て精製（ヘキサン／酢酸エチル＝１／１－０／１）し、標題化合物５８３ｍｇを得た（収率９８％）。

$[\alpha]_D^{20}$+54.3° (c 0.56, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.47 (s, 9H), 1.56-1.67 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.34-2.41 (m, 1H), 3.04-3.17 (m, 2H), 3.26-3.31 (m, 1H), 4.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.31 (br s, 1H), 7.34-7.46 (m, 5H), 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H); MS m/z 391 $[M+H]^+$.

[0307] 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｝ヒドラジンカルボキシレート

上記工程１の化合物（５７３ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）をメタノール（１０ｍＬ）に溶解し、１０％パラジウム－炭素（５０％含水、１２６ｍｇ）を加え、水素雰囲気下にて室温で５５分間攪拌した。反応混合物の触媒をセライトでろ過し、溶媒を減圧濃縮し、標題化合物を４２３ｍｇ得た（収率９６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.48 (s, 9H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 1H),

2.01-2.12 (m, 1H), 2.27 (br dd, J = 14.6, 6.6 Hz, 1H), 3.11-3.25 (m, 2H), 3.70 (br s, 1H), 3.91 (br d, J = 7.2 Hz, 1H); MS m/z 301 $[M+H]^+$.

[0308] 工程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］オクタン－２－カルボヒドラジド

上記工程２の化合物（４２１ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）のピリジン（１０ｍＬ）溶液に、三酸化イオウ－ピリジン錯体（１．０１ｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に塩化メチレンを加え濾過後、減圧濃縮し、半飽和重曹水でｐＨを８に調整し、水層を塩化メチレンにて洗浄後、水層に硫酸水素テトラブチルアンモニウム（５６４ｍｇ）と塩化メチレンを加え、１５分間撹拌した。水層を塩化メチレンで抽出後、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－｛［（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｝ヒドラジンカルボキシレートを８４１ｍｇ得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 12H), 1.40-1.53 (m, 8H), 1.49 (s, 9H), 1.60-1.75 (m, 9H), 1.84-1.98 (m, 1H), 2.15-2.24 (m

, 1H), 2.35-2.44 (m, 1H), 3.06-3.18 (m, 1H), 3.24-3.36 (m, 8H), 3.39 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.97 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.36 (br s, 1H), 6.31 (br s, 1H), 8.59-8.67 (m, 1H); MS m/z 381 $[M-Bu_4N+2H]^+$.

[0309] 上記テトラブチルアンモニウム塩の全量を塩化メチレン（１５ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）を加え、室温にて１時間撹拌後、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、乾燥した。得られた粗精製物を重曹水にてｐＨ８に調整し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトに付し、標題化合物を２２７ｍｇ得た（２工程収率５８％）。

$[\alpha]_D^{20}$-52.9° (c 0.15, H_2O); ^1H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.63-1.73 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.97 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.17 (br d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.04-4.08 (m, 1H); MS m/z

281 $[M+H]^+$.

[0310] 実施例１８

ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブチル　１－メチル－２－｛［（２ＳＲ，５ＲＳ）－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｝ヒドラジンカルボキシレート

工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　２－｛［（２ＳＲ，５ＲＳ）－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｝－１－メチルヒドラジンカルボキシレート

（２ＳＲ，５ＲＳ）－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（４００ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル　１－メチルヒドラジンカルボキシレート（２３２ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１４ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（９７２μＬ）、ヨウ化　２－クロロ－１－メチルピリジン－１－イウム（５５４ｍｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後に濃縮した。得

られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物４５８ｍｇを得た（収率７８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ:1.29-1.40 (m, 10H), 1.53-1.60 (m, 2H), 2.24-2.30 (m, 1H), 2.96-3.24 (m, 6H), 3.87 (d, J = 1.7, 1H), 4.83 (d, J = 2.8, 1H), 4.97 (d, J = 2.8, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H).

[0311] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　２－｛［（２ＳＲ，５ＲＳ）－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｝－１－メチルヒドラジンカルボキシレート

上記工程１の化合物（４８５ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）より、のメタノール（１４ｍＬ）溶液に、５０％パラジウム－炭素（５０％含水、５０ｍｇ）を加えて水素雰囲気下に室温で２時間攪拌した。反応混合物中の触媒をＰＴＦＥメンブランで濾去し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物を３５９ｍｇ得た（収率９５％）。ＭＳ　ｍ／ｚ　３１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

[0312] 工程３

ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブチル　１－メチル－２－｛［（２ＳＲ，５ＲＳ）－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｝ヒドラジンカルボキシレート

上記工程２の化合物全量の塩化メチレン（１０．０ｍＬ）溶液に２，６－ルチジン（８４２μＬ）、三酸化イオウ－ピリジン錯体（２７３ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液にクロロホルムを加え水で分液し、水層に得られたピリジニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　２－｛［（２ＳＲ，５ＲＳ）－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｝－１－メチルヒドラジンカルボキシレートを飽和重曹水にて中和し、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し標題化合物を１１４ｍｇ得た（収率２３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.47 (s, 9H), 1.84 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 1

H), 2.11-2.15 (m, 1H), 2.23-2.28 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.18 (d, J = 3.0, 1H), 3.41 (d, J = 2.7, 1H), 4.15 (d, J = 1.9, 1H), 4.25 (br s, 1H); MS m/z 393 $[M-Na]^-$.

[0313] 実施例１９

（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ’－メチル－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－カルボヒドラジド

実施例１８のナトリウム　ｔｅｒｔ－ブチル　１－メチル－２－｛［（２ＳＲ，５ＲＳ）－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｝ヒドラジンカルボキシレート（１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）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、標題化合物を４１ｍｇ得た（収率５８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.63-1.71 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 1H), 1.90-1.96 (m, 1H), 2.00-2.06 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.95 (d, J = 3.0, 1H), 3.15 (d, J = 3.0, 1H), 3.89 (d, J = 1.6, 1H), 4.04 (br s, 1H), MS m/z 293 $[M-H]^-$

[0314] 実施例２０

ナトリウム　（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－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－カルボヒドラジド

工程１

（２ＳＲ，５ＲＳ）－６－ベンジルオキシ－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例１８と同様の手法にて、（２ＳＲ，５ＲＳ）－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（２００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）と１，１－ジメチルヒドラジン（４８ｍｇ）より、標題化合物１５０ｍｇを得た（収率６５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ:1.53 (m, 1H), 1.75-1.88 (m, 2H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.46 (s, 6H), 2.61 (d, J = 2.6, 1H), 2.89 (d, J = 2.6, 1H), 3.19-3.21 (m, 1H), 3.75 (d, J = 1.9, 1H), 4.78 (d, J = 2.9, 1H), 4.92 (d, J = 2.9, 1H), 7.16-7.31 (m, 5H).

[0315] 工程２

（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－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－カルボヒドラジド

実施例１７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１０１ｍｇ得た（収率９４％）。ＭＳ　ｍ／ｚ　２２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

[0316] 工程３

ナトリウム　（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－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－カルボヒドラジド

実施例１８と同様の手法にて、上記工程２の化合物全量より得たピリジニウム（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ’，Ｎ’－ジメチル－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－カルボヒドラジドを飽和重曹水で中和し、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、標題化合物を６５ｍｇ得た（収率４４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.80-1.98 (m, 2H), 2.07-2.20 (m, 2H), 2.59 (s, 6H), 3.11 (d, J = 3.0, 1H), 3.33 (d, J = 3.0, 1H), 4.01 (d, J = 1.3, 1H), 4.22 (br s, 1H); MS m/z 307 $[M-Na]^-$.

[0317] 実施例２１

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－アセチル－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－カルボヒドラジド

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－アセチル－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－カルボヒドラジド

実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、２．３７ｇ、８．５７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（１．３９ｍＬ）、クロロギ酸イソブチル（１．３２ｍＬ）を氷冷下で加え、０℃にて２０分間撹拌した。反応溶液にアセトヒドラジド（８０７ｍｇ）を０℃にて加え、室温で４０分間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝９／１）にて精製し、標題化合物２．６１ｇを得た（収率９２％）。

$[\alpha]_D^{20}$+92.3° (c 0.65, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.57-1.70 (m, 1H), 1.90-2.15 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.30-2.39 (m, 1H), 3.08 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.31-3.37 (m, 1H), 4.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.33-7.50 (m, 5H), 7.72 (br s, 1H), 8.55 (br s, 1H); MS m/z 333 $[M+H]^+$.

[0318] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－アセチル－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－カルボヒドラジド

上記工程１の化合物（２．４８ｇ、７．４６ｍｍｏｌ）をメタノール（５０ｍＬ）に溶解し、１０％パラジウム－炭素（５０％含水、３１３ｍｇ）を加え、水素雰囲気下にて室温で４０分間撹拌した。反応混合物の触媒をセライトでろ過し、溶媒を減圧濃縮し標題化合物を１．８８ｇ得た（定量的）。

$[\alpha]_D^{20}$-30.5° (c 0.59, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.70-1.79 (m, 1H), 1.87-2.11 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.27 (br dd, J = 15.0, 6.6 Hz, 1H), 3.15 (br d, J= 12.0 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H); MS m/z 243 $[M+H]^+$.

[0319] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－アセチル－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－カルボヒドラジド

上記工程２の化合物（１．８７ｇ、７．７１ｍｍｏｌ）のピリジン（３５ｍＬ）溶液に、三酸化イオウ－ピリジン錯体（５．５１ｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に塩化メチレンを加え濾過後、減圧濃縮し、得られた残渣にトルエンを加え共沸し、濃縮乾固した。混合物を飽和リン酸二水素ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）に加え、酢酸エチルで洗浄後、硫酸水素テトラブチルアンモニウム（３．１７ｇ）と酢酸エチルを加え、１０分間撹拌後に分層した。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。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て精製（塩化メチレン／アセトン／トリエチルアミン＝４９／４９／２）し、テトラブチルアンモニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－アセチル－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－カルボヒドラジドを３．２７ｇ得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 12H), 1.45 (sex, J = 7.3 Hz, 8H), 1.60-1.82 (m, 9H), 1.86-1.98 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.13-2.24 (m, 1H), 2.35 (br dd, J = 15.2, 6.8 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.23-3.40 (m, 8H), 3.37 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 8.62 (br s, 1H); MS m/z 323 $[M-Bu_4N+2H]^+$.

[0320]　上記テトラブチルアンモニウム塩をＤＯＷＥＸ（Ｎａ型）処理、オクタデシルシリカゲルカラムクロマト（水）に付し、標題化合物を１．７３ｇ得た（収率６５％）。

$[\alpha]_D^{21}$-44.9° (c 0.55, H_2O); ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.64-1.75 (m, 1H), 1.75-1.91 (m, 1H), 1.91-2.02 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 2.05-2.14 (m, 1H), 3.09 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.23 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.05 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.09 (brdd, J = 5.8, 3.0 Hz, 1H); MS m/z 323 $[M-Na+2H]^+$; Na含量8.2%.

[0321] 実施例２２

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－プロパノイル－６－（ス

ルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－７－オキソ－Ｎ’－プロパノイル－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３５４ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．２１６ｍＬ）、クロロギ酸イソブチル（２０８μｌ）を氷冷下で加え、０℃にて１５分間撹拌した。反応溶液にプロピオノヒドラジド（１６１ｍｇ、参考例３と参考例６と同様の手法により調製）のテトラヒドロフラン（３ｍＬ）溶液を０℃にて加え、室温で１時間撹拌後、減圧濃縮し、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て精製（ヘキサン／酢酸エチル＝１／１－０／１）し、標題化合物４２５ｍｇを得た（収率９６％）。

$[\alpha]_D^{21}$+95.6° (c 0.46, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.91-2.05 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 3H), 3.09 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.29-3.34 (m, 1H), 4.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.33-7.46 (m, 5H), 7.58 (br d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.50 (br d, J = 3.0 Hz, 1H); MS m/z 347 $[M+H]^+$.

[0322] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－７－オキソ－Ｎ’－プロパノイル－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

上記工程１の化合物（４１７ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）をメタノール（１０ｍＬ）に溶解し、１０％パラジウム－炭素（５０％含水、１１０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下にて室温で５０分間攪拌した。反応混合物の触媒をセライトでろ過し、溶媒を減圧濃縮し標題化合物を２９７ｍｇ得た（収率９６％）。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.69-1.79 (m, 1

H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 1H), 2.24-2.32 (m, 1H), 2.28 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.16 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H); MS m/z 257 $[M+H]^+$.

[0323] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－プロパノイル－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

上記工程２の化合物（２９６ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）のピリジン（７．５ｍＬ）溶液に、三酸化イオウ－ピリジン錯体（８４３ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に塩化メチレンを加えて濾過、減圧濃縮、残渣にトルエンを加え共沸し、ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－プロパノイル－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジドを得、半飽和重曹水にて中和した後に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、標題化合物を３５７ｍｇ得た（収率８６％）。

$[\alpha]_D^{21}$-46.7° (c 0.28, H_2O); ^1H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.64-1.76 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 1H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.10 (br dd, J = 15.6, 7.2 Hz, 1H), 2.22 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.23 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.07-4.12 (m, 1H); MS m/z 337 $[M-Na+2H]^+$.

[0324] 実施例２３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（２－メチルプロパノイル）－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－カルボヒドラジド

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－Ｎ’－（２－メチルプロパノイル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例１７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３６３ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）とイソブチロヒドラジド（１９０ｍｇ）より、標題化合物４４０ｍｇを得た（収率９３％）。

$[\alpha]_D^{20}$+86.6° (c 0.50, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.55-1.63 (m, 1H), 1.91-2.07 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.48 (sep, J = 6.8 Hz, 1H), 3.09 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.28-3.32 (m, 1H), 4.02 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.34-7.53 (m, 6H), 8.47 (br d, J = 3.6 Hz, 1H); MS m/z 361 $[M+H]^+$.

[0325] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－Ｎ’－（２－メチルプロパノイル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例１７と同様の手法にて、上記工程１の化合物（４２６ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）より、標題化合物を３０８ｍｇ得た（収率９７％）。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.87-1.99 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.27 (br dd, J = 15.0, 7.0 Hz, 1H), 2.53 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 3.16 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.94 (br d, J = 7.6 Hz, 1H); MS m/z 271 $[M+H]^+$.

[0326] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（２－メチルプロパノイル）－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－カルボヒドラジド

実施例２２と同様の手法にて、上記工程２の化合物（３０３ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）よりピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（２－メチルプロパノイル）－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ーカルボヒドラジドを得、飽和重曹水にて中和した後に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、標題化合物を２６１ｍｇ得た（収率６２％）。

[α]$_D^{20}$-40.3° (c 0.94, H_2O); ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.62-1.73 (m, 1H), 1.76-1.88 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.08 (br dd, J = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 2.46 (sep, J = 6.8 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.21 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.06-4.10 (m, 1H); MS m/z 351 [M-Na+2H]$^+$.

[0327] 実施例２４

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（２，２－ジメチルプロパノイル）－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ーカルボヒドラジド

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－Ｎ’－（２，２－ジメチルプロパノイル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタンー２ーカルボヒドラジド

実施例１８と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、４００ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）とピバル酸ヒドラジド（１８５ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）より、標題化合物５０６ｍｇを得た（収率９３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ:1.14 (s, 9H), 1.49-1.54 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 2H), 2.14-2.19 (m, 1H), 2.93 (d, J = 2.9, 1H), 3.11 (d, J = 2.9, 1H), 3.18 (br s, 1H), 3.85 (d, J = 1.8, 1H), 4.78 (d, J = 2.8, 1H), 4.92 (d, J = 2.8, 1H), 7.18-7.31 (m, 5H), 8.51 (s, 1H), 5.52 (s, 1H); MS m/z 375 [M+H]$^+$.

[0328] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（２，２－ジメチルプロパノイル）－６－ヒドロキシ－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタンー２ーカルボヒドラジド

実施例１７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）。

[0329] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（２，２－ジメチルプロパノイル）－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－カルボヒドラジド

実施例１８と同様の手法にて、上記工程２の化合物全量より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、標題化合物を４０４ｍｇ得た（収率７７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.09 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.11 (d, J = 0.2, 3H), 1.67-1.73 (m, 1H), 1.74-1.88 (m, 1H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.08-2.14 (m, 1H), 3.14 (d, J = 3.1, 1H), 3.22 (d, J = 3.2, 1H), 3.70 (d, J = 0.6, 1H), 4.04 (d, J = 1.9, 1H), 4.10 (d, J = 0.7, 1H); MS m/z 365 $[M-Na+2H]^+$, 363 $[M-Na]^-$.

[0330] 実施例２５

ナトリウム　（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ’－アセチル－Ｎ’－メチル－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－カルボヒドラジド

工程１

（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ’－アセチル－６－ベンジルオキシ－Ｎ’－メチル－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例１７と同様の手法にて、（２ＳＲ，５ＲＳ）－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（１４８ｍｇ、０．５３６ｍｍｏｌ）とＮ－メチルアセトヒドラジド（６４．０ｍｇ、メチルヒドラジンと無水酢酸より調製）より、標題化合物２２１ｍｇを得た（収率８８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.59-1.73 (m, 1H), 1.88-2.10 (m, 2H), 2.0

2 (s, 1.8H), 2.17 (s, 1.2H), 2.31-2.39 (m, 1H), 2.69 (d, J = 11.6 Hz, 0.6H), 3.07 (br d, J= 11.6 Hz, 0.4H), 3.11-3.38 (m, 2H), 3.13 (s, 1.8H), 3.30 (s, 1.2H), 4.01 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.6 Hz, 0.4H), 5.07 (d, J = 11.2 Hz, 0.6H), 7.31-7.53 (m, 5H), 8.49 (br s, 0.4H), 8.58 (br s, 0.6H); MSm/z 347 $[M+H]^+$.

[0331] 工程２

（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ’－アセチル－６－ヒドロキシ－Ｎ’－メチル－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例１７と同様の手法にて、上記工程１の化合物（２１６ｍｇ、０．６２４ｍｍｏｌ）より、標題化合物を１５６ｍｇ得た（収率９８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.74-1.83 (m, 1H), 1.89-2.04 (m, 1H), 2.01 (s, 2.5H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.17 (s, 0.5H), 2.22-2.32 (m, 1H), 2.96 (d, J = 11.6 Hz, 0.8H), 3.06-3.24 (m, 1.2H), 3.11 (s, 2.5H), 3.28 (s, 0.5H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.96 (br d, J = 7.6 Hz, 1H); MS m/z 257 $[M+H]^+$.

[0332] 工程３

ナトリウム　（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ’－アセチル－Ｎ’－メチル－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－カルボヒドラジド

実施例２２と同様の手法にて、上記工程２の化合物（１５０ｍｇ、０．５８５ｍｍｏｌ）よりピリジニウム　（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ’－アセチル－Ｎ’－メチル－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－カルボヒドラジドを得、飽和重曹水にて中和した後にダイヤイオン　ＨＰ２１（三菱化学）カラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物を１４８ｍｇ得た（収率７１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.67-1.80 (m, 1H), 1.80-2.04 (m, 2H), 1.93 (s, 2.4H), 2.05-2.16 (m, 1H), 2.09 (s, 0.6H), 2.98 (d, J = 12.0 Hz, 0

.8H), 3.00 (s, 2.4H), 3.11 (d, J = 12.0 Hz, 0.2H), 3.18 (s, 0.6H), 3.20 (br d, J = 12.0 Hz, 0.2H), 3.28 (br d, J = 12.0 Hz, 0.8H), 4.01-4.15 (m, 2H); MS m/z 337 $[M-Na+2H]^+$.

[0333] 実施例２６

（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ’－（アミノアセチル）－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－カルボヒドラジド

工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　［２－（２－｛［（２ＳＲ，５ＲＳ）－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｝ヒドラジニル）－２－オキソエチル］カーバメート

（２ＳＲ，５ＲＳ）－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（１５３ｍｇ、０．５５４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．２３２ｍＬ）、クロロギ酸イソブチル（８９．１μｌ）を氷冷下で加え、０℃にて４５分間撹拌した。反応溶液にｔｅｒｔ－ブチル　２－ヒドラジニル－２－オキソエチルカーバメート（１２９ｍｇ、参考例５と参考例６と同様の手法により調製）のテトラヒドロフラン（３ｍＬ）溶液を０℃にて加え、室温で２．５時間撹拌後、減圧濃縮し、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て精製（ヘキサン／酢酸エチル＝７／３－０／１０）し、標題化合物１７９ｍｇを得た（収率７２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.45 (s, 9H), 1.57-1.70 (m, 1H), 1.91-2.06 (m, 2H), 2.28-2.38 (m, 1H), 3.07 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 16.3, 6.1 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 16.3, 6.1 Hz, 1H), 4.02 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.24 (br t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 5H), 8.42 (br s, 1H), 8.53 (br s, 1H); MS m/z 448 $[M+H]^+$.

[0334] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　［２－（２－｛［（２ＳＲ，５ＲＳ）－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｝ヒドラジニル）－２－オキソエチル］カーバメート

上記工程１の化合物（１７６ｍｇ、０．３９４ｍｍｏｌ）をメタノール（４ｍＬ）に溶解し、１０％パラジウム－炭素（５０％含水、４２．４ｍｇ）を加え、水素雰囲気下にて室温で４０分間攪拌した。反応混合物の触媒をセライトでろ過し、溶媒を減圧濃縮し標題化合物を１４０ｍｇ得た（定量的）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.45 (s, 9H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.87-2.00 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.27 (br dd, J = 15.0, 6.6 Hz, 1H), 3.16 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.95 (br d, J = 7.2 Hz, 1H); MS m/z 358 $[M+H]^+$.

[0335] 工程３

（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ’－（アミノアセチル）－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－カルボヒドラジド

上記工程２の化合物（１３７ｍｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）のピリジン（４ｍＬ）溶液に三酸化イオウ－ピリジン錯体（２７６ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に塩化メチレンを加え濾過後、減圧濃縮し、得られた残渣にトルエンを加え共沸し、ピリジニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　［２－（２－｛［（２ＳＲ，５ＲＳ）－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｝ヒドラジニル）－２－オキソエチル］カーバメートを４０５ｍｇ得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　４３８［Ｍ－C_5H_5N＋Ｈ］$^+$.

[0336] 本ピリジニウム塩全量を塩化メチレン（５ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１．７ｍＬ）を加え、室温にて３．５時間撹拌した。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、凍結乾燥した。得られた粗精製物をセパビーズ　ＳＰ２０７（三菱化学）にて精製（アセトニトリル／水＝０／１００－１０／９０）し、凍結乾燥後、標題化合物を４２．６ｍｇ得た（２工程収率３３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.63-1.74 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 1H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 3.08 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.23 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.06 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.07-4.12 (m, 1H); MS m/z 338 $[M+H]^+$.

[0337] 実施例２７

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（３－アミノプロパノイル）－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－カルボヒドラジド

工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　［３－（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｝ヒドラジニル）－３－オキソプロピル］カーバメート

実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（１４．１ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（３９３μｌ）、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（４０６ｍｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物（３２４．６ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　（３－ヒドラジニル－３－オキソプロピル）カーバメート（４３０．８ｍｇ、参考例２と同様の手法により調製）を加え、室温にて終夜撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、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て精製（酢酸エチル）し、標題化合物３４７．３ｍｇを得た（収率５３．３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ:1.32 (s, 9H), 1.55-1.63 (m, 1H), 1.75-1.91 (m, 2H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.31-2.34 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.92-2.95 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.09-3.12 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.20-3.26 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.47 (br s, 1H), 3.86-3.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4

.82-4.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.89-4.92 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 3H), 7.35-7.38 (m, 2H); MS m/z 462 $[M+H]^+$.

[0338] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　［３－（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｝ヒドラジニル）－３－オキソプロピル］カーバメート

上記工程１の化合物全量をメタノール（７．５ｍＬ）に溶解し、１０％パラジウム－炭素（５０％含水、６９ｍｇ）を加えて水素雰囲気下に室温で１時間攪拌した。反応混合物の触媒をセライトでろ過し、溶媒を減圧濃縮し標題化合物を得た（定量的）。

[0339] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（３－アミノプロパノイル）－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－カルボヒドラジド

上記工程２の化合物全量をピリジン（７．５ｍＬ）溶液に三酸化イオウ－ピリジン錯体（５９８．４ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に塩化メチレンを加え濾過後、減圧濃縮し、得られた残渣にトルエンを加え共沸し、ピリジニウム　ｔｅｒｔ－ブチル［３－（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｝ヒドラジニル）－３－オキソプロピル］カーバメートを得た（定量的）。ＭＳ　ｍ／ｚ　４５０［Ｍ－$Ｃ_5Ｈ_5Ｎ$－Ｈ］$^-$.

[0340] 上記ピリジン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、標題化合物を１９１ｍｇ得た（収率７２．３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.62-1.70 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.92-1.95 (m, 1H), 2.04-2.09 (m, 1H), 2.60-2.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H),3.04-3.07 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.13-3.16 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.18-3.22 (d

, J = 11.6 Hz, 1H), 4.02-4.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.06 (br s, 1H);MS m/z 352 $[M+H]^+$.

[0341] 実施例２８

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－［（４－アミノフェニル）アセチル］－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－カルボヒドラジド

工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　{４－[２－（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}ヒドラジニル）－２－オキソエチル]フェニル}カーバメート

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル　（４－（２－ヒドラジニル－２－オキソエチル）フェニル）カーバメート（６８２．６ｍｇ、参考例５と参考例６と同様の手法により調製）より、標題化合物５５０．８ｍｇを得た（収率７４．６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ:1.45 (s, 9H), 1.56-1.64 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 2H), 2.27-2.33 (m, 1H), 3.03-3.06 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.12-3.15 (d, J = 11.6 Hz, 1H),3.27 (br s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.96-3.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.87-4.89 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.01-5.04 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.21-7.24 (br d, J =10.8 Hz, 2H), 7.32-7.49 (m. 7H), 8.47 (br s, 1H); MS m/z 524 $[M+H]^+$.

[0342] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　{４－[２－（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}ヒドラジニル）－２－オキソエチル]フェニル}カーバメート

実施例１７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４２５ｍｇを得た（収率９３．２％）。ＭＳ　ｍ／ｚ　４３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

[0343] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－［（４－アミノフェニル）アセチル］－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－カルボヒドラジド

実施例１７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　{４－[２－（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}ヒドラジニル）－２－オキソエチル]フェニル}カーバメートを得た（定量的）。ＭＳ　ｍ／ｚ　５１２［Ｍ－Ｂｕ$_4$Ｎ］$^-$.

[0344] 本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２２６ｍｇを得た（収率５５．８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ:1.61-1.69 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 1H), 1.90-1.94 (m, 1H), 2.03-2.08 (m, 1H), 3.03-3.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.16-3.19 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.43 (br s, 2H), 3.99-4.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.05 (br s, 1H), 6.67-6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00-7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H);MS m/z 412 $[M-H]^-$.

[0345] 実施例２９

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（メトキシアセチル）－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－カルボヒドラジド

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－Ｎ’－（メトキシアセチル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）と２－メトキシアセトヒドラジド（２２０

．７ｍｇ）より、標題化合物３９７．１ｍｇを得た（収率７７．７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.50-1.59 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.26-2.33 (m, 1H), 3.01-3.04 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.06-3.09 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.97-4.00 (m. 3H), 4.83-4.86 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.97-5.00 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H), 8.22 (m, 1H), 8.44 (m,1H);MS m/z 363 $[M+H]^+$.

[0346] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－Ｎ’－（メトキシアセチル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例１７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）。ＭＳ　ｍ／ｚ　２７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

[0347] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（メトキシアセチル）－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－カルボヒドラジド

実施例２２と同様の手法にて上記工程２の化合物全量よりピリジニウム（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（メトキシアセチル）－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－カルボヒドラジドを得、飽和重曹水にて中和した後にセパビーズ　ＳＰ２０７（三菱化学）カラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物１３４．４ｍｇを得た（収率３２．７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.65-1.73 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 1H), 1.93-1.96 (m, 1H), 2.05-2.11 (m, 1H), 3.06-3.09 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.19-3.22 (d, J = 12.8Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.97-4.04 (m. 3H), 4.07 (s, 1H); MS m/z 353 $[M-Na+2H]^+$.

[0348] 実施例３０

ナトリウム　（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ’－ベンゾイル－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－カルボヒドラジド

工程１

（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ’－ベンゾイル－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－カルボヒドラジド

（２ＳＲ，５ＲＳ）－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（１００．０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ベンゾヒドラジド（５４．２ｍｇ）のテトラヒドロフラン（４ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（２３１μＬ）、ヨウ化　２－クロロ－１－メチルピリジン－１－イウム（１３８．７ｍｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後に濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物１２３．０ｍｇを得た（収率８６％）。ＭＳ　ｍ／ｚ　３９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

[0349] 工程２

（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ’－ベンゾイル－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－カルボヒドラジド

上記工程１の化合物全量のメタノール（３ｍＬ）溶液に、５０％パラジウム－炭素（５０％含水、２０ｍｇ）を加えて水素雰囲気下に室温で１時間攪拌した。反応混合物中の触媒をＰＴＦＥメンブランで濾去し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物を３０ｍｇ得た（収率３２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.76-1.80 (m, 1H), 1.94-2.00 (m, 1H), 2.29-2.31 (m, 1H), 3.20-3.38 (m, 1H), 3.73 (br s, 1H), 4.02 (d, J = 1.9, 1H), 7.47-7.90 (m, 1H); m/z 305 [M+H]+.

[0350] 工程３

ナトリウム　（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ’－ベンゾイル－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

ルボヒドラジド

上記工程２の化合物全量の塩化メチレン（２．０ｍＬ）溶液に２，６－ルチジン（１４５μＬ）、三酸化イオウ－ピリジン錯体（６３ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液にクロロホルムを加え水で分液し、水層を１ｍＬまで減圧濃縮し、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した。得られたピリジニウム　（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ’－ベンゾイル－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－カルボヒドラジドをＤｏｗｅｘ－Ｎａ型で塩交換し、標題化合物を１４ｍｇ得た（収率３７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.73-1.75 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 1H), 2.10-2.15 (m, 1H), 3.16 (d, J = 3.2, 1H), 3.26 (d, J = 3.0, 1H), 4.09 (m, 2H), 7.39-7.54 (m, 5H); MS m/z 385 $[M-Na+2H]^+$.

[0351] 実施例３１

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（４－アミノベンゾイル）－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－カルボヒドラジド

工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　{４－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］フェニル｝カーバメート

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル　（４－（ヒドラジンカルボニル）フェニル）カーバメート（６５３ｍｇ、参考例５と参考例６と同様の手法により調製）より、標題化合物６８９．５ｍｇを得た（収率９６．０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ:1.52 (s, 9H), 1.68-1.75 (m, 1H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.24-2.30 (m, 1H), 3.07-3.10 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.58 (br s,1H), 4.02-4.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.93-4.59 (d, J

= 11.6 Hz, 1H), 5.00-5.03 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.33-7.41 (m, 3H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.80(d, J = 8.8 Hz, 2H); MS m/z 510 $[M+H]^+$.

[0352] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　{４－［（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}ヒドラジニル）カルボニル］フェニル}カーバメート

実施例１７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）。ＭＳ　ｍ／ｚ　４２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0353] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（４－アミノベンゾイル）－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－カルボヒドラジド

実施例１７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　{４－［（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}ヒドラジニル）カルボニル］フェニル}カーバメートを得た（定量的）。ＭＳ　ｍ／ｚ　４９８［Ｍ－Ｂｕ$_4$Ｎ］$^-$.

[0354] 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１２７．４ｍｇを得た（収率２３．６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ:1.65-1.73 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.93-1.97 (m, 1H), 2.08-2.13 (m, 1H), 3.14-3.17 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.26-3.26 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 6.69-6.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52-7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H); MS m/z 400 $[M+H]^+$.

[0355] 実施例３２

（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ’－（４－（アミノメチル）ベンゾイル）－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－カルボヒドラジド

工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　{４－［（２－｛［（２ＳＲ，５ＲＳ）－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｝ヒドラジニル）カルボニル］ベンジル｝カーバメート

実施例２７と同様の手法にて、（２ＳＲ，５ＲＳ）－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（２００ｍｇ、０．７２４ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル　４－（ヒドラジンカルボニル）ベンジルカーバメート（２２６ｍｇ、参考例５と参考例６と同様の手法により調製）より、標題化合物２８８．７ｍｇを得た（収率７６．１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.49 (s, 9H), 1.62 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.34-2.39 (m, 1H), 3.14 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 4.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.36 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.92 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.34-7.52 (m, 7H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H); MS m/z 524 $[M+H]^+$.

[0356] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　{４－［（２－｛［（２ＳＲ，５ＲＳ）－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｝ヒドラジニル）カルボニル］ベンジル｝カーバメート

実施例１７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２１６．１ｍｇを得た（収率９０．４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.45 (s, 9H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.91-2.03 (m, 1H), 2.09-2.20 (m, 1H), 2.29-2.34 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 4.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.29 (br s, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H);

[0357] 工程３

（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ’－（４－（アミノメチル）ベンゾイル）－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－カルボヒドラジド

実施例２６と同様の手法にて上記工程２の化合物全量より、ピリジニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　{４－［（２－｛［２ＳＲ，５ＲＳ）－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｝ヒドラジニル）カルボニル］ベンジル｝カーバメートを得た（定量的）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.29 (s, 9H), 1.74-1.76 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 2.11-2.15 (m, 1H), 3.18 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 4.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.19 (br s, 2H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.91-8.63 (m, 5H):

[0358] 本ピリジン塩全量よりトリフルオロ酢酸により脱保護し、ダイヤイオン　ＨＰ２１（三菱化学）精製後、標題化合物１００．３　ｍｇを得た（収率４８．７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.80-1.88 (m, 1H), 1.94-2.00 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.24-2.28 (m, 1H), 3.30 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.20-4.24 (m, 4H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H); MS m/z 414 $[M+H]^+$.

[0359] 実施例３３

ナトリウム　（２ＳＲ，５ＲＳ）－７－オキソ－Ｎ－（２－オキソピロリジン－１－イル）－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

工程１

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

実施例１７と同様の手法にて、（２ＳＲ，５ＲＳ）－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（１６４ｍｇ、０．５９４ｍｍｏｌ）と１－アミノピロリジン－２－オン　塩酸塩（１０１ｍｇ）より、標題化合物１２８ｍｇを得た（収率６０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.57-1.70 (m, 1H), 1.88-2.22 (m, 4H), 2.30-2.52 (m, 3H), 3.09 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.46 (ddd, J = 8.5, 8.5, 4.8 Hz, 1H), 3.73 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.02 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.35-7.46 (m, 5H), 8.34 (br s, 1H); MS m/z 359 $[M+H]^+$.

[0360] 工程２

（２ＳＲ，５ＲＳ）－６－ヒドロキシ－７－オキソ－Ｎ－（２－オキソピロリジン－１－イル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド

実施例１７と同様の手法にて、上記工程１の化合物（１２６ｍｇ、０．３５２ｍｍｏｌ）より、標題化合物を得た（定量的）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.70-1.80 (m, 1H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.02-2.19 (m, 3H), 2.27 (br dd, J = 15.0, 7.0 Hz, 1H), 2.40-2.47 (m, 2H), 3.16 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H); MS m/z 269 $[M+H]^+$

[0361] 工程３

ナトリウム　（２ＳＲ，５ＲＳ）－７－オキソ－Ｎ－（２－オキソピロリジン－１－イル）－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

上記工程２の化合物全量のピリジン（３．５ｍＬ）溶液に、三酸化イオウ－ピリジン錯体（２４８ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に塩化メチレンを加え濾過後、減圧濃縮し、得られた残渣にトルエンを加え共沸し

、ピリジニウム　（２ＳＲ，５ＲＳ）－７－オキソ－Ｎ－（２－オキソピロリジン－１－イル）－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１７８ｍｇを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　３４９［Ｍ－Ｃ$_5$Ｈ$_5$ＮＨ］$^+$.

[0362]　上記ピリジニウム塩全量を水、飽和重曹水を加えｐＨ７とし、凍結乾燥した。得られた粗精製物をダイヤイオン　ＨＰ２１（三菱化学）にて精製（アセトニトリル／水＝１００／０－９０／１０）し、凍結乾燥後、標題化合物を１０３ｍｇ得た（２工程収率７９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.65-1.74 (m, 1H), 1.77-1.89 (m, 1H), 1.92-2.14 (m, 2H), 2.03 (qui, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.23 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.05 (br d, J = 6.8Hz, 1H), 4.08 (br dd, J = 5.8, 3.0 Hz, 1H); MS m/z 349 [M-Na+2H]$^+$.

[0363] 実施例３４

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－Ｎ’－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルカルボニル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－７－オキソ－Ｎ’－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルカルボニル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）と、参考例２記載のテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボヒドラジド（９５２ｍｇ）より、標題化合物３０９．８ｍｇを得た（収率５４．５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.69-2.00 (m, 7H), 2.20-2.25 (m, 1H), 2.49-2.57 (m, 1H), 3.02 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.41-3.47 (m. 2H), 3.56 (s, 1H), 3.94-3.97 (m, 3H), 4.91-4.94 (d,

J = 11.2 Hz, 1H), 4.98-5.01 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.34-7.47 (m, 5H); MS m/z 403 $[M+H]^+$.

[0364] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－７－オキソ－Ｎ’－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルカルボニル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例１７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）。ＭＳ　ｍ／ｚ　３１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

[0365] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－Ｎ’－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルカルボニル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例２２と同様の手法にて上記工程２の化合物全量よりピリジニウム（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－Ｎ’－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルカルボニル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジドを得、飽和重曹水にて中和した後にセパビーズ　ＳＰ２０７（三菱化学）カラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物１９８．９ｍｇを得た（収率６２．４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.57-1.66 (m, 5H), 1.76-1.86(m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.05-2.09 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 1H), 3.07-3.10 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.20-3.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.36-3.41 (m. 2H), 3.86-3.89 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.02-4.04 (J = 7.6 Hz, 1H), 4.07(s, 1H); MS m/z 393 $[M-Na+2H]^+$.

[0366] 実施例３５

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－（ピペリジン－４－イルカルボニル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　４－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル　４－（ヒドラジンカルボニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６４２ｍｇ、参考例５と参考例６と同様の手法により調製）より、標題化合物５５２．７ｍｇを得た（収率７８．１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.42 (s, 9H), 1.60-1.71 (m, 3H), 1.77-1.92 (m, 2H), 1.96-2.02 (m, 2H),2.28-2.36 (m, 2H),2.72-2.78 (dd, J = 12 Hz, 2H), 3.06-3.09 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.14-3.17 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.28 (br s, 1H), 4.00-4.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.07-4.12 (dd, J = 14.4 Hz, 2H), 4.87-4.90 (d, 11.2 Hz, 1H), 5.02-5.04 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.23-7.41 (m, 5H), 7.57 (br s, 1H), 8.58 (brs, 1H); MS m/z 502 $[M+H]^+$.

[0367] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　４－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート

実施例１７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４２３．８ｍｇを得た（収率９３．６％）。ＭＳ　ｍ／ｚ　４１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

[0368] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－（ピペリジン－４－イルカルボニル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例２６と同様の手法にて上記工程２の化合物全量より、ピリジニウム

ｔｅｒｔ－ブチル　４－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレートを得た（定量的）。ＭＳ　ｍ／ｚ　４９２［Ｍ－C_5H_5NH］$^+$.

[0369] 本ピリジン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１５０ｍｇを得た（収率３７．２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ:1.62-2.10 (m, 8H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.91-2.96 (dd, J= 11.6, 12.8 Hz, 2H), 3.05-3.08 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.19-3.22 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.33-3.36 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.01-4.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.07 (br s, 1H); MS m/z 392 [M+H]$^+$.

[0370] 実施例３６

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－［（２Ｓ）－ピペリジン－２－イルカルボニル］－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）と（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（ヒドラジンカルボニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６３４ｍｇ、参考例５と参考例６と同様の手法により調製）より、標題化合物５６７ｍｇを得た（収率８０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.35-1.72 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.16-2.40 (m, 2H), 2.98-3.37 (m, 5H), 3.96-4.08 (m, 2H), 4.85 (br s, 1H), 4.92 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H),

7.33-7.47 (m, 5H), 8.30 (br s, 1H); MS m/z 502 $[M+H]^+$.

[0371] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート

実施例１７と同様の手法にて、上記工程１の化合物全量より、表題化合物を得た（定量的）。ＭＳ　ｍ／ｚ　４１０［Ｍ－Ｈ］$^-$.

[0372] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－［（２Ｓ）－ピペリジン－２－イルカルボニル］－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

上記工程２の化合物全量のピリジン（１１．３ｍＬ）溶液に、三酸化イオウ－ピリジン錯体（８９９ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液にピリジンを加えて濾過後、減圧濃縮し、得られた残渣にトルエンを加え共沸し、濃縮乾固した。飽和リン酸二水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）を加え、水層を酢酸エチルで洗浄後、硫酸水素テトラブチルアンモニウム（４２１ｍｇ）と酢酸エチル（３０ｍＬ）を加え、１０分撹拌した。水層を酢酸エチルで抽出後、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　（２Ｓ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレートを得た（定量的）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 12H), 1.30-1.75 (m, 23H), 1.44 (s, 9H), 1.84-1.98 (m, 2H), 2.13-2.42 (m, 2H), 2.97-3.12 (m, 1H), 3.20-3.46 (m, 10H), 3.80-4.15 (m, 2H), 4.36 (br s, 1H), 4.86 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H); MS m/z 490 $[M-Bu_4N]^-$.

[0373] 上記テトラブチルアンモニウム塩全量を塩化メチレン（５．７ｍＬ）に溶解

し、氷冷下トリフルオロ酢酸（５．７ｍＬ）を加え、０℃にて３０分撹拌した。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１０４ｍｇを得た（３工程収率２３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.42-2.17 (m, 10H), 2.83-2.97 (m, 1H), 3.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.23 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.34 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 12.0, 3.0 Hz, 1H), 3.99-4.13 (m, 2H); MS m/z 392 $[M+H]^+$.

[0374] 実施例３７

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－［（２Ｒ）－ピペリジン－２－イルカルボニル］－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）と（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（ヒドラジンカルボニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６３０ｍｇ、参考例６と同様の手法により調製；水素添加）より標題化合物６４８ｍｇを得た（収率９２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.35-1.72 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.90-2.06 (m, 2H), 2.15-2.40 (m, 2H), 2.80-3.32 (m, 5H), 3.94-4.07 (m, 2H), 4.86 (br s, 1H), 4.92 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 5H), 8.40 (br s, 1H); MS m/z 502 $[M+H]^+$.

[0375] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート

実施例１７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）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.35-1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.60-1.82 (m, 4H), 1.87-2.15 (m, 2H), 2.17-2.34 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.24-3.36 (m, 2H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.91-4.05 (m, 2H); MS m/z 412 $[M+H]^+$.

[0376] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－［（２Ｒ）－ピペリジン－２－イルカルボニル］－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例１７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－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレートを得た（定量的）。ＭＳ　ｍ／ｚ　４９０　$[M-Bu_4N]^-$.

[0377] 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１５８．８ｍｇを得た（３工程収率３１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.42-1.88 (m, 7H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.03-2.17 (m, 2H), 2.88-2.98 (m, 1H), 3.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.22 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.35 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 3.99-4.13 (m, 2H); MS m/z 392 $[M+H]^+$.

[0378] 実施例３８

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－［（２Ｓ）－ピロリジン－２－イルカルボニル］－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピロリジン－１－カルボキシレート

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）と、参考例６記載の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（ヒドラジンカルボニル）ピロリジン－１－カルボキシレート（５７３ｍｇ）より、標題化合物５５５ｍｇを得た（収率８０．１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.41 (s, 9H), 1.70-1.73 (m, 1H), 1.86-2.09 (m, 5H), 2.13-2.28 (m, 2H), 3.01-3.04 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.15-3.21 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.31-3.40 (m, 1H), 3.48-3.56 (m, 2H), 3.94-3.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.23-4.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.91-4.94 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.98-5.01 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.45-7.47 (m, 2H); MS m/z 488 $[M+H]^+$.

[0379] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピロリジン－１－カルボキシレート

実施例１７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）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ:1.41 (s, 9H), 1.70-1.75 (m, 1H), 1.82-2.04 (m, 5H), 2.18-2.27 (m, 2H), 3.09-3.21 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.65 (br s, 1H), 3.89-3.91 (d, J 7.6 Hz, 1H), 4.20-4

.23 (m, 1H); MS m/z 398 $[M+H]^+$.

[0380] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－［（２Ｓ）－ピロリジン－２－イルカルボニル］－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例１７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－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピロリジン－１－カルボキシレート７８２．１ｍｇを得た（収率９６．３％）。ＭＳ　ｍ／ｚ　４７６［Ｍ－Ｂｕ$_4$Ｎ］$^-$.

[0381] 本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、標題化合物を１４３．８ｍｇ得た（収率３５．２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ:1.66-1.85 (m, 6H), 2.04-2.16 (m, 2H), 2.99-3.30 (m, 4H), 3.87-4.18 (m, 3H); MS m/z 378 $[M+H]^+$.

[0382] 実施例３９

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－［（２Ｒ）－ピロリジン－２－イルカルボニル］－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピロリジン－１－カルボキシレート

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）と（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（ヒドラジンカルボニル）ピロリジン－１－カルボキシレート（５７３ｍｇ、参考

例５と参考例６と同様の手法により調製）より、標題化合物６２４．３ｍｇを得た（収率９０．８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ:1.40 (s, 9H), 1.52-1.57 (m, 1H), 1.81-1.97 (m, 5H), 2.25-2.56 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 2H), 3.17 (br s, 1H), 3.17-3.42 (m, 2H), 3.94-3.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.82-4.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.97-5.00 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H), 8.37 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H); MS m/z 488 $[M+H]^+$.

[0383] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピロリジン－１－カルボキシレート

実施例１７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）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ:1.40 (s, 9H), 1.52-1.57 (m, 1H), 1.81-1.97 (m, 5H), 2.25-2.56 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 2H), 3.17 (br s, 1H), 3.17-3.42 (m, 2H), 3.94-3.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.82-4.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.97-5.00
(d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H), 8.37 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H); MS m/z 398 $[M+H]^+$.

[0384] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－［（２Ｒ）－ピロリジン－２－イルカルボニル］－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例１７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－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピロ

リジン－１－カルボキシレート（定量的）を得た後、本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、標題化合物を１３２．５ｍｇ得た（収率２７．４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ:1.68-1.71 (m, 1H), 1.76-1.88 (m, 4H), 1.92 (m, 1H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.99-3.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.04-3.21 (m, 3H), 3.92-4.00 (m, 2H), 4.06 (br s, 1H); MS m/z 378 $[M+H]^+$.

[0385] 実施例４０

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－｛［（２Ｓ，４Ｒ）－４－シクロプロピルメチルピペリジン－２－イル］カルボニル｝－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－カルボヒドラジド

工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，４Ｒ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］－４－シクロプロピルメチルピペリジン－１－カルボキシレート

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）と（２Ｓ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　４－（シクロプロピルメチル）－２－（ヒドラジンカルボニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５９５ｍｇ、参考例５と参考例６と同様の手法により調製）より、標題化合物７０７．６ｍｇを得た（収率９０．３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 0.01 (m, 2H), 0.40-0.42 (m, 2H), 0.66 (m, 1H), 1.18-1.68 (m, 8H), 1.46 (s, 9H), 1.82-2.17 (m, 2H), 2.30-2.34 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 2H), 3.29-3.33 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 4.01-4.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.40-4.44 (m, 1H), 4.89-4.92 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.04-5.07 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.26-7.44 (m, 5H), 8.02 (br s, 1H), 8.39 (br s, 1H);MS m/z 556 $[M+H]^+$.

[0386] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル （２Ｓ，４Ｒ）－ ４－シクロプロピルメチル－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート

実施例１７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）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 0.01 (m, 2H), 0.38 (m, 2H), 0.67 (m, 1H), 1.21-1.24 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.70-1.94 (m, 6H), 2.06-2.10 (m, 2H), 2.19-2.25 (m, 1H), 3.10-3.26 (m, 4H), 3.66 (m, 1H), 3.90-3.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H); MS m/z 466 $[M+H]^+$.

[0387] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－｛［（２Ｓ，４Ｒ）－４－シクロプロピルメチルピペリジン－２－イル］カルボニル｝－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－カルボヒドラジド

実施例１７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，４Ｒ）－ ４－シクロプロピルメチル－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート ９９３．５ｍｇを得た（収率９８．９％）。ＭＳ ｍ／ｚ ５４４［Ｍ－Bu_4N］$^-$.

[0388] 本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、標題化合物を２２１．９ｍｇ得た（収率３９．５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ:0.01 (m, 2H), 0.37-0.42 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 1H), 1.18-1.22 (m, 2H), 1.31-1.41 (m, 1H), 1.42-1.52 (dd, J = 13.2 Hz, 1H), 1.73-2.06 (m, 5H), 2.15-2.20 (m, 1H), 2.32-2.35 (m, 1H), 3.01-3.05 (td, J = 2.8, 13.2 Hz, 1H), 3.13-3.16 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3

.30-3.33 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.46-3.49 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.98-4.02 (dd, 2.8, 12.8 Hz, 1H), 4.12-4.14 (d, 8.8 Hz, 1H), 4.18 (br s, 1H); MS m/z 446 $[M+H]^+$.

[0389] 実施例４１

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－｛［（２Ｓ）－５－オキソピロリジン－２－イル］カルボニル｝－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］－５－オキソピロリジン－１－カルボキシレート

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）と（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（ヒドラジンカルボニル）－５－オキソピロリジン－１－カルボキシレート（７３０ｍｇ、参考例５と参考例６と同様の手法により調製）より、標題化合物６４３．５ｍｇを得た（収率９０．９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ:1.50 (s, 9H), 1.57-1.66 (m, 1H), 1.89-2.02 (m, 2H), 2.21-2.31 (m, 3H), 2.42-2.49 (m, 1H), 2.72-2.81 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.29 (br s, 1H), 4.01-4.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.59-4.62 (m, 1H), 4.87-4.90 (d, J = 11.6Hz, 1H), 5.02-5.05 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.34-7.41 (m, 5H), 8.25 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H); MS m/z 502 $[M+H]^+$.

[0390] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］－５－オキソピロリジン－１－カルボキシレート

実施例１７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）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ:1.45 (s, 9H), 1.76 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.05-2.19 (m, 2H), 2.22-2.26 (m, 1H), 2.34-2.50 (m, 2H),2.58-2.68 (m, 1H), 3.12-3.16 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.20-3.37 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.70 (br s, 1H), 3.94-3.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.66-4.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H); MS m/z 412 $[M+H]^+$.

[0391] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－｛［（２Ｓ）－５－オキソピロリジン－２－イル］カルボニル｝－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例１７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－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］－５－オキソピロリジン－１－カルボキシレートを得た（定量的）。本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、飽和重曹水にて中和し、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２９２．６ｍｇを得た（収率５５．９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ:1.63-1.70 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.92-2.10 (m, 3H), 2.23-2.49 (m, 3H), 3.06-3.09 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.19-3.22 (d, J = 12.0 Hz, 1H) , 4.02-4.04 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.07 (br s, 1H), 4.27-4.30 (dd, J = 5.2, 8.8 Hz, 1H); MS m/z 392 $[M-Na+2H]^+$.

[0392] 実施例４２

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－｛［（２Ｒ）－５－オキソピロリジン－２－イル］カルボニル｝－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］－５－オキソピロリジン－１－カルボキシレート

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）と（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（ヒドラジンカルボニル）－５－オキソピロリジン－１－カルボキシレート（７３０ｍｇ、参考例４記載の化合物より参考例６と同様の手法により調製より、標題化合物４３１．２ｍｇを得た（収率６０．９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ:1.44 (s, 9H), 1.56 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.14-2.28 (m, 3H), 2.34-2.44 (m, 1H), 2.64-2.73 (m, 1H), 3.00-3.17 (m, 2H), 3.20 (s, 1H), 3.92-3.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.51-4.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.82-4.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.96-4.99 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.29-7.36 (m, 5H), 8.13 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H); MS m/z 502 $[M+H]^+$.

[0393] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－［（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｝ヒドラジニル）カルボニル］－５－オキソピロリジン－１－カルボキシレート

実施例１７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）。ＭＳ　ｍ／ｚ　４１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

[0394] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－｛［（２Ｒ）－５－オキソピロリジン－２－イル］カルボニル｝－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例１７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－［（２－｛［（２Ｓ，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｝ヒドラジニル）カルボニル］－５－オキソピロリジン－１－カルボキシレートを得た（定量的）。ＭＳ　ｍ／ｚ　４９０［Ｍ－Ｂｕ$_4$Ｎ］$^-$．

[0395] 本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、飽和重曹水にて中和し、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１７９．５ｍｇを得た（収率５０．５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ:1.67-1.71 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 1H), 1.92-2.16 (m, 3H), 2.26-2.45 (m, 3H), 3.04-3.07 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.19-3.22 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.01-4.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.06 (br s, 1H), 4.22-4.28 (dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 1H); MS m/z 392 $[M-Na+2H]^+$.

[0396] 実施例４３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（フラン－２－イルカルボニル）－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－カルボヒドラジド

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－Ｎ’－（フラン－２－イルカルボニル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、５５２ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）とフラン－２－カルボヒドラジド（３９０ｍｇ、参考例３記載の化合物より参考例６と同様の手法により調製）より、標題化合物２９１．８ｍｇを得た（収率３７．９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.57-1.65 (m, 1H), 1.89-2.02 (m, 2H), 2.33-2.38 (m, 1H), 3.10-3.13 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.21-3.24 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 4.07-4.12 (m, 1H), 4.89-4.92 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.03-5.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.50-6.52 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.32-7.43 (m, 5H), 7.47 (d, J = 1.6

Hz, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.62 (m, 1H); MS m/z 385 $[M+H]^+$.

[0397] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（フラン－２－イルカルボニル）－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－カルボヒドラジド

実施例１７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）。ＭＳ　ｍ／ｚ　２９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

[0398] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（フラン－２－イルカルボニル）－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－カルボヒドラジド

実施例２２と同様の手法にて上記工程２の化合物全量よりピリジニウム（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（フラン－２－イルカルボニル）－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－カルボヒドラジドを得、飽和重曹水にて中和した後に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５４．８ｍｇを得た（収率１８．２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.66-1.74 (m, 1H), 1.80-1.97 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 1H), 3.11-3.14 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.23-3.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.09 (m, 2H), 6.51 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H); MS m/z 375 $[M-Na+2H]^+$.

[0399] 実施例４４

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（１，３－オキサゾール－４－イルカルボニル）－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－カルボヒドラジド

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－Ｎ’－（１，３－オキサゾール－４－イルカルボニル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］

オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）とオキサゾール－４－カルボヒドラジド（６１３ｍｇ、参考例２と同様の手法により調製）より、標題化合物３３５．２ｍｇを得た（収率６１．７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ:1.63-1.65 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.29-2.37 (m, 1H), 3.08-3.11 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.15-3.18 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.30 (br s, 1H), 4.07-4.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.87-4.91 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.02-5.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 5H), 7.88 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.61 (brs, 1H), 8.73 (br s, 1H); MS m/z 386 $[M+H]^+$.

[0400] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－Ｎ’－（１，３－オキサゾール－４－イルカルボニル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例１７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）。ＭＳ　ｍ／ｚ　２９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

[0401] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（１，３－オキサゾール－４－イルカルボニル）－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－カルボヒドラジド

実施例２２と同様の手法にて上記工程２の化合物全量よりピリジニウム（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（１，３－オキサゾール－４－イルカルボニル）－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－カルボヒドラジドを得、飽和重曹水にて中和した後に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１９５ｍｇを得た（収率５６．５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ:1.70-1.73 (m, 1H), 1.75-1.88 (m, 1H), 1.93-1

.97 (m, 1H), 2.06-2.14 (m, 1H), 3.09-3.12 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.18-3.24 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.04-4.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.08-4.09 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.27 (s, 1H); MS m/z 376 $[M-Na+2H]^+$.

[0402] 実施例４５

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－（ピリジン－３－イルカルボニル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－７－オキソ－Ｎ’－（ピリジン－３－イルカルボニル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）の脱水塩化メチレン（１４．１ｍＬ）溶液をアルゴン雰囲気下０℃に冷却し、クロロギ酸イソブチル（２３１．１ｍｇ）を０℃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（１８５ｍｇ）を０℃を超えないようにゆっくりと加え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。この反応混合物にニコチン酸ヒドラジド（５８０ｍｇ）をゆっくりと加え、投入終了後に室温へと昇温し、一時間攪拌する。この反応混合物を０．５Ｍ　塩酸洗浄、飽和食塩水洗浄を行い有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧留去する。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＝４／１－０／１、酢酸エチル／メタノール＝３０／１）に付し，無色油状の標題化合物４３９．５ｍｇを得た（収率７８．８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ:1.68-1.75 (m, 1H), 1.88-2.02 (m, 2H), 2.25-2.30 (m, 1H), 3.08-3.11 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.28-3.33 (m, 1H), 3.60 (br s, 1H), 4.03-4.08 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.33-7.41 (m, 3H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.54-7.58 (dd, J = 5.0, 8.0 Hz, 1H), 8.26-8.29 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz,

1H), 8.71-8.72 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 9.00-9.01 (dd, J = 0.8, 2.0 Hz, 1H); MS m/z 396 $[M+H]^+$.

[0403] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－７－オキソ－Ｎ’－（ピリジン－３－イルカルボニル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

上記工程１の化合物全量をメタノール（１１ｍＬ）に溶解し、１０％パラジウム－炭素（５０％含水、８０ｍｇ）を加えて水素雰囲気下に室温で１時間攪拌した。反応混合物の触媒をセライトでろ過し、溶媒を減圧濃縮し標題化合物３１９．７ｍｇを得た（収率９４．３％）。ＭＳ　ｍ／ｚ　３０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

[0404] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－（ピリジン－３－イルカルボニル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

上記工程２の化合物全量のピリジン（１０．０ｍＬ）溶液に、三酸化イオウ－ピリジン錯体（７９６ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に塩化メチレンを加え濾過後、減圧濃縮し、得られた残渣にトルエンを加え共沸し、ピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－（ピリジン－３－イルカルボニル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジドを得、飽和重曹水にて中和した後に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１９３．１ｍｇを得た（収率４５．６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ:1.67-1.75 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 3.14-3.18 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.25-3.28 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 7.46-7.49 (dd, J = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 8.12-8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.58-8.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H); MS m/z 386 $[M-Na+2H]^+$.

[0405] 実施例４６

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－（ピリジン－４－イルカルボニル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－７－オキソ－Ｎ’－（ピリジン－４－イルカルボニル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）とイソニコチン酸ヒドラジド（５８０．１ｍｇ、市販品）より、標題化合物を得た（定量的）。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ:1.60 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 2H), 2.34-2.36 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.35 (br s, 1H), 4.08-4.12 (m, 1H), 4.92-4.94 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.06-5.08 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.26-7.46 (m, 5H), 7.67-7.68 (m, 2H), 8.78-8.79 (m, 2H); MS m/z 396 $[M+H]^+$.

[0406] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－７－オキソ－Ｎ’－（ピリジン－４－イルカルボニル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例１７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）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.69-1.77 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 1H), 2.19-2.31 (m, 1H), 3.16-3.36 (m, 2H), 3.68 (br s, 1H), 3.97-3.99 (d, J = 6.8 Hz, 1H),7.79-7.80 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.65-8.65 (d, J = 6.4 Hz, 2H); MS m/z 306 $[M+H]^+$.

[0407] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－（ピリジン－４－イルカルボニル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１

］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例２６と同様の手法にて上記工程２の化合物全量よりピリジニウム（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ’－（ピリジン－４－イルカルボニル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジドを得、飽和重曹水にて中和した後に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２５５．９ｍｇを得た（収率４４．５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.65-1.73 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 1H), 1.93-197 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 3.12-3.15 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.23-3.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.08-4.10 (m, 2H), 7.72-7.73 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.60-8.61(d, J = 5.2 Hz, 2H); MS m/z 386 $[M-Na+2H]^+$.

[0408] 実施例４７

ナトリウム　Ｎ，Ｎ－ジメチル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｝ヒドラジンカルボキサミド

工程１

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｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルヒドラジンカルボキサミド

実施例４５と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、４００ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジメチルヒドラジンカルボキサミド（４９１ｍｇ、参考例３と参考例６と同様の手法により調製）より、標題化合物３８５．２ｍｇを得た（収率７３．６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ:1.61 (m, 1H), 1.90-2.02 (m, 2H), 2.32-2.37 (m, 1H), 2.95 (s, 6H), 3.05-3.08 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.25 (br s, 1H), 3.29-3.32 (d, J =12.0 Hz, 1H), 3.99-4.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.87-4.90 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.02-5.05 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.39 (br s, 1H), 7.34-7.41 (m, 5H), 8.24 (br s, 1H); MS m/z 361 $[M+H]^+$.

[0409] 工程２

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｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルヒドラジンカルボキサミド

実施例１７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）。ＭＳ　ｍ／ｚ　２７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

[0410] 工程３

ナトリウム　Ｎ，Ｎ－ジメチル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｝ヒドラジンカルボキサミド

実施例２２と同様の手法にて上記工程２の化合物全量よりピリジニウム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｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルヒドラジンカルボキサミドを得、飽和重曹水にて中和した後に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３０５．２ｍｇを得た（収率７７．１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.64-1.72 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.93-1.98 (m, 1H), 2.07-2.12 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 3.11-3.14 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.20-3.23 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.01-4.03 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.08-4.09 (m, 1H); MS m/z 352 $[M-Na+2H]^{+}$.

[0411] 実施例４８

ナトリウム　Ｎ，Ｎ－ジエチル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｝ヒドラジンカルボキサミド

工程１

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｝－Ｎ，Ｎ－ジエチルヒドラジンカルボキサミド

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジエチルヒドラジンカルボキサミド（６５６ｍｇ、参考例３と参考例６と同様の手法により調製）より、標題化合物１０８．６ｍｇを得た（収率１９．７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ:1.16-1.19 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.55-1.62 (m, 1H), 1.89-2.05 (m, 2H), 2.24-2.36 (m, 1H), 3.06-3.09 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.18-3.38 (m, 6H), 4.00-4.02 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.87-4.90 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.04-5.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.36 (br s, 1H), 7.24-7.40 (m, 5H), 8.32 (br s, 1H); MS m/z 390 $[M+H]^+$.

[0412] 工程２

Ｎ，Ｎ－ジエチル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｝ヒドラジンカルボキサミド

実施例１７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）。ＭＳ　ｍ／ｚ　３００［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

[0413] 工程３

ナトリウム　Ｎ，Ｎ－ジエチル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｝ヒドラジンカルボキサミド

実施例２２と同様の手法にて上記工程２の化合物全量よりピリジニウム　Ｎ，Ｎ－ジエチル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｝ヒドラジンカルボキサミドを得、飽和重曹水にて中和した後に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６３．０ｍｇを得た（収率５６．４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ:0.97-1.01 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.62-1.68 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 1H), 1.92-1.96 (m, 1H), 2.05-2.11 (m, 1H), 3.09-3.22 (m, 6H), 3.99-4.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.06 (br s, 1H); MS m/z 3

80 [M-Na+2H]+.

[0414] 実施例４９

ナトリウム　２－｛［（２ＳＲ，５ＲＳ）－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｝－Ｎ－フェニルヒドラジンカルボキサミド

工程１

２－｛［（２ＳＲ，５ＲＳ）－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｝－Ｎ－フェニルヒドラジンカルボキサミド

実施例３０と同様の手法にて（２ＳＲ，５ＲＳ）－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（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）とＮ－フェニルヒドラジンカルボキサミド（６０ｍｇ）より、標題化合物１３４ｍｇを得た（収率９４％）。ＭＳ　ｍ／ｚ　４１０［Ｍ＋Ｈ］+.

[0415] 工程２

２－｛［２ＳＲ，５ＲＳ）－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｝－Ｎ－フェニルヒドラジンカルボキサミド

実施例１７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３５ｍｇ得た（収率３３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.76-1.82 (m, H), 1.91-1.98 (m, H), 2.04-2.08 (m, 1H), 2.25-2.31 (m, 1H), 3.17 (d, J = 3.0, 1H), 3.25 (d, J = 3.0, 1H), 3.70 (br. s, 1H), 4.00 (d, J = 1.8, 1H), 7.00 (dd, J = 2.1, 2.2, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H); m/z 320 [M+H]+.

[0416] 工程３

ナトリウム　２－｛［（２ＳＲ，５ＲＳ）－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｝－Ｎ－フェニルヒドラジンカルボキサミド

実施例３０と同様の手法にて、上記工程２の化合物（３０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）より得たピリジニウム　２－｛［（２ＳＲ，５ＲＳ）－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｝－Ｎ－フェニルヒドラジンカルボキサミドを飽和重曹水で中和し、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、標題化合物を１９ｍｇ得た（収率４３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.65-1.73 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.93-1.97 (m, 1H), 2.06-2.12 (m, 1H), 3.08 (d, J=3.0, 1H), 3.22 (d, J=3.2, 1H), 4.06 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 5H); MS m/z 400 $[M-Na+2H]^+$.

[0417] 実施例５０

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（モルホリン－４－イルカルボニル）－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－カルボヒドラジド

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－Ｎ’－（モルホリン－４－イルカルボニル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）とモルホリン－４－カルボヒドラジド（５８４．３ｍｇ、参考例３と参考例６と同様の手法により調製）より、標題化合物３２３ｍｇを得た（収率５６．８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.58-1.65 (m, 1H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.32-2.37 (m, 1H), 3.06-3.09 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.24-3.27 (m, 1 H), 3.36-3.46 (m, 4H), 3.63-3.69 (m, 4H), 4.00-4.02 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.88-4.90 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.02-5.05 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.52 (br s, 1H), 7.34-7.42 (m, 5H), 8.30 (br s, 1H); MS m/z 404 $[M+H]^+$.

[0418] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－Ｎ’－（モルホリン－４－イルカルボニ

ル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例１７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）。ＭＳ　ｍ／ｚ　３１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

[0419] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（モルホリン－４－イルカルボニル）－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－カルボヒドラジド

実施例２２と同様の手法にて上記工程２の化合物全量よりピリジニウム（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（モルホリン－４－イルカルボニル）－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－カルボヒドラジドを得、飽和重曹水にて中和した後に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１５２ｍｇを得た（収率４５．７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.65-1.72 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.94-1.98 (m, 1H), 2.07-2.13 (m, 1H), 3.10-3.13 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.21-3.24 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.32-3.35 (m, 4H), 3.61-3.63 (m, 4H), 4.02-4.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.08 (br s, 1H); MS m/z 394 $[M-Na+2H]^{+}$.

[0420] 実施例５１

ナトリウム　メチル　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｝ヒドラジンカルボキシレート

工程１

メチル　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｝ヒドラジンカルボキシレート

実施例１７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、１．３０ｇ、４．７１ｍｍｏｌ）とカルバジン酸メチル（５３８ｍｇ）より

、標題化合物１．６４ｇを得た（定量的）。

[α]$_D^{20}$+53.2° (c 0.60, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.56-1.68 (m, 1H), 1.90-2.08 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 1H), 3.02-3.20 (m, 2H), 3.30 (br s, 1H), 3.76 (br s, 3H), 4.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.4Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 7.33-7.46 (m, 5H), 8.23 (br d, J = 2.4 Hz, 1H); MS m/z 349 $[M+H]^+$.

[0421] 工程２

メチル　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｝ヒドラジンカルボキシレート

実施例１７と同様の手法にて、上記工程１の化合物（２．１１ｇ、６．０６ｍｍｏｌ）より、標題化合物を１．２２ｇ得た（収率７８％）。

[α]$_D^{20}$-34.8° (c 0.57, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.70-1.79 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.26 (br dd, J = 14.6, 6.6 Hz, 1H), 3.12-3.25 (m, 2H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.92 (br d, J = 7.6 Hz, 1H); MS m/z 259 $[M+H]^+$.

[0422] 工程３

ナトリウム　メチル　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｝ヒドラジンカルボキシレート

上記工程２の化合物（１．２１ｇ、４．７０ｍｍｏｌ）のピリジン（３０ｍＬ）溶液に、三酸化イオウ－ピリジン錯体（３．３９ｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に塩化メチレンを加え濾過後、減圧濃縮し、得られた残渣にトルエンを加え共沸し、濃縮乾固した。飽和リン酸二水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）を加え、水層を酢酸エチルで洗浄後、硫酸水素テトラブチルアンモニウム（１．９３ｇ）と酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、１０分間撹拌した。水層を酢酸エチルで抽出後、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にて精製（塩化メチレン／アセトン／トリエチルアミン＝４９／４９／２）し、テトラブチルアンモニウム　メチル　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｝ヒドラジンカルボキシレートを２．０９ｇ得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 12H), 1.45 (sex, J = 7.4 Hz, 8H), 1.60-1.75 (m, 9H), 1.86-1.98 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.37 (br dd, J = 15.0, 7.0 Hz, 1H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.25-3.34 (m, 8H), 3.38 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.35 (br s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H); MS m/z 339 $[M-Bu_4N+2H]^+$.

[0423]　本テトラブチルアンモニウム塩全量をＤＯＷＥＸ（Ｎａ型）により処理した後、得られた粗精製物をＳＰ２０７にて精製（アセトニトリル／水＝０／１００－５／９５）し、凍結乾燥後、標題化合物を８８０ｍｇ得た（収率５２％）。

$[\alpha]_D^{21}$-37.6° (c 0.36, H_2O); ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.62-1.73 (m, 1H), 1.76-1.88 (m, 1H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.08 (br dd, J = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 3.04 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.21 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.02 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H); MS m/z 339 $[M-Na+2H]^+$; Na含量7.9%.

[0424] 実施例５２

ナトリウム　エチル　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｝ヒドラジンカルボキシレート

工程１

エチル　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｝ヒドラジンカルボキシレート

実施例１７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３５２ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）とカルバジン酸エチル（１８４ｍｇ）より、標題化合物３８８ｍｇを得た（収率８４％）。

$[\alpha]_D^{20}$+53.4° (c 0.64, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.55-1.66 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.31-2.40 (m, 1H), 3.03-3.17 (m, 2H), 3.27-3.32 (m, 1H), 4.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.92 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.47 (br s, 1H), 7.35-7.46 (m, 5H), 8.19 (br s, 1H); MS m/z 363 $[M+H]^+$.

[0425] 工程２

エチル　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｝ヒドラジンカルボキシレート

実施例１７と同様の手法にて、上記工程１の化合物（３６９ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）より、標題化合物を得た（定量的）。

$[\alpha]_D^{20}$-29.9° (c 0.62, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.27 (br t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.68-1.82 (m, 1H), 1.87-1.99 (m, 1H), 2.01-2.15 (m, 1H), 2.27 (br dd, J = 15.0, 6.6 Hz, 1H), 3.11-3.25 (m, 2H), 3.70 (br s, 1H), 3.92 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H); MS m/z 273 $[M+H]^+$.

[0426] 工程３

ナトリウム　エチル　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｝ヒドラジンカルボキシレート

実施例２２と同様の手法にて、上記工程２の化合物全量よりピリジニウム　エチル　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｝ヒドラジンカルボキシレートを得、飽和重曹水にて中和した後にダイヤイオン

ＨＰ２１（三菱化学）カラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物を１０８ｍｇ得た（２工程収率２９％）。

$[\alpha]_D^{21}$-34.5° (c 0.52, H_2O); ^1H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.11 (br t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.75-1.88 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.08 (br dd, J = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 3.03 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.21 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.05 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.07 (br s, 1H); MS m/z 353 $[M-Na+2H]^+$.

[0427] 実施例５３

ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブチル　２－｛［（２ＳＲ，５ＲＳ）－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｝ヒドラジンカルボキシレート

工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　２－｛［（２ＳＲ，５ＲＳ）－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｝ヒドラジンカルボキシレート

実施例１８と同様の手法にて、（２ＳＲ，５ＲＳ）－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（２８０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル　ヒドラジンカルボキシレート（１４７ｍｇ）より、標題化合物２９９ｍｇを得た（収率６８％）。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ:1.33 (s, 9H), 1.49-1.55 (m, 1H), 1.74-1.91 (m, 2H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 3.18 (br s, 1H), 3.78 (d, J = 1.9, 1H), 4.78 (d, J = 2.8, 1H), 4.93 (d, J = 2.8, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H), 8.31 (s, 1H), MS m/z 391 $[M+H]^+$.

[0428] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　２－｛［（２ＳＲ，５ＲＳ）－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}ヒドラジンカルボキシレート

実施例１７と同様の手法にて、上記工程１の化合物（３１０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）より、標題化合物を２００ｍｇ得た（収率８４％）。ＭＳ　ｍ／ｚ　３０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

[0429] 工程３

ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブチル　２－｛［（２ＳＲ，５ＲＳ）－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｝ヒドラジンカルボキシレート

実施例１８と同様の手法にて、上記工程２の化合物（１１８ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）より得た、ピリジニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　２－｛［（２ＳＲ，５ＲＳ）－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｝ヒドラジンカルボキシレートを飽和重曹水により中和し、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することで標題化合物を７３ｍｇ得た（収率４６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.47 (s, 9 H), 1.84-1.88 (m, 1H), 1.93-2.03 (m, 1H), 2.10-2.14 (m, 1H), 2.22-2.28 (m, 1H), 3.20 (d, J=3.0, 1H), 3.38 (d, J=3.1, 1H), 4.16 (d, J=1.7, 1H), 4.24 (br s, 1H); MS m/z 379 [M-Na]$^{-}$.

[0430] 実施例５４

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（メチルスルホニル）－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－カルボヒドラジド

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－Ｎ’－（メチルスルホニル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例１７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３４５ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）とメタンスルホニルヒドラジド（１９３ｍ

ｇ）より、標題化合物３５９ｍｇを得た（収率７８％）。

[α]$_D^{20}$+22.8°（c 0.55, $CHCl_3$）; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.54-1.66 (m, 1H), 1.96-2.09 (m, 2H), 2.26-2.36 (m, 1H), 2.74 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.11 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.31-3.34 (m, 1H), 4.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.78 (br s, 1H), 7.35-7.48 (m, 5H), 8.71 (br s, 1H); MS m/z 369 $[M+H]^+$.

[0431] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－Ｎ’－（メチルスルホニル）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボヒドラジド

実施例１７と同様の手法にて、上記工程１の化合物（３４７ｍｇ、０．９４３ｍｍｏｌ）より、標題化合物を２５９ｍｇ得た（定量的）。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.71-1.84 (m, 1H), 1.88-2.01 (m, 1H), 2.02-2.15 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.98-3.09 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.15 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.93 (br d, J = 7.6 Hz, 1H); MS m/z 279 $[M+H]^+$.

[0432] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（メチルスルホニル）－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－カルボヒドラジド

実施例２２と同様の手法にて、上記工程２の化合物（２５３ｍｇ、０．９０９ｍｍｏｌ）よりピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ’－（メチルスルホニル）－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－カルボヒドラジドを得、飽和重曹水にて中和した後に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、標題化合物を６５．９ｍｇ得た（収率１９％）。

[α]$_D^{20}$-44.1°（c 0.10, H_2O）; ^1H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.63-1.72 (m, 1H

), 1.75-1.88 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.07 (br dd, J = 15.4, 7.0 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.20 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.03-4.09 (m, 1H); MS m/z 359 [M-Na+2H]$^+$.

[0433] 実施例５５

ナトリウム　（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ－（モルホリン－４－イル）－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

工程１

（２ＳＲ，５ＲＳ）－６－ベンジルオキシ－Ｎ－（モルホリン－４－イル）－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

（２ＳＲ，５ＲＳ）－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（１４２ｍｇ、０．５１３ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（３．５ｍＬ溶液）に、トリエチルアミン（２２６μｌ）、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（１２５ｍｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物（１００ｍｇ）、モルホリン－４－アミン（６２．７μｌ）を加え、室温にて終夜撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、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て精製（酢酸エチル）し、標題化合物１４９ｍｇを得た（収率８０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.57-1.66 (m, 1H), 1.86-2.06 (m, 2H), 2.37 (br dd, J = 14.2, 6.8 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.74-2.88 (m, 4H), 3.01 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.28-3.33 (m, 1H), 3.81 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.90 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.32-7.48 (m, 6H); MS m/z 361 [M+H]$^+$.

[0434] 工程２

（２ＳＲ，５ＲＳ）－６－ヒドロキシ－Ｎ－（モルホリン－４－イル）－７

ーオキソー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

実施例１７と同様の手法にて、上記工程１の化合物（１７０ｍｇ、０．４７１ｍｍｏｌ）より、標題化合物を得た（定量的）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.74-1.84 (m, 1H), 1.85-1.97 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 1H), 2.21 (br dd, J = 14.8, 7.2 Hz, 1H), 2.81 (br t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.01 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.12 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.69 (br s, 1H), 3.76 (br t, J =4.4 Hz, 4H), 3.81 (br d, J = 7.6 Hz, 1H); MS m/z 271 $[M+H]^+$.

[0435] 工程３

ナトリウム　（２ＳＲ，５ＲＳ）ーＮー（モルホリンー４ーイル）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

実施例２２と同様の手法にて、上記工程２の化合物全量よりピリジニウム（２ＳＲ，５ＲＳ）ーＮー（モルホリンー４ーイル）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ーカルボキサミドを得、飽和重曹水にて中和した後にセパビーズ　ＳＰ２０７（三菱化学）カラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物を１０４ｍｇ得た（２工程収率６３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.65-1.85 (m, 2H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 2.68-2.80 (m, 4H), 3.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.18 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.70 (br t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.89 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.07 (br dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 1H); MS m/z 351 $[M-Na+2H]^+$.

[0436] 実施例５６

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）ーＮーメトキシー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

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－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

実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、９６５ｍｇ、３．４９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（１．９５ｍＬ）、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（８０２ｍｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物（６５８ｍｇ）、Ｏ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩（３６３ｍｇ）を加え、室温にて終夜撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、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て精製（ヘキサン／酢酸エチル＝９／１－０／１０）し、標題化合物７７３ｍｇを得た（収率７２％）。

$[\alpha]_D^{20}$-19.8° (c 0.60, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.60-1.71 (m, 1H), 1.88-2.07 (m, 2H), 2.32 (br dd J = 14.2, 7.4 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.00 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 5H), 9.22 (br s, 1H); MS m/z 306 $[M+H]^+$.

[0437] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－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

実施例１７と同様の手法にて、上記工程１の化合物（７７０ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）より、標題化合物を４８６ｍｇ得た（収率９０％）。

$[\alpha]_D^{20}$-76.8° (c 0.34, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.74-1.84 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.20 (br dd J = 15.0, 7.0 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.12 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.82 (br d, J = 7.6 Hz, 1H); MS m/z 216 $[M+H]^+$.

[0438] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－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

実施例１７と同様の手法にて、上記工程２の化合物（４８３ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）より、テトラブチルアンモニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－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－カルボキサミドを９６３ｍｇ得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 12H), 1.37 (sex, J = 7.4 Hz, 8H), 1.53-1.72 (m, 9H), 1.77-1.90 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.27 (br dd, J = 14.8, 6.4 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.14-3.31 (m, 9H), 3.73 (s, 3H), 3.87 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.25 (br s, 1H), 9.32 (br s, 1H); MS m/z 296 $[M-Na+2H]^+$.

[0439] 本テトラブチルアンモニウム塩全量に対し、ＤＯＷＥＸ（Ｎａ型）によるイオン交換、続けて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を行い、標題化合物を４０１ｍｇ得た（収率５６％）。

$[\alpha]_D^{20}$-49.0° (c 0.85, H_2O); ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.66-1.87 (m, 2H), 1.91-2.07 (m, 2H), 3.02(d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.18 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.92 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 6.0, 2.8 Hz, 1H); MS m/z 296 $[M+H]^+$; Na含量10.9%.

[0440] 実施例５７

ナトリウム　（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ－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

工程１

（２ＳＲ，５ＲＳ）－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

実施例２７と同様の手法にて、（２ＳＲ，５ＲＳ）－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（１５０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）とＯ－エチルヒドロキシルア

ミン塩酸塩（８５ｍｇ）より、標題化合物９５ｍｇを得た（収率３９％）。
ＭＳ　ｍ／ｚ　３２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

[0441] 工程２

（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ－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

実施例１７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８８ｍｇ得た（収率９６％）。

[0442] 工程３

ナトリウム　（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ－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

実施例１８と同様の手法にて、上記工程２の化合物全量より、ピリジニウム　（２ＳＲ，５ＲＳ）－Ｎ－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に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、標題化合物を３０ｍｇ得た（収率２４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.09 (t, J=1.7, 3H), 1.66-1.86 (m, 2H), 1.91-2.02 (m, 2H), 3.00 (d, J=3.0, 1H), 3.17 (d, J=2.9, 1H), 3.84 (q, J=1.7, 2H), 3.92 (d, J=1.7, 1H), 4.06 (m, 1H); MS m/z 308 [M-Na]$^{-}$.

[0443] 実施例５８

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（シクロブチルメトキシ）－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

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－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

実施例４５と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、

３７９ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）とＯ－（シクロブチルメチル）ヒドロキシルアミン（２７４ｍｇ、参考例７と参考例１５と同様の手法により調製）より、標題化合物３５９．４ｍｇを得た（収率７３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.55-2.15 (m, 9H), 2.28-2.39 (m, 1H), 2.59-2.72 (m, 1H), 2.77 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.00 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.26-3.34 (m, 1H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.90-3.97 (m, 2H), 4.90 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 5H), 8.98 (s, 1H); MS m/z 360 $[M+H]^+$.

[0444] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（シクロブチルメトキシ）－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

実施例１７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）。ＭＳ　ｍ／ｚ　２７０［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（シクロブチルメトキシ）－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

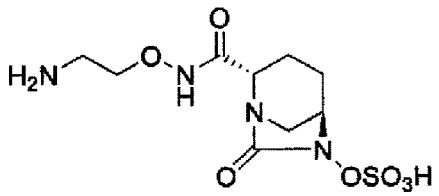
実施例１８と同様の手法にて、上記工程２の化合物全量よりピリジニウム（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（シクロブチルメトキシ）－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドを得、飽和重曹水にて中和した後にオクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物１５７．８ｍｇを得た（２工程収率４２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.55-1.86 (m, 6H), 1.88-2.07 (m, 4H), 2.46-2.57 (m, 1H), 3.00 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.18 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87-3.94 (m, 1H), 4.05-4.10 (m, 1H); MS m/z 350 $[M-Na+2H]^+$.

[0445] 実施例５９

（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（ＩＩ－０５９）

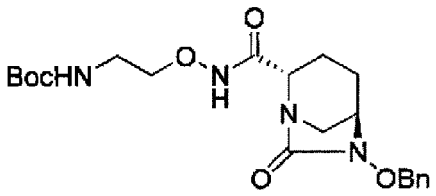
[0446] [化81]



[0447] 工程１

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

[0448] [化82]



[0449] 実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、１．３４ｇ、４．８７ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（３５ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（２．７１ｍＬ）、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（１．４１ｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物（１．１５ｇ）、参考例９記載のｔｅｒｔ－ブチル　２－（アミノオキシ）エチルカーバメート（１．１２ｇ）を加え、室温にて終夜撹拌した。反応溶液を減圧濃縮した残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を０．１Ｍ　塩酸、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、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にて精製（ヘキサン／酢酸エチル＝８／２－０／１０）し、標

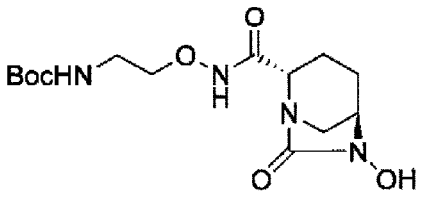
題化合物１．７７ｇを得た（収率８４％）。

$[\alpha]_D^{20}$-0.08° (c 0.29, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), 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 $[M+H]^+$；鏡像異性体過剰率99.9%ee以上(CHIRALPAK AD-H、4.6x150mm、ヘキサン/エタノール=2/1、UV210nm、流速1mL/min、保持時間4.95min (2R,5S), 6.70min(2S,5R).

[0450] 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}カーバメート

[0451] [化83]



[0452] 上記工程１の化合物（３．９１ｇ、９．０１ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（８０ｍＬ）に、１０％パラジウム炭素触媒（５０％含水、８０３ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、４５分間撹拌した。反応液をセライト濾過し、減圧濃縮後、標題化合物を３．１１ｇ得た（定量的）。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD), 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 $[M+H]^+$.

[0453] 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

上記工程２の化合物（３．０９ｇ、８．９７ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（８０ｍＬ）溶液に、２，６－ルチジン（３．２０ｍＬ）、三酸化イオウ－ピリジン錯体（３．５８ｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を半飽和重曹水にあけ、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（３．４７ｇ）とクロロホルム（３０ｍＬ）を加え、１０分間撹拌した。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－［（｛［（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５．４６ｇ得た（収率９１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), 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 $[M-Bu_4N+2H]^+$.

[0454] 本テトラブチルアンモニウム塩（５．２０ｇ、７．８２ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（２５ｍＬ）溶液に、氷冷下トリフルオロ酢酸（２５ｍＬ）を加え、０℃にて１時間撹拌した。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１．４４ｇ得た（収率５７％）。

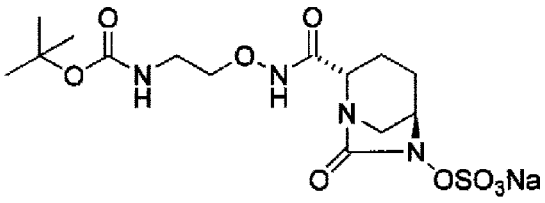
$[\alpha]_D^{24}$-63.5° (c 0.83, H_2O); ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.66-1.76 (m, 1H), 1.76-1.88 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 3.02(d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.18 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 7.8, 2.2 Hz,1H), 4.04 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.07 (dd

, J = 6.4, 3.2 Hz, 1H); MS m/z 325 $[M+H]^+$.

[0455] 実施例６０

ナトリウム　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（ＩＩ－０６０）

[0456] [化84]



[0457] 実施例５９の工程２の化合物（１．７００ｇ、４．９３８ｍｍｏｌ）より、ピリジニウム　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}カーバメートを得、飽和重曹水にて中和した後に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９２６．７ｍｇを得た（収率４３．６％）。

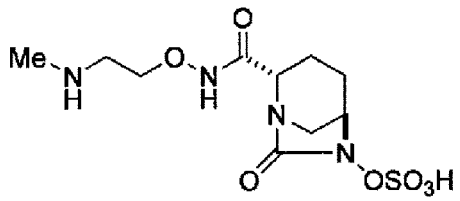
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ:1.28 (s, 9H), 1.68-1.83 (m, 2H), 1.92-2.07 (m, 2H), 3.00-3.03 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.16-3.22 (m, 3H), 3.81-3.84 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.90-3.92 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.06-4.07 (br s, 1H); MS m/z 423 $[M-Na]^-$.

[0458] 実施例６１

（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（ＩＩ－０６１）

[0459]

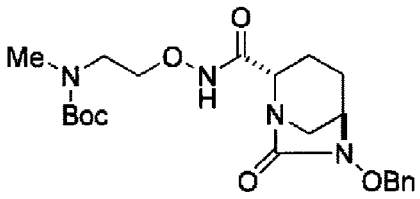
[化85]



[0460] 工程１

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

[0461] [化86]



[0462] 実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）と、参考例１６記載のｔｅｒｔ－ブチル（２－（アミノオキシ）エチル）（メチル）カーバメート（４３６ｍｇ）より、標題化合物３４７．８ｍｇを得た（収率５５％）。

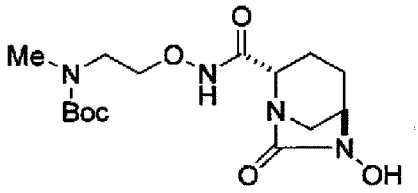
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.46 (s, 9H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.88-2.07 (m, 2H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.70-3.08 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.23-3.41 (m, 2H), 3.51-3.68 (m, 1H), 3.83-4.10 (m, 3H), 4.90 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.32-7.47 (m, 5H), 10.11 (br s, 1H); MS m/z 449 $[M+H]^+$.

[0463] 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

[0464]

[化87]



[0465] 実施例１７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）。

^{1}H 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 $[M+H]^+$.

[0466] 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

実施例５９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）。

^{1}H 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 $[M-Bu_4N]^-$.

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１４９．４ｍｇを得た（３工程収率５７％）。

^{1}H 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 [M-H]$^-$.

[0467] 実施例６２

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（エチルアミノ）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

工程１

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}エチルカーバメート

実施例４５と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、４１４ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル　（２－（アミノオキシ）エチル）（エチル）カーバメート（７４４ｍｇ、参考例７と参考例１５と同様の手法により調製）より、標題化合物５４１．６ｍｇを得た（収率７８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.58-1.74 (m, 1H), 1.89-2.08 (m, 2H), 2.24-2.38 (m, 1H), 2.72-2.91 (m, 1H), 2.92-3.11 (m, 1H), 3.12-3.42 (m, 4H), 3.43-3.66 (m, 1H), 3.85-4.05 (m, 3H), 4.90 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.33-7.47 (m, 5H), 10.18 (br s, 1H); MS m/z 463 [M+H]$^+$.

[0468] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　エチル｛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１７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）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1

.73-1.84 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.14-2.27 (m, 1H), 3.04 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 3.25-3.37 (m, 2H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.89-4.03 (m, 2H); MS m/z 373 $[M+H]^+$.

[0469] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（エチルアミノ）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

実施例５９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｝エチルカーバメートを得た（定量的）。ＭＳ　ｍ／ｚ　４５１［Ｍ－Ｂｕ$_4$Ｎ］$^-$.

[0470] 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１６６．６ｍｇを得た（３工程収率４０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, D_2O), δ: 1.25 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 1.97-2.15 (m, 2H), 3.05-3.13 (m, 3H), 3.22-3.29 (m, 3H), 3.99-4.04 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 3H); MS m/z 353 $[M+H]^+$.

[0471] 実施例６３

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（プロピルアミノ）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

工程１

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｝プロピルカーバメート

実施例４５と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、

４１４ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル　（２－（アミノオキシ）エチル）（プロピル）カーバメート（８０１ｍｇ、参考例７と参考例１５と同様の手法により調製）より、標題化合物５５２．２ｍｇを得た（収率７７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.53 (sext, J = 7.2 Hz, 2H), 1.58-1.73 (m, 1H), 1.87-2.07 (m, 2H), 2.23-2.36 (m, 1H), 2.83 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.96-3.40 (m, 5H), 3.44-3.64 (m, 1H), 3.83-4.07 (m, 3H), 4.90 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.32-7.48 (m, 5H), 10.20 (br s, 1H); MS m/z 477 $[M+H]^+$.

[0472] 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}プロピルカーバメート

実施例１７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４３６．７ｍｇを得た（収率９７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.40-1.61 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.66-2.00 (m, 2H), 2.02-2.28 (m, 2H), 3.04 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.09-3.19 (m, 1H), 3.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42-3.56 (m, 2H), 3.62-3.74 (m, 1H), 3.79-4.05 (m, 3H); MS m/z 387 $[M+H]^+$.

[0473] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（プロピルアミノ）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

実施例５９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}プロピルカーバメ

ートを得た（定量的）。ＭＳ　ｍ／ｚ　４６５［Ｍ－Ｂｕ$_4$Ｎ］$^-$.

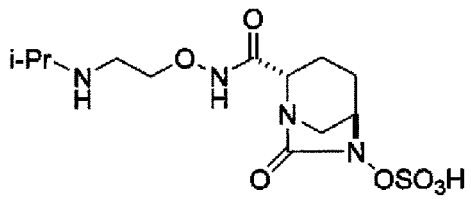
[0474] 上記テトラブチルアンモニウム塩全量をトリフルオロ酢酸により脱保護し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物２２６．９ｍｇを得た（３工程収率５３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, D_2O), δ: 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.66 (sext, J = 7.5 Hz, 2H),1.74-1.82 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 1H), 1.97-2.13 (m, 2H), 3.00 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.21-3.29 (m, 3H), 3.96-4.03 (m, 1H), 4.09-4.17 (m, 3H); MS m/z 367 $[M+H]^+$.

[0475] 実施例６４

（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（ＩＩ－０６４）

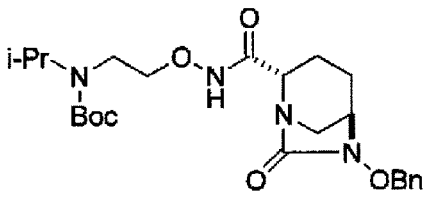
[0476] [化88]



[0477] 工程１

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｝プロパン－２－イルカーバメート

[0478] [化89]



[0479] 実施例４５と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、４１４ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）と、参考例１７記載のｔｅｒｔ－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（５９６ｍ

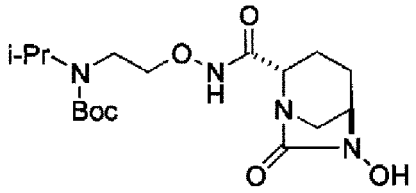
ｇ）より、標題化合物５７８．４ｍｇを得た（収率８１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), 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 $[M+H]^+$.

[0480] 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

[0481] [化90]



[0482] 実施例１７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）。

^{1}H 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 $[M+H]^+$.

[0483] 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

実施例５９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）。

^{1}H 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 $[M-Bu_4N]^-$.

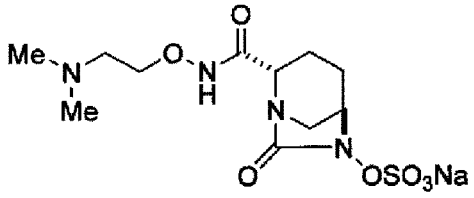
[0484] 上記テトラブチルアンモニウム塩全量をトリフルオロ酢酸により脱保護し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物２５２．１ｍｇを得た（３工程収率５７％）。

^{1}H 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 $[M+H]^+$.

[0485] 実施例６５

（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

[0486] [化91]

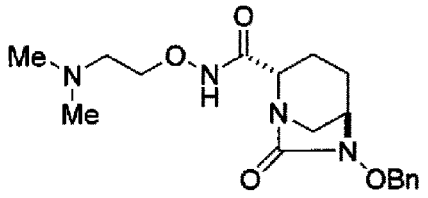


[0487] 工程１

（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

[0488]

[化92]



[0489] 実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、５５３ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）の脱水塩化メチレン（１０ｍＬ）溶液をアルゴン雰囲気下０℃に冷却し、クロロギ酸イソブチル（２８９μＬ、２．２０ｍｍｏｌ）を滴下した。次いで、トリエチルアミン（２９３μＬ）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。この反応混合物に参考例１８記載の２－（アミノオキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタナミン　２塩酸塩（５９１ｍｇ）とトリエチルアミン（９３０μＬ）を脱水塩化メチレン（７．０ｍＬ）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。この反応混合物を桐山濾紙にて濾過後、残渣をメタノールで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を塩化メチレンと水に溶解し、塩化メチレ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（アミンシリカ、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２９１．１ｍｇを得た。（収率４０％）

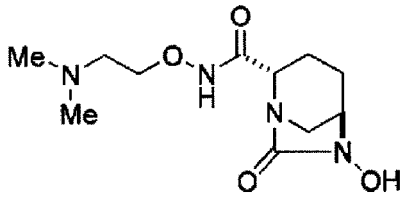
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.45-1.85 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.60 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.97 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.92-4.07 (m, 3H), 4.90 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.35-7.48 (m, 5H); MS m/z 363 $[M+H]^+$.

[0490] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－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

[0491]

[化93]



[0492] 実施例１７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）。

^{1}H 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 [M+H]$^+$.

[0493] 工程３

（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

実施例１８と同様の手法にて、上記工程２の化合物全量よりピリジニウム（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－カルボキサミドを得、飽和重曹水にて中和した後に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１３０．７ｍｇを得た（２工程収率４３％）。

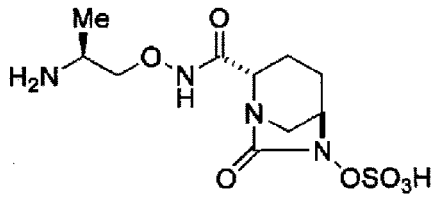
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.68-1.84 (m, 2H), 1.86-2.04 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 3.09-3.17 (m, 2H), 3.17-3.29 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.02-4.13 (m, 3H); MS m/z 353 [M+H]$^+$.

[0494] 実施例６６

（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（ＩＩ－０６６）

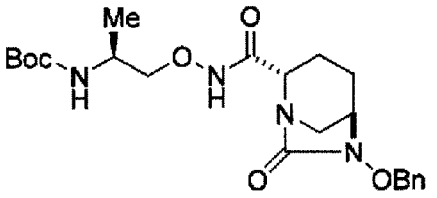
[0495] [化94]



[0496] 工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　{（２Ｓ）－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

[0497] [化95]



[0498] 実施例４５と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、４１４ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）と、参考例１９記載の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　（１－（アミノオキシ）プロパン－２－イル）カーバメート（５５０ｍｇ）より、標題化合物５８５．６ｍｇを得た（収率８７％）。

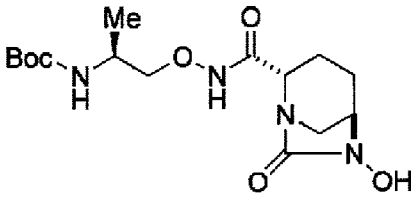
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.06 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.27-3.34 (m, 1H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.86-3.98 (m, 3H), 4.81 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 5H), 9.68 (br s, 1H); MS m/z 449 $[M+H]^+$.

[0499] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　{（２Ｓ）－１－[（{[（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］プロパン－２－イル｝カーバメート

[0500] [化96]



[0501] 実施例１７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）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.74-1.84 (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 $[M+H]^+$.

[0502] 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

実施例５９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－Ｂｕ$_4$Ｎ］$^-$.

[0503] 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１１７．１ｍｇを得た（３工程収率２６％）。

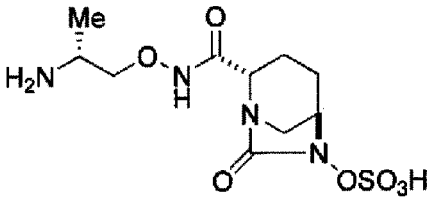
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.66-1.89 (m, 2H), 1.91-2.08 (m, 2H), 3.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.18 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.47-3.58 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 11.8, 9.4 Hz, 1H), 3.92-4.0

2 (m, 2H), 4.05-4.10 (m, 1H); MSm/z 339 $[M+H]^+$.

[0504] 実施例６７

（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（ＩＩ－０６７）

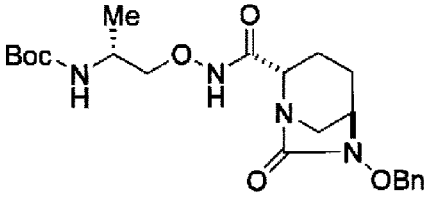
[0505] [化97]



[0506] 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

[0507] [化98]



[0508] 実施例４５と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、４１４ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）と（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　（１－（アミノオキシ）プロパン－２－イル）カーバメート（５６９ｍｇ、参考例７と参考例１５と同様の手法により調製）より、標題化合物６２５ｍｇを得た（収率９３％）。

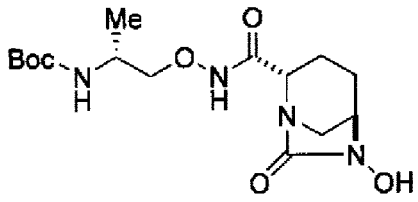
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.53-1.70 (m, 1H), 1.90-2.06 (m, 2H), 2.28-2.36 (m, 1H), 2.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.02 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.28-3.33 (m, 1H), 3.56-3.68 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.92-4.04 (m, 2H), 4.66

(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 $[M+H]^+$.

[0509] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　{（２Ｒ）－１－［（{［（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］プロパン－２－イル} カーバメート

[0510] [化99]



[0511] 実施例１７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）。

^{1}H 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 $[M+H]^+$.

[0512] 工程３

（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

実施例５９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）－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－Ｂｕ$_4$Ｎ］$^-$.

[0513] 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２１２．６ｍｇを得た（３工程収率４５％）。

^{1}H 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 $[M+H]^+$.

[0514] 実施例６８

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－｛［（２Ｓ）－１－アミノプロパン－２－イル］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

工程１

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］プロピル｝カーバメート

実施例４５と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、４１４ｍｇ，１．５０ｍｍｏｌ）と（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　（２－（アミノオキシ）プロピル）カーバメート（５９７ｍｇ，参考例７と参考例１５と同様の手法により調製）より、標題化合物６２６．６ｍｇを得た（収率９３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.40-1.70 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.92-2.08 (m, 2H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.77 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.94-3.08 (m, 2H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.38-3.50 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.91 (d, J= 11.4 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.48-5.60 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 5H), 9.25 (br s, 1H); MS m/z 449 $[M+H]^+$.

[0515] 工程２

ｔｅｒｔ－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］プロピル｝カーバメート

実施例１７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）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.74-1.85 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 1H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 3.06 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.10-3.18 (m, 2H), 3.23-3.38 (m, 1H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.83-3.90 (m, 1H), 3.92-4.01 (m, 1H); MS m/z 359 $[M+H]^+$.

[0516] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－｛［（２Ｓ）－１－アミノプロパン－２－イル］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

実施例５９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］プロピル｝カーバメートを得た（定量的）。ＭＳ　ｍ／ｚ　４３７［Ｍ－Ｂｕ$_4$Ｎ］$^-$.

[0517] 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１７５．Ｏｍｇを得た（３工程収率３７％）。

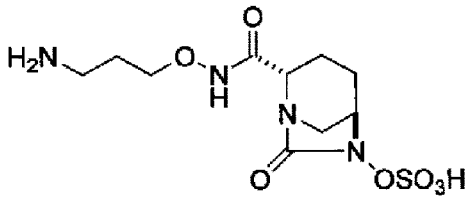
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.67-1.88 (m, 2H), 1.91-2.10 (m, 2H), 2.91-3.00 (m, 1H), 3.01-3.13 (m, 2H), 3.19 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.95 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.08 (br s, 1H), 4.11-4.20 (m, 1H); MS m/z 339 $[M+H]^+$.

[0518] 実施例６９

（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（ＩＩ－０６９）

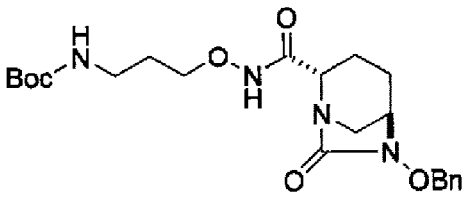
[0519] [化100]



[0520] 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］プロピル}カーバメート

[0521] [化101]



[0522] 実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）と参考例２０記載のｔｅｒｔ－ブチル　（３－（アミノオキシ）プロピル）カーバメート（７３０ｍｇ）より、標題化合物３９８．１ｍｇを得た（収率６３％）。

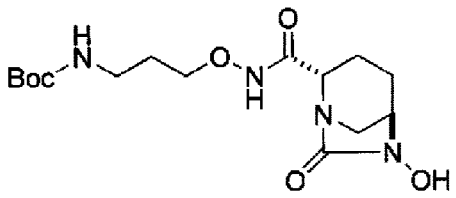
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.44 (s, 9H), 1.50-1.67 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.88-2.07 (m, 2H), 2.28-2.37 (m, 2H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.01 (br d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.20-3.38 (m, 3H), 3.89-4.04 (m, 3H), 4.90 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.17 (br s, 1H), 7.36-7.45 (m,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

[0523] 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］プロピル}カーバメート

[0524]

[化102]



[0525] 実施例１７と同様の手法にて、上記工程１の化合物（３９２．８ｍｇ、８７６μｍｏｌ）より、標題化合物を得た（定量的）。

^{1}H 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 $[M+H]^+$.

[0526] 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

実施例５９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－［（｛［（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）。

^{1}H 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 $[M-Bu_4N]^-$.

[0527] 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％）。

^{1}H 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 $[M-H]^-$.

[0528] 実施例７０

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－２－（１，２－オキサゾリジン－２－イルカルボニル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－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

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、５５０ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）と１，２－オキサゾリジン　塩酸塩（３２８．６ｍｇ、市販）より、標題化合物５８８ｍｇを得た（収率８８．７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.26-2.34 (m, 6H), 2.95 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.98-4.42 (m, 3H), 4.92 (m,1H), 5.03-5.06 (m, 1H), 7.26-7.52 (m, 5H); MS m/z 332 $[M+H]^+$.

[0529] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ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

実施例１７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）。ＭＳ　ｍ／ｚ　２４２［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

[0530] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－２－（１，２－オキサゾリジン－２－イルカルボニル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン

実施例２２と同様の手法にて上記工程２の化合物全量よりピリジニウム（２Ｓ，５Ｒ）－２－（１，２－オキサゾリジン－２－イルカルボニル）－

６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オンを得、飽和重曹水にて中和した後に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２８１．３ｍｇを得た（収率４６．９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.79-1.98 (m, 4H), 2.28-2.30 (m, 2H), 3.13-3.24 (m, 2H), 3.61-4.33 (m, 6H); MS m/z 322 $[M-Na+2H]^+$.

[0531] 実施例７１

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－２－（１，２－オキサジナン－２－イルカルボニル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－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

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、５５２ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）と１，２－オキサジナン（２６１ｍｇ）より、標題化合物６７９ｍｇを得た（収率９８．３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.63-2.10 (m, 8H), 2.93-2.96 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.28-3.31 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.61 (br s, 1H), 3.93-4.14 (m, 3H), 4.47 (br s, 1H), 4.89-4.92 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.03-5.06 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.23-7.52 (m, 5H); MS m/z 346$[M+H]^+$.

[0532] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ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

実施例１７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）。ＭＳ　ｍ／ｚ　２５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

[0533] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－２－（１，２－オキサジナン－２－イルカルボニル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン

実施例２２と同様の手法にて上記工程２の化合物全量よりピリジニウム（２Ｓ，５Ｒ）－２－（１，２－オキサジナン－２－イルカルボニル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オンを得、飽和重曹水にて中和した後に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２９７ｍｇを得た（収率４２．４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.64-1.97 (m, 8H), 2.99-3.16 (m, 1H), 3.21-3.24 (d, J= 12.0 Hz, 1H), 3.54-4.37 (m, 6H); MS m/z 336 $[M-Na+2H]^+$.

[0534] 実施例７２

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）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

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－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

実施例４５と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、４１４ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）とＯ－（２－モルホリノエチル）ヒドロキシルアミン（３０６ｍｇ、Ｈｕｈｕ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）より、標題化合物を６２９．６ｍｇで得た（定量的）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.60-1.73 (m, 1H), 1.85-2.06 (m, 2H), 2.33 (br dd, J = 14.4, 7.6 Hz, 1H), 2.46-2.60 (m, 4H), 2.62-2.74 (m, 2H), 2.80 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.98 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.70-3.81 (m, 4H), 3.93 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.97-4.11 (m, 2H), 4.90 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.35-7.4

5 (m, 5H), 9.93 (br s, 1H); MS m/z 405 $[M+H]^+$.

[0535] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－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

実施例１７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４５２．４ｍｇを得た（収率９６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.77-1.85 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.50-2.61 (m, 4H), 2.68 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.05 (d, J= 11.6 Hz, 1H), 3.12 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.67-3.74 (m, 5H), 3.84 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.02-4.06 (m, 2H); MS m/z 315 $[M+H]^+$.

[0536] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）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

実施例１８と同様の手法にて、上記工程２の化合物全量よりピリジニウム（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）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に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３０．９ｍｇを得た（４工程収率２１％）。

^{1}H NMR (500 MHz, D_2O), δ: 1.77-1.87 (m, 2H), 1.93-2.06 (m, 2H), 2.51-2.65 (m, 4H), 2.67 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.16 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.66-3.76 (m, 4H), 3.85 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.13 (br s, 1H); MS m/z 395 $[M-Na+2H]^+$.

[0537] 実施例７３

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（ピペラジン－１－イル）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

工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛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｝ピペラジン－１－カルボキシレート

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、５５２ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－（アミノオキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７３５ｍｇ、参考例７と参考例１５と同様の手法により調製）より、標題化合物４７６．５ｍｇを得た（収率４７．３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.45 (s, 9H), 1.64-2.06 (m, 3H) ,2.30-2.35 (m, 1H), 2.58-2.66 (m, 4H), 2.68-2.69 (m, 2H), 2.77-2.80 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.96-2.99 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.31 (br s, 1H), 3.79-3.82 (m, 4H), 3.92-3.94 (d, J = 8.0Hz, 1H), 3.99-4.09 (m, 2H), 4.88-4.92 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.04-5.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 5H);MS m/z 504 $[M+H]^+$.

[0538] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛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｝ピペラジン－１－カルボキシレート

実施例１７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）ＭＳ　ｍ／ｚ　４１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

[0539] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（ピペラジン－１－イル）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

実施例５９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　４－｛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｝ピペラジン－１－カルボキシレートを得た（定量的）。ＭＳ　ｍ／ｚ　４９２［Ｍ－Ｂｕ$_4$Ｎ］$^-$.

本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１２．３ｍｇを得た（収率３．３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ:1.74 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 2.65-2.69 (m, 6H), 2.96 (m, 4H), 2.98-2.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.17-3.20 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.86-3.89 (m, 3H), 4.04 (br s, 1H); MS m/z 394 [M+H]$^+$.

[0540] 実施例７４

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（１，４－ジアゼパン－１－イル）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

工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛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｝－１，４－ジアゼピン－１－カルボキシレート

実施例１７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、５４８ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－（アミノオキシ）エチル）－１，４－ジアゼピン－１－カルボキシレート（９２１ｍｇ、参考例７と参考例１５と同様の手法により調製）より、標題化合物１．１３ｇを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　５１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

[0541] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛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｝－１，４－ジアゼピン－１－カルボキシレート

実施例１７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９１０ｍｇを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　４２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

[0542] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（１，４－ジアゼパン－１－イル）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

上記工程２の化合物全量の塩化メチレン（２０ｍＬ）溶液に、２，６－ルチジン（６９２μｌ）、三酸化イオウ－ピリジン錯体（９４５ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後この反応混合液を濾過し、濾液を濃縮することでピリジニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛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｝－１，４－ジアゼピン－１－カルボキシレート　１．６７ｇを得た。ＭＳ　ｍ／ｚ　５０６［Ｍ－C_5H_5NH］$^{-}$.

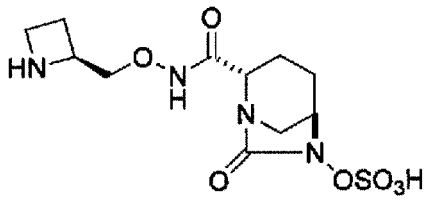
[0543] 上記ピリジニウム塩（１．００ｇ、１．１９ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（２．０ｍＬ）に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸（２．０ｍＬ）を加え、０℃にて３０分撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、重曹水にてｐＨ７に調整し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製（メタノール／水＝０／１０－５／５）を行い、凍結乾燥後、標題化合物１１１ｍｇを得た（４工程収率２３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.64-2.07 (m, 6H), 2.73-2.85 (m, 4H), 2.90-3.04 (m, 3H), 3.13-3.28 (m, 5H), 3.90-3.98 (m, 3H), 4.05 -4.09 (m, 5H); MS m/z 408 $[M+H]^{+}$.

[0544] 実施例７５

（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（ＩＩ－０７５）

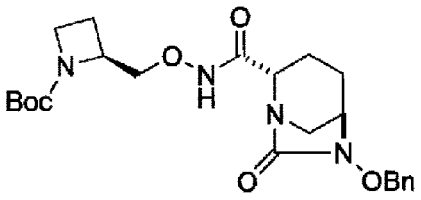
[0545] [化103]



[0546] 工程１

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

[0547] [化104]

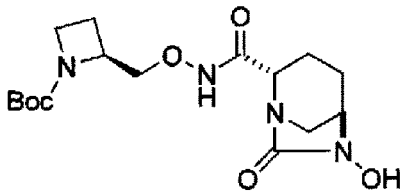


[0548] 実施例４５と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、５５３ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）と、参考例２１記載の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（（アミノオキシ）メチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（５７８ｍｇ）より、標題化合物７６０．１ｍｇを得た（収率８３％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.46 (s, 9H), 1.56-1.70 (m, 1H), 1.88-2.07 (m, 3H), 2.23-2.34 (m, 2H), 2.84 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 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 $[M+H]^+$.

[0549] 工程２

ｔｅｒｔ－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

[0550] [化105]



[0551] 実施例１７と同様の手法にて、上記工程１の化合物（６９９ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）より、標題化合物を得た（定量的）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), 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 (dd, 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 $[M+H]^+$.

[0552] 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

実施例５９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）。

^{1}H 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 $[M-Bu_4N]^-$.

[0553] 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１７２．３ｍｇを得た（３工程収率３２％）。

^{1}H 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 $[M+H]^+$.

[0554] 実施例７６

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［（２Ｓ）－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

工程１

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｝ピロリジン－１－カルボキシレート

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）と（Ｓ）－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（６４９ｍｇ、参考例７と参考例１３と同様の手法により調製）より、標題化合物４７７ｍｇを得た（収率７１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.46 (s, 9H), 1.62-1.77 (m, 1H), 1.70-2.07 (m, 6H), 2.21-2.37 (m, 1H), 2.88 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.98-3.10 (m, 1H), 3.25-3.38 (m, 3H), 3.65-4.05 (m, 3H), 4.08-4.24 (m, 1H), 4.90 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.32-7.46 (m, 5H), 10.22 (s, 1H); MS m/z 475 $[M+H]^+$.

[0555] 工程２

ｔｅｒｔ－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｝ピロリジン－１－カルボキシレート

実施例１７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）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.46 (s, 9H), 1.72-2.27 (m, 8H), 2.99-3.18 (m, 2H), 3.25-3.56 (m, 2H), 3.66-4.10 (m, 5H); MS m/z 385 $[M+H]^+$.

[0556] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［（２Ｓ）－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

実施例２６と同様の手法にて、上記工程２の化合物全量より、ピリジニウム　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｝ピロリジン－１－カルボキシレート　３８５．６ｍｇを得た（７１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.45 (s, 9H), 1.65-2.57 (m, 8H), 2.96-3.12 (m, 1H), 3.25-3.44 (m, 4H), 3.68-4.18 (m, 3H), 4.25 (br s, 1H), 7.92-8.00 (m, 2H), 8.45 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 8.98-9.07 (m, 1H), 10.61 (br s, 1H); MS m/z 463 $[M-C_5H_5NH]^-$.

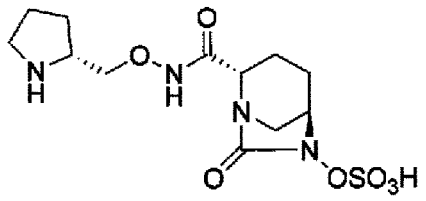
[0557] 上記ピリジニウム塩全量をトリフルオロ酢酸により脱保護し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物５８．１ｍｇを得た（３工程収率１６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.78-2.12 (m, 8H), 3.04 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.18 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (ddd, J = 8.2, 8.2, 3.4 Hz, 1H), 3.89-3.97 (m, 2H), 4.04-4.11 (m, 2H); MS m/z 365 $[M+H]^+$.

[0558] 実施例７７

（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（ＩＩ－０７７）

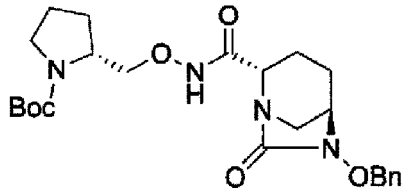
[0559] [化106]



[0560] 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

[0561] [化107]



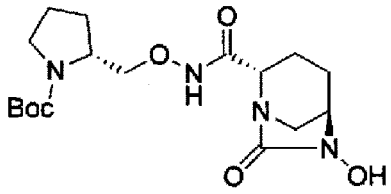
[0562] 実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）と、参考例２２記載の（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（（アミノオキシ）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（７９６ｍｇ）より、標題化合物３３６ｍｇを得た（収率５０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), 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 $[M+H]^+$.

[0563] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－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｝ピロリジン－１－カルボキシレート

[0564] [化108]



[0565] 実施例１７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）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), 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 $[M+H]^+$.

[0566] 工程３

（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

実施例５９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）。

^{1}H 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 $[M-Bu_4N+2H]^+$.

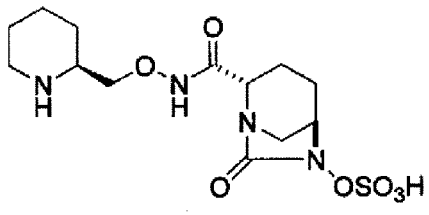
[0567] 上記テトラブチルアンモニウム塩全量をトリフルオロ酢酸により脱保護し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物７７．４ｍｇを得た（３工程収率３０％）。

^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 $[M+H]^+$.

[0568] 実施例７８

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［（２Ｓ）－ピペリジン－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（ＩＩ－０７８）

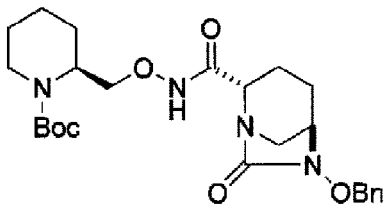
[0569] [化109]



[0570] 工程１

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｝ピペリジン－１－カルボキシレート

[0571] [化110]



[0572] 実施例４５と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、

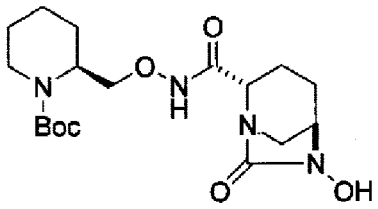
２７６ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）と、参考例２３記載の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（（アミノオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ）より、標題化合物３５３．３ｍｇを得た（収率７２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.30-1.75 (m, 7H), 1.46 (s, 9H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.22-2.34 (m, 1H), 2.72-2.90 (m, 1H), 2.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.09 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.26-3.32 (m, 1H), 3.68-3.84 (m, 1H), 3.90-4.01 (m, 2H), 4.06-4.15 (m, 1H), 4.44-4.58 (m, 1H), 4.90 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.35-7.46 (m, 5H), 10.14 (br s, 1H); MS m/z 489 $[M+H]^+$.

[0573] 工程２

ｔｅｒｔ－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｝ピペリジン－１－カルボキシレート

[0574] [化111]



[0575] 実施例１７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）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.33-1.70 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.74-2.00 (m, 3H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 1H), 2.82-2.93 (m, 1H), 3.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.14 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.68-3.92 (m, 1H), 3.84 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.92-4.08 (m, 3H), 4.43-4.51 (m, 1H); MS m/z 399 $[M+H]^+$.

[0576] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［（２Ｓ）－ピペリジン－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

実施例５９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｝ピペリジン－１－カルボキシレートを得た（定量的）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 12H), 1.14-1.79 (m, 23H), 1.45 (s, 9H), 1.84-2.00 (m, 1H), 2.12-2.23 (m, 1H), 2.24-2.38 (m, 1H), 2.72-2.83 (m, 1H), 2.92 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.21-3.34 (m, 8H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.72-4.18 (m, 4H), 4.35 (br s, 1H), 4.45-4.56 (m, 1H); MS m/z 477 $[M-Bu_4N]^-$.

[0577] 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５２．８ｍｇを得た（３工程収率１９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.31-1.60 (m, 3H), 1.68-1.89 (m, 5H), 1.92-2.10 (m, 2H), 2.82-2.91 (m, 1H), 3.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.18 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.26-3.40 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 11.8, 9.0 Hz, 1H), 3.94 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.8, 3.4 Hz, 1H), 4.07-4.12 (m, 1H); MS m/z 377 $[M-H]^-$.

[0578] 実施例７９

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（アゼチジン－３－イルオキシ）－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

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］アゼチジン－１－カルボキシレート

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、４１３ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－（アミノオキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート（３７５ｍｇ、参考例７と参考例１３と同様の手法により調製）より、標題化合物５５８ｍｇを得た（収率８４％）。

$[\alpha]_D^{24}$-17.0° (c 0.30, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.43 (s, 9H), 1.57-1.70 (m, 1H), 1.84-2.07 (m, 2H), 2.31 (br dd, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 2.41 (d, J =11.4 Hz, 1H), 3.01 (br d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.05-4.16 (m, 2H), 4.69-4.76 (m, 1H), 4.90 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J =11.6 Hz, 1H), 7.33-7.45 (m, 5H), 8.18 (br s, 1H); MS m/z 447 $[M+H]^+$.

[0579] 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］アゼチジン－１－カルボキシレート

実施例１７と同様の手法にて、上記工程１の化合物（５４３ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）より、標題化合物を４２８ｍｇ得た（９９％）。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.44 (s, 9H), 1.72-1.84 (m, 1H), 1.85-1.99 (m, 1H), 2.00-2.11 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 3.00 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.11 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.69 (br s, 1H), 3.85 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.88-4.00 (m, 2H), 4.03-4.17 (m, 2H), 4.67-4.76 (m, 1H); MS m/z 357 $[M+H]^+$.

[0580] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（アゼチジン－３－イルオキシ）－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

実施例５９と同様の手法にて、上記工程２の化合物（４２４ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）より、テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－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］アゼチジン－１－カルボキシレートを７３９ｍｇ得た（収率９１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 12H), 1.37-1.53 (m, 8H), 1.44 (s, 9H), 1.57-1.78 (m, 9H), 1.83-1.96 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.34 (br dd, J= 15.0, 7.0 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.23-3.40 (m, 9H), 3.93 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.95-4.15 (m, 4H), 4.33-4.38 (m, 1H), 4.70-4.78 (m, 1H), 9.24 (br s, 1H); MS m/z 435 [M-Bu_4N]$^-$.

[0581] 本テトラブチルアンモニウム塩（７２０ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）をトリフルオロ酢酸により脱保護後、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を行い、標題化合物を１４４ｍｇ得た（収率４０％）。

[α]$_D^{25}$-69.2° (c 0.32, H_2O); ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.67-1.78 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 1H), 1.92-2.09 (m, 2H), 3.00 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.20 (br d, J = 12.2Hz, 1H), 3.97 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.04-4.14 (m, 3H), 4.25-4.33 (m, 2H), 4.76-4.84 (m, 1H); MS m/z 337 [M+H]$^+$.

[0582] 実施例８０

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［（３Ｒ）－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

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］ピロリジン－１－カルボキシレート

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、５５３ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）と、参考例１３記載の（Ｒ）－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（６０６ｍｇ）より、標題化合物９０４．６ｍｇを得た（収率９８．３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.46 (s, 9H), 1.61-1.68 (m, 1H), 1.83-2.09 (m, 3H), 2.13-2.19 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.75 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.03 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.31-3.37 (m, 5H), 3.96 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.90 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.26-7.43 (m, 5H), 9.06-9.20 (m, 1H); MS m/z 461 $[M+H]^+$.

[0583] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　（３Ｒ）－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

実施例１７と同様の手法にて、上記工程１の化合物（８０５ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）より標題化合物を得た（定量的）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.46 (s, 9H), 1.75-2.12 (m, 4H), 2.15-2.28 (m, 2H), 3.06 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.13 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.25-3.50 (m, 2H), 3.60 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.70 (br s, 1H), 3.87 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.34-4.38 (m, 1H), 4.56-4.63 (m, 1H); MS m/z 371 $[M+H]^+$.

[0584] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［（３Ｒ）－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

実施例５９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）－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－Ｂｕ$_4$Ｎ］$^-$.

[0585]　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

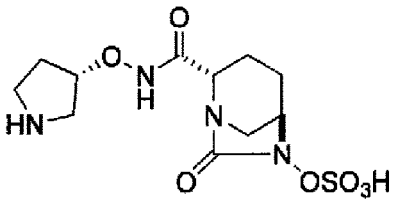
、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物２０４．７ｍｇを得た（３工程収率３３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.67-1.88 (m, 2H), 1.92-2.15 (m, 3H), 2.17-2.26 (m, 1H), 3.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.20 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.27-3.44 (m, 3H), 3.48 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.96 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.06-4.11 (m, 1H), 4.69-4.74 (m, 1H); MS m/z 349 $[M-H]^-$.

[0586] 実施例８１

（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（ＩＩ－０８１）

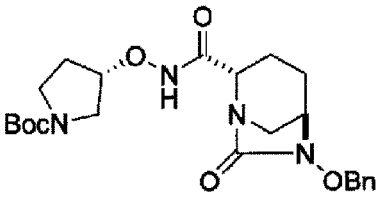
[0587] [化112]



[0588] 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

[0589] [化113]



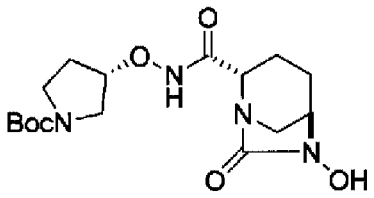
[0590] 実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、５５３ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）と、参考例２４記載の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－（アミノオキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（６０６ｍｇ）より、標題化合物９２０．４ｍｇを得た（定量的）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), 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 Hz, 1H), 4.60 (br d, J= 23.2 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.26-7.43 (m, 5H), 9.08 (br d, J = 23.2 Hz, 1H); MS m/z 461 $[M+H]^+$.

[0591] 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

[0592] [化114]



[0593] 実施例１７と同様の手法にて、上記工程１の化合物（８６９ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）より、標題化合物を得た（定量的）。

^{1}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 Hz, 1H), 3.13 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.25-3.50 (m, 2H), 3.61 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.70 (br s, 1H), 3.86 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.32-4.38 (m, 1H), 4.54-4.62 (m, 1H); MS m/z 371 $[M+H]^+$.

[0594] 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］オクタン－２－カルボキサミド

実施例５９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－Ｂｕ$_4$Ｎ］$^-$.

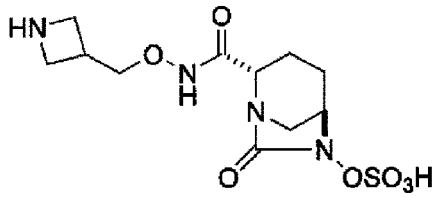
[0595] 上記テトラブチルアンモニウム塩全量をトリフルオロ酢酸により脱保護し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物１７０．７ｍｇを得た（３工程収率２６％）。

^{1}H 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 [M-H]$^-$.

[0596] 実施例８２

（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（ＩＩ－０８２）

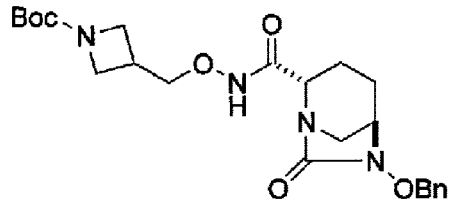
[0597] [化115]



[0598] 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

[0599] [化116]



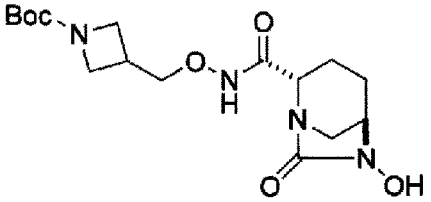
[0600] 実施例４５と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、５５３ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）と、参考例２５記載のｔｅｒｔ－ブチル３－（（アミノオキシ）メチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（５６４ｍｇ）より、標題化合物６９９．７ｍｇを得た（収率７６％）。

^{1}H 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 $[M+H]^+$.

[0601] 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

[0602] [化117]



[0603] 実施例１７と同様の手法にて、上記工程１の化合物（６４２ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）より、標題化合物を得た（定量的）。

^{1}H 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 $[M+H]^+$.

[0604] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（アゼチジン－３－イルメトキシ）－７－オキソ－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

実施例５９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ーブチル　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］メチル｝アゼチジン－１－カルボキシレートを得た（定量的）。

^{1}H 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 $[M-Bu_4N]^-$.

[0605] 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１６４．７ｍｇを得た（３工程収率３４％）。

^{1}H 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 $[M+H]^+$.

[0606] 実施例８３

（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

工程１

ｔｅｒｔーブチル　（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

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）と（Ｒ）－ｔｅｒｔーブチル　３－（（ア

ミノオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５２７ｍｇ、参考例７と参考例１３と同様の手法により調製）より、標題化合物３３３ｍｇを得た（収率４８％）。

^{1}H 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 $[M+H]^+$.

[0607] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　（３Ｒ）－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｝ピペリジン－１－カルボキシレート

実施例１７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）。

^{1}H 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 $[M+H]^+$.

[0608] 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

実施例５９と同様の手法にて、上記工程２の化合物量より、テトラブチルアンモニウム　ｔｅｒｔ－ブチル　（３Ｒ）－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］メチル｝ピペリジン－１－カルボキシレートを得た（定量的）。

^{1}H 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 $[M-Bu_4N]^-$.

[0609] 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１０６ｍｇを得た（３工程収率４１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), 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 $[M-H]^-$.

[0610] 実施例８４

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－（ピペリジン－４－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

工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　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

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、５５２ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル　４－（アミノオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．０８ｇ、参考例７と参考例１３と同様の手法により調製）より、標題化合物６８８．５ｍｇを得た（収率７２．５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.43 (s, 9H), 1.58-1.66 (m, 5H), 1.85-2.02 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.75-2.77 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.99-3.02 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.07-3.13 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.71-3.77 (m,

2H), 3.94-3.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98-4.08 (m,1H), 4.86-4.90 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.01-5.05 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.34-7.41 (m, 5H), 9.02 (br s, 1H);MS m/z 475 $[M+H]^+$.

[0611] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　４－［（｛［（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］ピペリジン－１－カルボキシレート

実施例１７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）。ＭＳ　ｍ／ｚ　３８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

[0612] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－（ピペリジン－４－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

実施例１７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　４－［（｛［（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］ピペリジン－１－カルボキシレートを得た（定量的）。ＭＳ　ｍ／ｚ　４６３［Ｍ－Ｂｕ$_4$Ｎ］$^-$.

[0613] 本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２１６．３ｍｇを得た（収率４０．９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.69-2.08 (m, 8H), 2.99-3.06 (m, 3H), 3.18-3.21 (d, J= 12.0 Hz, 1H), 3.26-3.31 (m, 2H), 3.96-3.97 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.08-4.12 (m, 2H); MS m/z 365 $[M+H]^+$.

[0614] 実施例８５

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－（ピペリジン－４－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

工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　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

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル　４－（（アミノオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７４９ｍｇ、参考例７と参考例１３と同様の手法により調製）より、標題化合物３６０．３ｍｇを得た（収率５２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.12-1.30 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.55-1.69 (m, 1H), 1.70-1.79 (m, 2H), 1.80-2.07 (m, 3H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.76 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.01 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.31 (br s, 1H), 3.68-3.83 (m, 2H), 3.94 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.02-4.20 (m, 2H), 4.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H), 9.04 (br s, 1H); MS m/z 489 $[M+H]^+$.

[0615] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛［（｛［（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｝ピペリジン－１－カルボキシレート

実施例１７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）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.11-1.23 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.74-1.97 (m, 5H), 2.02-2.11 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.66-2.88 (m, 2H), 3.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.09-3.16 (m, 1H), 3.67-3.76 (m, 3H), 3.82 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.07 (brd, J = 13.6 Hz, 2H); MS m/z 399 $[M+H]^+$.

[0616] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－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

実施例１７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ーブチル　４－｛［（｛［（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５０４ｍｇを得た（収率９５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 12H), 1.17-1.82 (m, 21H), 1.43 (s, 9H), 1.82-1.95 (m, 2H), 2.12-2.22 (m, 1H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.63-2.78 (m, 2H), 2.84 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.16-3.38 (m, 9H), 3.70-3.86 (m, 2H), 3.91 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.00-4.19 (m, 2H), 4.34 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H); MS m/z 477 $[M-Bu_4N]^-$.

[0617] 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１０３ｍｇを得た（３工程収率３７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.30-1.46 (m, 2H), 1.68-2.11 (m, 7H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.19 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.34 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.06-4.14 (m, 1H); MS m/z 377 $[M-H]^-$.

[0618] 実施例８６

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）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

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－Ｎ－［２－（１Ｈ－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

実施例４５と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、

５５２ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）とＯ－（２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エチル）ヒドロキシルアミン（３８６ｍｇ、参考例７と参考例１３と同様の手法により調製）より、標題化合物７７０ｍｇを得た（定量的）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.70-1.71 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 2H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.90-2.93 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.80-3.85 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.22-4.35 (m,2H), 4.85-4.96 (dd, J = 11.2 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.22-7.41 (m, 6H), 8.05 (s,1H); MS m/z 386 [M+H]$^+$.

[0619] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－Ｎ－［２－（１Ｈ－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

実施例１７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）。ＭＳ　ｍ／ｚ　２９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

[0620] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）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

実施例１８と同様の手法にて上記工程２の化合物全量よりピリジニウム（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）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に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６３．６ｍｇを得た（収率８．００％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.66-1.85 (m, 2H), 1.97-2.09 (m, 2H), 2.94-2.97 (d, J= 12.0 Hz, 1H), 3.14-3.17 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.87-3.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 4.13-4.15 (m, 2H),4.23-4.26 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.86 (s, 1H); MS m/z 376 [M-Na+2H]$^+$.

[0621] 実施例８７

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（１Ｈ－ピロール－１－イル）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

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－７－オキソ－Ｎ－［２－（１Ｈ－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

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、６９０ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ）とＯ－（２－（１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）ヒドロキシルアミン（４５０．５ｍｇ、参考例７と参考例１５と同様の手法により調製）より、標題化合物５０６ｍｇを得た（収率５２．６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.60-1.65 (m, 1H), 1.87-2.03 (m, 2H), 2.26-2.31 (m, 1H), 2.66-2.69 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.93-2.96 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.29 (br s, 1H), 3.88-3.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.09-4.23 (m, 4H), 4.87-4.90 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.02-5.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 7.33-7.43 (m, 5H); MS m/z 385 $[M+H]^+$.

[0622] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－７－オキソ－Ｎ－［２－（１Ｈ－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

実施例１７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）。ＭＳ　ｍ／ｚ　２９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

[0623] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（１Ｈ－ピロール－１－イル）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

実施例２２と同様の手法にて上記工程２の化合物全量よりピリジニウム（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（１Ｈ－ピロール－１－イル）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－カルボキサミドを得、飽和重曹水にて中和した後に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１５３ｍｇを得た（収率２９．４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.64-1.83 (m, 2H), 1.91-2.08 (m, 2H), 2.91-2.94 (d, J= 12.0 Hz, 1H), 3.13-3.16 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.87-3.89 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.05-4.09 (m, 5H), 6.17 (s, 2H), 6.74 (s, 2H); MS m/z 375 $[M-Na+2H]^+$.

[0624] 実施例８８

ジナトリウム　１－｛２－［（｛［（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－６－（スルホネートオキシ）－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｝－１Ｈ－イミダゾール－２－スルホネート

実施例８６、工程３の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フラクションより標題化合物７１．６ｍｇを得た（収率７．１６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.66-1.73 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.92-2.08 (m, 2H), 2.96-2.99 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.17-3.20 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.92-3.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.07-4.08 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.22-4.24 (m, 2H), 4.41-4.44 (m, 2H),7.53 (s,1H),7.61 (s, 1H); MS m/z 456 $[M-2Na+3H]^+$.

[0625] 実施例８９

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエトキシ］－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

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－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

実施例４５と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、４２８ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）と２－（アミノオキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセタミド（２４４ｍｇ、Ｈｕｈｕ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）より、標題化合物２６９．２ｍｇを得た（収率４６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.50-1.70 (m, 1H), 1.87-2.10 (m, 2H), 2.24-2.37 (m, 1H), 2.78 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.03 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.26-3.32 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 1H), 4.50-4.67 (m, 2H), 4.90 (d, J =11.4 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 5H), 10.04 (br s, 1H); MS m/z 377 $[M+H]^+$.

[0626] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエトキシ］－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

実施例１７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）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.73-1.84 (m, 1H), 1.85-1.99 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.02-3.15 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.85 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.57-4.68 (m, 2H); MS m/z 287 $[M+H]^+$.

[0627] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエトキシ］－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

実施例１８と同様の手法にて、上記工程２の化合物全量よりピリジニウム（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエトキシ］

－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に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１８０．０ｍｇを得た（２工程収率６５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, D_2O), δ: 1.72-1.85 (m, 2H), 1.89-2.20 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.11 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.28 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.76-3.81 (m, 1H), 4.08-4.12 (m, 1H), 4.49 (s, 2H); MS m/z 367 $[M-Na+2H]^+$.

[0628] 実施例９０

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）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

工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　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

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、５５２ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－（アミノオキシ）アセチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６８６．２ｍｇ、参考例１４と参考例１５と同様の手法により調製）より、標題化合物４９９．８ｍｇを得た（収率４８．３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.43 (s, 9H),1.67 (m, 1H), 1.90-2.04 (m, 2H), 2.26-2.31 (m, 1H), 2.75-2.78 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.01-3.04 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.33 (m, 3H), 3.45 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 3.92-3.94 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.53-4.56 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.60-4.63 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.88-4.92 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.02-5.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.26-7.43 (m, 5H); MS m/z 518 $[M+H]^+$.

[0629] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛［（｛［（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］アセチル｝ピペラジン－１－カルボキシレート

実施例１７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）。ＭＳ　ｍ／ｚ　４２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

[0630] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－オキソ－２－（ピペラジン－１－イル）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

実施例１７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　４－｛［（｛［（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］アセチル｝ピペラジン－１－カルボキシレートを得た（定量的）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.00 (m, 12H), 1.40 (m, 8H), 1.43 (s, 9H), 1.62 (m, 8H), 1.84-1.94 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.16-2.20 (m, 1H), 2.29-2.34 (m, 1H), 2.81-2.84 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.35-3.37 (m, 3H), 3.45 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.89-3.92 (d, J = 12.4 Hz, 1H),4.09-4.14 (m, 8H), 4.31 (br s, 1H), 4.51-4.59 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.61-4.65 (d, J = 14.4 Hz, 1H); MS m/z 508 $[M-Bu_4N+H]^{+}$.

[0631] 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１４９．８ｍｇを得た（収率３８．１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ:1.17-1.89 (m, 2H), 1.96-2.12 (m, 2H), 3.05-3.08 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.19-3.26 (dt, J = 5.2, 16.8 Hz, 4H), 3.22 (m, 1H), 3.68-3.75 (dt, J = 5.2, 16.8 Hz, 4H), 3.94-3.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.11-4.12 (br s, 1H), 4.61-4.68 (m, 2H); MS m/z 408 $[M+H]^{+}$.

[0632] 実施例９１

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）－２－オキソエトキシ］－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

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－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

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、６９０ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ）と２－（アミノオキシ）－１－モルホリノエタノン（６４１ｍｇ、参考例１４と参考例１５と同様の手法により調製）より、標題化合物９４１．９ｍｇを得た（収率９０．０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ:1.61-1.66 (m, 1H), 1.91-2.04 (m, 2H), 2.21-2.31 (m, 1H), 2.77-2.79 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.96-2.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.01-3.04 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.29-3.38 (m, 4H), 3.57-3.70 (m 4H), 3.92-3.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.52-4.66 (dd, J = 11.6,14.4 Hz, 2H), 4.87-4.91 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.02-5.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H),7.36-7.47 (m, 5H); MS m/z 419 $[M+H]^+$.

[0633] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－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

実施例１７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）。ＭＳ　ｍ／ｚ　３２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

[0634] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）－２－オキソエトキシ］－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

実施例２２と同様の手法にて上記工程２の化合物全量よりピリジニウム

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）－２－オキソエトキシ］－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に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１５２ｍｇを得た（収率１５．７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ:1.67-1.85 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 2H), 3.00-3.03 (d, J= 12.0 Hz, 1H), 3.15-3.18 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.37-3.47 (m, 4H), 3.60-3.62 (m, 4H), 3.90-3.92 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.6 (br s, 1H), 4.62-4.68 (m, 2H); MS m/z409 $[M-Na+2H]^+$.

[0635] 実施例９２

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（１，４－ジアゼパン－１－イル）－２－オキソエトキシ］－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

工程１

ｔｅｒｔ－ブチル　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］オクト－２－イル］カルボニル｝アミノ）オキシ］アセチル｝－１，４－ジアゼピン－１－カルボキシレート

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、６９０ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ）と、参考例１５記載のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（アミノオキシ）アセチル）－１，４－ジアゼピン－１－カルボキシレート（１．２９８ｇ）より、標題化合物５１７．６ｍｇを得た（収率３８．９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ:1.44 (s, 9H), 1.58 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.30-3.80 (m, 9H), 3.90 (br s, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 7.24-7.37 (m, 5H);MS m/z 532 $[M+H]^+$.

[0636] 工程２

ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛［（｛［（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］アセチル｝－１，４－ジアゼピン－１－カルボキシレート

実施例１７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）。ＭＳ　ｍ／ｚ　４４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

[0637] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（１，４－ジアゼパン－１－イル）－２－オキソエトキシ］－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

実施例１７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　４－｛［（｛［（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］アセチル｝－１，４－ジアゼピン－１－カルボキシレートを得た（定量的）。ＭＳ　ｍ／ｚ　５２０［Ｍ－$Ｂｕ_{4}Ｎ$］$^{-}$.

[0638] 上記テトラブチルアンモニウム塩（７４２．４ｍｇ、０．９７３ｍｍｏｌ）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１５３．１ｍｇを得た（収率３７．３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ:1.71-1.89 (m, 2H), 1.97-2.16 (m, 4H), 3.06-3.10 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.19-3.22 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.25-3.29 (m, 3H), 3.36-3.39 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.73-3.75 (m, 2H), 3.94-3.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.62-4.69 (m, 2H); MS m/z 422 [M+H]$^{+}$.

[0639] 実施例９３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（２－オキソピロリジン－１－イル）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

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－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

実施例２７と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、５５０ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）と１－（２－（アミノオキシ）エチル）ピロリジン－２－オン（５１８．４ｍｇ）より、標題化合物６９９．５ｍｇを得た（収率８６．９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.60-1.66 (m, 1H), 1.92-2.11 (m, 4H), 2.26-2.31 (m, 1H), 2.40-2.44 (m, 2H), 2.78-2.81 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.06-3.09 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.27 (br s, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.94-4.14 (m, 3H), 4.87-4.90 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.02-5.04 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H), 10.10 (br s, 1H); MS m/z 403 $[M+H]^+$.

[0640] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－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

実施例１７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）。ＭＳ　ｍ／ｚ　３１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

[0641] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（２－オキソピロリジン－１－イル）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

実施例２２と同様の手法にて上記工程２の化合物全量よりピリジニウム（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（２－オキソピロリジン－１－イル）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－カルボキサミドを得、飽和重曹水にて中和した後に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４６０．６ｍｇを得た（収率６４．２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.67-1.73 (m, 1H), 1.79-1.87 (m, 1H), 1.90-2.06 (m, 4H), 2.30-2.34 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.01-3.08 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.19-3.22 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.38-3.50 (m, 4H), 3.93-3.99 (m, 3H), 4.09 (br s, 1H); MS m/z 393 $[M-Na+2H]^+$.

[0642] 実施例９４

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（２－オキソイミダゾリジン－１－イル）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

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－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

実施例４５と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）と１－（２－（アミノオキシ）エチル）イミダゾリジン－２－オン（５１２ｍｇ、参考例７と参考例１５と同様の手法により調製）より、標題化合物３４７ｍｇを得た（収率６１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.50-1.68 (m, 1H), 1.91-2.06 (m, 2H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.06 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.21-3.39 (m, 2H), 3.40-3.68 (m, 5H), 3.92-4.06 (m, 3H), 4.32 (br s, 1H), 4.89 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 5H), 10.10 (br s, 1H); MS m/z 404 $[M+H]^+$.

[0643] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－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

実施例１７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）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.74-1.84 (m, 1H), 1.87-2.13 (m, 2H), 2.16-2.27 (m, 1H), 3.04 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.11-3.18 (m, 1H), 3.27-3.49 (m, 4H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.85 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.92-4.05 (m, 2H); MS m/z 314 $[M+H]^+$.

[0644] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（２－オキソイミダゾリジン－１－イル）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

上記工程２の化合物全量の塩化メチレン（８．６ｍＬ）溶液に、２，６－ルチジン（３００μｌ）、三酸化イオウ－ピリジン錯体（４１０ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に塩化メチレンを加え濾過後、減圧濃縮し、得られたピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［２－（２－オキソイミダゾリジン－１－イル）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４８６．７ｍｇに重曹水を加えて凍結乾燥することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を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３６．８ｍｇを得た（２工程収率１０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.59-2.08 (m, 4H), 3.02 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.18 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.27-3.49 (m, 4H), 3.59-3.67 (m, 2H), 3.90-3.98 (m, 3H), 4.05-4.10 (m, 1H); MS m/z 394 $[M-Na+2H]^+$.

[0645] 実施例９５

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（２－ヒドロキシエトキシ）－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

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－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

実施例４５と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、５５３ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）とＯ－（２－（（トリイソプロピルシリル）オキシ）エチル）ヒドロキシルアミン（６３０ｍｇ、参考例１２の化合物より参考例１５と同様の手法により調製）より、標題化合物６９５．０ｍｇを得た（収率７１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.00-1.20 (m, 21H), 1.57-1.70 (m, 1H), 1.88-2.10 (m, 2H), 2.28-2.37 (m, 1H), 2.78 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.98 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.31 (br s, 1H), 3.87-4.08 (m, 5H), 4.90 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 5H), 9.38 (br s, 1H); MS m/z 492 $[M+H]^+$.

[0646] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－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

実施例１７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５３０．７ｍｇを得た（収率９４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.00-1.20 (m, 21H), 1.74-1.85 (m, 1H), 1.86-1.99 (m, 1H), 2.01-2.13 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 1H), 3.06 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.12 (brd, J = 11.6 Hz, 1H), 3.69 (br s, 1H), 3.82 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90-4.01 (m, 4H); MS m/z 402 $[M+H]^+$.

[0647] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（２－ヒドロキシエトキシ）－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

実施例５９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　（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－Ｎ

ー（２ートリイソプロピルシリルオキシエトキシ）ー１，６ージアザビシクロ［３．２．１］オクタンー２ーカルボキサミドを得た（定量的）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 0.87-1.19 (m, 33H), 1.36-1.98 (m, 18H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.31-2.42 (m, 1H) 2.85 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.21-3.38 (m, 9H), 3.83-4.17 (m, 5H), 4.35 (br s, 1H), 9.37 (br s, 1H); MS m/z 480 $[M-Bu_4N]^-$.

[0648] 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１４０．２ｍｇを得た（３工程収率２９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.65-1.88 (m, 2H), 1.91-2.08 (m, 2H), 3.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.18 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.85-3.96 (m, 3H), 4.05-4.09 (m, 1H); MS m/z 324 $[M-Na]^-$.

[0649] 実施例９６

ナトリウム （２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（２－メトキシエトキシ）－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

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－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

実施例４５と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、４１４ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）とＯ－（２－メトキシエチル）ヒドロキシルアミン（１９０ｍｇ、Ｈｕｈｕ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）より、標題化合物３８６．７ｍｇを得た（収率７４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.57-1.72 (m, 1H), 1.88-2.10 (m, 2H), 2.29-2.37 (m, 1H), 2.78 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.99 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.30 (br s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.63 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.95 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01-4.15 (m, 2H), 4.90 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.

05 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 5H),
9.32 (br s, 1H); MS m/z 350 $[M+H]^+$.

[0650] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－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

実施例１７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２７２．４ｍｇを得た（収率９５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.74-1.85 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 3.08 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.12 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.61-3.65 (m, 2H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.82 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.99-4.03 (m, 2H); MS m/z 260 $[M+H]^+$.

[0651] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（２－メトキシエトキシ）－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

実施例１８と同様の手法にて、上記工程２の化合物全量よりピリジニウム（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（２－メトキシエトキシ）－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に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２４７．４ｍｇを得た（２工程収率６２％）。

^{1}H NMR (500 MHz, D_2O), δ: 1.69-1.78 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.93-2.01 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 3.06 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.20 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.57-3.62 (m, 2H), 3.94 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.94-3.99 (m, 2H),
4.08-4.13 (m, 1H); MS m/z 340 $[M-Na+2H]^+$.

[0652] 実施例９７

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（メチルスルホニル）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

工程１

（２Ｓ，５Ｒ）－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

実施例４５と同様の手法にて、実施例９または１６のカルボン酸（６ｂ、４１４ｍｇ、１．５０　ｍｍｏｌ）とＯ－（２－（メチルスルホニル）エチル）ヒドロキシルアミン（２７９ｍｇ、Ｈｕｈｕ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）より、標題化合物を２９３ｍｇで得た（収率４９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.44-1.70 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.24-2.36 (m, 1H), 2.74 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.04 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.31-3.39 (m, 3H), 3.96 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.38 (br t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.36-7.45 (m, 5H), 9.31 (br s, 1H); MS m/z 398 $[M+H]^+$.

[0653] 工程２

（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－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

実施例１７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）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ: 1.77-1.86 (m, 1H), 1.87-1.99 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 1H), 3.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.07-3.18 (m, 4H), 3.46 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.86 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 5.6 Hz, 2H); MS m/z 308 $[M+H]^+$.

[0654] 工程３

ナトリウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（メチルスルホニル）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

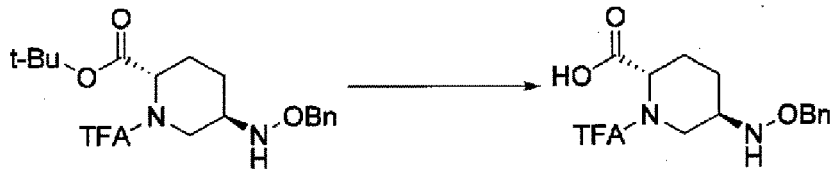
上記工程２の化合物全量の塩化メチレン（７．４ｍＬ）溶液に、２，６－ルチジン（２５７μｌ）、三酸化イオウ－ピリジン錯体（３５２　ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。得られたピリジニウム　（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドに飽和重曹水を加えることで中和し、有機溶媒を減圧留去した後凍結乾燥し粗生成物を得た。得られた粗生成物をオクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物５１．１ｍｇを得た（２工程収率１７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.65-1.86 (m, 2H), 1.90-2.06 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.15 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.49 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86-3.93 (m, 1H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.22 (br t, J = 5.6 Hz, 1H); MS m/z 388 $[M-Na+2H]^+$.

[0655] 実施例９８

（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－カルボン酸　（ＩＶ－ａ２）

[0656] [化118]



[0657]　（２Ｓ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　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（１．５０ｇ、３．７３ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（５．０ｍＬ）溶液を氷冷し、トリフルオロ酢酸（５．０ｍＬ）を加え、同温度で３０分間、更に室温で２時間反応させた。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水及び６．５％

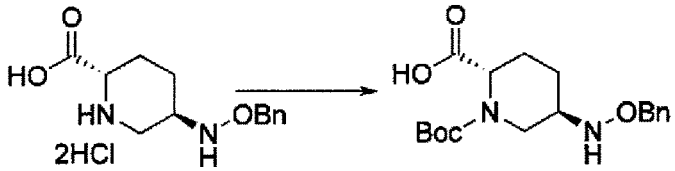
重曹水を加えｐＨをおよそ８に調整した後、水層を酢酸エチルで洗浄した。この水層に５％硫酸水素カリウム水溶液を加えｐＨをおよそ５．６に調整した後、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水、溶媒を減圧留去し、標題化合物を０．９１３ｇ得た（収率７１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ:二種のロータマーの混合物(約6対4)として観測された。1.68-1.76 (m, 2H), 2.05-2.08 (m, 2H), 3.14 (d, J = 14.4 Hz, 0.4H), 3.27 (m, 1H), 3.48 (m, 0.6H), 4.15 (m, 1H), 4.58-4.75 (m, 3H), 5.20 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 5H); MS m/z 347 $[M+H]^+$.

[0658] 実施例９９

（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　（ＩＶ－ａ３）

[0659] [化119]



[0660] 実施例１１記載の（２Ｓ，５Ｒ）－５－（ベンジルオキシアミノ）ピペリジン－２－カルボン酸，２塩酸塩（２．００ｇ、６．１９ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）、水（１５ｍＬ）に加え、５Ｍ　水酸化ナトリウム水溶液（３．７ｍＬ）を加えて氷冷攪拌した。混合物にさらに炭酸カリウム（８５４ｍｇ）、ジｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルジカーボネート（１．６９ｇ）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、クエン酸・一水和物にてｐＨ３．３に調整、酢酸エチル（２０ｍＬ）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、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し（酢酸エチル）、標題化合物を１．８７９ｇ得た（収率８７％）。

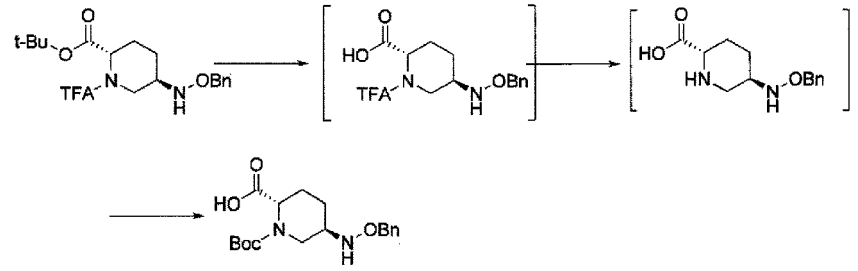
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ:1.46 (s、9H), 1.50-1.72 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 2H), 3. 12-3.19 (m, 2H), 4.13-4.20 (m,1H), 4.76 (d, J = 11.5 Hz,

1H), 4.70 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.85-4.92 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 5H); MS m/z 351 $[M+H]^+$.

[0661] 実施例１００

（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　（ＩＶ－ａ３）の連続合成

[0662] [化120]



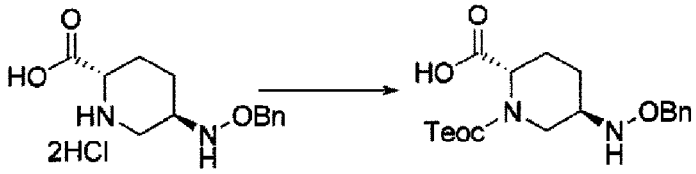
[0663] 実施例３記載の（２Ｓ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　５－（ベンジルオキシアミノ）－１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－２－カルボキシレート（６６．８ｇ、１６６．０ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（１３５ｍＬ）溶液を氷冷し、トリフルオロ酢酸（１３５ｍＬ）を加え、同温度で３０分間、更に室温で２時間反応させ、反応混合物を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル（５００ｍＬ）に溶解し、２５％クエン酸一ナトリウム（２００ｍＬ）、飽和食塩水（２００ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣を１，４－ジオキサン（１３３ｍＬ）に溶解、氷冷下に５Ｍ　水酸化ナトリウム（１３３ｍＬ）を加え、１時間攪拌し、混合物を減圧濃縮した。水層をエーテル（２００ｍＬ）で洗浄後、５Ｍ　塩酸（５５ｍＬ）を加えてｐＨ１０に調整、炭酸カリウム（２３ｇ）、ジｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（４４ｇ）を加え、終夜攪拌した。混合物の有機溶媒を減圧濃縮し、濃縮混合物をエーテル（２００ｍＬ）で洗浄し、水層をクエン酸でｐＨ３．９に調整、酢酸エチル（５００ｍＬ、２５０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２５０ｍＬ）で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧濃縮し標題化合物を４８．０２ｇ得た（収率８３％）。

このものの機器データは、実施例９９のものと一致した。

[0664] 実施例１０１

（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（ベンジルオキシ）アミノ）－１－（２－トリメチルシリルエトキシカルボニル）ピペリジン－２－カルボン酸　（ＩＶ－ａ４）

[0665] [化121]



[0666] 実施例１１記載の（２Ｓ，５Ｒ）－５－（ベンジルオキシアミノ）ピペリジン－２－カルボン酸，２塩酸塩（３．２３ｇ、１０ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）、水（１５ｍＬ）、５Ｍ　水酸化ナトリウム（６ｍＬ）を加えて氷冷攪拌した。混合物にさらに炭酸カリウム（１．３８ｇ）、Ｎ－（トリメチルシリルエチルオキシカルボニルオキシ）スクシミド（２．８５ｇ）を加え、室温に昇温し終夜攪拌した。混合物をクエン酸・一水和物にてｐＨ４に調整、酢酸エチル（５０ｍＬ）で２回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し（酢酸エチル／ヘキサン＝１：１→１：０）、標題化合物を３．４１ｇ得た（収率８６％）。

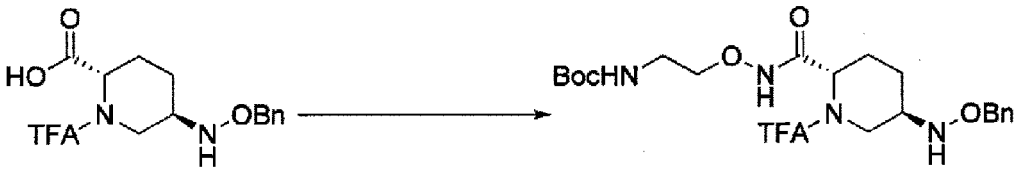
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ:0.01 (s, 9H), 0.97 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 1.59-1.68 (m, 2H), 1.97-2.02 (m, 2H), 3.00-3.25 (m, 2H), 4.08-4.19 (m, 3H), 4.65 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.72-4.89 (m, 1H), 7.23-7.32 (m, 5H); MS m/z 395 $[M+H]^+$.

[0667] 実施例１０２

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（２－ｔｅｒｔ－ブト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－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－２－カルボキサミド　（ＩＶ－ｂ２－Ｂｏｃ－０５９）

[0668]

[化122]



[0669] 実施例９８記載の（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－カルボン酸（０．８７９ｇ、２．５４ｍｍｏｌ）及び参考例９のｔｅｒｔ－ブチル　２－（アミノオキシ）エチルカーバメート（０．５５９ｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１１ｍＬ）に溶解し、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物（０．４８９ｇ）を加えて氷冷した。これに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（０．６１３ｇ）を加え、室温に昇温し３時間反応させた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を１０％クエン酸水溶液、水、６．５％重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、溶媒を減圧留去した。得られた油状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＝１／２）で精製し、標題化合物を１．０７ｇ得た（収率８４％）。

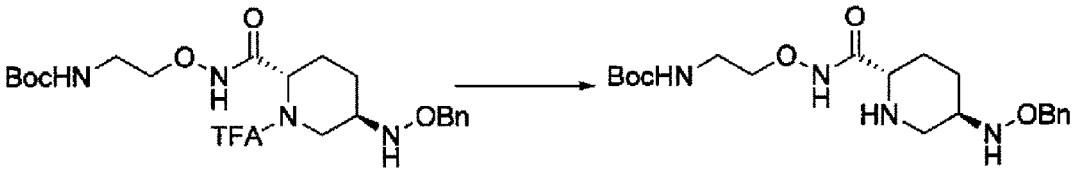
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ:二種のロータマーの混合物(約7対3)とし観測された。1.26 (m, 0.3H), 1.44 (s, 9H), 1.70 (m, 0.7H), 1.81-2.12 (m, 3H), 3.10 (br. d, J = 14.4 Hz, 0.3H), 3.30 (m, 3H), 3.54 (br. d, J = 12.4 Hz, 0.7H), 3.87 (m, 2H), 4.15 (d, J=13.2 Hz, 0.7H), 4.58-4.79 (m, 2.6H), 4.90 (m, 0.7H), 4.97 (m, 0.3H), 5.11 (m, 0.7H), 5.33 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 9.75 (br. s, 0.7H), 10.48 (br. s, 0.3H); MS m/z 505 $[M+H]^+$.

[0670] 実施例１０３

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（２－ｔｅｒｔ－ブト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　（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）

[0671]

[化123]



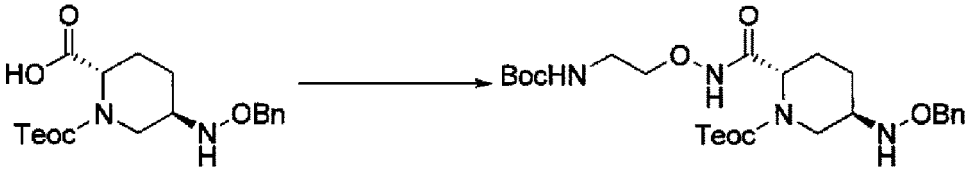
[0672] （２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノエトキシ）－５－（ベンジルオキシアミノ）－１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－２－カルボキサミド（１．０７ｇ、２．０６ｍｍｏｌ）を１、４－ジオキサン（４．２ｍＬ）に溶解し、水（１．１ｍＬ）を加えて氷冷した。これに１Ｍ　水酸化ナトリウム水溶液（６．３ｍＬ）を加え、同温度で２．５時間反応させた。反応混合物に酢酸を加えてｐＨをおよそ７に調整し、有機溶媒を減圧留去した。得られた水溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧留去した。得られた油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール＝９／１）で精製し、標題化合物を０．８０ｇ得た（収率９３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ:1.36-1.44 (m, 10H), 1.74 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 5.49 (br. m, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H); MS m/z 409 $[M+H]^+$.

[0673] 実施例１０４

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（２－ｔｅｒｔ－ブト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－［２－（トリメチルシリル）エチルオキシカルボニル］ピペリジン－２－カルボキサミド　（ＩＶ－ｂ４－０５９）

[0674] [化124]



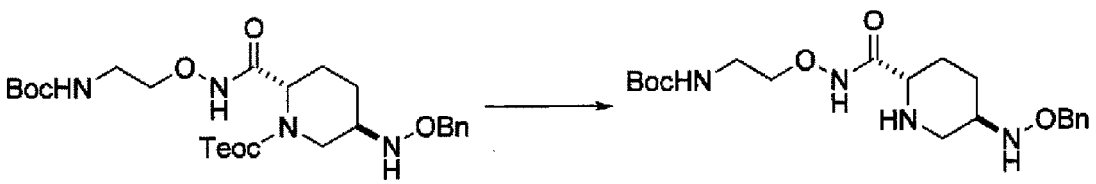
[0675] 実施例１０１記載の（２Ｓ，５Ｒ）－５－（ベンジルオキシアミノ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）カルボニル）ピペリジン－２－カルボン酸（６０１ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）及び参考例９のｔｅｒｔ－ブチル　２－（アミノオキシ）エチルカーバメート（３０３ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）をＮ、Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．８ｍＬ）に溶解し、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物（２６４ｍｇ）を加えて氷冷した。これにＮ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（３３０ｍｇ）を加え、室温に昇温し５時間反応させた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を１０％クエン酸水溶液、水、６．５％重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を減圧留去した。得られた油状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＝１／２）で精製し、標題化合物を４５０ｍｇ得た（収率５４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ:0.01 (s, 9H), 0.98 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.58 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 3H), 3.04 (m, 1H), 3.18 (br. s, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.16-4.35 (m, 3H), 4.63-4.75 (m, 3H), 5.32-5.70 (br. m, 2H), 4.26-4.33 (m, 5H), 9.44 (br. s, 1H); MS m/z 553 $[M+H]^+$.

[0676] 実施例１０５

ｔｅｒｔ－ブチル　２－（（２Ｓ，５Ｒ）－５－（ベンジルオキシアミノ）ピペリジン－２－カルボキサミドオキシ）エチルカーバメート　（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）：（ＩＶ－ｂ４－Ｂｏｃ－０５９）からの合成

[0677] [化125]



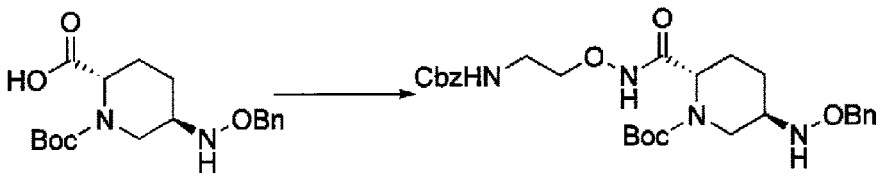
[0678] （２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノエトキシ）－５－（ベンジルオキシアミノ）－１－［２－（トリメチルシリル）エ

チルオキシカルボニル］ピペリジン－２－カルボキサミド（４１７ｍｇ、０．７５４ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（５．５ｍＬ）に溶解し，これに１．０Ｍ　弗化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム　テトラヒドロフラン溶液（１．９ｍＬ）を加え、５０℃で２４時間反応させた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、６．５％重曹水、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧留去した。得られた油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル→酢酸エチル／メタノール＝９／１）で精製し、標題化合物を２５０ｍｇ得た（収率８１％）。このものの機器データは、実施例１０３のものと一致した。

[0679] 実施例１０６

（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　（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）

[0680] [化126]



[0681] 実施例９９または１００記載の（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（１．８７９ｇ、５．３６２ｍｍｏｌ）、参考例１１のベンジル　２－（アミノオキシ）エチルカーバメート（１．４１ｇ、６．７０７ｍｍｏｌ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物（２２０ｍｇ）を塩化メチレン（２０ｍＬ）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（１．２９ｇ）を加え、室温に昇温し終夜攪拌した。混合物を塩化メチレン（２０ｍＬ）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２．９１ｇ得た（定量

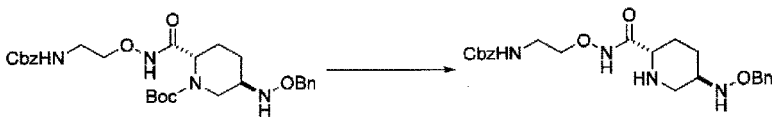
的）。

^{1}H 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 $[M+H]^+$.

[0682] 実施例１０７

（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　（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）

[0683] [化127]



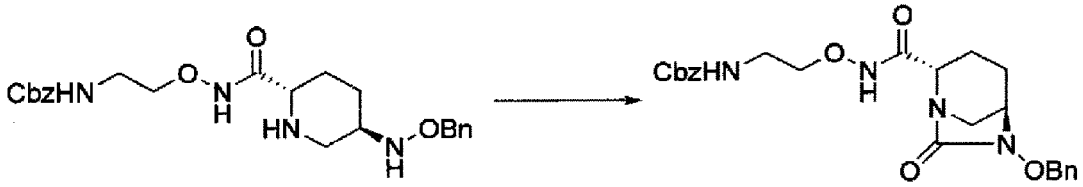
[0684] （２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（２－ベンジルオキシカルボニルアミノエトキシ）－５－（ベンジルオキシアミノ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－２－カルボキサミド（２．９１ｇ、５．３６２ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）に溶解し、氷冷下に４Ｍ塩酸－ジオキサン溶液（１０ｍＬ）を加えた。２時間撹拌後、混合物を減圧濃縮し、水（３０ｍＬ）に溶解、エーテルで洗浄した。水層を氷冷し、５Ｍ　水酸化ナトリウムと酢酸によりｐＨをおよそ７とし、酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し（クロロホルム→クロロホルム／メタノール＝３：１）、標題化合物２．２７ｇを得た（収率９５％）。

^{1}H 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 $[M+H]^+$.

[0685] 実施例１０８

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　（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）

[0686] [化128]



[0687] （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（６４２ｍｇ、１．４５１ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（６６ｍＬ）溶液を氷冷し，トリエチルアミン（７０９μＬ）及びクロロトリメチルシラン（２０３μＬ）を加え１時間攪拌した。この反応液にクロロぎ酸トリクロロメチル（１０５μＬ）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（１８ｍｇ）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脱水し、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４０７ｍｇ得た（収率６０％）。

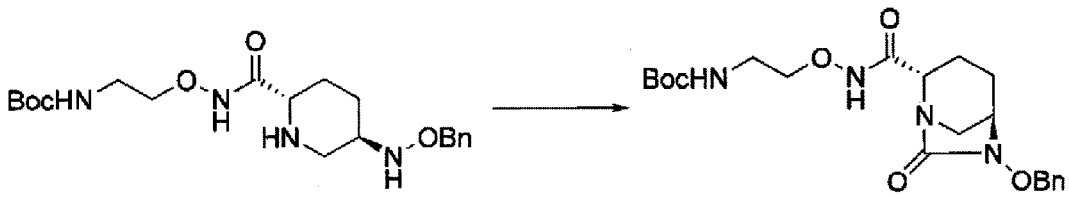
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ:1.59-1.65 (m, 1H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.26-2.31 (m, 1H), 2.71-2.74 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.99-3.02 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.31-3.39 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 1H), 3.88-3.97 (m, 3H), 4.88-4.91 (d, J =11.6 Hz, 1H), 5.03-5.06 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H),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

[0688] 実施例１０９

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノエトキシ

）－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　（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）

[0689] [化129]



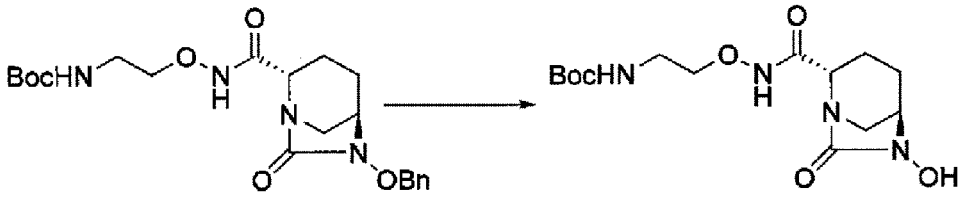
[0690] 実施例１０３または１０５記載の（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノエトキシ）－５－（ベンジルオキシアミノ）ピペリジン－２－カルボキサミド（３６８ｍｇ、０．９０１ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（４０．９ｍＬ）溶液を氷冷し，トリエチルアミン（４４０μＬ）及びクロロトリメチルシラン（１２６μＬ）を加え１時間攪拌した。この反応液にクロロぎ酸トリクロロメチル（６６．０μＬ）を加え、同温度で３０分間攪拌した。次にこの反応溶液に４－（ジメチルアミノ）ピリジン（１０．２ｍｇ）を加え、室温に昇温し、４時間反応させた。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、水、５％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脱水し、溶媒を減圧留去した。得られた油状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＝２／３）で精製し、標題化合物２０２ｍｇを無色固形物として得た（収率５２％）。このものの機器データは、実施例５９のものと一致した。

[0691] 実施例１１０

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　（ＩＩｂ－Ｂｏｃ－０５９）

[0692]

[化130]

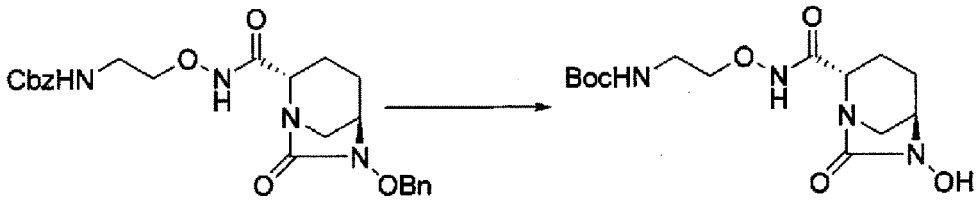


[0693] ｔｅｒｔ－ブチル　{２－［（{［（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクト－２－イル］カルボニル}アミノ）オキシ］エチル}カーバメート（４３．４ｇ、１００ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（４７５ｍＬ）に溶解する、溶解確認後に水（２５ｍＬ）を投入しアルゴン雰囲気下にした。１０％Ｐｄ／Ｃ（８．６８ｇ、５０％ｗｅｔ）を添加し、水素雰囲気下で３時間激しく攪拌した。ＴＬＣにて終点を確認し、触媒をセライト濾過した。濾液の溶媒を減圧濃縮し、濃縮残渣を酢酸エチル（１００ｍＬ）で２回、塩化メチレン（１００ｍＬ）で１回置換濃縮し標題化合物３４．５ｇを得た（定量的）。このものの機器データは、実施例５９のものと一致した。

[0694] 実施例１１１

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　（ＩＩｂ－Ｂｏｃ－０５９）：（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）からの合成

[0695] [化131]



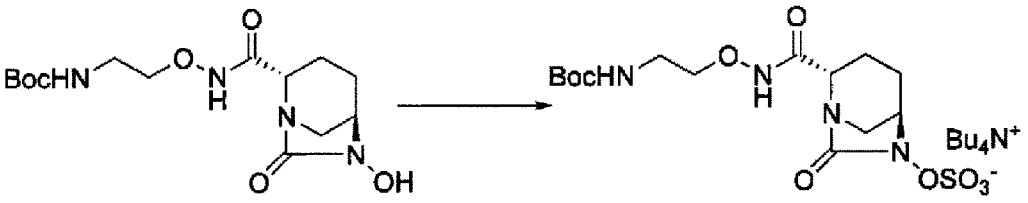
[0696] 実施例１０８記載のベンジル　{２－［（{［（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクト－２－イル］カルボニル}アミノ）オキシ］エチル}カーバメート（４６８ｍ

ｇ、１．００ｍｍｏｌ）とジｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルジカーボネート（２４０ｍｇ）をテトラヒドロフラン（６．６ｍＬ）に溶解し、１０％Ｐｄ／Ｃ（９３ｍｇ、５０％ｗｅｔ）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。濾液の溶媒を減圧濃縮し、標題化合物４０３．７ｍｇを得た（定量的）。このものの機器データは、実施例５９のものと一致した。

[0697] 実施例１１２

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　（ＩＩＩ－Ｂｏｃ－０５９）

[0698] [化132]

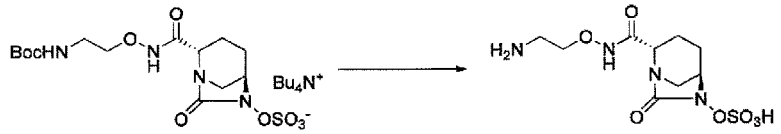


[0699] ｔｅｒｔ－ブチル　{２－[（{[（２Ｓ，５Ｒ）－６－ヒドロキシ－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクト－２－イル］カルボニル}アミノ）オキシ］エチル}カーバメート（３４．５ｇ、１００ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（５００ｍＬ）溶液に、２，６－ルチジン（３２．８ｇ）、三酸化硫黄－ピリジン錯体（５１．９ｇ）を順に投入し、２４時間攪拌した。ＨＰＬＣで反応終了を確認し、反応液を濾過、濾液を８％重曹水（１Ｌ）に投入し、塩化メチレン（５００ｍＬ）で洗浄した。水層に酢酸エチル（１Ｌ）を投入し硫酸水素テトラブチルアンモニウム（３７．３４ｇ）を発泡に注意しつつゆっくり加え、３０分攪拌した。混合物を分液し、水層を酢酸エチル（５００ｍｌ）で２回抽出、合併有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧濃縮し標題化合物５３．９ｇを得た（収率８１．１％）。このものの機器データは、実施例５９のものと一致した。

[0700] 実施例１１３

（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　（ＩＩＩ－０５９）

[0701] [化133]



[0702] 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（６８．９ｇ、１０４ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（１７０ｍＬ）溶液を－２０℃に冷却し、トリフルオロ酢酸（１７０ｍＬ）を－１５℃以下で２０分かけて加えた後、０℃にて３５分間撹拌した。反応液にジエチルエーテル（５１０ｍＬ）を加え０℃にて４０分間撹拌した。沈殿固形物を桐山ロートにて濾過し、ジエチルエーテル（４５０ｍＬ）にて洗浄後、真空乾燥し粗精製物（３９．５ｇ）を得た。これを０．５Ｍ　酢酸ナトリウム／酢酸緩衝液（４００ｍＬ、ｐＨ５．６）に加え、さらに５Ｍ　水酸化ナトリウム水溶液を用いてｐＨ５．６に調整後、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（水）、標題化合物２４．８ｇを得た（収率７４％）。このものの機器データは、実施例５９のものと一致した。

[0703] 実施例１１４

（２Ｓ，５Ｒ）－メチル　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（４ｂ）の二塩酸塩；化合物（２）から（２Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボン酸　（７）の塩酸塩を経る合成

工程１

（２Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボン酸　（７）の塩酸塩

実施例１記載の（２Ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボキシレート（１２６．２２ｇ、０．６３ｍｏｌ）を室温で５Ｍ　塩酸（６３０ｍＬ）中に少しずつ加え、６５℃に加温して２時間撹拌した後、反応液を室温まで冷却、反応溶媒を減圧濃縮した。残渣を水５００ｍＬに溶解、活性炭６．５ｇを加えて室温で３０分間撹拌し、活性炭をセライトろ過した。セライトを水１００ｍＬで２回洗浄し、ろ液を併せて減圧濃縮した。残渣１５０ｇを氷冷して接種撹拌、混合物にアセトン６５０ｍＬを３０分かけて滴下、さらに３０分間撹拌した。析出した結晶をアルゴンガス気流下にろ取、アセトンで洗浄、脱液後終夜真空乾燥して無色粉末性結晶の標題化合物１０８．７９ｇを得た（収率９６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.66-2.23 (m, 4H), 3.25 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 4.22 (brs, 1H); MS m/z: 146 $(M-HCl+H)^+$.

[0704] 工程２

（２Ｓ，５Ｓ）－メチル　５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボキシレート　（８）の塩酸塩

（２Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボン酸　塩酸塩（２６．４６ｇ、０．１４６ｍｏｌ）に２Ｍ　塩化水素－メタノール（２３０ｍＬ）を加え、加熱還流した。１．５時間後、反応溶液を濃縮、メタノール（２００ｍＬ）による置換濃縮を３回行い、残渣を真空乾燥して無色結晶性粉末の標題化合物２８．５５ｇを得た（収率　定量的）。

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O), δ: 1.74-2.06 (m, 4H), 3.12 (dd, J = 2.0, 13.2 Hz, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.98 (dd, J = 3.8, 12.2 Hz, 1H), 4.09 (brs, 1H); MS m/z: 160 $(M-HCl+H)^+$.

[0705] 工程３

（２Ｓ，５Ｓ）－メチル　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　（９）

（２Ｓ，５Ｓ）－メチル　５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボキシレ

ート　塩酸塩（２６．８０ｇ、０．１３７ｍｏｌ）の脱水テトラヒドロフラン懸濁液（４４０ｍＬ）にトリエチルアミン（９１．０ｍＬ）を氷冷下で加え、トリフルオロ酢酸無水物（３９．５ｍＬ）を１０℃以下で１時間かけて滴下した。反応懸濁液を徐々に室温まで上昇させながら７０分攪拌した。反応液に水（８０ｍＬ）を加えて室温で３０分攪拌後、水（１０００ｍＬ）に投入、酢酸エチルで３回抽出した（５００ｍＬ＋２ｘ２５０ｍＬ）。有機層を１Ｍ　塩酸（３００ｍＬ）、飽和重曹水溶液（２００ｍＬ）、飽和食塩水（２ｘ１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、減圧濃縮して油状の標題化合物３４．６５ｇを得た（収率９９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ:二種のロータマーの混合物（７：３）として観測された。1.34-1.44 (m, 1H), , 1.73-1.83 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.39-2.45 (m, 1H), 2.75 (t, J = 11.5 Hz, 0.3H), 3.11 (dd, J = 5.7, 13.4 Hz, 0.7H), 3.79 (s, 2.1H), 3.81 (s, 0.9H), 4.00-4.06 (m, 0.7H), 4.58-4.67 (m, 0.3H), 4.62 (m, 0.3H), 5.20 (d, J= 5.9 Hz, 0.7H); MS m/z: 256 $(M+H)^+$.

[0706] 工程４

（２Ｓ，５Ｒ）－メチル　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　（１０）の塩酸塩

（２Ｓ，５Ｓ）－メチル　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（３２．７１ｇ、０．１２８ｍｏｌ）の脱水アセトニトリル溶液２５０ｍＬを－３０℃に冷却し、２，６－ルチジン（１６．９ｍＬ）を加え、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（２２．５ｍＬ）を－３６～－３０℃にて１５分かけて滴下した。－３２℃にて２５分攪拌後、ベンジルオキシアミン（３２．２５ｇ）を－３２℃以下で滴下し、アセトニトリル（１０ｍＬ）で洗い込んだ。反応液を徐々に０℃まで上昇させた後、２，６－ルチジン（１６．９ｍＬ）を加えて、４℃で２日間攪拌した。反応液を１５０ｍＬまで濃縮後、酢酸エチル（７５０ｍ

Ｌ）で希釈し、水（７５０ｍＬ）、１０％クエン酸水溶液（３ｘ７５０ｍＬ）、飽和重曹水溶液（３７５ｍＬ）、飽和食塩水（４００ｍＬ）で洗浄した。各々の水層を酢酸エチル（４００ｍＬ）で再抽出し、併せ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、残渣４６．９３ｇを得た。

得られた残渣のうち３８．２４ｇを抜き取り、酢酸エチル（１２０ｍＬ）で希釈した。室温にて１Ｍ　塩化水素ー酢酸エチルを１６０ｍＬ（０．１６０ｍｏｌ）加えて結晶化させ、ヘキサン（５６０ｍＬ）を加えた。０℃にて３時間攪拌後、結晶を濾過し、ヘキサン（４００ｍＬ）にて洗浄後、真空乾燥して結晶性粉末の標題化合物３０．３６ｇを得た（収率７３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ:二種のロータマーの混合物として観測された。2.00-2.09 (m, 3H), 2.23-2.24 (m, 1H), 3.33- 3.42 (m, 0.5H), 3.74 (dd, J = 3.2, 15.6 Hz, 0.5H), 3.79 (s, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.89 (brs, 1H), 4.29 (d, J = 15.9 Hz, 0.5H), 4.81 (d, J = 14.4Hz, 0.5H), 5.08-5.16 (m, 2.5H) ; MS m/z: 361 $(M-HCl+H)^+$.

[0707] 工程５

（２Ｓ，５Ｒ）ーメチル　５ー（ベンジルオキシアミノ）ピペリジンー２ーカルボキシレート（４ｂ）の二塩酸塩

（２Ｓ，５Ｒ）ーメチル　５ー（ベンジルオキシアミノ）ー１ー（２，２，２ートリフルオロアセチル）ピペリジンー２ーカルボキシレート　塩酸塩（１．９５１ｇ、４．９２ｍｍｏｌ）に２Ｍ　塩化水素‐メタノール（４０ｍＬ）を加え、３日間還流後、反応液を１４ｍＬまで濃縮し、酢酸エチル（４０ｍＬ）を加えて結晶を析出させた。懸濁液を室温で１．５時間攪拌後、桐山ロートにて濾過し、酢酸エチル（８０ｍＬ）で洗浄、真空乾燥して結晶性粉末の標題化合物１．４３９ｇを得た（収率８７％）。このものの機器データは実施例１２のものと一致した。

[0708] 実施例１１５

（２Ｓ，５Ｒ）ー５ー（ベンジルオキシアミノ）ピペリジンー２ーカルボキシレート　（４ｂ）の二塩酸塩；　市販の（２Ｓ，５Ｓ）ー５ーヒドロキシ

ピペリジン－２－カルボン酸　（７）からの合成

工程１

（２Ｓ，５Ｓ）－メチル　５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボキシレート　（８）の塩酸塩

２Ｍ　塩化水素‐メタノール（１２．８Ｌ）に市販の（２Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボン酸（含量８４％、正味９１２．２２ｇ、洗い込み２Ｍ　塩化水素－メタノール　３．１Ｌ）を加え、３時間還流した（内温６３～６７℃）。反応液を冷却後、１，４－ジオキサン（１２．８Ｌ）を加えて溶媒を減圧留去した。残渣（４．１ｋｇ）に酢酸エチル（１８．３Ｌ）と氷冷４４％炭酸カリウム水溶液（２３．７Ｌ）を加えて有機層を分層し、水層をさらに酢酸エチル（３ｘ１８．３Ｌ）抽出した。５０％炭酸カリウム水溶液（７．３Ｌ）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（２．３７ｋｇ）で乾燥、ろ過、溶媒を減圧留去した。残渣をトルエン（９．１Ｌ）に溶解し、活性炭９．２ｇ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（９．１Ｌ）にて置換濃縮して淡黄色油状の標題化合物１１３０ｇを得た（含量７８．９％、正味８９１．５７ｇ、収率８９％）。

[0709] 工程２

（２Ｓ，５Ｓ）－メチル　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　（９）

（２Ｓ，５Ｓ）－メチル　５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボキシレート（含量７８．８％、正味４５９．４８ｇ）の脱水酢酸エチル溶液（７．４Ｌ）を－４０℃に冷却し、トリエチルアミン（１３００ｇ）、次いでトリフルオロ酢酸無水物（１３４９ｇ、洗い込み脱水酢酸エチル１００ｍＬ）を－４０～－１２℃にて３０分間で滴下した。滴下終了後１５分で－２℃に昇温し７５分間撹拌、更に混合物に水（１２７７ｍＬ）を加え２５℃にて１時間攪拌した。混合物を水（８．４Ｌ）に投入（酢酸エチル４．５Ｌで洗い込み）、更に酢酸エチル（２ｘ９．８Ｌ）にて抽出、合併有機層を１Ｍ　塩酸

（８．５Ｌ）、飽和重曹水（８．５Ｌ）、飽和食塩水（８．５Ｌ）にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム（１．８ｋｇ）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（３．６Ｌ）を加えて置換濃縮し、残渣を真空乾燥し標題化合物７９３．４ｇを得た（含量８１．５％、正味６４８．６６ｇ、収率８８％）。

[0710] 工程３

（２Ｓ，５Ｒ）－メチル　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　（１０）

（２Ｓ，５Ｓ）－メチル　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（含量８１．５％、正味５５６．２３ｇ）の脱水アセトニトリル溶液４．０Ｌを－４０℃に冷却し、２，６－ルチジン（２５９．２４ｇ）を加え（アセトニトリル　１００ｍｌで洗浄）、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（６４５．７２ｇ）を－４３～－３７℃にて１時間１０分かけて滴下した（アセトニトリル　１００ｍｌ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（５５０．２７ｇ）を－３５℃以下で滴下し、アセトニトリル（５００ｍＬ）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（２５９．２４ｇ）を加えて、５℃で４０時間攪拌した。混合物を１．８Ｌまで濃縮後、酢酸エチル（１２．４Ｌ）で希釈し、水（１２．４Ｌ）、１０％クエン酸水溶液（４×８Ｌ＋４．７Ｌ）、飽和重曹水（６．３Ｌ）、飽和食塩水（７．２Ｌ）で洗浄した。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８６７．７３ｇを得た（含量７１．５６％、収率７９％）。

[0711] 工程４

（２Ｓ，５Ｒ）－メチル　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　（１０）の塩酸塩

（２Ｓ，５Ｒ）－メチル　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（含量７０．１３％，正味６７３．２０ｇ）を酢酸エチル（４．８Ｌ）で希釈、活性炭４８ｇを投入し、１時間撹拌、混合物を濾過し酢酸エチル２Ｌにて洗浄した。濾液を酢酸エチル４．７Ｌで希釈、室温で１Ｍ　塩化水素－酢酸エチル溶液（２．７Ｌ）を添加して１５分撹拌、次いでヘキサン２８．６Ｌ投入し、０℃に冷却した。３時間撹拌熟成した後、結晶を濾過し、ヘキサン／酢酸エチル＝４／１（３Ｌ）にて洗浄後、真空乾燥して標題化合物７２４．０ｇを得た（含量９１．７２％、収率９０％）。

[0712] 工程５

（２Ｓ，５Ｒ）－メチル　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（４ｂ）の二塩酸塩

（２Ｓ，５Ｒ）－メチル　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（含量９２．０１％、正味７３２．２５ｇ）を２Ｍ　塩化水素－メタノール溶液（１５Ｌ）に溶解、２７時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却、３Ｌまで減圧濃縮した。混合物にメタノール２．７Ｌを加え、次いで酢酸エチル１６．３Ｌを加え１時間撹拌した。析出した結晶を濾過し、酢酸エチル（３ｘ１．１Ｌ）にて洗浄し、真空乾燥して標題化合物５７２．０ｇを得た（含量９８．０６％、収率９２％）。このものの機器データは実施例１２のものと一致した。

[0713] 実施例１１６

（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　（ＩＶ－ａ３）

実施例１２記載の（２Ｓ，５Ｒ）－メチル　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（４ｂ）の二塩酸塩（６．６４ｇ、２０ｍｍｏｌ）を水（４０ｍＬ）、１，４－ジオキサン（２７ｍＬ）に溶解し、氷冷して５Ｍ　水酸化ナトリウム水溶液（１３．２ｍＬ）を加えて１時間撹拌した。反応液に５Ｍ　塩酸（１．２ｍＬ）、炭酸カリウム（２．７６ｇ

）、ジｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルジカーボネート（４．８ｇ）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エーテルで洗浄し、クエン酸・一水和物にてｐＨ３．３に調整、酢酸エチル（５０ｍＬ）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、溶媒を減圧濃縮し、標題化合物６．８７ｇを得た（収率　定量的）。このものの機器データは実施例９９記載のものと一致した。

[0714] 実施例１１７

βーラクタマーゼ酵素の調製

βーラクタマーゼであるＡｍｐＣ、ＴＥＭ－１および、ＫＰＣ－２およびＯＸＡ－２のシグナルペプチドを除く領域をコードするＤＮＡを各々Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ　ＡＴＣＣＢＡＡ－４７ゲノム、プラスミドｐＢＲ３２２、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ　ＡＴＣＣＢＡＡ－１７０５およびＰ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ　ＭＳＣ１７６９６を鋳型に利用してＰＣＲにて増幅した。ＰＣＲ産物を各々ｐＥＴ－２８ｂ（＋）ベクター（Ｍｅｒｃｋ）に組み込み、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ　ＢＬ２１（ＤＥ３）（Ｍｅｒｃｋ）に導入し、１ｍＭのＩｓｏｐｒｏｐｙｌ－β－Ｄ－（－）－ｔｈｉｏｇａｌａｃｔｏｐｙｒａｎｏｓｉｄｅ（ナカライテスク）誘導下、２０℃で一晩培養しＡｍｐＣ、ＴＥＭ－１、ＫＰＣ－２およびＯＸＡ－２を発現させた。菌体を回収後、超音波処理により得られた細胞抽出液から、４℃でＣＭ　Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ　Ｆａｓｔ　Ｆｌｏｗ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）およびＨｉＴｒａｐ　Ｈｅｐａｒｉｎ　ＨＰ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を用いてＡｍｐＣを精製した。ＴＥＭ－１はＨｉＴｒａｐ　ＳＰＨＰ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）、ＨｉＴｒａｐ　Ｑ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）およびＭｏｎｏ　Ｑ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を用いて精製し、ＫＰＣ－２はＨｉＴｒａｐ　ＳＰＨＰで精製した。ＯＸＡ－２はＨｉＴｒａｐ　ＳＰＨＰおよびＨｉＴｒａｐ　Ｈｅｐａｒｉｎ　ＨＰを用いて精製した。

[0715] 実施例１１８

βーラクタマーゼ阻害活性

βーラクタマーゼ阻害活性測定には、基質として最終濃度１００μMのｎｉｔｒｏｃｅｆｉｎ（Ｏｘｏｉｄ）を用い、２．５％　ＤＭＳＯ、１０μｇ／ｍＬ　ウシ血清由来アルブミン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、ｐＨ７．０の５０ｍＭ　リン酸緩衝液を反応液として用いた。９６ウェルプレートの各ウエルに、被検物質、タゾバクタム（ＴＡＺ、ＬＫＴ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）、ＮＸＬ１０４（特許文献１を参考に調製、純度９９．５％、Ｍｅｉｊｉ　Ｓｅｉｋａファルマ）、または、ＭＫ－７６５５（特許文献３を参考に調製、純度９９．４％、Ｍｅｉｊｉ　Ｓｅｉｋａファルマ）とＡｍｐＣ、ＴＥＭ－１、ＫＰＣ－２またはＯＸＡ－２（最終濃度はそれぞれ０．５ｎＭ、０．１ｎＭ、０．５ｎＭまたは２ｎＭ）を添加し、３０℃にて１０分間反応させた。各ウエルにｎｉｔｒｏｃｅｆｉｎを添加して混合し、３０℃にて２０分間反応させ、Ｍｕｌｔｉｓｃａｎ　Ａｓｃｅｎｔ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて４９２ｎｍの波長を測定することによりβーラクタマーゼのｎｉｔｒｏｃｅｆｉｎ加水分解活性を測定し、酵素阻害活性とした。対照としてβーラクタマーゼを除いた反応溶液を調製し、５０％阻害を示す被検薬剤濃度をIC_{50}値とした。阻害活性強度として０．１μM未満をＡ、１　μM未満をＢ、３μM未満をＣ、１０μM未満をＤ、１０μM以上をＥとして示した。その結果は表５に示される通りであった。

[0716] クラスＡ　βーラクタマーゼ：ＫＰＣ－２、ＴＥＭ-1

クラスＣ　βーラクタマーゼ：ＡｍｐＣ

クラスＤ　βーラクタマーゼ：ＯＸＡ－２（ＥＳＢＬ）

[0717]

[表5]

	β-ラクタマーゼ阻害活性			
化合物	AmpC	TEM-1	KPC-2	OXA-2
TAZ	B	A	B	A
NXL104	B	A	B	B
MK-7655	B	A	B	B
実施例17	B	A	B	D
実施例18	B	A	B	C
実施例19	B	A	B	NT
実施例20	B	B	C	D
実施例21	B	A	B	C
実施例22	B	A	B	D
実施例23	B	A	B	D
実施例24	B	B	B	NT
実施例25	B	A	A	E
実施例26	C	B	C	NT
実施例27	B	A	C	C
実施例28	A	A	B	D
実施例29	B	A	B	D
実施例30	B	A	B	NT
実施例31	B	A	B	D
実施例32	A	A	B	D
実施例33	B	A	B	D
実施例34	A	A	B	D
実施例35	B	A	D	C
実施例36	B	A	C	D
実施例37	C	A	C	C
実施例38	B	A	B	C
実施例39	A	A	C	C
実施例40	B	A	D	C
実施例41	B	B	C	D
実施例42	B	B	B	C
実施例43	B	A	B	C
実施例44	A	A	A	C
実施例45	A	A	B	C
実施例46	A	A	B	C
実施例47	B	A	B	D
実施例48	A	B	B	D
実施例49	B	A	B	D
実施例50	A	B	B	D
実施例51	B	A	B	C
実施例52	B	A	B	C
実施例53	B	A	B	NT
実施例54	A	A	B	B
実施例55	B	B	C	D

実施例56	B	A	B	C
実施例57	B	A	C	NT
実施例58	A	A	A	B
実施例59	B	A	B	C
実施例60	B	A	B	B
実施例61	B	A	C	C
実施例62	B	A	B	C
実施例63	B	A	B	C
実施例64	B	A	B	C
実施例65	B	B	C	C
実施例66	B	A	C	C
実施例67	B	A	C	C
実施例68	A	A	B	C
実施例69	B	A	C	B
実施例70	B	A	B	B
実施例71	B	A	B	NT
実施例72	A	A	B	B
実施例73	A	A	B	NT
実施例74	A	A	B	B
実施例75	B	A	B	C
実施例76	B	A	B	B
実施例77	B	A	B	B
実施例78	B	A	C	C
実施例79	B	A	C	C
実施例80	B	A	C	B
実施例81	A	A	B	C
実施例82	A	A	B	B
実施例83	A	A	B	B
実施例84	A	A	C	B
実施例85	A	A	B	B
実施例86	A	A	B	NT
実施例87	A	A	A	B
実施例88	B	A	B	B
実施例89	A	A	A	B
実施例90	A	A	B	B
実施例91	A	A	A	B
実施例92	A	A	B	B
実施例93	A	A	B	B
実施例94	A	A	B	B
実施例95	A	A	A	C
実施例96	A	A	B	C
実施例97	A	A	A	B

NT: Not tested; A: <0.1 μM, B: <1 μM, C: <3 μM, D: <10 μM, E: >=10 μM

[0718] 実施例１１９

併用効果

ＫＰＣ－２産生株であるＫ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ ＡＴＣＣＢＡＡ－１７０５、ＣＴＸ－Ｍ－１５（ＥＳＢＬ）とＯＸＡ－１産生株であるＥ．ｃｏｌｉ ＭＳＣ１９５０３、およびＰ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ ＡＴＣＣＢＡＡ－４７から薬剤暴露により選択したＡｍｐＣ構成型発現株（ＡＴＣＣＢＡＡ－４７ＣＲ）を使用し、被検物質の細菌に対するβ－ラクタム薬との併用効果を評価した。β－ラクタム薬としてピペラシリン（ＰＩＰＣ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を用い、ＰＩＰＣの最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）をＣｌｉｎｉｃａｌ ａｎｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｓｔａｎｄａｒｄｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ（ＣＬＳＩ法）に準じた寒天平板希釈法により測定した。すなわち、Ｍｕｅｌｌｅｒ－Ｈｉｎｔｏｎ ａｇａｒ （ＭＨＡ、Ｂｅｃｔｏｎ、Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ）に２倍公比希釈系列に調整した各濃度のＰＩＰＣとそれぞれＰＩＰＣの１／４または１／８濃度の被検物質を含有した寒天平板を作製し、ｃａｔｉｏｎ－ａｄｊｕｓｔｅｄ Ｍｕｌｌｅｒ－Ｈｉｎｔｏｎ ｂｒｏｔｈ （ＣＡＭＨＢ、Ｂｅｃｔｏｎ、Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ）で一晩培養した細菌を10^4ＣＦＵ／ｓｐｏｔになるように同培地で調整し、薬剤含有平板に接種した。この薬剤含有平板を３５℃にて一晩培養し、菌の発育が認められない最小薬剤濃度をＭＩＣとした。ＡｍｐＣ構成型発現であるＰ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、ＫＰＣ－２産生Ｋ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、ＣＴＸ－Ｍ－１５（ＥＳＢＬ）とＯＸＡ－１産生Ｅ．ｃｏｌｉへのＰＩＰＣ単独の抗菌活性はそれぞれ６４μｇ／ｍＬ、＞１２８μｇ／ｍＬ、＞１２８μｇ／ｍＬを示し、被験物質の併用効果によりＰＩＰＣの抗菌活性が１／１６未満に回復したものをＡ、１／４未満に回復したものをＢ、１／１未満に回復したものをＣ、回復しなかったものをＤと示した。その結果は表６に示される通りであった。

クラスＡ βーラクタマーゼ：ＫＰＣ－２、ＣＴＸ－Ｍ－１５（ＥＳＢＬ）

クラスＣ βーラクタマーゼ：ＡｍｐＣ

クラスＤ　βーラクタマーゼ：ＯＸＡ－１

[0719] [表6]

	菌種	*P. aeruginosa*	*K. pneumoniae*	*E. coli*
	菌株名	ATCCBAA-47CR	ATCCBAA-1705	MSC19503
	産生酵素	AmpC(++)	KPC-2	CTX-M-15, OXA-1
化合物	化合物/PIPC比	増強活性		
TAZ	1/8	D	D	B
NXL104	1/8	B	B	A
実施例１７	1/8	B	B	A
実施例１８	1/4	D	C	B
実施例１９	1/4	C	B	A
実施例２０	1/4	C	B	A
実施例２１	1/8	C	A	A
実施例２２	1/8	C	A	A
実施例２３	1/8	C	B	A
実施例２４	1/8	C	C	B
実施例２５	1/4	C	B	A
実施例２６	NT	NT	NT	NT
実施例２７	1/8	C	A	A
実施例２８	1/8	C	A	A
実施例２９	1/8	C	B	A
実施例３０	1/4	D	C	B
実施例３１	1/8	C	B	A
実施例３２	1/4	C	B	A
実施例３３	NT	NT	NT	NT
実施例３４	1/8	C	B	A
実施例３５	1/8	B	A	A
実施例３６	1/8	C	A	A
実施例３７	1/8	C	B	A
実施例３８	1/8	C	A	A
実施例３９	1/8	C	B	A
実施例４０	1/8	C	B	A
実施例４１	1/8	C	A	A
実施例４２	1/8	C	B	A
実施例４３	1/8	C	B	A
実施例４４	1/8	C	B	B
実施例４５	1/8	C	B	A
実施例４６	1/8	C	B	A
実施例４７	1/8	C	B	B
実施例４８	1/8	C	C	B
実施例４９	1/4	D	B	A
実施例５０	1/8	C	B	A
実施例５１	1/8	C	B	A
実施例５２	1/8	C	B	A
実施例５３	1/4	C	C	B
実施例５４	1/8	C	B	A
実施例５５	NT	NT	NT	NT

実施例５６	1/8	C	B	A
実施例５７	1/4	C	B	A
実施例５８	1/8	C	C	A
実施例５９	1/8	B	B	A
実施例６０	1/8	D	C	B
実施例６１	1/8	B	A	A
実施例６２	1/8	C	B	A
実施例６３	1/8	C	B	A
実施例６４	1/8	C	A	A
実施例６５	1/8	C	A	A
実施例６６	1/8	B	B	A
実施例６７	1/8	B	A	A
実施例６８	1/8	B	B	B
実施例６９	1/8	B	B	A
実施例７０	1/8	C	B	A
実施例７１	1/8	D	C	B
実施例７２	1/8	C	B	A
実施例７３	1/8	C	B	A
実施例７４	1/8	C	B	A
実施例７５	1/8	B	A	A
実施例７６	1/8	C	A	A
実施例７７	1/8	B	A	A
実施例７８	1/8	C	A	A
実施例７９	1/8	B	B	A
実施例８０	1/8	C	B	A
実施例８１	1/8	B	B	B
実施例８２	1/8	B	B	A
実施例８３	1/8	C	B	A
実施例８４	1/8	B	B	A
実施例８５	1/8	B	B	A
実施例８６	1/8	C	B	A
実施例８７	1/8	C	B	A
実施例８８	1/8	D	B	A
実施例８９	1/8	C	B	A
実施例９０	1/8	C	B	A
実施例９１	1/8	C	B	A
実施例９２	1/8	B	B	A
実施例９３	1/8	C	B	A
実施例９４	1/8	D	C	A
実施例９５	1/8	C	B	A
実施例９６	1/8	C	B	A
実施例９７	1/8	C	B	A

NT: Not tested; A:<1/16, B:<1/4, C:<1, D:>=1

[0720] 実施例１２０

ＫＰＣ－２産生株であるＫ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ ＡＴＣＣＢＡＡ－１７０５、ＣＴＸ－Ｍ－１５（ＥＳＢＬ）とＯＸＡ－１産生株であるＥ．ｃｏ

ｌｉ ＭＳＣ１９５０３、およびＡｍｐＣ構成型発現であるＰ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ ＡＴＣＣＢＡＡ－４７ＣＲを使用し、実施例５９、６１、及び６９で合成された被検物質の細菌に対するβ－ラクタム薬との併用効果を評価した。β－ラクタム薬としアンピシリン（ＡＢＰＣ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、アモキシシリン（ＡＭＰＣ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、ピペラシリン（ＰＩＰＣ）、セフタジジム（ＣＡＺ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、セフェピム（ＣＦＰＭ、Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａｌ Ｃｏｎｖｅｎｔｉｏｎ）、セフォタキシム（ＣＴＸ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、セフトリアキソン（ＣＴＲＸ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、イミペネム（ＩＰＭ、Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａｌ Ｃｏｎｖｅｎｔｉｏｎ）、ビアペネム（ＢＩＰＭ、Ｍｅｉｊｉ Ｓｅｉｋａファルマ）、メロペネム（ＭＥＰＭ、Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａｌ Ｃｏｎｖｅｎｔｉｏｎ）、ドリペネム（ＤＲＰＭ、Ｓｅｑｕｏｉａ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ）、セフミノクス（ＣＭＮＸ、Ｍｅｉｊｉ Ｓｅｉｋａファルマ）、フロモキセフ（ＦＭＯＸ、塩野義製薬）、アズトレオナム（ＡＺＴ、Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａｌ Ｃｏｎｖｅｎｔｉｏｎ）を用い、各β－ラクタム薬のＭＩＣをＣＬＳＩ法に準じた微量液体希釈法により測定した。すなわち、ＣＡＭＨＢに最終濃度４μｇ／ｍＬの被検物質、ＴＡＺ、ＮＸＬ１０４、またはＭＫ－７６５５と２倍公比希釈系列に調整した各濃度のβ－ラクタム薬および被検物質を含有した液体培地を作製し、ＣＡＭＨＢで一晩培養した細菌を10^5ＣＦＵ／mLになるように同培地で調整し、薬剤含有液体培地に接種した。この薬剤含有液体培地を３５℃にて一晩培養し、菌の発育が認められない最小薬剤濃度をＭＩＣとした。その結果は表７～９に示される通りであった。

[0721]

[表7]

		併用MIC(μg/mL)						
菌株名 (産生酵素)	抗菌剤	単独	実施例59	実施例61	実施例69	TAZ	NXL104	MK-7655
P. aeruginosa PAO1CR (AmpC)	ABPC	>64	64	>64	>64	>64	>64	>64
	AMPC	>64	64	64	64	>64	>64	64
	PIPC	>64	4	4	4	>64	8	8
	CAZ	64	2	2	2	32	2	2
	CFPM	16	2	2	2	16	2	2
	CTX	>64	16	16	16	>64	64	16
	CTRX	>64	16	16	8	>64	32	16
	IPM	1	0.25	0.5	0.5	1	0.25	0.25
	BIPM	0.5	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25	0.25
	MEPM	1	0.5	0.5	1	1	0.5	0.5
	DRPM	1	0.25	0.5	0.5	1	0.25	0.25
	CMNX	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
	FMOX	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
	AZT	32	4	4	8	32	8	4

[0722] [表8]

		併用MIC(μg/mL)						
菌株名 (産生酵素)	抗菌剤	単独	実施例59	実施例61	実施例69	TAZ	NXL104	MK-7655
K. pneumoniae MSC19408 (KPC-2)	ABPC	>64	≦0.031	≦0.031	≦0.031	>64	16	64
	AMPC	>64	≦0.031	≦0.031	≦0.031	>64	32	>64
	PIPC	>64	≦0.031	≦0.031	≦0.031	>64	8	32
	CAZ	>64	≦0.031	≦0.031	≦0.031	>64	0.5	2
	CFPM	>64	≦0.031	≦0.031	≦0.031	>64	≦0.031	0.25
	CTX	>64	≦0.031	≦0.031	≦0.031	>64	0.063	0.5
	CTRX	>64	≦0.031	≦0.031	≦0.031	>64	0.063	0.5
	IPM	8	≦0.031	≦0.031	≦0.031	4	0.125	0.063
	BIPM	16	≦0.031	≦0.031	≦0.031	8	0.125	0.063
	MEPM	16	≦0.031	≦0.031	≦0.031	4	≦0.031	≦0.031
	DRPM	8	≦0.031	≦0.031	≦0.031	4	≦0.031	≦0.031
	CMNX	16	≦0.031	≦0.031	≦0.031	16	0.25	2
	FMOX	>64	≦0.031	≦0.031	≦0.031	32	0.063	0.5
	AZT	>64	≦0.031	≦0.031	≦0.031	>64	0.063	0.5

[0723]

[表9]

		併用MIC(μg/mL)						
菌株名（産生酵素）	抗菌剤	単独	実施例59	実施例61	実施例69	TAZ	NXL104	MK-7655
E. coli MSC 19503 (CTX-M-15, OXA-1)	ABPC	>64	≦0.031	≦0.031	≦0.031	>64	4	>64
	AMPC	>64	≦0.031	≦0.031	≦0.031	>64	4	>64
	PIPC	>64	≦0.031	≦0.031	≦0.031	>64	4	>64
	CAZ	>64	≦0.031	≦0.031	≦0.031	0.5	0.25	1
	CFPM	>64	≦0.031	≦0.031	≦0.031	0.25	≦0.031	0.125
	CTX	>64	≦0.031	≦0.031	≦0.031	0.25	≦0.031	1
	CTRX	>64	≦0.031	≦0.031	≦0.031	0.25	≦0.031	1
	IPM	0.25	≦0.031	≦0.031	≦0.031	0.125	0.25	0.25
	BIPM	0.25	≦0.031	≦0.031	≦0.031	0.125	0.25	0.25
	MEPM	≦0.031	≦0.031	≦0.031	≦0.031	≦0.031	≦0.031	≦0.031
	DRPM	≦0.031	≦0.031	≦0.031	≦0.031	≦0.031	≦0.031	≦0.031
	CMNX	1	≦0.031	≦0.031	≦0.031	1	0.125	0.5
	FMOX	0.25	≦0.031	≦0.031	≦0.031	0.25	≦0.031	0.125
	AZT	>64	≦0.031	≦0.031	≦0.031	0.25	0.063	0.5

[0724] 実施例１２１

ＫＰＣ－２または３産生株であるＫ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、ＡｍｐＣ構成型発現であるＰ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、ＡｍｐＣ構成型発現であるＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ、ＩＭＰ型メタロ－β－ラクタマーゼ産生株であるＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ、ＣＴＸ－Ｍ－１５（ＥＳＢＬ）産生株であるＥ．ｃｏｌｉを５株ずつ用い、実施例５９、６１、６９で合成された被検物質の細菌に対するβ－ラクタム薬との併用効果を評価した。β－ラクタム薬としＰＩＰＣを用い、β－ラクタム薬のＭＩＣをＣＬＳＩ法に準じた寒天平板希釈法により測定した。すなわち、ＭＨＡに最終濃度４μｇ／ｍＬの被検物質、ＴＡＺ、ＮＸＬ１０４またはＭＫ－７６５５と２倍公比希釈系列に調整した各濃度のβ－ラクタム薬および被検物質を含有した寒天平板を作製し、ＣＡＭＨＢで一晩培養した細菌を10^4ＣＦＵ／ｓｐｏｔになるように同培地で調整し、薬剤含有平板に接種した。この薬剤含有平板を３５℃にて一晩培養し、菌の発育が認められない最小薬剤濃度をＭＩＣとした。その結果は図１～５に示される通りであった。

[0725] 実施例１２２

抗結核菌活性測定

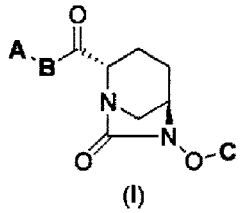
臨床分離の多剤耐性結核菌（ＭＤＲ－ＴＢ）と超多剤耐性結核菌（ＸＤＲ－ＴＢ）と感受性結核菌（Ｈ３７Ｒｖ）を使用し、実施例５９の化合物の結核菌に対するβ－ラクタム薬との併用効果を評価した。β－ラクタム薬としてメロペネム（ＭＥＰＭ）、ビアペネム（ＢＩＰＭ）、テビペネム（ＴＢＰＭ、Ｍｅｉｊｉ　Ｓｅｉｋａファルマ）、アンピシリン（ＡＢＰＣ）、アモキシシリン（ＡＭＰＣ）を用い、各β－ラクタム薬のＭＩＣをブロスミックＭＴＢ－Ｉ（極東製薬工業株式会社）の方法に準じた液体培地希釈法により測定した。すなわち、５％ Ｂｏｖｉｎｅ ｓｅｒｕｍ ａｌｂｍｉｎ、２％ Ｄｅｘｔｒｏｓｅ、０．００５％ Ｂｏｖｉｎｅ ｌｉｖｅｒ ｃａｔａｌａｓｅ、０．０５％ Ｔｗｅｅｎ－８０を含むＭｉｄｄｌｅｂｒｏｏｋ ７Ｈ９液体培地（Ｂｅｃｔｏｎ、Ｄｉｃｈｋｉｎｓｏｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ）に最終濃度４μｇ／ｍＬの実施例５９の化合物と２倍公比希釈系列に調整した各濃度のβ－ラクタム薬を含有した液体培地を作製し、OD_{660}＝０．１６～０．２に調整した菌液を２００倍希釈となるように接種した。これを３７℃、加湿条件下で７日間培養し、菌の発育が認められない最小薬剤濃度をＭＩＣとした。

[0726] その結果、ＭＤＲ－ＴＢ、ＸＤＲ－ＴＢ、Ｈ３７Ｒｖに対するβ－ラクタム薬の単独抗菌活性（μｇ／ｍＬ）は、ＭＥＰＭは１６、４、１、ＢＩＰＭは１６、２、１、ＴＢＰＭは４、１、０．５、ＡＢＰＣは１２８、３２、１６、ＡＭＰＣは１２８、６４、１６を示し、実施例５９の化合物を併用した時の抗菌活性は、ＭＥＰＭは８、１、０．５、ＢＩＰＭは４、１、１、ＴＢＰＭは２、０．５、０．２５、ＡＢＰＣは３２、１６、２、ＡＭＰＣは６４、１６、２を示した。

請求の範囲

［請求項1］ 下記式（Ｉ）で示されるジアザビシクロオクタン誘導体、その医学的に許容されうる塩、または、その溶媒和物。

［化134］

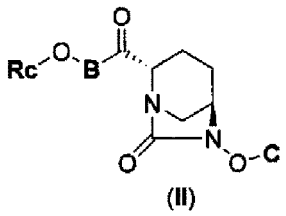


(I)

（上記式（Ｉ）中、ＡはＲａ（Ｒｂ）Ｎ－またはＲｃＯ－であり、ＢはＮＨまたはＮC_{1-6}アルキルであり、Ｃはベンジル、ＨまたはＳO_3Ｍであり、ＭはＨ、無機カチオンまたは有機カチオンである。ＲａとＲｂは各々独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキルまたはアシルであり、ＲｃはＣ$_{1-6}$アルキルまたはヘテロシクリルである。Ａは０から４個の置換基Ｆｎ１で修飾されていても良く、置換基Ｆｎ１は連続して置換されていてもよい。ここで、Ｆｎ１はＣ$_{1-6}$アルキル、Ｏ＝、またはＲｇ－（ＣH_2）$_{0-3}$－であり、Ｒｇはヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、アシル、ＲｄO_2Ｓ－、Ｒｅ（Ｒｆ）Ｎ－、Ｒｅ（Ｒｆ）ＮＣＯ－、ＲｅＯ－、ＲｅＯＣＯ－または保護基であり、ＲｄはＣ$_{1-6}$アルキルまたはＭＯ－であり、ＲｅとＲｆは各々独立してＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルである。さらに、Ｒａ－Ｒｂ間、Ｒｃ－Ｂ間、Ｒｅ－Ｒｆ間は結合により閉環し少なくとも窒素原子１個以上を有するヘテロシクリルを形成することができる。）

［請求項2］ 下記式（ＩＩ）で示されるジアザビシクロオクタン誘導体、その医学的に許容されうる塩、または、その溶媒和物。

[化135]

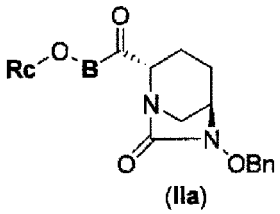


(II)

（上記式（ＩＩ）中、ＲｃはＣ$_{1-6}$アルキルまたはヘテロシクリルであり、ＢはＮＨまたはＮＣ$_{1-6}$アルキルであり、Ｃはベンジル、ＨまたはSO_3Mであり、ＭはＨ、無機カチオンまたは有機カチオンである。Ｒｃは０から４個の置換基Ｆｎ１で修飾されていても良く、置換基Ｆｎ１は連続して置換されてもよい。ここで、Ｆｎ１はＣ$_{1-6}$アルキル、Ｏ＝、またはＲｇ－（CH_2）$_{0-3}$－であり、Ｒｇはヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、アシル、RdO_2S－、Ｒｅ（Ｒｆ）Ｎ－、Ｒｅ（Ｒｆ）ＮＣＯ－、ＲｅＯ－、ＲｅＯＣＯ－または保護基であり、ＲｄはＣ$_{1-6}$アルキルまたはＭＯ－であり、ＲｅとＲｆは各々独立してＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルである。さらに、Ｒｃ－Ｂ間、Ｒｅ－Ｒｆ間は結合により閉環し少なくとも窒素原子１個以上を有するヘテロシクリルを形成することができる。）

[請求項3] 下記式（ＩＩａ）で示されるジアザビシクロオクタン誘導体、その医学的に許容されうる塩、または、その溶媒和物。

[化136]

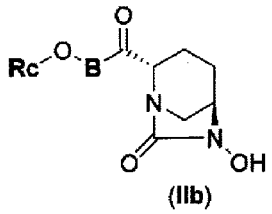


(IIa)

（上記式（ＩＩａ）中、ＯＢｎはベンジルオキシを示し、ＲｃとＢは請求項２記載の化合物と同様である。）

[請求項4] 下記式（ＩＩｂ）に示されるジアザビシクロオクタン誘導体、その医学的に許容されうる塩、または、その溶媒和物。

[化137]

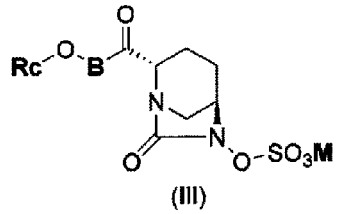


(IIb)

（上記式（ＩＩｂ）中、ＲｃとＢは請求項２記載の化合物と同様である。）

[請求項5] 下記式（ＩＩＩ）で示されるジアザビシクロオクタン誘導体、その医学的に許容されうる塩、または、その溶媒和物。

[化138]

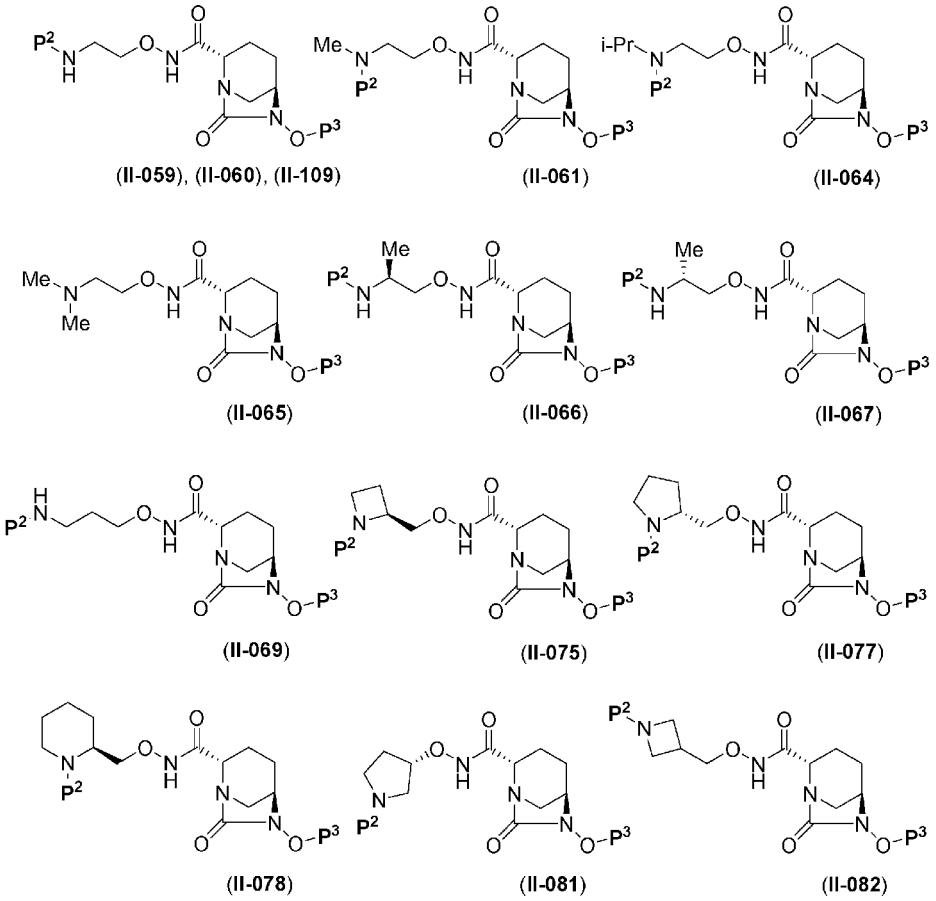


(III)

（上記式（ＩＩＩ）中、Ｒｃ、Ｂ、Ｍは請求項２記載の化合物と同様である。）

[請求項6] 下記式：

[化139]



（上記式中、P^2はｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）またはH、P^3はベンジル（Ｂｎ）、ＨまたはＳＯ$_3$Ｍ、ＭはＨ、ナトリウム、ピリジニウムまたはテトラブチルアンモニウムを示す。）

である請求項１から５のいずれか一項に記載の化合物、その医学的に許容されうる塩、または、その溶媒和物。

[請求項7] （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、

（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、

（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、

（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、

（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、

（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、

（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、

（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、

（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、

（２Ｓ，５Ｒ）－７－オキソ－Ｎ－［（２Ｓ）－ピペリジン－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、

（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、

（２Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（アゼチジン－３－イルメトキシ）－７－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、

である、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物、その医学的に許容されうる塩、または、その溶媒和物。

[請求項8] 請求項１に記載の式（Ｉ）で示されるジアザビシクロオクタン誘導体、その医学的に許容されうる塩、または、その溶媒和物と、場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。

[請求項9] βーラクタム系抗生物質と併用して投与するための、請求項８記載の医薬組成物。

[請求項10] 細菌感染症を治療するための、請求項８または９記載の医薬組成物。

[請求項11] 請求項１に記載の式（Ｉ）で示されるジアザビシクロオクタン誘導体、その医学的に許容されうる塩、または、その溶媒和物を含むβーラクタマーゼ阻害剤。

[請求項12] 請求項１１記載のβーラクタマーゼ阻害剤と、βーラクタム系抗生物質と、場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。

[請求項13] 請求項１１記載のβーラクタマーゼ阻害剤と、アンピシリン、アモキシシリン、ピペラシリン、チカルシリン、フロモキセフ、セフォタキシム、セフトリアキソン、セフタジジム、セフェピム、セフタロリン、セフトロザン、イミペネム、メロペネム、ビアペネム、ドリペネム、エルタペネム、アズトレオナムからなる群より選択されるβーラクタム系抗生物質と、場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。

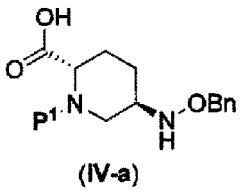
[請求項14] 請求項１１記載のβーラクタマーゼ阻害剤と、βーラクタム系抗生物質とを併用して投与する細菌感染症の治療方法。

[請求項15] 請求項１１記載のβーラクタマーゼ阻害剤と、アンピシリン、アモキシシリン、ピペラシリン、チカルシリン、フロモキセフ、セフォタ

キシム、セフトリアキソン、セフタジジム、セフェピム、セフタロリン、セフトロザン、イミペネム、メロペネム、ビアペネム、ドリペネム、エルタペネム、アズトレオナムからなる群より選択されるβ－ラクタム系抗生物質とを併用して投与する細菌感染症の治療方法。

[請求項16] 下記式（ＩＶ－ａ）：

[化140]

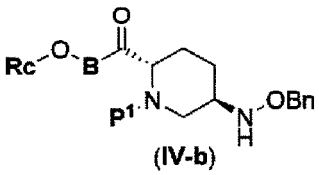


(IV-a)

（上記式（ＩＶ－ａ）中、Ｐ[1]は酸、塩基または求核剤により除去可能な保護基、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物と、化合物：ＲｃＯＢＨとを活性エステル、活性アミドまたは脱水縮合剤を用いた方法によりカップリングし、下記式（ＩＶ－ｂ）：

[化141]



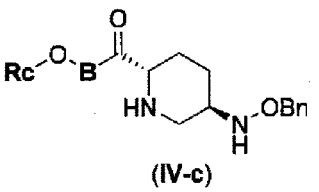
(IV-b)

（上記式（ＩＶ－ｂ）中、Ｐ[1]は酸、塩基または求核剤により除去可能な保護基、ＲｃとＢは請求項２記載の化合物と同様であり、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物とした後、

保護基であるＰ[1]を脱保護し、下記式（ＩＶ－ｃ）：

[化142]



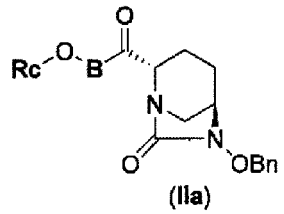
(IV-c)

（上記式（ＩＶ－ｃ）中、ＲｃとＢは請求項２記載の化合物と同様であり、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物とした後、

系内でシリル化後に分子内ウレア化し、下記式（ＩＩａ）：

[化143]



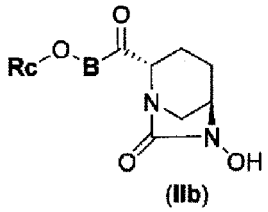
(IIa)

（上記式（ＩＩａ）中、ＲｃとＢは請求項２記載の化合物と同様であり、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物とした後、

水素雰囲気下に水素化分解触媒を用いて６位ベンジルオキシのベンジルを除去し、下記式（ＩＩｂ）：

[化144]



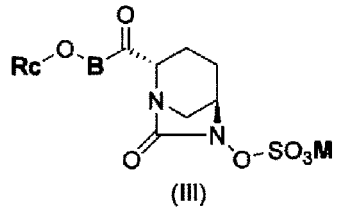
(IIb)

（上記式（ＩＩｂ）中、ＲｃとＢは請求項２記載の化合物と同様である）

で示される化合物とした後、

塩基存在下に６位水酸基を硫酸化し、必要に応じて側鎖：ＲｃＯＢ－中の保護基を脱保護することを特徴とする請求項２に包含される請求項５記載の下記式（ＩＩＩ）：

[化145]



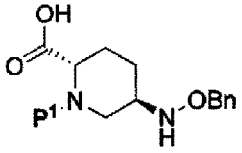
(III)

（上記式（ＩＩＩ）中、ＲｃとＢは請求項２記載の化合物と同様である。）

で示される化合物の製造法。

[請求項17] 下記式（ＩＶ－ａ）：

[化146]

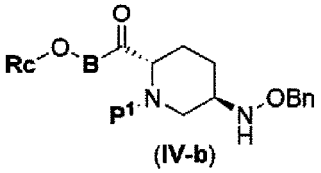


(IV-a)

（上記式（ＩＶ－ａ）中、Ｐ[1]は酸、塩基または求核剤により除去可能な保護基、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物を、化合物：ＲｃＯＢＨと活性エステル、活性アミドまたは脱水縮合剤を用いた方法によりカップリングし、下記式（ＩＶ－ｂ）：

[化147]



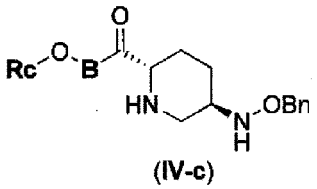
(IV-b)

（上記式（ＩＶ－ｂ）中、Ｐ[1]は酸、塩基または求核剤により除去可能な保護基、ＲｃとＢは請求項２記載の化合物と同様であり、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物とした後、

保護基であるＰ[1]を脱保護し、下記式（ＩＶ－ｃ）：

[化148]



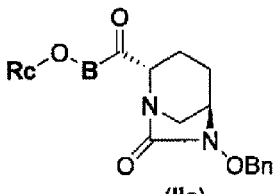
(IV-c)

（上記式（ＩＶ－ｃ）中、ＲｃとＢは請求項２記載の化合物と同様であり、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物とした後、

系内でシリル化後に分子内ウレア化することを特徴とする請求項２に包含される請求３記載の下記式（ＩＩａ）：

[化149]



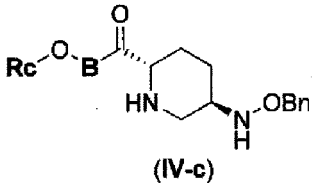
(IIa)

（上記式（ＩＩａ）中、ＲｃとＢは請求項２記載の化合物と同様であり、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物の製造法。

[請求項18] 下記式（ＩＶ－ｃ）：

[化150]

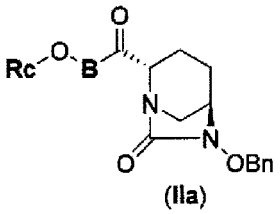


(IV-c)

（上記式（ＩＶ－ｃ）中、ＲｃとＢは請求項２記載の化合物と同様であり、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物を、系内でシリル化後に分子内ウレア化することを特徴とする請求項２に包含される請求項３記載の下記式（ＩＩａ）：

[化151]



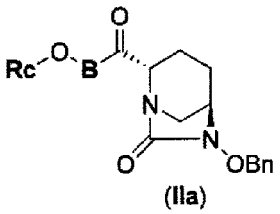
(IIa)

（上記式（ＩＩａ）中、ＲｃとＢは請請求項２記載の化合物と同様であり、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物の製造法。

[請求項19] 下記式（ＩＩａ）：

[化152]

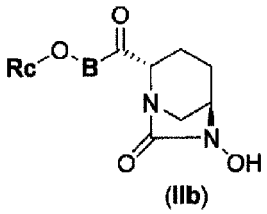


(IIa)

（上記式（ＩＩａ）中、ＲｃとＢは請求項２記載の化合物と同様であり、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物を、水素雰囲気下に水素化分解触媒を用いて６位ベンジルオキシのベンジルを除去し、下記式（ＩＩｂ）：

[化153]



(IIb)

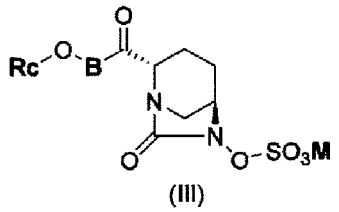
（上記式（ＩＩｂ）中、ＲｃとＢは請求項２記載の化合物と同様である。）

で示される化合物とした後、

塩基存在下に６位水酸基を硫酸化し、必要に応じて側鎖：ＲｃＯＢ－中の保護基を脱保護することを特徴とする請求項２に包含される下

記式（ＩＩＩ）：

[化154]



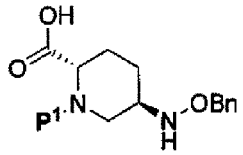
(III)

（上記式（ＩＩＩ）中、Ｒｃ、Ｂ、Ｍは請求項２記載の化合物と同様である。）

で示される化合物の製造法。

[請求項20] 下記式（ＩＶ－ａ２）、（ＩＶ－ａ３）または（ＩＶ－ａ４）：

[化155]



(IV-a2) P^1=TFA
(IV-a3) P^1=Boc
(IV-a4) P^1=Teoc

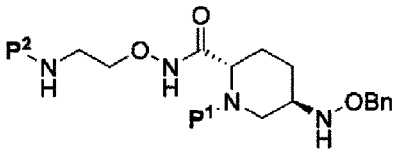
（上記式（ＩＶ－ａ２）、（ＩＶ－ａ３）または（ＩＶ－ａ４）中、ＴＦＡはトリフルオロアセチル、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｔｅｏｃは２－トリメチルシリルエトキシカルボニル、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

のうち、式（ＩＶ－ａ２）と（ＩＶ－ａ４）で示される化合物は、ｔｅｒｔ－ブチル　２－（アミノオキシ）エチルカーバメートと活性エステル、活性アミドまたは脱水縮合剤を用いた方法によりカップリングし、

式（ＩＶ－ａ３）で示される化合物はベンジル　２－（アミノオキシ）エチルカーバメートと活性エステル、活性アミドまたは脱水縮合剤を用いた方法によりカップリングし、

下記式（ＩＶ－ｂ２－Ｂｏｃ－０５９）、（ＩＶ－ｂ３－Ｃｂｚ－０５９）または（ＩＶ－ｂ４－Ｂｏｃ－０５９）：

[化156]

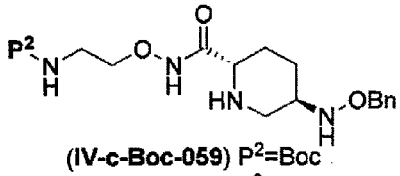


(IV-b2-Boc-059) P^1=TFA, P^2=Boc
(IV-b3-Cbz-059) P^1=Boc, P^2=Cbz
(IV-b4-Boc-059) P^1=Teoc, P^2=Boc

（上記式（ＩＶ－ｂ２－Ｂｏｃ－０５９）、（ＩＶ－ｂ３－Ｃｂｚ－０５９）または（ＩＶ－ｂ４－Ｂｏｃ－０５９）中、ＴＦＡはトリフルオロアセチル、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニル、Ｔｅｏｃは２－トリメチルシリルエトキシカルボニルを示し、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）
で示される化合物とした後、

式（ＩＶ－ｂ２－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物は、トリフルオロアセチルを塩基処理にて除去し下記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）：

[化157]



(IV-c-Boc-059) P^2=Boc
(IV-c-Cbz-059) P^2=Cbz

（上記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニルを示し、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）
で示される化合物とした後、

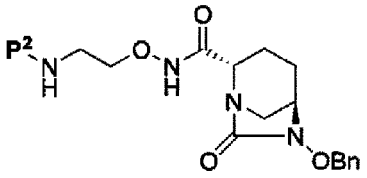
式（ＩＶ－ｂ３－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物は、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを酸処理にて除去し、上記式（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物とした後、

式（ＩＶ－ｂ４－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物は、２－トリ

メチルシリルエトキシカルボニルを弗化物により除去し上記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物とした後、

前記（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物を系内でシリル化後に分子内ウレア化し、下記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）：

[化158]



(IIa-Boc-059) P^2=Boc
(IIa-Cbz-059) P^2=Cbz

（上記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニル、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

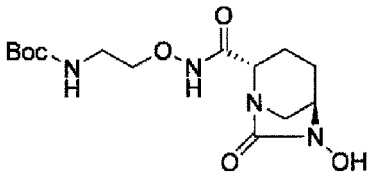
で示される化合物とした後、

式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物は水素雰囲気下に水素化分解触媒を用いて６位ベンジルオキシのベンジルを除去し、

式（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物はジｔｅｒｔ－ブトキシジカーボネート存在下、水素雰囲気下に水素化分解触媒を用いて６位ベンジルオキシのベンジルを除去すると同時にｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル化し、

下記式（ＩＩｂ－Ｂｏｃ－０５９）：

[化159]



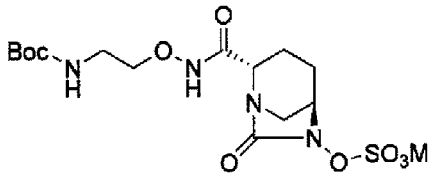
(IIb-Boc-059)

（上記式（ＩＩｂ－Ｂｏｃ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを示す。）

で示される化合物とした後、

６位水酸基を硫酸化し、下記式（ＩＩＩ－Ｂｏｃ－０５９）：

[化160]



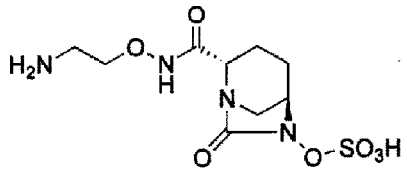
(III-Boc-059)

（上記式（ＩＩＩ－Ｂｏｃ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ＭはＨ、ピリジニウム、ナトリウムまたはテトラブチルアンモニウムを示す。）

で示される化合物とした後、

ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを酸処理により脱保護することを特徴とする下記式（ＩＩＩ－０５９）：

[化161]

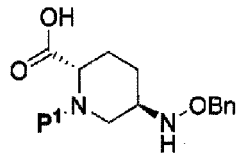


(III-059)

で示される（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－カルボキサミドの製造法。

[請求項21] 下記式（ＩＶ－ａ２）、（ＩＶ－ａ３）または（ＩＶ－ａ４）：

[化162]



(IV-a2) P^1=TFA
(IV-a3) P^1=Boc
(IV-a4) P^1=Teoc

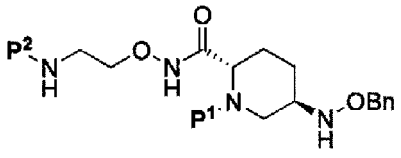
（上記式（ＩＶ－ａ２）、（ＩＶ－ａ３）または（ＩＶ－ａ４）中、ＴＦＡはトリフルオロアセチル、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｔｅｏｃは２－トリメチルシリルエトキシカルボニル、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

のうち、式（ＩＶ－ａ２）と（ＩＶ－ａ４）で示される化合物は、ｔｅｒｔ－ブチル　２－（アミノオキシ）エチルカーバメート、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に１－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物を併用しカップリングし、

式（ＩＶ－ａ３）で示される化合物はベンジル　２－（アミノオキシ）エチルカーバメートと、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に１－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物を併用しカップリングし、

下記式（ＩＶ－ｂ２－Ｂｏｃ－０５９）、（ＩＶ－ｂ３－Ｃｂｚ－０５９）または（ＩＶ－ｂ４－Ｂｏｃ－０５９）：

[化163]



(IV-b2-Boc-059) P^1=TFA, P^2=Boc
(IV-b3-Cbz-059) P^1=Boc, P^2=Cbz
(IV-b4-Boc-059) P^1=Teoc, P^2=Boc

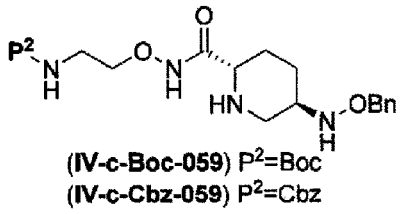
（上記式（ＩＶ－ｂ２－Ｂｏｃ－０５９）、（ＩＶ－ｂ３－Ｃｂｚ－０５９）または（ＩＶ－ｂ４－Ｂｏｃ－０５９）中、ＴＦＡはトリフ

ルオロアセチル、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニル、Ｔｅｏｃは２－トリメチルシリルエトキシカルボニルを示し、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物とした後；

式（ＩＶ－ｂ２－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物は、トリフルオロアセチルを水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムから選ばれる塩基にて除去し、下記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）：

[化164]



（上記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニルを示し、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物とした後、

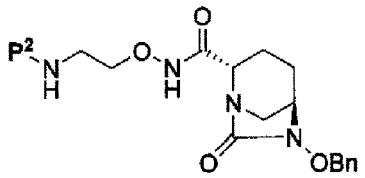
式（ＩＶ－ｂ３－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物は、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを塩酸、硫酸、メタンスルホン酸またはトリフルオロ酢酸から選ばれる酸にて除去し、上記式（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物とした後、

式（ＩＶ－ｂ４－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物は、２－トリメチルシリルエトキシカルボニルを弗化テトラブチルアンモニウムにより除去し、上記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物とした後、

上述の（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物を系内にてクロロトリアルキルシランによりシリル化し、連続してホスゲンまたはジホスゲンにより分子内ウレ

ア化することを特徴とする下記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）：

[化165]



(IIa-Boc-059) P^2=Boc
(IIa-Cbz-059) P^2=Cbz

（上記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニル、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

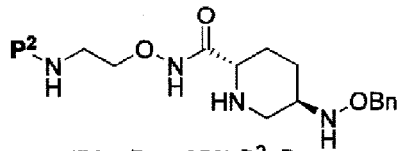
で示されるｔｅｒｔ－ブチル　{２－[（{[（２Ｓ，５Ｒ）－６－ベンジルオキシ－７-オキソ-１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクト-２-イル］カルボニル} アミノ)オキシ]エチル} カーバメート

、

またはベンジル　{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} カーバメートの製造法。

[請求項22]　下記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）：

[化166]



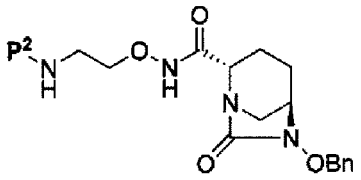
(IV-c-Boc-059) P^2=Boc
(IV-c-Cbz-059) P^2=Cbz

（上記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＶ－ｃ－Ｃｂｚ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニルを示し、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物を系内にてクロロトリメチルシランによりシリル化

し、連続してホスゲンまたはジホスゲンにより分子内ウレア化することを特徴とする下記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）：

[化167]



(IIa-Boc-059) P^2=Boc
(IIa-Cbz-059) P^2=Cbz

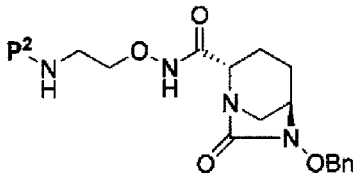
（上記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニル、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される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、

またはベンジル　{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}カーバメートの製造法。

[請求項23] 下記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）：

[化168]



(IIa-Boc-059) P^2=Boc
(IIa-Cbz-059) P^2=Cbz

（上記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）または（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジル

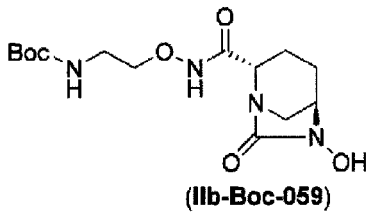
オキシカルボニル、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される化合物のうち、式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）で示される化合物は、水素雰囲気下にパラジウム炭素を用いて６位ベンジルオキシのベンジルを除去し、

式（ＩＩａ－Ｃｂｚ－０５９）で示される化合物は、ジｔｅｒｔ－ブトキシジカーボネート存在下、水素雰囲気下にパラジウム炭素を用いて６位ベンジルオキシのベンジルを除去すると同時にｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル化し、

下記式（ＩＩｂ－Ｂｏｃ－０５９）：

[化169]



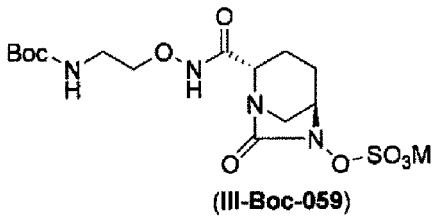
(IIb-Boc-059)

（上記式（ＩＩｂ－Ｂｏｃ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを示す。）

で示される化合物とした後、

ピリジン、２－ピコリンまたは２，６－ルチジン存在下に、６位水酸基を三酸化硫黄－ピリジン錯体により硫酸化し、下記式（ＩＩＩ－Ｂｏｃ－０５９）：

[化170]



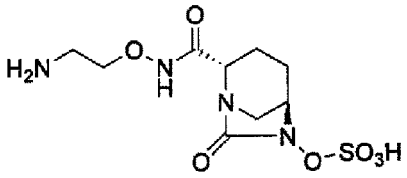
(III-Boc-059)

（上記式（ＩＩＩ－Ｂｏｃ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ＭはＨ、ピリジニウム、ナトリウムまたはテトラブチルアンモニウムを示す。）

で示される化合物とした後、

ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸またはテトラフルオロホウ酸から選択される酸により脱保護することを特徴とする下記式（ＩＩＩ－０５９）：

[化171]

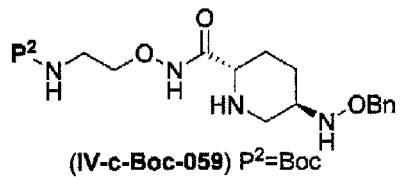


(III-059)

で示される（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－カルボキサミドの製造法。

[請求項24] 下記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）：

[化172]

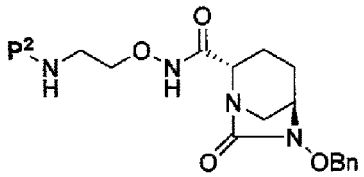


(IV-c-Boc-059) P2=Boc

（上記式（ＩＶ－ｃ－Ｂｏｃ－０５９）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、系内でトリエチルアミン及びクロロトリメチルシランによりシリル化し、連続してホスゲンまたはジホスゲン、触媒量の４－ジメチルアミンピリジンにより分子内ウレア化することを特徴とする下記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）：

[化173]



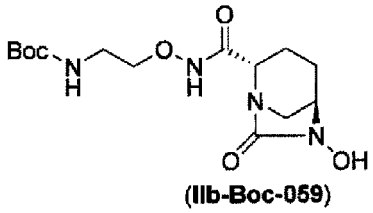
(IIa-Boc-059)

（上記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚはベンジルオキシカルボニル、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）

で示される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}カーバメートの製造法。

［請求項25］　下記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）：

［化174］

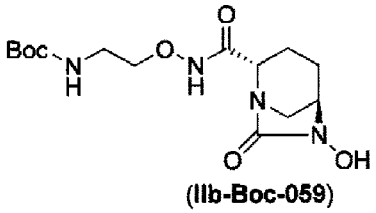


(IIb-Boc-059)

（上記式（ＩＩａ－Ｂｏｃ－０５９）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、水素雰囲気下にパラジウム炭素を用いて６位ベンジルオキシのベンジルを除去し、下記式（ＩＩｂ－Ｂｏｃ－０５９）：

［化175］



(IIb-Boc-059)

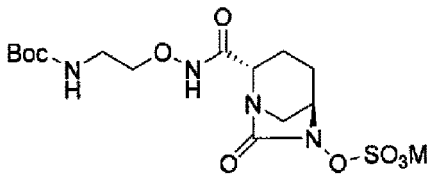
（上記式（ＩＩｂ－Ｂｏｃ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを示す。）

で示される化合物とした後、

ピリジン、２－ピコリンまたは２，６－ルチジンから存在下に、６位水酸基を三酸化硫黄－ピリジン錯体により硫酸化し、下記式（ＩＩ

Ｉ－Ｂｏｃ－０５９）：

[化176]



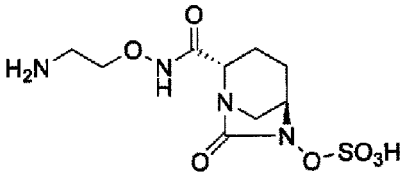
(III-Boc-059)

（上記式（ＩＩＩ－Ｂｏｃ－０５９）中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ＭはＨ、ピリジニウム、ナトリウムまたはテトラブチルアンモニウムを示す。）

で示される化合物とした後、

ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸またはテトラフルオロホウ酸から選択される酸により脱保護することを特徴とする下記式（ＩＩＩ－０５９）：

[化177]



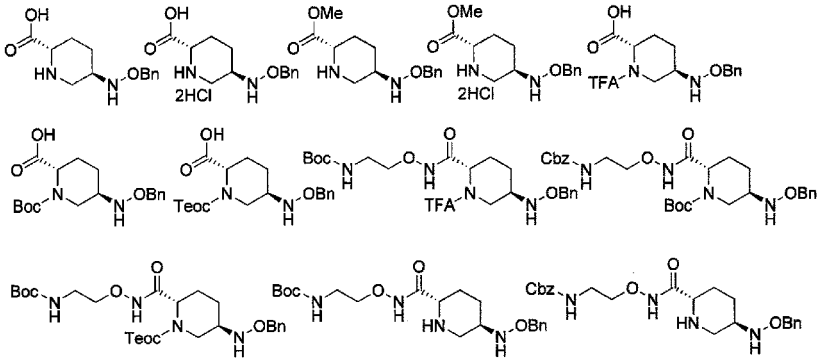
(III-059)

で示される（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－カルボキサミドの製造法。

[請求項26] （２Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボン酸またはその塩酸塩をメチルエステル化、トリフルオロアセチル化、5位水酸基をベンジルオキシアミノ化し、トリフルオロアセチルを除去することによる（２Ｓ，５Ｒ）－メチル　５－（ベンジルオキシアミノ）ピペリジン－２－カルボキシレート及びその塩酸塩の製造法。

[請求項27] 下記化合物。

[化178]



（上記式中、ＴＦＡはトリフルオロアセチル、ＯＭｅはメトキシ、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、ＯＢｎはベンジルオキシを示す。）