(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7343602号
(P7343602)

(45)発行日　令和5年9月12日(2023.9.12)

(24)登録日　令和5年9月4日(2023.9.4)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　31/43　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/43
Ａ６１Ｋ　31/424(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/424
Ａ６１Ｋ　31/431(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/431
Ａ６１Ｋ　31/551(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/551
Ａ６１Ｋ　31/69　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/69

ＦＩ

請求項の数　34　（全200頁）　最終頁に続く

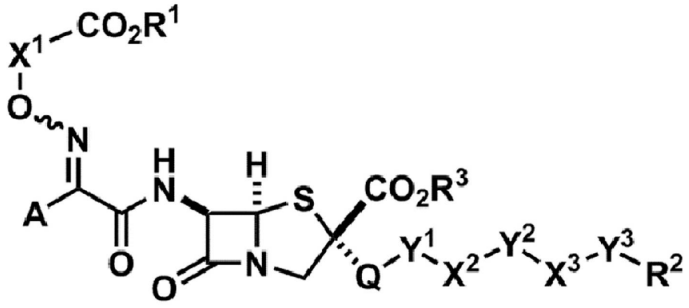
(21)出願番号　特願2021-551483(P2021-551483)
(86)(22)出願日　令和2年10月2日(2020.10.2)
(86)国際出願番号　PCT/JP2020/037563
(87)国際公開番号　WO2021/066149
(87)国際公開日　令和3年4月8日(2021.4.8)
審査請求日　令和4年4月13日(2022.4.13)
(31)優先権主張番号　特願2019-184111(P2019-184111)
(32)優先日　令和1年10月4日(2019.10.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)

(73)特許権者　306037311
富士フイルム株式会社
東京都港区西麻布２丁目２６番３０号
(74)代理人　110000109
弁理士法人特許事務所サイクス
(72)発明者　中川　哲志
富山県富山市下奥井二丁目４番１号　富士フイルム株式会社内
(72)発明者　庄司　宗生
富山県富山市下奥井二丁目４番１号　富士フイルム株式会社内
審査官　篭島　福太郎

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　新規なペナム誘導体又はその塩ならびにβ－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物又はそれらの塩から選ばれる１つ以上の化合物を含有することを特徴とする医薬組成物及び

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式［１］
【化１】



［１］

「式中、
R^1は、水素原子又はカルボキシル保護基を；
R^2は、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよい複素環式基を；
R^3は、水素原子又はカルボキシル保護基を；
X^1は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、置換されていてもよいC_{2-6}アルケニレン基、置換されていてもよいC_{2-6}アルキニレン基、置換されていてもよい二価の環式炭

化水素基又は置換されていてもよい二価の単環の飽和の複素環式基を；
Ａは、置換されていてもよい複素環式基を；
Ｑは、置換されていてもよい二価の環状アミノ基又は置換されていてもよい二価の複素環式基を；
Y^1は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、置換されていてもよいC_{2-6}アルケニレン基、置換されていてもよいC_{2-6}アルキニレン基、式－Ｎ＝ＣＨ－ＣＨ＝Ｎ－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨ－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨ－CH_2－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）CH_2－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－Ｏ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＯＨ）－で表わされる基、式－ＮＨCH_2Ｃ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表される基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$－で表される基又は結合手を；
X^2は、一般式－ＮR^4－「式中、R^4は、水素原子、カルバモイル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基又は保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。」で表される基、一般式－$N^+R^5R^6$－「式中、R^5及びR^6は、同一もしくは異なって置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基又は一緒になって置換されていてもよいC_{2-6}アルキレンもしくは置換されていてもよいC_{2-6}アルケニレン基を示す。」で表される基、一般式－ＮR^7－Ｃ（＝Ｏ）－ＮR^8－「式中、R^7及びR^8は、同一もしくは異なって水素原子、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基又は保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。」で表される基、置換されていてもよい二価の環状アミノ基、置換されていてもよい二価の複素環式基又は結合手を；
Y^2は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、置換されていてもよいC_{2-6}アルケニレン基又は置換されていてもよいC_{2-6}アルキニレン基又は結合手を；
X^3は、一般式－ＮR^9－「式中、R^9は、水素原子、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基又は保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。」で表される基又は結合手を；
Y^3が、式－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基、式－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基、一般式－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（＝ＮR^{10a}）－「式中、R^{10a}は、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、又はウレイド基を示す。」で表される基又は式－Ｎ＝ＣR^{11a}－「式中、R^{11a}は、置換されていてもよいカルバモイル基又は保護されていてもよいカルボキシル基を示す。」で表される基である。」で表される化合物又はその塩ならびにβ－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物又はそれらの塩から選ばれる１つ以上の化合物を含有することを特徴とする医薬組成物。
【請求項２】
R^2が、置換されていてもよいアリール基である請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
Ａが、置換されていてもよい単環の複素環式基である請求項１又は２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
X^1が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基又は置換されていてもよい二価の環式炭化水素基である請求項１～３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５】
Ｑが、置換されていてもよい二価の複素環式基である請求項１～４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６】
Y^1が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、式－Ｎ＝ＣＨ－ＣＨ＝Ｎ－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨ－CH_2－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）CH_2－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－Ｏ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨCH_2Ｃ（＝Ｏ）－で表わされる基又は結合手である請求項１～５のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項７】
X^2が、一般式－ＮＲ^{4a}－「式中、Ｒ^{4a}は、水素原子又はカルバモイル基を示す。」で表される基、一般式－Ｎ$^+$Ｒ^{5a}Ｒ^{6a}－「式中、Ｒ^{5a}及びＲ^{6a}は、一緒になって置換されていてもよいＣ$_{2-6}$アルキレン基を示す。」で表される基、一般式－ＮＲ^{7a}－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{8a}－「式中、Ｒ^{7a}及びＲ^{8a}は、水素原子を示す。」で表される基、置換されていてもよい二価の環状アミノ基、置換されていてもよい二価の複素環式基又は結合手である請求項１～６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８】
Y^2が、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基又は結合手である請求項１～７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項９】
X^3が、一般式－ＮＲ^{9a}－「式中、Ｒ^{9a}は、水素原子を示す。」で表される基又は結合手である請求項１～８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
Ｒ^{3}が、水素原子である請求項１～９のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
Ｒ^{1}が、水素原子である請求項１～１０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
Ｒ^{2}が、置換されていてもよいフェニル基；
Ａが、置換されていてもよい単環の含窒素・含硫黄複素環式基；
Ｑが、置換されていてもよい二価の単環の複素環式基；
Y^1が、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基又は結合手；
X^2が、一般式－ＮＲ^{4b}－「式中、Ｒ^{4b}は、水素原子を示す。」で表される基又は結合手；
Y^2が、Ｃ$_{1-3}$アルキレン基又は結合手；
Y^3が、式－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基又は式－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基である請求項１～１１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
一般式［１］で表される化合物が（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロブトキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｓ）－３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソピロリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｒ）－３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソピロリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３

．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸及び（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセチル）ヒドラジエニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸から選ばれる化合物である請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項１４】

β－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物又はそれらの塩から選ばれる１つ以上の化合物が、β－ラクタマーゼ阻害化合物又はそれらの塩である請求項１～１３の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１５】

β－ラクタマーゼ阻害化合物が、ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン型阻害化合物、ボロン酸型阻害化合物及びクラバム型阻害化合物から選ばれる１つ以上の化合物である請求項１～１４の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１６】

β－ラクタマーゼ阻害化合物が、アビバクタム、ナキュバクタム、レレバクタム、ジデバクタム、バボルバクタム、（３Ｒ）－３－（２－［トランス－４－［（２－アミノエチル）アミノ］シクロヘキシル］アセタミド）－２－ヒドロキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，２－ベンゾキサボリニン－８－カルボン酸、スルバクタム、タゾバクタム、クラブラン酸、（１ａＲ，７ｂＳ）－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－１，１ａ，２，７ｂ－テトラヒロドシクロプロパ［ｃ］［１，２］ベンゾキサボリニン－４－カルボン酸及び（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－３－［（３－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－３－イウム－１－イル）メチル］－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－カルボキシラート　４，４－ジオキサイドから選ばれる１つ以上の化合物である請求項１～１４の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１７】

グラム陰性菌による感染症の処置において使用するための、請求項１～１６のいずれか一項に記載の医薬組成物。

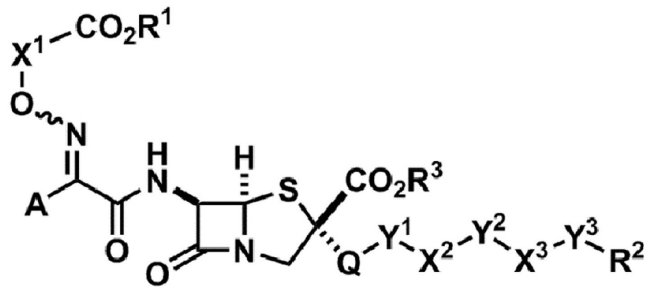
【請求項１８】

請求項１～１６の何れか一項に記載の医薬組成物を含むグラム陰性菌による感染症の処置剤。

【請求項１９】

一般式［１］

【化２】



［１］

「式中、

R^1は、水素原子又はカルボキシル保護基を；

R^2は、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよい複素環式基を；
R^3は、水素原子又はカルボキシル保護基を；
X^1は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、置換されていてもよいC_{2-6}アルケニレン基、置換されていてもよいC_{2-6}アルキニレン基、置換されていてもよい二価の環式炭化水素基又は置換されていてもよい二価の単環の飽和の複素環式基を；
Aは、置換されていてもよい複素環式基を；
Qは、置換されていてもよい二価の環状アミノ基又は置換されていてもよい二価の複素環式基を；
Y^1は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、置換されていてもよいC_{2-6}アルケニレン基、置換されていてもよいC_{2-6}アルキニレン基、式－Ｎ＝ＣＨ－ＣＨ＝Ｎ－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨ－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨ－CH_2－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）CH_2－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－Ｏ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＯＨ）－で表わされる基、式－ＮＨCH_2Ｃ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表される基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$－で表される基又は結合手を；
X^2は、一般式－NR^4－「式中、R^4は、水素原子、カルバモイル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基又は保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。」で表される基、一般式－$N^+R^5R^6$－「式中、R^5及びR^6は、同一もしくは異なって置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基又は一緒になって置換されていてもよいC_{2-6}アルキレンもしくは置換されていてもよいC_{2-6}アルケニレン基を示す。」で表される基、一般式－NR^7－Ｃ（＝Ｏ）－NR^8－「式中、R^7及びR^8は、同一もしくは異なって水素原子、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基又は保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。」で表される基、置換されていてもよい二価の環状アミノ基、置換されていてもよい二価の複素環式基又は結合手を；
Y^2は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、置換されていてもよいC_{2-6}アルケニレン基又は置換されていてもよいC_{2-6}アルキニレン基又は結合手を；
X^3は、一般式－NR^9－「式中、R^9は、水素原子、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基又は保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。」で表される基又は結合手を；
Y^3が、式－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基、式－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基、一般式－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（＝NR^{10a}）－「式中、R^{10a}は、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、又はウレイド基を示す。」で表される基又は式－Ｎ＝CR^{11a}－「式中、R^{11a}は、置換されていてもよいカルバモイル基又は保護されていてもよいカルボキシル基を示す。」で表される基である。」で表される化合物又はその塩ならびにβ－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物から選ばれる１つ以上の化合物又はそれらの塩を含有することを特徴とする感染症の処置に用いる、キット。
【請求項２０】
R^2が、置換されていてもよいアリール基である請求項１９に記載のキット。
【請求項２１】
Aが、置換されていてもよい単環の複素環式基である請求項１９又は２０に記載のキット。
【請求項２２】
X^1が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基又は置換されていてもよい二価の環式炭化水素基である請求項１９～２１のいずれか一項に記載のキット。
【請求項２３】
Qが、置換されていてもよい二価の複素環式基である請求項１９～２２のいずれか一項に記載のキット。
【請求項２４】
Y^1が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、式－Ｎ＝ＣＨ－ＣＨ＝Ｎ－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨ－CH_2－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基

、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－Ｏ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）－で表わされる基又は結合手である請求項１９～２３のいずれか一項に記載のキット。

【請求項２５】

Ｘ^{2}が、一般式－ＮＲ^{4a}－「式中、Ｒ^{4a}は、水素原子又はカルバモイル基を示す。」で表される基、一般式－Ｎ$^+$Ｒ^{5a}Ｒ^{6a}－「式中、Ｒ^{5a}及びＲ^{6a}は、一緒になって置換されていてもよいＣ$_{2-6}$アルキレン基を示す。」で表される基、一般式－ＮＲ^{7a}－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{8a}－「式中、Ｒ^{7a}及びＲ^{8a}は、水素原子を示す。」で表される基、置換されていてもよい二価の環状アミノ基、置換されていてもよい二価の複素環式基又は結合手である請求項１９～２４のいずれか一項に記載のキット。

【請求項２６】

Ｙ^{2}が、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレン基又は結合手である請求項１９～２５のいずれか一項に記載のキット。

【請求項２７】

Ｘ^{3}が、一般式－ＮＲ^{9a}－「式中、Ｒ^{9a}は、水素原子を示す。」で表される基又は結合手である請求項１９～２６のいずれか一項に記載のキット。

【請求項２８】

Ｒ^{3}が、水素原子である請求項１９～２７のいずれか一項に記載のキット。

【請求項２９】

Ｒ^{1}が、水素原子である請求項１９～２８のいずれか一項に記載のキット。

【請求項３０】

Ｒ^{2}が、置換されていてもよいフェニル基；

Ａが、置換されていてもよい単環の含窒素・含硫黄複素環式基；

Ｑが、置換されていてもよい二価の単環の複素環式基；

Ｙ^{1}が、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基又は結合手；

Ｘ^{2}が、一般式－ＮＲ^{4b}－「式中、Ｒ^{4b}は、水素原子を示す。」で表される基又は結合手；

Ｙ^{2}が、Ｃ$_{1-3}$アルキレン基又は結合手；

Ｙ^{3}が、式－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基又は式－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基である請求項１９～２９のいずれか一項に記載のキット。

【請求項３１】

一般式［１］で表される化合物が（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロブトキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｓ）－３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソピロリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸、

（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｒ）－３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソピロリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸及び（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセチル）ヒドラジエニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸から選ばれる化合物である請求項１９に記載のキット。

【請求項３２】

β－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物又はそれらの塩から選ばれる１つ以上の化合物が、β－ラクタマーゼ阻害化合物又はそれらの塩である請求項１９～３１の何れか一項に記載のキット。

【請求項３３】

β－ラクタマーゼ阻害化合物が、ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン型阻害化合物、ボロン酸型阻害化合物及びクラバム型阻害化合物から選ばれる１つ以上の化合物である請求項１９～３２の何れか一項に記載のキット。

【請求項３４】

β－ラクタマーゼ阻害化合物が、アビバクタム、ナキュバクタム、レレバクタム、ジデバクタム、バボルバクタム、（３Ｒ）－３－（２－［トランス－４－［（２－アミノエチル）アミノ］シクロヘキシル］アセタミド）－２－ヒドロキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，２－ベンゾキサボリニン－８－カルボン酸、スルバクタム、タゾバクタム、クラブラン酸、（１ａＲ，７ｂＳ）－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－１，１ａ，２，７ｂ－テトラヒロドシクロプロパ［ｃ］［１，２］ベンゾキサボリニン－４－カルボン酸及び（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－３－［（３－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－３－イウム－１－イル）メチル］－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－カルボキシラート　４，４－ジオキサイドから選ばれる１つ以上の化合物である請求項１９～３２の何れか一項に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、グラム陰性菌、特に緑膿菌に対し、強い抗菌活性を示す新規なペナム誘導体又はその塩ならびにβ－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物又はそれらの塩から選ばれる１つ以上の化合物を含有することを特徴とする医薬組成物に関する。

また、本発明は、グラム陰性菌、特に緑膿菌に対し、強い抗菌活性を示す新規なペナム誘導体又はその塩ならびにβ－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物又はそれらの塩から選ばれる１つ以上の化合物を含有することを特徴とするキットに関する。

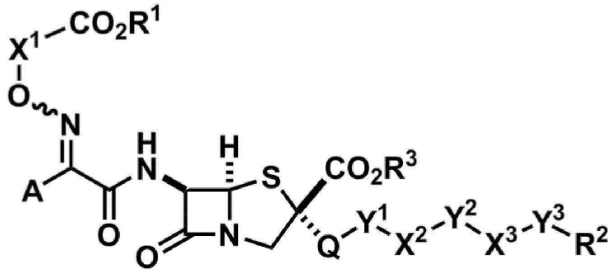
【背景技術】

【０００２】

β－ラクタム系薬剤は、臨床上、非常に重要な抗菌薬であり、これまで様々なβ－ラクタム系薬剤が開発されている。一方、セファロスポリン系薬剤及び／又はカルバペネム系薬剤などの多くのβ－ラクタム系薬剤に高度耐性化したグラム陰性菌が分離されている。これらの耐性菌が引き起こす感染症は、致死率が高く、患者の入院期間が長い傾向がある。これらは、臨床上の大きな問題であり、経済的にも大きな問題である。(非特許文献１)

【０００３】
β－ラクタム系薬剤の耐性機構としてβ－ラクタム系薬剤を分解するβ－ラクタマーゼが知られている。β－ラクタマーゼは、アムブラーの分子分類法によりクラスＡ（ＴＥＭ型、ＳＨＶ型、ＣＴＸ－Ｍ型、ＫＰＣ型及びＧＥＳ型など）、クラスＢ（ＩＭＰ型、ＶＩＭ型及びＮＤＭ型など）、クラスＣ（ＡｍｐＣ型など）及びクラスＤ（ＯＸＡ型）に大別され、それぞれ、異なる基質特異性でβ－ラクタム系薬剤を分解する（非特許文献２）。とりわけ、クラスＢの各型、ＫＰＣ型、ＧＥＳ型及びＯＸＡ型のβ－ラクタマーゼは、カルバペネマーゼと称され、これらを有する菌の多くは、カルバペネム系薬剤を含めたほとんど全てのβ－ラクタム系薬剤に高度耐性を示す。
さらに、近年、緑膿菌に関し、新たに開発されたセファロスポリン系配合剤のセフトロザン／タゾバクタム及びセフタジジム／アビバクタムに対しても高度耐性を示す株が分離されている（非特許文献３）。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００４】
【文献】アンチマクローバル・エージェント・アンド・ケモテラピー（Antimicrobial Agents and Chemotherapy）、2008年、第52号、第813-821頁
サイエンティフィック・レポーツ（Scientific Reports）、2017年、第24号、論文番号43232.
インターナショナル・ジャーナル・オブ・アンチマクロビアル・エージェント（Int. J. Antimicrob. Agents）、2014年、第43号、第533-539頁
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
多剤耐性緑膿菌による感染症は、有効な治療薬が殆どなく、難治性の疾患として世界的に大きな問題である。
グラム陰性菌及びその薬剤耐性グラム陰性菌に対し、強い抗菌活性を示す医薬組成物を提供することが望まれている。とりわけ、カルバペネマーゼ産生の腸内細菌又は緑膿菌に対し、強い抗菌活性を示す医薬組成物及びキットを提供することが切望されている。
【課題を解決するための手段】
【０００６】
このような状況下、本発明者らは、鋭意研究を行った結果、一般式［１］で表される化合物又はその塩ならびにβ－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物又はそれらの塩から選ばれる１つ以上の化合物を含有することを特徴とする医薬組成物及びキットが、緑膿菌などのグラム陰性菌及び／又は多剤耐性緑膿菌などの薬剤耐性グラム陰性菌、たとえば、カルバペネマーゼ産生の腸内細菌及び／又は緑膿菌に対し、強い抗菌活性を示し、それらによる感染症の処置に有用であることを見出し、本発明を完成させた。
【０００７】
本発明は、以下を提供する。
＜１＞
一般式［１］

【化１】



［１］

「式中、
R^1は、水素原子又はカルボキシル保護基を；
R^2は、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよい複素環式基を；
R^3は、水素原子又はカルボキシル保護基を；
X^1は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、置換されていてもよいC_{2-6}アルケニレン基、置換されていてもよいC_{2-6}アルキニレン基、置換されていてもよい二価の環式炭化水素基又は置換されていてもよい二価の単環の飽和の複素環式基を；
Aは、置換されていてもよい複素環式基を；
Qは、置換されていてもよい二価の環状アミノ基又は置換されていてもよい二価の複素環式基を；
Y^1は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、置換されていてもよいC_{2-6}アルケニレン基、置換されていてもよいC_{2-6}アルキニレン基、式－Ｎ＝ＣＨ－ＣＨ＝Ｎ－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨ－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨ－CH_2－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）CH_2－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－Ｏ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＯＨ）－で表わされる基、式－ＮＨCH_2Ｃ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表される基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$－で表される基又は結合手を；
X^2は、一般式－NR^4－「式中、R^4は、水素原子、カルバモイル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基又は保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。」で表される基、一般式－$N^+R^5R^6$－「式中、R^5及びR^6は、同一もしくは異なって置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基又は一緒になって置換されていてもよいC_{2-6}アルキレンもしくは置換されていてもよいC_{2-6}アルケニレン基を示す。」で表される基、一般式－NR^7－Ｃ（＝Ｏ）－NR^8－「式中、R^7及びR^8は、同一もしくは異なって水素原子、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基又は保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。」で表される基、置換されていてもよい二価の環状アミノ基、置換されていてもよい二価の複素環式基又は結合手を；
Y^2は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、置換されていてもよいC_{2-6}アルケニレン基又は置換されていてもよいC_{2-6}アルキニレン基又は結合手を；
X^3は、一般式－NR^9－「式中、R^9は、水素原子、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基又は保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。」で表される基又は結合手を；
Y^3は、式－Ｃ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ（－ＯＨ）－で表される基、一般式－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（＝NR^{10}）－「式中、R^{10}は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルアミノ基、置換されていてもよいジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、置換されていてもよい環状アミノ基、置換されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、保護されていてもよいカルボキシル基又はウレイド基を示す。」で表される基又は－Ｎ＝ＣR^{11}－「式中、R^{11}は、水素原子

、置換されていてもよいカルバモイル基又は保護されていてもよいカルボキシル基を示す。」で表される基を示す。」で表される化合物又はその塩ならびにβ－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物又はそれらの塩から選ばれる１つ以上の化合物を含有することを特徴とする医薬組成物。

＜２＞

R^2が、置換されていてもよいアリール基である＜１＞に記載の医薬組成物。

＜３＞

Ａが、置換されていてもよい単環の複素環式基である＜１＞又は＜２＞に記載の医薬組成物。

＜４＞

X^1が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基又は置換されていてもよい二価の環式炭化水素基である＜１＞～＜３＞のいずれか一項に記載の医薬組成物。

＜５＞

Ｑが、置換されていてもよい二価の複素環式基である＜１＞～＜４＞のいずれか一項に記載の医薬組成物。

＜６＞

Y^1が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、式－Ｎ＝ＣＨ－ＣＨ＝Ｎ－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨ－CH_2－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）CH_2－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－Ｏ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨCH_2Ｃ（＝Ｏ）－で表わされる基又は結合手である＜１＞～＜５＞のいずれか一項に記載の医薬組成物。

＜７＞

X^2が、一般式－NR^{4a}－「式中、R^{4a}は、水素原子又はカルバモイル基を示す。」で表される基、一般式－$N^+R^{5a}R^{6a}$－「式中、R^{5a}及びR^{6a}は、一緒になって置換されていてもよいC_{2-6}アルキレン基を示す。」で表される基、一般式－NR^{7a}－Ｃ（＝Ｏ）－NR^{8a}－「式中、R^{7a}及びR^{8a}は、水素原子を示す。」で表される基、置換されていてもよい二価の環状アミノ基、置換されていてもよい二価の複素環式基又は結合手である＜１＞～＜６＞のいずれか一項に記載の医薬組成物。

＜８＞

Y^2が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基又は結合手である＜１＞～＜７＞のいずれか一項に記載の医薬組成物。

＜９＞

X^3が、一般式－NR^{9a}－「式中、R^{9a}は、水素原子を示す。」で表される基又は結合手である＜１＞～＜８＞のいずれか一項に記載の医薬組成物。

＜１０＞

Y^3が、式－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基、式－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基、一般式－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（＝NR^{10a}）－「式中、R^{10a}は、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、又はウレイド基を示す。」で表される基又は式－Ｎ＝ＣR^{11a}－「式中、R^{11a}は、置換されていてもよいカルバモイル基又は保護されていてもよいカルボキシル基を示す。」で表される基である＜１＞～＜９＞のいずれか一項に記載の医薬組成物。

＜１１＞

R^3が、水素原子である＜１＞～＜１０＞のいずれか一項に記載の医薬組成物。

＜１２＞

R^1が、水素原子である＜１＞～＜１１＞のいずれか一項に記載の医薬組成物。

＜１３＞

R^2が、置換されていてもよいフェニル基；

Ａが、置換されていてもよい単環の含窒素・含硫黄複素環式基；

Ｑが、置換されていてもよい二価の単環の複素環式基；

Y^1が、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基又は結合手；
X^2が、一般式－ＮＲ^{4b}－「式中、Ｒ^{4b}は、水素原子を示す。」で表される基又は結合手；
Y^2が、Ｃ$_{1-3}$アルキレン基又は結合手；
Y^3が、式－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基又は式－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基である＜１＞～＜１２＞のいずれか一項に記載の医薬組成物。
＜１４＞
一般式［１］で表される化合物が（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロブトキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｓ）－３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソピロリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｒ）－３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソピロリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸及び（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセチル）ヒドラジエニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸から選ばれる化合物である＜１＞に記載の医薬組成物。
＜１５＞
β－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物又はそれらの塩から選ばれる１つ以上の化合物が、β－ラクタマーゼ阻害化合物又はそれらの塩である＜１＞～＜１４＞の何れか一項に記載の医薬組成物。
＜１６＞
β－ラクタマーゼ阻害化合物が、ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン型阻害化合物、ボロン酸型阻害化合物及びクラバム型阻害化合物から選ばれる１つ以上の化合物である＜１＞～＜１５＞の何れか一項に記載の医薬組成物。
＜１７＞

β－ラクタマーゼ阻害化合物が、アビバクタム、ナキュバクタム、レレバクタム、ジデバクタム、バボルバクタム、（３Ｒ）－３－（２－［トランス－４－［（２－アミノエチル）アミノ］シクロヘキシル］アセタミド）－２－ヒドロキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，２－ベンゾキサボリニン－８－カルボン酸、スルバクタム、タゾバクタム、クラブラン酸、（１ａＲ，７ｂＳ）－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－１，１ａ，２，７ｂ－テトラヒロドシクロプロパ［ｃ］［１，２］ベンゾキサボリニン－４－カルボン酸及び（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－３－［（３－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－３－イウム－１－イル）メチル］－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－カルボキシラート　４，４－ジオキサイドから選ばれる１つ以上の化合物である＜１＞～＜１５＞の何れか一項に記載の医薬組成物。

＜１８＞

β－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物又はそれらの塩から選ばれる１つ以上の化合物が、抗菌性化合物又はそれらの塩である＜１＞～＜１４＞の何れか一項に記載の医薬組成物。

＜１９＞

抗菌性化合物が、β－ラクタム系、マクロライド系、リンコマイシン系、ストレプトグラミン系、キノロン系、アミノグリコシド系、リファマイシン系、テトラサイクリン系、アンフェニコール系、スルホンアミド及びトリメトプリム系、オキサゾリジノン系、ポリミキシン系、プレウロムチリン系、グリコペプチド系、イミダゾール系ならびにニトロフラン系などの化合物から選ばれる１つ以上の化合物である＜１＞～＜１４＞及び＜１８＞の何れか一項に記載の医薬組成物。

＜２０＞

抗菌性化合物が、ピペラシリン、セフタジジム、イミペネム、メシリナム、レボフロキサシン、アミカシン、ポリミキシンＢ、テトラサイクリン、トリメトプリム及びリファンピシンから選ばれる１つ以上の化合物である＜１＞～＜１４＞及び＜１８＞の何れか一項に記載の医薬組成物。

＜２１＞

グラム陰性菌による感染症の処置において使用するための、＜１＞～＜２０＞のいずれか一項に記載の医薬組成物。

＜２２＞

＜１＞～＜２０＞の何れか一項に記載の医薬組成物を含むグラム陰性菌による感染症の処置剤。

＜２３＞

＜１＞～＜２０＞のいずれか一項に記載の医薬組成物を、対象に投与することを含む、グラム陰性菌による感染症を処置する方法。

＜２３－１＞

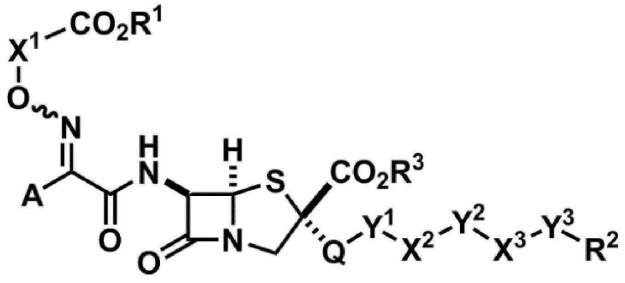
グラム陰性菌による感染症の処置剤の製造のための、＜１＞～＜２０＞の何れか一項に記載の医薬組成物の使用。

【０００８】

＜２４＞

一般式［１］

【化２】



［１］

「式中、
R^1は、水素原子又はカルボキシル保護基を；
R^2は、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよい複素環式基を；
R^3は、水素原子又はカルボキシル保護基を；
X^1は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、置換されていてもよいC_{2-6}アルケニレン基、置換されていてもよいC_{2-6}アルキニレン基、置換されていてもよい二価の環式炭化水素基又は置換されていてもよい二価の単環の飽和の複素環式基を；
Aは、置換されていてもよい複素環式基を；
Qは、置換されていてもよい二価の環状アミノ基又は置換されていてもよい二価の複素環式基を；
Y^1は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、置換されていてもよいC_{2-6}アルケニレン基、置換されていてもよいC_{2-6}アルキニレン基、式－Ｎ＝ＣＨ－ＣＨ＝Ｎ－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨ－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨ－CH_2－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）CH_2－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－Ｏ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＯＨ）－で表わされる基、式－ＮＨCH_2Ｃ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表される基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$－で表される基又は結合手を；
X^2は、一般式－NR^4－「式中、R^4は、水素原子、カルバモイル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基又は保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。」で表される基、一般式－$N^+R^5R^6$－「式中、R^5及びR^6は、同一もしくは異なって置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基又は一緒になって置換されていてもよいC_{2-6}アルキレンもしくは置換されていてもよいC_{2-6}アルケニレン基を示す。」で表される基、一般式－NR^7－Ｃ（＝Ｏ）－NR^8－「式中、R^7及びR^8は、同一もしくは異なって水素原子、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基又は保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。」で表される基、置換されていてもよい二価の環状アミノ基、置換されていてもよい二価の複素環式基又は結合手を；
Y^2は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、置換されていてもよいC_{2-6}アルケニレン基又は置換されていてもよいC_{2-6}アルキニレン基又は結合手を；
X^3は、一般式－NR^9－「式中、R^9は、水素原子、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基又は保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。」で表される基又は結合手を；
Y^3は、式－Ｃ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ（－ＯＨ）－で表される基、一般式－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（＝NR^{10}）－「式中、R^{10}は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルアミノ基、置換されていてもよいジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、置換されていてもよい環状アミノ基、置換されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、保護されていてもよいカルボキシル基又はウレイド基を示す。」で表される基又は－Ｎ＝ＣR^{11}－「式中、R^{11}は、水素原子、置換されていてもよいカルバモイル基又は保護されていてもよいカルボキシル基を示す。」で表される基を示す。」で表される化合物又はその塩ならびにβ－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物から選ばれる１つ以上の化合物又はそれらの塩を含有することを特徴とする感染症の処置に用いる、キット。
＜２５＞
R^2が、置換されていてもよいアリール基である＜２４＞に記載のキット。
＜２６＞
Aが、置換されていてもよい単環の複素環式基である＜２４＞又は＜２５＞に記載のキット。
＜２７＞

X^1が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基又は置換されていてもよい二価の環式炭化水素基である＜２４＞～＜２６＞のいずれか一項に記載のキット。
＜２８＞
Ｑが、置換されていてもよい二価の複素環式基である＜２４＞～＜２７＞のいずれか一項に記載のキット。
＜２９＞
Y^1が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、式－Ｎ＝ＣＨ－ＣＨ＝Ｎ－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨ－CH_2－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）CH_2－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－Ｏ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨCH_2Ｃ（＝Ｏ）－で表わされる基又は結合手である＜２４＞～＜２８＞のいずれか一項に記載のキット。
＜３０＞
X^2が、一般式－ＮR^{4a}－「式中、R^{4a}は、水素原子又はカルバモイル基を示す。」で表される基、一般式－$N^+$$R^{5a}$$R^{6a}$－「式中、$R^{5a}$及び$R^{6a}$は、一緒になって置換されていてもよい$C_{2-6}$アルキレン基を示す。」で表される基、一般式－Ｎ$R^{7a}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ$R^{8a}$－「式中、$R^{7a}$及び$R^{8a}$は、水素原子を示す。」で表される基、置換されていてもよい二価の環状アミノ基、置換されていてもよい二価の複素環式基又は結合手である＜２４＞～＜２９＞のいずれか一項に記載のキット。
＜３１＞
Y^2が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基又は結合手である＜２４＞～＜３０＞のいずれか一項に記載のキット。
＜３２＞
X^3が、一般式－ＮR^{9a}－「式中、R^{9a}は、水素原子を示す。」で表される基又は結合手である＜２４＞～＜３１＞のいずれか一項に記載のキット。
＜３３＞
Y^3が、式－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基、式－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基、一般式－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（＝ＮR^{10a}）－「式中、R^{10a}は、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、又はウレイド基を示す。」で表される基又は式－Ｎ＝ＣR^{11a}－「式中、R^{11a}は、置換されていてもよいカルバモイル基又は保護されていてもよいカルボキシル基を示す。」で表される基である＜２４＞～＜３２＞のいずれか一項に記載のキット。
＜３４＞
R^3が、水素原子である＜２４＞～＜３３＞のいずれか一項に記載のキット。
＜３５＞
R^1が、水素原子である＜２４＞～＜３４＞のいずれか一項に記載のキット。
＜３６＞
R^2が、置換されていてもよいフェニル基；
Ａが、置換されていてもよい単環の含窒素・含硫黄複素環式基；
Ｑが、置換されていてもよい二価の単環の複素環式基；
Y^1が、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基又は結合手；
X^2が、一般式－ＮR^{4b}－「式中、R^{4b}は、水素原子を示す。」で表される基又は結合手；
Y^2が、C_{1-3}アルキレン基又は結合手；
Y^3が、式－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基又は式－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基である＜２４＞～＜３５＞のいずれか一項に記載のキット。
＜３７＞
一般式［１］で表される化合物が（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロブトキシ）イミノ）アセタミ

ド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｓ）－３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソピロリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｒ）－３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソピロリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸及び（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセチル）ヒドラジエニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸から選ばれる化合物である＜２４＞に記載のキット。

＜３８＞

β－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物又はそれらの塩から選ばれる１つ以上の化合物が、β－ラクタマーゼ阻害化合物又はそれらの塩である＜２４＞～＜３７＞の何れか一項に記載のキット。

＜３９＞

β－ラクタマーゼ阻害化合物が、ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン型阻害化合物、ボロン酸型阻害化合物及びクラバム型阻害化合物から選ばれる１つ以上の化合物である＜２４＞～＜３８＞の何れか一項に記載のキット。

＜４０＞

β－ラクタマーゼ阻害化合物が、アビバクタム、ナキュバクタム、レレバクタム、ジデバクタム、バボルバクタム、（３Ｒ）－３－（２－［トランス－４－［（２－アミノエチル）アミノ］シクロヘキシル］アセタミド）－２－ヒドロキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，２－ベンゾキサボリニン－８－カルボン酸、スルバクタム、タゾバクタム、クラブラン酸、（１ａＲ，７ｂＳ）－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－１，１ａ，２，７ｂ－テトラヒロドシクロプロパ［ｃ］［１，２］ベンゾキサボリニン－４－カルボン酸及び（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－３－［（３－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－３－イウム－１－イル）メチル］－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－カルボキシラート　４，４－ジオキサイドから選ばれる１つ以上の化合物である＜２４＞～＜３８＞の何れか一項に記載のキット。

＜４１＞
β－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物又はそれらの塩から選ばれる１つ以上の化合物が、抗菌性化合物又はそれらの塩である＜２４＞～＜３７＞の何れか一項に記載のキット。
＜４２＞
抗菌性化合物が、β－ラクタム系、マクロライド系、リンコマイシン系、ストレプトグラミン系、キノロン系、アミノグリコシド系、リファマイシン系、テトラサイクリン系、アンフェニコール系、スルホンアミド及びトリメトプリム系、オキサゾリジノン系、ポリミキシン系、プレウロムチリン系、グリコペプチド系、イミダゾール系ならびにニトロフラン系などの化合物から選ばれる１つ以上の化合物である＜２４＞～＜３７＞及び＜４１＞の何れか一項に記載のキット。
＜４３＞
抗菌性化合物が、ピペラシリン、セフタジジム、イミペネム、メシリナム、レボフロキサシン、アミカシン、ポリミキシンＢ、テトラサイクリン、トリメトプリム及びリファンピシンから選ばれる１つ以上の化合物である＜２４＞～＜３７＞及び＜４１＞の何れか一項に記載のキット。
【発明の効果】
【０００９】
本発明の医薬組成物及びキットは、グラム陰性菌及び／又は薬剤耐性グラム陰性菌、たとえば、カルバペネマーゼ産生の腸内細菌又は緑膿菌に対し、強い抗菌活性を示し、医薬として有用である。
さらに、本発明の医薬組成物及びキットは、グラム陰性菌及び／又は薬剤耐性グラム陰性菌感染症の処置に有用である。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
以下、本発明について詳述する。
本明細書において、特に断らない限り、「％」は、「質量％」を意味する。
本明細書において、特にことわらない限り、各用語は、次の意味を有する。
【００１１】
ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。
C_{1-6}アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル及びヘキシル基などの直鎖状又は分枝鎖状のC_{1-6}アルキル基を意味する。
C_{1-3}アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピル基を意味する。
C_{2-6}アルケニル基とは、たとえば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、１，３－ブタジエニル、ペンテニル及びヘキセニル基などの直鎖状又は分枝鎖状のC_{2-6}アルケニル基を意味する。
C_{2-6}アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル及びヘキシニル基などの直鎖状又は分枝鎖状のC_{2-6}アルキニル基を意味する。
C_{3-8}シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシル基などのC_{3-8}シクロアルキル基を意味する。
アリール基とは、たとえば、フェニル又はナフチル基などのC_{6-18}アリール基を意味する。
アリールC_{1-6}アルキル基とは、たとえば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチル及びナフチルメチル基などのアリールC_{1-6}アルキル基を意味する。
【００１２】
C_{1-6}アルキレン基とは、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン及びヘキシレン基などの直鎖状又は分枝鎖状のC_{1-6}アルキレン基を意味する。
C_{1-3}アルキレン基とは、メチレン、エチレン又はプロピレン基を意味する。
C_{2-6}アルキレン基とは、エチレン、プロピレン、ブチレン及びヘキシレン基などの直

鎖状又は分枝鎖状のＣ$_{2-6}$アルキレン基を意味する。
Ｃ$_{2-6}$アルケニレン基とは、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン及びペンテニレン基などの直鎖状又は分枝鎖状のＣ$_{2-6}$アルケニレン基を意味する。
Ｃ$_{2-6}$アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン及びペンチニレン基などの直鎖状又は分枝鎖状のＣ$_{2-6}$アルキニレン基を意味する。
【００１３】
Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基とは、たとえば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペンチルオキシ及びヘキシルオキシ基などの直鎖状又は分枝鎖状のＣ$_{1-6}$アルキルオキシ基を意味する。
Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル基とは、たとえば、メトキシメチル及び１－エトキシエチル基などのＣ$_{1-6}$アルキルオキシＣ$_{1-6}$アルキル基を意味する。
【００１４】
Ｃ$_{2-12}$アルカノイル基とは、たとえば、アセチル、プロピオニル、バレリル、イソバレリル及びピバロイル基などの直鎖状又は分枝鎖状のＣ$_{2-12}$アルカノイル基を意味する。
アロイル基とは、たとえば、ベンゾイル又はナフトイル基を意味する。
アシル基とは、たとえば、ホルミル基、スクシニル基、グルタリル基、マレオイル基、フタロイル基、Ｃ$_{2-12}$アルカノイル基又はアロイル基を意味する。
【００１５】
Ｃ$_{1-6}$アルコキシカルボニル基とは、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル及び１，１－ジメチルプロポキシカルボニル基などの直鎖状又は分枝鎖状のＣ$_{1-6}$アルキルオキシカルボニル基を意味する。
アリールＣ$_{1-6}$アルコキシカルボニル基とは、たとえば、ベンジルオキシカルボニル及びフェネチルオキシカルボニル基などのアルＣ$_{1-6}$アルキルオキシカルボニル基を意味する。
アリールオキシカルボニル基とは、たとえば、フェニルオキシカルボニル又はナフチルオキシカルボニル基を意味する。
【００１６】
Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ基とは、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、ｓｅｃ－ブチルアミノ、ｔｅｒｔ－ブチルアミノ、ペンチルアミノ及びヘキシルアミノ基などの直鎖状又は分枝鎖状のＣ$_{1-6}$アルキルアミノ基を意味する。
ジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ基とは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジ（ｔｅｒｔ－ブチル）アミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、（エチル）（メチル）アミノ及び（メチル）（プロピル）アミノ基などの直鎖状又は分枝鎖状のジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ基を意味する。
【００１７】
Ｃ$_{1-6}$アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ及びプロピルチオ基などのＣ$_{1-6}$アルキルチオ基を意味する。
Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル基とは、たとえば、メチルスルホニル、エチルスルホニル及びプロピルスルホニル基などのＣ$_{1-6}$アルキルスルホニル基を意味する。
アリールスルホニル基とは、たとえば、ベンゼンスルホニル、ｐ－トルエンスルホニル又はナフタレンスルホニル基を意味する。
Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニルオキシ基とは、メチルスルホニルオキシ及びエチルスルホニルオキシ基などのＣ$_{1-6}$アルキルスルホニルオキシ基を意味する。
アリールスルホニルオキシ基とは、ベンゼンスルホニルオキシ又はｐ－トルエンスルホニルオキシ基などを意味する。
【００１８】
シリル基とは、たとえば、トリメチルシリル、トリエチルシリル又はトリブチルシリル

基を意味する。
【００１９】
環状アミノ基とは、たとえば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリル、ジヒドロピロリル、ピロリジニル、テトラヒドロピリジル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、ジヒドロチアジアゾリル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、ホモモルホリニル及びチオモルホリニル基などの環を形成する異項原子として一つ以上の窒素原子を含み、さらに一つ以上の酸素原子又は硫黄原子を含んでもよい環状アミノ基を意味する。
【００２０】
単環の含窒素複素環式基とは、環を形成する異項原子として窒素原子のみを含む単環の含窒素複素環式基を意味し、たとえば、アゼチジニル基；ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、トリアゾリルもしくはテトラゾリル基などの５員環含窒素複素環式基；ピペリジル、テトラヒドロピリジル、ピリジル、ピペラジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、テトラヒドロピリミジルもしくはホモピペラジニル基などの６員環含窒素複素環式基；ホモピペリジニル基などの７員環含窒素複素環式基；又はオクタヒドロアゾシニル基などの８員環含窒素複素環式基が挙げられる。
単環の含酸素複素環式基とは、環を形成する異項原子として酸素原子のみを含む単環の含酸素複素環式基を意味し、たとえば、テトラヒドロフラニルもしくはフラニル基などの５員環含酸素複素環式基；又はテトラヒドロピラニルもしくはピラニル基などの６員環含酸素複素環式基が挙げられる。
単環の含硫黄複素環式基とは、チエニル基などを意味する。
【００２１】
単環の含窒素・酸素複素環式基とは、環を形成する異項原子として窒素原子及び酸素原子のみを含む単環の含窒素・酸素複素環式基を意味し、たとえば、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリルもしくはオキサジアゾリル基などの５員環含窒素・酸素複素環式基；又はモルホリニル基などの６員環含窒素・酸素複素環式基が挙げられる。
単環の含窒素・硫黄複素環式基とは、環を形成する異項原子として窒素原子及び硫黄原子のみを含む単環の含窒素・硫黄複素環式基を意味し、たとえば、チアゾリル、イソチアゾリルもしくはチアジアゾリル基などの５員環含窒素・硫黄複素環式基；又はチオモルホリニル、１－オキシドチオモルホリニルもしくは１，１－ジオキシドチオモルホリニル基など６員環含窒素・硫黄複素環式基が挙げられる。
単環の複素環式基とは、単環の含窒素複素環式基、単環の含酸素複素環式基、単環の含硫黄複素環式基、単環の含窒素・酸素複素環式基又は単環の含窒素・硫黄複素環式基を意味する。
単環の飽和の複素環式基とは、多重結合を含まない単環の複素環式基を意味し、たとえば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、テトラヒドロピリミジル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル及びモルホリニル基が挙げられる。
【００２２】
二環式の含窒素複素環式基とは、インドリニル、インドリル、イソインドリニル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、キノリジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ジヒドロキノキサリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プリニル、ピロロピリジニル、ジヒドロシクロペンタピリジニル、プテリジニル及びキヌクリジニル基などの環を形成する異項原子として窒素原子のみを含む二環式の含窒素複素環式基を意味する。
二環式の含酸素複素環式基とは、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、クロメニル、イソクロマニル、１，３－ベンゾジオキ

ソリル、１，３－ベンゾジオキサニル及び１，４－ベンゾジオキサニル基などの環を形成する異項原子として酸素原子のみを含む二環式の含酸素複素環式基を意味する。

【００２３】

二環式の含硫黄複素環式基とは、２，３－ジヒドロベンゾチエニル及びベンゾチエニル基などの環を形成する異項原子として硫黄原子のみを含む二環式の含硫黄複素環式基を意味する。

二環式の含窒素・酸素複素環式基とは、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾモルホリニル、ジヒドロピラノピリジル、ジヒドロジオキシノピリジル及びジヒドロピリドオキサジニル基などの環を形成する異項原子として窒素原子及び酸素原子のみを含む二環式の含窒素・酸素複素環式基を意味する。

二環式の含窒素・硫黄複素環式基とは、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル及びベンゾチアジアゾリル基などの環を形成する異項原子として窒素原子及び硫黄原子を含む二環式の含窒素・硫黄複素環式基を意味する。

二環式の複素環式基とは、二環式の含窒素複素環式基、二環式の含酸素複素環式基、二環式の含硫黄複素環式基、二環式の含窒素・酸素複素環式基又は二環式の含窒素・硫黄複素環式基を意味する。

【００２４】

複素環式基とは、単環の複素環式基又は二環式の複素環式基を意味する。

【００２５】

二価の環式炭化水素基とは、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロブタン－１，１－ジイル、シクロペンタン－１，１－ジイル、シクロヘキサン－１，１－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロブタン－１，３－ジイル、シクロブテン－１，３－ジイル、シクロペンタン－１，３－ジイル、シクロペンテン－１，３－ジイル、シクロペンタジエン－１，３－ジイル、シクロヘキサン－１，３－ジイル、シクロヘキサン－１，４－ジイル、シクロヘキセン－１，３－ジイル、シクロヘキセン－１，４－ジイル、シクロヘキサジエン－１，３－ジイル、シクロヘキサジエン－１，４－ジイル、シクロヘプタン－１，３－ジイル、シクロヘプテン－１，４－ジイル、シクロオクタン－１，３－ジイル、ベンゼン－１，３－ジイル及びベンゼン－１，４－ジイルなどの環式炭化水素から任意の２個の水素原子を除いてできる基を意味する。

【００２６】

二価の単環の飽和の複素環式基とは、上記の多重結合を含まない単環の複素環式基からさらに、任意の１個の水素原子を除いてできる二価基であり、たとえば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル及びモルホリニル基などからさらに、任意の１個の水素原子を除いてできる基を意味する。

二価の複素環式基とは、上記の複素環式基からさらに、任意の１個の水素原子を除いてできる二価基であり、二価の単環の複素環式基及び二価の二環式の複素環式基が含まれる。

二価の単環の複素環式基とは、上記の単環の複素環式基からさらに、任意の１個の水素原子を除いてできる二価基であり、二価の単環の含窒素複素環式基、二価の単環の含酸素複素環式基、二価の単環の含硫黄複素環式基、二価の単環の含窒素・酸素複素環式基及び二価の単環の含窒素・硫黄複素環式基が含まれる。

【００２７】

二価の二環式の複素環式基とは、上記の二環式の複素環式基からさらに、任意の１個の水素原子を除いてできる二価基であり、二価の二環式の含窒素複素環式基、二価の二環式の含酸素複素環式基、二価の二環式の含硫黄複素環式基、二価の二環式の含窒素・酸素複素環式基及び二価の二環式の含窒素・硫黄複素環式基が含まれる。

二価の環状アミノ基とは、上記の環状アミノ基からさらに、任意の１個の水素原子を除いてできる二価基であり、たとえば、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ジヒドロピロール、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ホモピペリジン、ピラゾリール、ピラゾリン、ピラゾリジン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、チアゾリ

ン、チアゾリジン、ジヒドロチアジアゾール、ピペラジン、ホモピペラジン、モルホリン、ホモモルホリン及びチオモルホリンから任意の２個の水素原子を除いてできる二価基が挙げられる。

【００２８】

脱離基としては、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニルオキシ基又はアリールスルホニルオキシ基、イミダゾール基が挙げられる。Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基又はイミダゾール基は、置換基を有していてもよい。

【００２９】

ヒドロキシル保護基としては、通常のヒドロキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、Ｗ．グリーン（W.Greene）ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）第4版、第16～299頁、2007年、ジョン・ウィリイ・アンド・サンズ社（John Wiley & Sons,INC.）に記載されている基が挙げられる。具体的には、たとえば、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基、アリールＣ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル基、アシル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシカルボニル基、アリールＣ$_{1-6}$アルコキシカルボニル基、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、シリル基、テトラヒドロフラニル基又はテトラヒドロピラニル基が挙げられる。これらの基は、置換基群Ａ１から選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい。

【００３０】

アミノ保護基としては、通常のアミノ基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、Ｗ．グリーン（W.Greene）ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）第4版、第696～926頁、2007年、ジョン・ウィリイ・アンド・サンズ社（John Wiley & Sons,INC.）に記載されている基が挙げられる。具体的には、アリールＣ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル基、アシル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシカルボニル基、アリールＣ$_{1-6}$アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基又はシリル基が挙げられる。これらの基は、置換基群Ａ１から選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい。

【００３１】

イミノ保護基としては、通常のイミノ基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、Ｗ．グリーン（W.Greene）ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）第4版、第696～868頁、2007年、ジョン・ウィリイ・アンド・サンズ社（John Wiley & Sons,INC.）に記載されている基が挙げられる。具体的には、アリールＣ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル基、アシル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシカルボニル基、アリールＣ$_{1-6}$アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基又はシリル基が挙げられる。これらの基は、置換基群Ａ１から選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい。

【００３２】

カルボキシル保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、Ｗ．グリーン（W.Greene）ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）第4版、第533～643頁、2007年、ジョン・ウィリイ・アンド・サンズ社（John Wiley & Sons,INC.）に記載されている基が挙げられる。具体的には、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基、アリールＣ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル基又はシリル基が挙げられる。これらの基は、置換基群Ａ１から選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい。

【００３３】

脂肪族炭化水素類としては、たとえば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン又はデカヒドロナフタレンが挙げられる。

ハロゲン化炭化水素類としては、たとえば、塩化メチレン、クロロホルム又はジクロロエタンが挙げられる。
アルコール類としては、たとえば、メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又は２－メチル－２－プロパノールが挙げられる。
エーテル類としては、たとえば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル又はジエチレングリコールジエチルエーテルが挙げられる。
【００３４】
ケトン類としては、たとえば、アセトン、２－ブタノン又は４－メチル－２－ペンタノンが挙げられる。
エステル類としては、たとえば、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル又は酢酸ブチルが挙げられる。
アミド類としては、たとえば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又は１－メチル－２－ピロリドンが挙げられる。
ニトリル類としては、たとえば、アセトニトリル又はプロピオニトリルが挙げられる。
芳香族炭化水素類としては、たとえば、ベンゼン、トルエン又はキシレンが挙げられる。
【００３５】
本明細書において、置換基群は、次の意味を有する。
【００３６】
置換基群Ａ１：
水素原子、
ハロゲン原子、
シアノ基、
ニトロ基、
オキソ基、
置換基群Ｂ２から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、
置換基群Ｂ２から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{2-6}$アルケニル基、
置換基群Ｂ２から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{2-6}$アルキニル基、
置換基群Ｂ２から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ基、
置換基群Ｂ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいアリールオキシ基、
置換基群Ｂ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいアシル基、
置換基群Ｂ２から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルアミノ基、
置換基群Ｂ２から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ基、
保護又は置換基群Ｂ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいイミノ基、
置換基群Ｂ２から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルチオ基、
置換基群Ｂ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいアリールチオ基、
置換基群Ｂ２から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルスルホニル基、
置換基群Ｂ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいアリールスルホニル基、
置換基群Ｂ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキル基、
置換基群Ｂ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいアリール基、
置換基群Ｂ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよい複素環式基、
置換基群Ｂ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいカルバモイル基、
置換基群Ｂ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいスルファモイル基、
保護されていてもよいヒドロキシル基、
保護されていてもよいアミノ基、

保護されていてもよいカルボキシル基。
【００３７】
置換基群Ａ２：
水素原子、
ハロゲン原子、
シアノ基、
ニトロ基、
オキソ基、
置換基群Ｂ２から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ基、
置換基群Ｂ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいアリールオキシ基、
置換基群Ｂ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいアシル基、
置換基群Ｂ２から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルアミノ基、
置換基群Ｂ２から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ基、
置換基群Ｂ２から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルチオ基、
置換基群Ｂ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいアリールチオ基、
置換基群Ｂ２から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルスルホニル基、
置換基群Ｂ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいアリールスルホニル基、
置換基群Ｂ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキル基、
置換基群Ｂ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいアリール基、
置換基群Ｂ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよい複素環式基、
置換基群Ｂ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいカルバモイル基、
置換基群Ｂ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいスルファモイル基、
保護されていてもよいヒドロキシル基、
保護されていてもよいアミノ基、
保護されていてもよいカルボキシル基。
【００３８】
置換基群Ｂ１：
水素原子、
ハロゲン原子、
シアノ基、
ニトロ基、
オキソ基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{2-6}$アルケニル基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{2-6}$アルキニル基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいアリールオキシ基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいアシル基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルアミノ基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルチオ基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいアリールチオ基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルスルホニル基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいアリールスルホニル基、

置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキル基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいアリール基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよい複素環式基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいカルバモイル基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいスルファモイル基
保護されていてもよいヒドロキシル基、
保護されていてもよいアミノ基、
保護されていてもよいカルボキシル基。
【００３９】
置換基群Ｂ２：
水素原子、
ハロゲン原子、
シアノ基、
ニトロ基、
オキソ基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいアリールオキシ基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいアシル基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルアミノ基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルチオ基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいアリールチオ基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルスルホニル基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいアリールスルホニル基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキル基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいアリール基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよい複素環式基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいカルバモイル基、
置換基群Ｃから選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよいスルファモイル基、
保護されていてもよいヒドロキシル基、
保護されていてもよいアミノ基、
保護されていてもよいカルボキシル基。
【００４０】
置換基群Ｃ：
ハロゲン原子、
シアノ基、
カルバモイル基、
Ｃ$_{1-6}$アルキル基、
Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、
保護されていてもよいアミノ基、
保護されていてもよいイミノ基、
保護されていてもよいヒドロキシル基、
保護されていてもよいカルボキシル基。
【００４１】
Ｘ^{1}、Ｙ^{1}及びＹ^{2}のＣ$_{1-6}$アルキレン基、Ｃ$_{2-6}$アルケニレン基及びＣ$_{2-6}$アルキニレン基は、置換基群Ａ２から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよい。
Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}及びＲ^{10}のＣ$_{1-6}$アルキル基は、置換基群Ａ２から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよい。

R^5及びR^6が一緒になって形成するC_{2-6}アルキレン及びC_{2-6}アルケニレン基は、置換基群Ａ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよい。
R^{5a}及びR^{6a}が一緒になって形成するC_{2-6}アルキレン基は、置換基群Ａ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよい。
R^{10}のC_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基及びアミノ基は、置換基群Ａ２から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよい。
R^{10a}のC_{1-6}アルコキシ基は、置換基群Ａ２から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよい。
R^{10}の環状アミノ基は、置換基群Ａ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよい。
R^{10}及びR^{11}のカルバモイル基は、置換基群Ａ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよい。
R^2のアリール基及び複素環式基は、置換基群Ａ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよい。
Ａの複素環式基は、置換基群Ａ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよい。
X^1の二価の環式炭化水素基は、置換基群Ａ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよい。
X^1の二価の単環の飽和の複素環式基は、置換基群Ａ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよい。
X^2及びＱの二価の複素環式基及び二価の環状アミノ基は、置換基群Ａ１から選ばれる１つ以上の基で置換されていてもよい。

【００４２】

本発明の一般式［１］で表される化合物において、好ましい化合物としては、以下の化合物が挙げられる。

【００４３】

R^1は、水素原子である化合物が好ましい。
R^2は、置換されていてもよいアリール基である化合物が好ましく、置換されていてもよいフェニル基である化合物がより好ましい。
R^2のアリール基又は複素環式基の置換基としては、ハロゲン原子及び保護されていてもよいヒドロキシル基から選ばれる１つ以上の基が好ましい。
R^3は、水素原子である化合物が好ましい。

【００４４】

X^1は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基又は置換されていてもよい二価の環式炭化水素基が好ましく、置換されていてもよいC_{1-3}アルキレン基又は置換されていてもよい二価の環式炭化水素基がより好ましい。

【００４５】

Ａは、置換されていてもよい単環の複素環式基である化合物が好ましく、置換されていてもよい単環の含窒素複素環式基又は置換されていてもよい単環の含窒素・含硫黄複素環式基がより好ましく、単環の含窒素・含硫黄複素環式基がさらに好ましく、２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル、５－アミノ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル又は２－アミノチアゾール－４－イルがよりさらに好ましく、２－アミノチアゾール－４－イルが特に好ましい。

【００４６】

Ｑは、置換されていてもよい二価の複素環式基が好ましく、置換されていてもよい二価の単環の複素環式基が好ましく、置換されていてもよい二価のイミダゾリジン基、二価のピペラジン基、二価のピロリジン基又は二価のオキサゾリジン基がより好ましく、置換されていてもよい二価のイミダゾリジン基、二価のピペラジン基又は二価のピロリジン基がよりさらに好ましい。
Ｑは、たとえば、２－オキソイミダゾリジン－１－イル基、２，３－ジオキソピペラジン－１－イル基、２－オキソピロリジン－１－イル基又は２－オキソオキサゾリジン－３

－イル基が好ましい。
　Y^1は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、式－Ｎ＝ＣＨ－ＣＨ＝Ｎ－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨ－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨ－CH_2－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）CH_2－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－Ｏ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨCH_2Ｃ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表される基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$－で表される基又は結合手が好ましく、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基、式－Ｎ＝ＣＨ－ＣＨ＝Ｎ－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨ－CH_2－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）CH_2－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－Ｏ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨCH_2Ｃ（＝Ｏ）－で表わされる基又は結合手がより好ましく、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基又は結合手がよりさらに好ましい。
　X^2は、一般式－NR^{4a}－「式中、R^{4a}は、水素原子又はカルバモイル基を示す。」で表される基、一般式－$N^+R^{5a}R^{6a}$－「式中、R^{5a}及びR^{6a}は、一緒になって置換されていてもよいC_{2-6}アルキレン基を示す。」で表される基、一般式－NR^{7a}－Ｃ（＝Ｏ）－NR^{8a}－「式中、R^{7a}及びR^{8a}は、水素原子を示す。」で表される基、置換されていてもよい二価の環状アミノ基、置換されていてもよい二価の複素環式基又は結合手が好ましく、一般式－NR^{4b}－「式中、R^{4b}は、水素原子を示す。」で表される基又は結合手がより好ましい。
　Y^2は、置換されていてもよいC_{1-6}アルキレン基又は結合手が好ましく、C_{1-3}アルキレン基又は結合手がより好ましい。
　X^3は、一般式－NR^{9a}－「式中、R^{9a}は、水素原子を示す。」で表される基又は結合手が好ましい。
　Y^3は、式－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基、式－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基、一般式－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（＝NR^{10a}）－「式中、R^{10a}は、置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、又はウレイド基を示す。」で表される基又は式－Ｎ＝ＣR^{11a}－「式中、R^{11a}は、置換されていてもよいカルバモイル基又は保護されていてもよいカルボキシル基を示す。」で表される基が好ましく、式－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基又は式－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ（＝Ｏ）－で表される基がより好ましい。
【００４７】
　より具体的には、以下の化合物が好ましい。
　（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例２の化合物）
　（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロプロポキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例８の化合物）
　（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロブトキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタ

ン－３－カルボン酸（実施例１９の化合物）
（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例２０の化合物）
（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロプロポキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例２１の化合物）
【００４８】
（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例２２の化合物）
（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（５－アミノ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例２３の化合物）
（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例２６の化合物）
（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）プロパンアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例２８の化合物）
（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）アセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例２９の化合物）
（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）プロパンアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例３０の化合物）
【００４９】
（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロプロポキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）プロパンアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例３１の化合物）
（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２

－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｓ）－（３－（（（Ｅ）－２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチリデン）アミノ）－５－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例４５の化合物）

（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｓ）－（３－（（（Ｅ）－２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）エチリデン）アミノ）－５－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例４７の化合物）

（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（（１Ｅ，２Ｅ）－２－（２－（（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）カルバモイル）ヒドラゾノ）エチリデン）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例５３の化合物）

（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）アミノ）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例６８の化合物）

【００５０】

（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（５－（（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）メチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例７３の化合物）

（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例７４の化合物）

（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロプロポキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例７６の化合物）

（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロブトキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例７８の化合物）

（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２，５－ジオキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例８２の化合物）

（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３

－（２，５－ジクロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例８３の化合物）

【００５１】

（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｓ）－３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソピロリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例８４の化合物）

（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｒ）－３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソピロリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例８５の化合物）

（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例８６の化合物）

（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセチル）ヒドラジエニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例８８の化合物）

（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）（ヒドロキシ）アミノ）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例１０４の化合物）

【００５２】

（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（Ｓ）－１－カルボキシプロポキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例１０５の化合物）

（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロプロポキシ)イミノ)アセタミド）－３－（３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）プロパンアミド)－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例１０７の化合物）

（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－ヒドロキシエトキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例１１３の化合物）

（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－メチルプロポキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－

２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例１１４の化合物）
（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（Ｓ）－１－カルボキシブトキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例１１５の化合物）
【００５３】
（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（Ｚ）－２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－（ヒドロキシイミノ）アセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例１１７の化合物）
（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル)オキシ）イミノ)アセタミド）－３－（３－（２－（（２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）エチル）アミノ）－２－オキソアセタミド)－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例１２１の化合物）
（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル)オキシ）イミノ)アセタミド）－３－（３－（３－（（Ｚ）－２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－（ヒドロキシイミノ）アセタミド）プロパンアミド)－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例１２２の化合物）
（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例１２６の化合物）
（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例１３２の化合物）
（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセチル）ヒドラジエニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例１３６の化合物）
（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（Ｒ）－２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－３－メトキシプロパンアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例１３９の化合物）
（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（５－（（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）メチル）－２Ｈ－テトラゾール

－２－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（実施例１４１の化合物）

【００５４】

一般式［１］の化合物、β－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基又はヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。

【００５５】

塩基性基における塩としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硝酸及び硫酸などの鉱酸との塩；ぎ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、トリクロロ酢酸及びトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；ならびにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸及びナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩が挙げられる。

【００５６】

酸性基における塩としては、たとえば、ナトリウム及びカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウム及びマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；ならびにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、Ｎ－ベンジル－β－フェネチルアミン、１－エフェナミン及びＮ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などが挙げられる。

【００５７】

上記した塩の中で、好ましい塩としては、薬理学的に許容される塩が挙げられる。

【００５８】

一般式［１］の化合物、β－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物又はそれらの塩において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体及び互変異性体など）が存在する場合、一般式［１］で表される化合物、β－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物又はそれらの塩は、それらの異性体を包含し、また、溶媒和物、水和物及び種々の形状の結晶を包含するものである。

【００５９】

本発明の医薬組成物及びキットは、さらに、一つ又は二つ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と組み合せることができる。

上記の担体、賦形剤及び希釈剤としては、たとえば、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、デンプン、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾソルベート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリンならびにゴマ油、オリーブ油及び大豆油などの各種油などが含まれる。

また、上記の担体、賦形剤又は希釈剤に、必要に応じて、一般に使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、ｐＨ調整剤及び溶解剤などの添加剤を混合し、常用の製剤技術によって、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤又は皮膚貼付剤などの経口又は非経口用医薬を調製することができる。

【００６０】

グラム陰性菌感染症としては、たとえば、シュードモナス（Pseudomonas）属、ステノトロフォモナス（Stenotrophomonas）属、バークホルデリア（Burkholderia）属、アシネトバクター（Acinetobacter）属、アルカリゲネス（Alcaligenes）属、ボルデテラ（Bordetella）属、ブルセラ（Brucella）属、バクテロイデス（Bacteroides）属、フソバクテリウム（Fusobacterium）属、ナイセリア（Neisseria）属、モラクセラ（Moraxella）属、カンピロバクター（Campylobacter）属、ヘリコバクター（Helicobacter）属、ビブリオ（Vibrio）属、アエロモナス（Aeromonas）属、ヘモフィリス（Haemophilus）属、クリセオバクテリウム（Chryseobacterium）属、エリザベスキンギア（El

izabethkingia）属、フラボバクテリウム（Flavobacterium）属及び腸内細菌科（Enterobacteriaceae）からなる群などのグラム陰性菌による感染症が挙げられる。

【００６１】

本発明の医薬組成物は、単一製剤内に、一般式［１］で表される化合物又はその塩ならびにβ－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物又はそれらの塩から選ばれる１つ以上の化合物を含有することを特徴とする。

医薬組成物の投与経路は、特に限定されないが、静脈内、経口、筋肉内、皮下、吸入、噴霧又は他の投与経路により投与することができる。

【００６２】

本発明のキットは、単一包装内に、一般式［１］で表される化合物又はその塩ならびにβ－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物又はそれらの塩から選ばれる１つ以上の化合物を含有することを特徴とする。さらに、キットは、たとえば、投与のための器具、指示書、説明書、添付文書及び／又は製品ラベルを含んでもよい。

一般式［１］で表される化合物又はその塩ならびにβ－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物又はそれらの塩から選ばれる１つ以上の化合物の投与経路が異なる場合、又は、個々の成分の用量設定が医師によって行われることが好ましい場合、キットは、特に有用である。

本発明のキットの投与経路は、特に限定されず、静脈内、経口、筋肉内、皮下、吸入、噴霧又は他の投与経路により投与することができる。また、一般式［１］で表される化合物又はその塩は、β－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物又はそれらの塩から選ばれる１つ以上の化合物と同時に、別個に又は特定の順序で投与してもよい。

【００６３】

本発明の医薬組成物及びキットは、グラム陰性菌感染症、とりわけ、薬剤耐性グラム陰性菌感染症の処置に有用である。

本発明の医薬組成物及びキットは、さらに、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌、アシネトバクター・バウマニー（Acinetobacter baumannii）及び／又はステノトロフォモナス・マルトフィリア（Stenotrophomonas maltophilia）による感染症の処置に有用である。とりわけ、大腸菌、肺炎桿菌及び／又は緑膿菌による感染症の処置に有用である。

本発明の医薬組成物及びキットは、さらに、クラスＡ（ＴＥＭ型、ＳＨＶ型、ＣＴＸ－Ｍ型、ＫＰＣ型及びＧＥＳ型など）；クラスＢ（ＩＭＰ型、ＶＩＭ型及びＮＤＭ型など）；クラスＣ（ＡｍｐＣ及びＣＭＹ型など）；ならびにクラスＤ（ＯＸＡ型）のβラクタマーゼを産生する薬剤耐性菌による感染症の処置に有効である。

本発明の医薬組成物及びキットによって、より重篤なグラム陰性菌感染症の処置が可能となる。たとえば、副作用の発現しない量の薬剤を組み合わせて投与することにより、より重篤なグラム陰性菌感染症の処置が可能となる。

また、使用するそれぞれの薬剤量を減じて投与しても強い抗菌作用を示すことより、各々の薬剤の副作用を減じることが可能となる。

【００６４】

本発明の医薬組成物及びキットによる処置は、治療及び予防を含み、治療が好ましい。

本発明の医薬組成物及びキットの投与方法、投与量及び投与回数は、患者の年齢、体重及び症状に応じて適宜選択することができる。通常、成人に対しては、経口又は非経口（たとえば、注射、点滴及び直腸部位への投与など）投与により、本発明の一般式［１］で表される化合物ならびにβ－ラクタマーゼ阻害化合物及び抗菌性化合物又はそれらの塩から選ばれる１つ以上の化合物の量として、それぞれ、１日、0.01～300mg／kgを１回から数回に分割して投与すればよい。

【００６５】

本発明の医薬組成物及びキットは、注射剤として投与されることが好ましい。

本発明の医薬組成物及びキットは、液剤、凍結液剤又は凍結乾燥製剤として製造されることが好ましく、凍結乾燥製剤がより好ましい。

【００６６】

本発明で用いられるβ－ラクタマーゼ阻害化合物としては、たとえば、ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン型阻害化合物、ボロン酸型阻害化合物及びクラバム型阻害化合物などが挙げられ、たとえば、アビバクタム、ナキュバクタム、レレバクタム、ジデバクタム、バボルバクタム、（３Ｒ）－３－（２－［トランス－４－［（２－アミノエチル）アミノ］シクロヘキシル］アセタミド）－２－ヒドロキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，２－ベンゾキサボリニン－８－カルボン酸（開発コード：ＶＮＲＸ－５１３３）、スルバクタム、タゾバクタム、クラブラン酸、（１ａＲ，７ｂＳ）－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－１，１ａ，２，７ｂ－テトラヒロドシクロプロパ［ｃ］［１，２］ベンゾキサボリニン－４－カルボン酸（開発コード：ＱＰＸ７７２８）及び（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－３－［（３－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－３－イウム－１－イル）メチル］－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－カルボキシラート　４，４－ジオキサイド（開発コード：ＡＡＩ－１０１）が挙げられる。

ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン型阻害化合物としては、たとえば、アビバクタム、ナキュバクタム、レレバクタム及びジデバクタムなどが挙げられ、アビバクタム、ナキュバクタム及びジデバクタムが好ましく、アビバクタムがより好ましい。

ボロン酸型阻害化合物としては、たとえば、バボルバクタム及び（３Ｒ）－３－（２－［トランス－４－［（２－アミノエチル）アミノ］シクロヘキシル］アセタミド）－２－ヒドロキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，２－ベンゾキサボリニン－８－カルボン酸（開発コード：ＶＮＲＸ－５１３３）などが挙げられ、バボルバクタムが好ましい。

クラバム型阻害化合物としては、たとえば、スルバクタム、タゾバクタム、クラブラン酸、（１ａＲ，７ｂＳ）－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－１，１ａ，２，７ｂ－テトラヒロドシクロプロパ［ｃ］［１，２］ベンゾキサボリニン－４－カルボン酸（開発コード：ＱＰＸ７７２８）及び（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－メチル－３－［（３－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－３－イウム－１－イル）メチル］－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－２－カルボキシラート　４，４－ジオキサイド（開発コード：ＡＡＩ－１０１）などが挙げられ、スルバクタム、タゾバクタム及びクラブラン酸が好ましく、タゾバクタムがより好ましい。

【００６７】

本発明に記載の抗菌性化合物としては、たとえば、β－ラクタム系、マクロライド系、リンコマイシン系、ストレプトグラミン系、キノロン系、アミノグリコシド系、リファマイシン系、テトラサイクリン系、アンフェニコール系、スルホンアミド及びトリメトプリム系、オキサゾリジノン系、ポリミキシン系、プレウロムチリン系、グリコペプチド系、イミダゾール系ならびにニトロフラン系などの化合物が挙げられ、たとえば、ピペラシリン、セフタジジム、イミペネム、メシリナム、レボフロキサシン、アミカシン、ポリミキシンＢ、テトラサイクリン、トリメトプリム及びリファンピシンが挙げられる。

【００６８】

β－ラクタム系の化合物としては、たとえば、ベンジルペニシリン、フェノキシメチルペニシリン、クロキサシリン、オキサシリン、ナフシリン、メチシリン、アモキシシリン、アンピシリン、チカルシリン、カルベニシリン、ピペラシリン、アズロシリン、メズロシリン及びメシリナムなどのペニシリン系化合物；セファゾリン、セファレキシン、セファロチン、セファクロル、セフロキシム、セフォチアム、ロラカルベフ、セフェピム、セフォゾプラン、セフピロム、セフタジジム、セフタロリン、セフトロザン及びセフトビプロルなどのセファロスポリン系化合物；セフォテタン、セフォキシチン及びセフメタゾールなどのセファマイシン系化合物；ファロペネム及びリチペネムなどのペネム系化合物；エルタペネム、ドリペネム、イミペネム、メロペネム、ビアペネム及びパニペネムなどのカルバペネム系化合物；ならびにアズトレオナム、チゲモナム及びカルモナムなどのモノバクタム系化合物などが挙げられる。

【００６９】

ペニシリン系化合物としては、アンピシリン、ピペラシリン及びメシリナムが好ましく、ピペラシリンがより好ましい。

セファロスポリン系化合物としては、セフォチアム、セフメタゾール、ロラカルベフ、セフェピム、セフォゾプラン、セフピロム、セフタジジム、セフタロリン、セフトロザン及びセフトビプロルが好ましく、セフタジジムがより好ましい。
セファマイシン系化合物としては、セフメタゾールが好ましい。
ペネム系化合物としては、ファロペネムが好ましい。
カルバペネム系化合物としては、エルタペネム、ドリペネム、イミペネム、メロペネム及びビアペネムが好ましく、イミペネムがより好ましい。
モノバクタム系化合物としては、アズトレオナム、チゲモナム及びカルモナムが好ましく、アズトレオナムがより好ましい。

【００７０】

マクロライド系化合物としては、たとえば、エリスロマイシン、スピラマイシン、ジョサマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、ロキタマイシン、テリスロマイシン及びソリスロマイシンなどが挙げられ、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン及びソリスロマイシンが好ましい。

【００７１】

リンコマイシン系化合物としては、たとえば、クリンダマイシン及びリンコスアミドなどが挙げられる。
ストレプトグラミン系化合物としてはキヌプリスチン/ダルホプリスチンなどが挙げられる。

【００７２】

キノロン系化合物としては、たとえば、オフロキサシン、シプロフロキサシン、エノキサシン、ノルフロキサシン、スパルフロキサシン、グレポフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、ゲミフロキサシン、ガチフロキサシン、プルリフロキサシン、パズフロキサシン、ガレノキサシン、シタフロキサシン、トスフロキサシン、デラフロキサシン及びナリジクス酸などが挙げられ、オフロキサシン、シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、ガチフロキサシン、パズフロキサシン、ガレノキサシン、シタフロキサシン及びトスフロキサシンが好ましく、レボフロキサシン、ガレノキサシン、トスフロキサシン及びパズフロキサシンがより好ましく、レボフロキサシンがさらに好ましい。

【００７３】

アミノグリコシド系化合物としては、たとえば、ストレプトマイシン、トブラマイシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、アミカシン、ジベカシン、アルベカシン及びアプラマイシンなどが挙げられ、トブラマイシン、ゲンタマイシン及びアミカシンが好ましく、アミカシンがより好ましい。

【００７４】

リファマイシン系化合物としては、たとえば、リファキシミン、リファブチン及びリファンピシンなどが挙げられ、リファンピシンが好ましい。

【００７５】

テトラサイクリン系化合物としては、たとえば、ドキシサイクリン、テトラサイクリン、ミノサイクリン、チゲサイクリン及びエラバサイクリンなどが挙げられ、テトラサイクリン及びミノサイクリンが好ましく、テトラサイクリンがより好ましい。

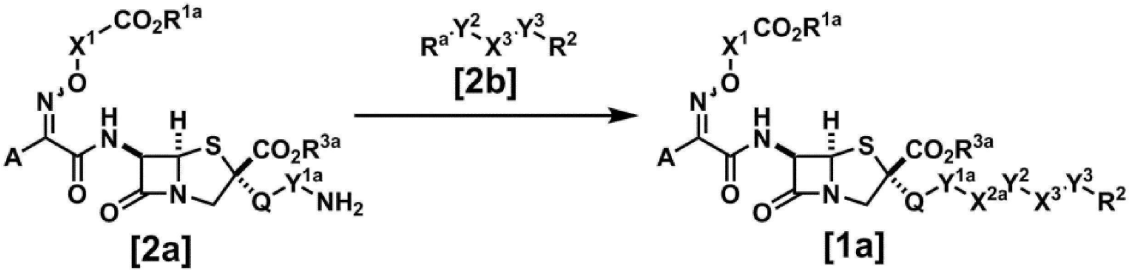
【００７６】

アンフェニコール系化合物としては、たとえば、クロラムフェニコールなどが挙げられる。
スルホンアミド及びトリメトプリム系化合物としては、たとえば、トリメトプリム、イクラプリム及びスルファメトキサゾールなどが挙げられ、トリメトプリムが好ましい。
オキサゾリジノン系化合物としては、たとえば、リネゾリド及びテジゾリドなどが挙げられる。

【００７７】

ポリミキシン系化合物としては、たとえば、コリスチン及びポリミキシンＢなどが挙げ

られ、ポリミキシンＢが好ましい。
プレウロムチリン系化合物としては、たとえば、チアムリンなどが挙げられる。
【００７８】
グリコペプチド系化合物としては、たとえば、バンコマイシン、テイコプラニン、テラバンシン、ダルババンシン及びオリタバンシンなどが挙げられ、バンコマイシンが好ましい。
【００７９】
イミダゾール系化合物としては、たとえば、メトロニダゾールなどが挙げられる。
ニトロフラン系化合物としては、たとえば、ニトロフラントインなどが挙げられる。
【００８０】
次に、本発明の一般式［１］で表される化合物の製造法について説明する。
本発明の一般式［１］で表される化合物は、自体公知の方法を組み合わせることにより製造されるが、たとえば、次に示す製造法にしたがって製造することができる。
【００８１】
［製造法１］
【化３】



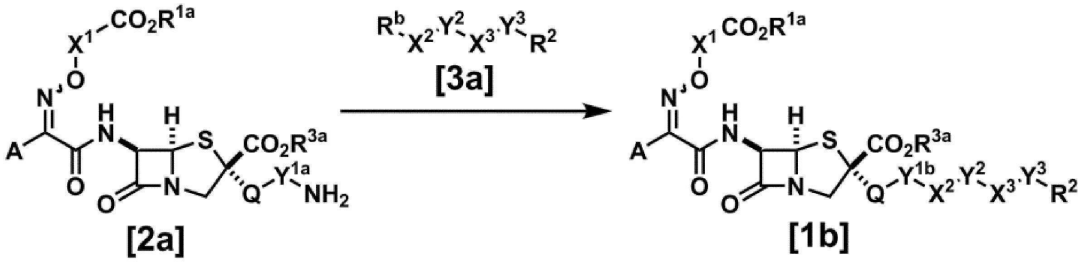
「式中、Ｒ^{a}は、ハロゲン原子を；Ｙ^{1a}は、結合手を；Ｘ^{2a}は、式－ＮＨ－で表わされる基を；Ｒ^{1a}及びＲ^{3a}は、カルボキシル保護基を；Ｒ^{2}、Ｑ、Ｙ^{2}、Ｙ^{3}、Ｘ^{1}、Ｘ^{3}及びＡは、前記と同様の意味を有する。」
一般式［１ａ］の化合物は、塩基の存在下、一般式［２ａ］で表される化合物に一般式［２ｂ］で表される化合物を反応させることにより製造することができる。
一般式［２ｂ］で表される化合物として、たとえば、本明細書に記載の２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンゾイル　クロリド及び２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソアセチルクロリドなどの酸ハロゲン化物が挙げられる。
一般式［２ｂ］で表される化合物の使用量は、特に限定されないが、一般式［２ａ］で表される化合物に対して、0.9～10倍モル、好ましくは、0.9～2.0倍モルであればよい。
溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式［２ａ］で表される化合物に対して、１～500倍量（ｖ／ｗ）であればよい。
塩基の使用量は、一般式［２ａ］で表される化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。
この反応は、-30～150℃で30分間～72時間、好ましくは、0～40℃で1～4時間実施すればよい。
【００８２】
この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族炭化水素類及び水が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。好ましい溶媒としては、テトラヒドロフラン、アセトニトリル及び水が挙げられ、テトラヒドロフラン及び水の混合溶媒がより好ましい。
【００８３】
この反応に用いられる塩基としては、無機塩基又は有機塩基が挙げられる。好ましい塩

基としては、無機塩基が挙げられ、炭酸水素ナトリウムが好ましい。

【００８４】

［製造法２］

【化４】



【００８５】

「式中、R^bは、ヒドロキシル基又はカルボキシル基を；Y^{1b}は、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基を；R^{1a}、R^{3a}、R^2、Ｑ、Y^{1a}、Y^2、Y^3、X^1、X^2、X^3及びＡは、前記と同様の意味を有する。」

一般式［１ｂ］の化合物は、縮合剤又は酸ハロゲン化物の存在下、塩基の存在下、一般式［２ａ］で表される化合物に一般式［３ａ］で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

一般式［３ａ］で表される化合物の使用量は、特に限定されないが、一般式［２ａ］で表される化合物に対して、0.9～10倍モル、好ましくは、0.9～2.0倍モルであればよい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式［２ａ］で表される化合物に対して、１～500倍量（ｖ／ｗ）であればよい。

塩基の使用量は、一般式［２ａ］で表される化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。

この反応は、-30～150℃で30分間～72時間、好ましくは、0～40℃で1～24時間実施すればよい。

【００８６】

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族炭化水素類及び水が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

縮合剤を使用する場合、溶媒としては、ジメチルアセトアミド及びＤＭＦが好ましい。

酸ハロゲン化物を使用する場合、好ましい溶媒としては、テトラヒドロフラン、アセトニトリル及び水が挙げられ、テトラヒドロフラン及び水の混合溶媒がより好ましい。

【００８７】

この反応に用いられる塩基としては、無機塩基又は有機塩基が挙げられる。

縮合剤を使用する場合、好ましい塩基としては、有機塩基が挙げられ、Ｎ－メチルモルホリンがより好ましい。

酸ハロゲン化物を使用する場合、好ましい塩基としては、無機塩基が挙げられ、炭酸水素ナトリウムが好ましい。

【００８８】

縮合剤を使用する場合、縮合剤としては、たとえば、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＣ）、Ｎ，Ｎ’－ジ－（ｔｅｒｔ－ブチル）カルボジイミド、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド（ＢＥＣ）、Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ’－（２－モルホリノエチル）カルボジイミド（ＣＭＣ）及び１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（ＥＤＣ）などのカルボジイミド類；１，１’－カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）及び１，１’－カルボニルジ（１，２，４－トリアゾール）（ＣＤＴ）などのイミダゾリウム類；ジフェニルホスホリルアジドなどの酸アジド類；ジエチルホスホリルシアニドなどの酸シア

ニド類；２－エトキシ－１－エトキシカルボニル－１，２－ジヒドロキノリン；Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＢＴＵ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＡＴＵ）、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ビス（テトラメチレン）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＢＰｙＵ）、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－ビス（ペンタメチレン）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＢＰｉｐＵ）、Ｏ－（６－クロロベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＣＴＵ）、Ｏ－（３，４－ジヒドロ－４－オキソ－１，２，３－ベンゾトリアジン－３－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＤＢＴＵ）、Ｏ－（２－オキソ－１（２Ｈ）ピリジル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（ＴＰＴＵ）、Ｏ－（（エトキシカルボニル）シアノメチレンアミノ）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＯＴＵ）、Ｏ－（（エトキシカルボニル）シアノメチレンアミノ）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート（ＴＯＴＵ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（Ｎ－スクシンイミジル）ウロニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＳＴＵ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（Ｎ－スクシンイミジル）ウロニウムテトラフルオロボラート（ＴＳＴＵ）、ジピロリジノ（Ｎ－スクシンイミジルオキシ）カルベニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＳＰｙＵ）及びＳ－（１－オキシド－２－ピリジル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルチオウロニウムテトラフルオロボラート（ＴＯＴＴ）などのウロニウム類；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クロリド（ＤＭＴ－ＭＭ）などのトリアジン類が挙げられる。

好ましい縮合剤としては、カルボジイミド類、ウロニウム類及びトリアジン類が挙げられ、ＥＤＣ、ＨＡＴＵ及びＤＭＴ－ＭＭがより好ましい。

縮合剤を使用する場合、縮合剤の使用量は、一般式［２ａ］で表される化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～5倍モルであればよい。

【００８９】

縮合剤としてカルボジイミド類を用いる場合、さらに添加剤を加えることが好ましい。

添加剤としては、たとえば、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢＴ）、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（ＨＯＡＴ）及びエチル　（ヒドロキシイミノ）シアノアセタートが挙げられ、ＨＯＢＴ及びエチル　（ヒドロキシイミノ）シアノアセタートが好ましい。

添加剤の使用量は、一般式［２ａ］で表される化合物に対して、0.01～10倍モル、好ましくは、0.1～1倍モルであればよい。

【００９０】

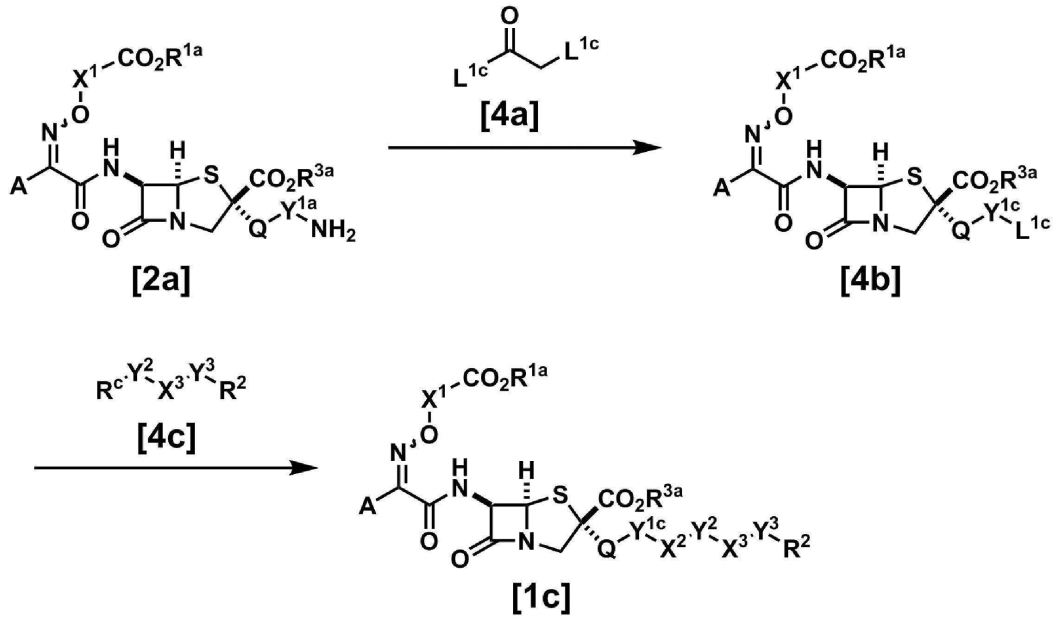
酸ハロゲン化物を使用する場合、酸ハロゲン化物としては、たとえば、オキサリルクロリド；塩化アセチル及びトリフルオロアセチルクロリドなどのカルボン酸ハロゲン化物類；塩化メタンスルホニル及び塩化トシルなどのスルホン酸ハロゲン化物類；クロロギ酸エチル及びクロロギ酸イソブチルなどのクロロギ酸エステル類；塩化チオニル及び臭化チオニルなどの亜硫酸ハロゲン化物類；ならびにオキシ塩化リン、オキシ臭化リン、三塩化リン及び五塩化リンなどのリン酸ハロゲン化物類が挙げられ、オキサリルクロリドが好ましい。

酸ハロゲン化物の使用量は、一般式［３ａ］で表される化合物に対して、0.9～3倍モル、好ましくは、0.9～1.5倍モルであればよい。

【００９１】

［製造法３］

【化５】



「式中、L^{1c}は、脱離基を；Y^{1c}は、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）CH_2－で表わされる基を；R^cは、第三級アミノ基又は複素環式基を；X^2は、一般式－$N^+R^5R^6$－（式中、R^5及びR^6は、前記と同様の意味を有する。）で表わされる基を；R^{1a}、R^{3a}、R^2、Ｑ、Y^{1a}、Y^2、Y^3、X^1、X^3及びＡは、前記と同様の意味を有する。」

一般式［１ｃ］の化合物は、以下の方法で製造することができる。

【００９２】

（３－１）縮合

一般式［４ａ］で表される化合物として、たとえば、塩化クロロアセチルなどが知られている。

一般式［４ｂ］の化合物は、塩基の存在下、一般式［２ａ］で表される化合物に一般式［４ａ］で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

一般式［４ａ］で表される化合物の使用量は、特に限定されないが、一般式［２ａ］で表される化合物に対して、0.9～20倍モル、好ましくは、0.9～10倍モルであればよい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式［２ａ］で表される化合物に対して、1～500倍量（ｖ／ｗ）であればよい。

塩基の使用量は、一般式［２ａ］で表される化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～20倍モルであればよい。

この反応は、-30～150℃で30分間～48時間、好ましくは、0～40℃で1～5時間実施すればよい。

【００９３】

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族炭化水素類及び水が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

【００９４】

この反応に用いられる塩基としては、無機塩基又は有機塩基が挙げられる。好ましい塩基としては、有機塩基が挙げられ、ピリジンがより好ましい。

【００９５】

（３－２）アルキル化

一般式［４ｃ］で表される化合物として、たとえば、本明細書に記載の２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）－Ｎ－（２－（ピロリジン－１－イル）

エチル）ベンズアミドなどが知られている。
一般式［１ｃ］の化合物は、一般式［４ｂ］で表される化合物に一般式［４ｃ］で表される化合物を反応させることにより製造することができる。
一般式［４ｃ］で表される化合物の使用量は、特に限定されないが、一般式［４ｂ］で表される化合物に対して、1～20倍モル、好ましくは、1～5倍モルであればよい。
溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式［４ｂ］で表される化合物に対して、1～500倍量（ｖ／ｗ）であればよい。
この反応は、-30～150℃で30分間～72時間、好ましくは、0～50℃で1～24時間実施すればよい。

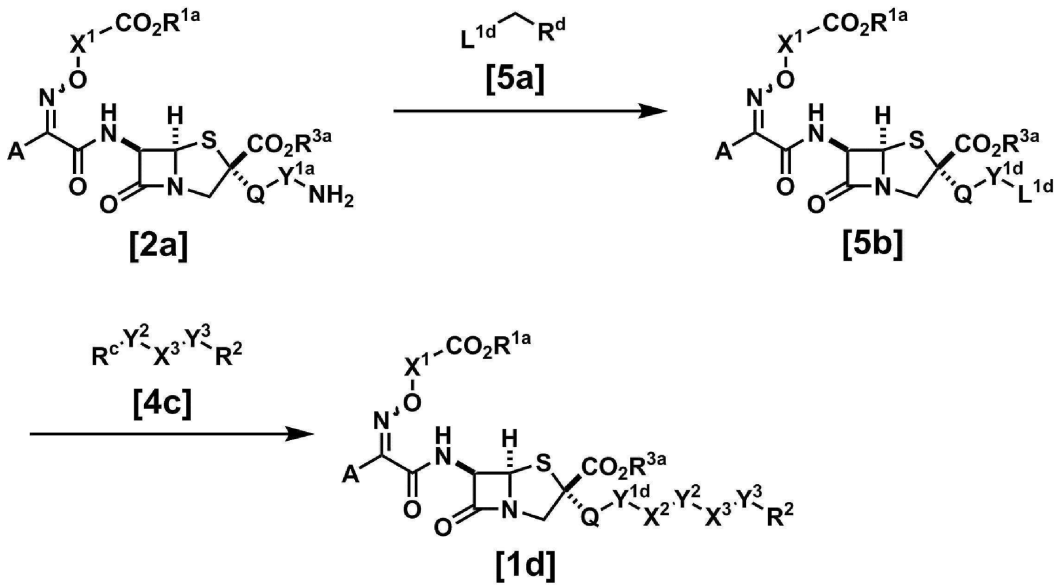
【００９６】

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類及び芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

【００９７】

［製造法４］

【化６】



「式中、L^{1d}は、脱離基を；R^{d}は、保護されていてもよいアルデヒド基を；Y^{1d}は、式－Ｎ＝ＣＨ－CH_2－で表わされる基を；R^{1a}、R^{3a}、R^{2}、R^{c}、Ｑ、Y^{1a}、Y^{2}、Y^{3}、X^{1}、X^{2}、X^{3}及びＡは、前記と同様の意味を有する。」

一般式［１ｄ］の化合物は、以下の方法で製造することができる。

【００９８】

（４－１）アルキル化

一般式［５ａ］で表される化合物として、たとえば、クロロアセトアルデヒドならびにそのアセタール保護体などが知られている。
一般式［５ｂ］の化合物は、一般式［２ａ］で表される化合物に一般式［５ａ］で表される化合物を反応させることにより製造することができる。
一般式［５ａ］で表される化合物の使用量は、特に限定されないが、一般式［２ａ］で表される化合物に対して、0.9～20倍モル、好ましくは、0.9～10倍モルであればよい。
溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式［２ａ］で表される化合物に対して、1～500倍量（ｖ／ｗ）であればよい。
この反応は、-30～150℃で30分間～48時間、好ましくは、0～50℃で1～4時間、実施すればよい。

【００９９】

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類及び芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

【０１００】

一般式［５ａ］で表される化合物として、ハロゲン化アセトアルデヒドのアセタール保護体を用いる場合、さらに酸触媒を加えることが望ましい。酸触媒としては、たとえば、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物、ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウムならびに１０－カンファースルホン酸などが挙げられ、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物が好ましい。

酸触媒の使用量は、一般式［５ａ］で表される化合物に対して、0.01～10倍モル、好ましくは、0.1～1倍モルであればよい。

【０１０１】

（４－２）アルキル化

一般式［４ｃ］で表される化合物として、たとえば、本明細書に記載の２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）－Ｎ－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンズアミドなどが知られている。

一般式［１ｄ］の化合物は、一般式［５ｂ］で表される化合物に一般式［４ｃ］で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

一般式［４ｃ］で表される化合物の使用量は、特に限定されないが、一般式［５ｂ］で表される化合物に対して、1～20倍モル、好ましくは、1～5倍モルであればよい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式［５ｂ］で表される化合物に対して、1～500倍量（ｖ／ｗ）であればよい。

この反応は、-30～150℃で30分間～72時間、好ましくは、0～50℃で1～4時間、実施すればよい。

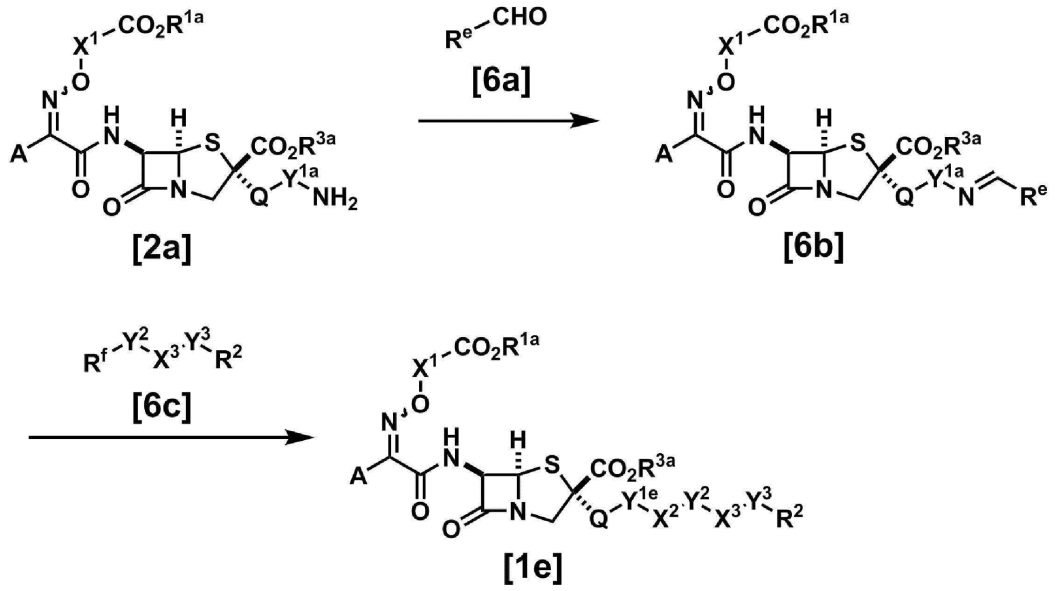
【０１０２】

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類及び芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

【０１０３】

［製造法５］

【化７】



「式中、Ｒ^{e}は、アルデヒド基ならびにカルボキシル基を；Ｒ^{f}は、置換されている第一

級アミノ基を；Y^{1e}は、式－Ｎ＝ＣＨ－ＣＨ＝Ｎ－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨ－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－で表わされる基、式－Ｎ＝ＣＨ－Ｃ（＝Ｏ）－で表わされる基、X^2は、式－ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基又は結合手を；R^{1a}、R^{3a}、R^2、Ｑ、Y^{1a}、Y^2、Y^3、X^1、X^3及びＡは、前記と同様の意味を有する。」

一般式［１ｅ］の化合物は、以下の方法で製造することができる。

【０１０４】

（５－１）イミノ化

一般式［６ａ］で表される化合物として、たとえば、グリオキサール、グリオキシル酸及びその水和物などが知られている。

一般式［６ｂ］の化合物は、一般式［２ａ］で表される化合物に一般式［６ａ］で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

一般式［６ａ］で表される化合物の使用量は、特に限定されないが、一般式［２ａ］で表される化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～20倍モルであればよい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式［２ａ］で表される化合物に対して、1～500倍量（ｖ／ｗ）であればよい。

この反応は、-30～150℃で30分間～48時間、好ましくは、0～40℃で1～12時間実施すればよい。

【０１０５】

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類及び芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

【０１０６】

（５－２）イミノ化

一般式［６ｃ］で表される化合物として、たとえば、本明細書に記載のＮ－（２－アミノエチル）－２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアミドなどが挙げられる。

一般式［１ｅ］の化合物は、一般式［６ｂ］で表される化合物に一般式［６ｃ］で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

一般式［６ｃ］で表される化合物の使用量は、特に限定されないが、一般式［６ｂ］で表される化合物に対して、1～20倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式［６ｂ］で表される化合物に対して、1～500倍量（ｖ／ｗ）であればよい。

この反応は、-30～150℃で30分間～72時間、好ましくは、0～40℃で1～12時間実施すればよい。

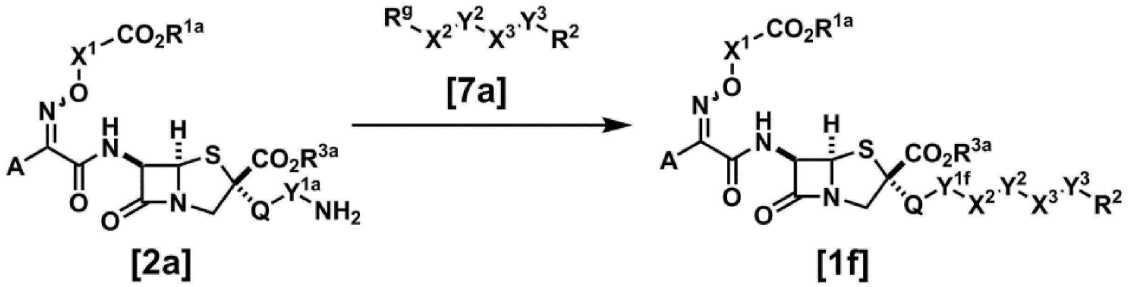
【０１０７】

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類及び芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

【０１０８】

［製造法６］

【化８】



「式中、R^gは、アセトアルデヒド基を；Y^{1f}は、式－Ｎ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－で表わされる基、X^2は、式－ＮＨ－で表わされる基を；R^{1a}、R^{3a}、R^2、Ｑ、Y^{1a}、Y^2、Y^3、X^1、X^3及びＡは、前記と同様の意味を有する。」

一般式［１ｆ］の化合物は、以下の方法で製造することができる。

【０１０９】

一般式［７ａ］で表される化合物として、たとえば、本明細書に記載の２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）－Ｎ－（２－オキソエチル）ベンズアミドなどが挙げられる。

一般式［１ｆ］の化合物は、一般式［２ａ］で表される化合物に一般式［７ａ］で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

一般式［７ａ］で表される化合物の使用量は、特に限定されないが、一般式［２ａ］で表される化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式［２ａ］で表される化合物に対して、1～500倍量（ｖ／ｗ）であればよい。

この反応は、-30～150℃で30分間～72時間、好ましくは、0～40℃で1～12時間実施すればよい。

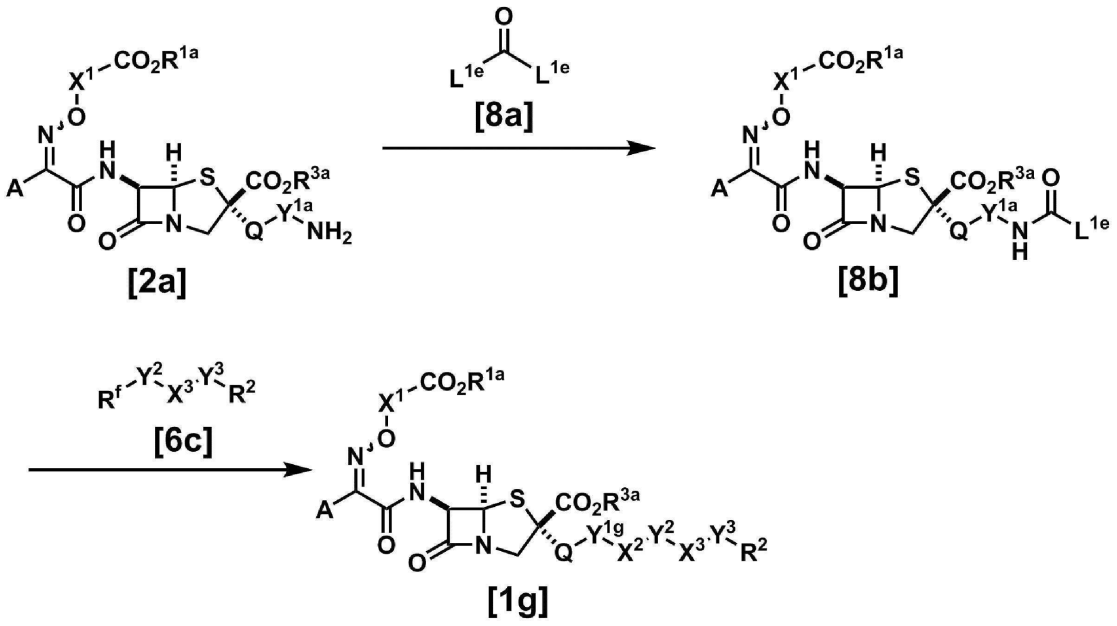
【０１１０】

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類及び芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

【０１１１】

［製造法７］

【化９】



「式中、Ｌ^{1e}は、脱離基を；Ｒ^{f}は第一級アミノ基、第二級アミノ基ならびに第二級環状アミノ基を；Ｙ^{1g}は、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－Ｏ－で表わされる基、Ｘ^{2}は、式－ＮＨ－で表わされる基、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－で表わされる基、複素環式基、結合手を；Ｒ^{1a}、Ｒ^{3a}、Ｒ^{2}、Ｑ、Ｙ^{1a}、Ｙ^{2}、Ｙ^{3}、Ｘ^{1}、Ｘ^{3}及びＡは、前記と同様の意味を有する。」

一般式［１ｇ］の化合物は、以下の方法で製造することができる。

【０１１２】

（７－１）アシルイミダゾール化

一般式［８ａ］で表される化合物として、たとえば、ホスゲン、トリホスゲンならびにカルボニルジイミダゾールなどが挙げられる。

一般式［８ｂ］の化合物は、一般式［２ａ］で表される化合物に一般式［８ａ］で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

一般式［８ａ］で表される化合物の使用量は、特に限定されないが、一般式［２ａ］で表される化合物に対して、1～20倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式［２ａ］で表される化合物に対して、1～500倍量（ｖ／ｗ）であればよい。

この反応は、-30～150℃で30分間～48時間、好ましくは、0～80℃で1～24時間実施すればよい。

【０１１３】

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類及び芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

【０１１４】

（７－２）縮合

一般式［６ｃ］で表される化合物として、たとえば、本明細書に記載のＮ－（２－アミノエチル）－２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアミドなどが挙げられる。

一般式［１ｇ］の化合物は、塩基の存在下、一般式［８ｂ］で表される化合物に一般式［６ｃ］で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

一般式［６ｃ］で表される化合物の使用量は、特に限定されないが、一般式［８ｂ］で表される化合物に対して、1～20倍モル、好ましくは、1～5倍モルであればよい。

この反応に用いられる塩基としては、無機塩基又は有機塩基が挙げられる。

塩基の使用量は、一般式［２ａ］で表される化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式［８ｂ］で表される化合物に対して、1～500倍量（ｖ／ｗ）であればよい。

この反応は、-30～150℃で30分間～48時間、好ましくは、0～40℃で1～12時間実施すればよい。

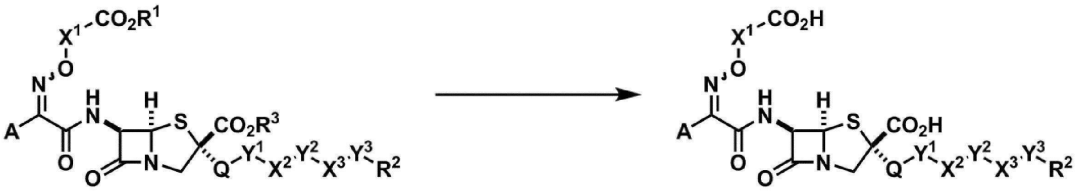
【０１１５】

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族炭化水素類及び水が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

【０１１６】

［製造法８］脱保護

【化１０】



[1h] [1i]

「式中、R^1、R^2、R^3、Q、Y^1、Y^2、Y^3、X^1、X^2、X^3及びAは、前記と同様の意味を有する。但し、一般式［１ｈ］においてR^1又はR^3の少なくとも１つは、保護基である。」

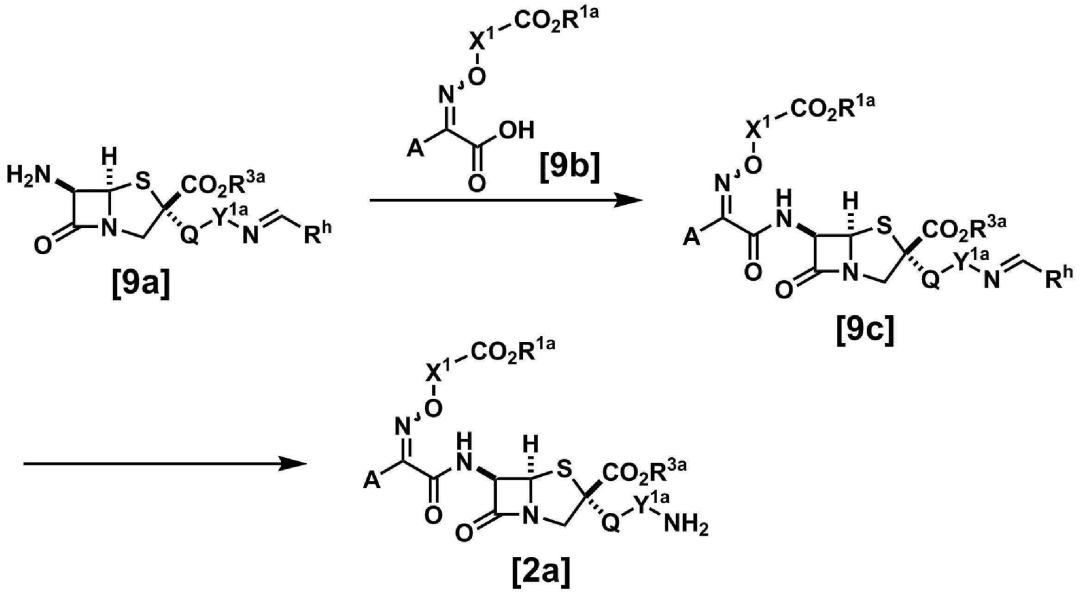
一般式［１ｉ］の化合物は、たとえば、Ｗ．グリーン（W.Greene）ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）第4版、第533～643頁、2007年、ジョン・ウィリイ・アンド・サンズ社（John Wiley & Sons,INC.）に記載の方法などにより、脱保護することにより製造することができる。

【０１１７】

次に、本発明の一般式［１］で表される化合物の製造原料の製造法について説明する。

［製造法Ａ］

【化１１】



「式中、R^hは、アリール基を；R^{1a}、R^{3a}、Q、X^1、Y^{1a}及びAは、前記と同様の意味を有する。」

一般式［２ａ］の化合物は、以下の方法で製造することができる。

【０１１８】

（Ａ－１）縮合

一般式［９ｃ］で表される化合物は、縮合剤又は酸ハロゲン化物の存在下、塩基の存在下、一般式［９ａ］で表される化合物もしくはその塩酸塩を一般式［９ｂ］で表される化合物と反応させることによって製造することができる。

一般式［９ａ］で表される化合物として、たとえば、本明細書に記載のベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－アミノ－３－（３－（（（Ｅ）－ベンジリデン）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート塩酸塩が挙げられる。

一般式［９ａ］で表される化合物は、本明細書に記載の方法の他に、たとえば、特開平４－７４１８２号第９頁～第１４頁、特開平１０－１８２６５４号第６頁～第１２頁、ＵＳ５１８５３３０号第８項～２０項に記載の方法に準じて製造することができる。

一般式［９ｂ］で表される化合物として、たとえば、本明細書に記載の（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）酢酸が挙げられる。

また、一般式［９ｃ］の化合物は、一般式［９ａ］で表される化合物に、一般式［９ｂ］で表される化合物のベンゾチアゾリルエステルを反応させることによっても製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類及び芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類及びアミド類が挙げられ、ハロゲン化炭化水素類及びアミド類がより好ましい。

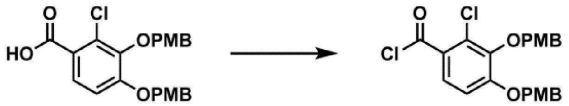
溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式［９ａ］で表される化合物に対して、１～500倍量（ｖ／ｗ）であればよい。

この反応に用いられる塩基としては、無機塩基又は有機塩基が挙げられる。

好ましい塩基としては、有機塩基が挙げられ、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン及び４－メチルモルホリンがより好ましく、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエ

チルアミン及び４－メチルモルホリンがさらに好ましい。
塩基の使用量は、一般式［９ａ］で表される化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。
【０１１９】
この反応に使用される縮合剤としては、たとえば、製造法３に記載の縮合剤が挙げられる。
好ましい縮合剤としては、カルボジイミド類が挙げられ、ＥＤＣがより好ましい。
縮合剤の使用量は、一般式［９ａ］で表される化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～5倍モルであればよい。
【０１２０】
縮合剤としてカルボジイミド類を用いる場合、添加剤を加えることが好ましい。
添加剤としては、たとえば、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢＴ）、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（ＨＯＡＴ）及びエチル　（ヒドロキシイミノ）シアノアセタートが挙げられ、ＨＯＢＴ及びエチル　（ヒドロキシイミノ）シアノアセタートが好ましい。
添加剤の使用量は、一般式［９ａ］で表される化合物に対して、0.01～10倍モル、好ましくは、0.1～1倍モルであればよい。
【０１２１】
この反応に使用される酸ハロゲン化物としては、たとえば、オキサリルクロリド；塩化アセチル及びトリフルオロアセチルクロリドなどのカルボン酸ハロゲン化物類；塩化メタンスルホニル及び塩化トシルなどのスルホン酸ハロゲン化物類；クロロギ酸エチル及びクロロギ酸イソブチルなどのクロロギ酸エステル類；塩化チオニル及び臭化チオニルなどの亜硫酸ハロゲン化物類；ならびにオキシ塩化リン、オキシ臭化リン、三塩化リン及び五塩化リンなどのリン酸ハロゲン化物類が挙げられる。
酸ハロゲン化物の使用量は、一般式［９ｂ］で表される化合物に対して、0.9～3倍モル、好ましくは、0.9～1.5倍モルであればよい。
一般式［９ｂ］で表される化合物の使用量は、特に限定されないが、一般式［９ａ］で表される化合物に対して、1～10倍モル、好ましくは、1～3倍モルであればよい。
この反応は、-30～150℃で30分間～48時間、好ましくは、0～50℃で1～12時間実施すればよい。
【０１２２】
（Ａ－２）脱保護
一般式［２ａ］で表される化合物は、たとえば、Ｗ．グリーン（W.Greene）ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）第4版、第533～643頁、2007年、ジョン・ウィリイ・アンド・サンズ社（John Wiley & Sons,INC.）に記載の方法などにより、一般式［９ｃ］の化合物を脱保護することにより、製造することができる。
【実施例】
【０１２３】
つぎに、本発明の一般式［１］で表される化合物について実施例及び参考例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。
【０１２４】
特に記載のない場合、シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、フラッシュカラムクロマトグラフィーであり、その担体は、富士シリシア化学株式会社、Ｂ．Ｗ．シリカゲル、ＢＷ－３００である。
中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、バイオタージ・ジャパン株式会社、ＩｓｏｌｅｒａＳＶ又はＩｓｏｌｅｒａＬＳＶを用い、その担体は、バイオタージ・ジャパン株式会社、ＳＮＡＰ　Ｕｌｔｒａ　Ｃ１８Ｃａｒｔｒｉｄｇｅを用いた。
溶離液における混合比は、容量比である。
ＮＭＲスペクトルは、ＡＶＡＮＣＥ　ＩＩＩ　ＨＤ４００（Ｂｒｕｋｅｒ株式会社）を用

いて測定した。
　ＮＭＲスペクトルは、プロトンＮＭＲを示し、内部基準は以下の通りであり、δ値をppmで示した。
重クロロホルム（$CDCl_3$）：テトラメチルシラン(0.00ppm)
重メタノール（CD_3OD）：メタノール（CH_3OH）(3.30ppm)
重ジメチルスルホキシド（CD_3SOCD_3）:テトラメチルシラン(0.00ppm)
重水（D_2O）:水（4.65ppm）
　ＮＭＲスペクトルにおいて、例えば、[1.45]1.46(3H,s)の記載は、ジアステレオマー混合物の各ジアステレオマー由来のピーク、幾何異性体混合物の各異性体由来のピーク又はpH依存的に分離して観測される同一プロトンに由来するピークが1.45及び1.46にシングレットとして観測され、総プロトン数が3であることを示す。
　ＮＭＲスペクトルは、特に記載がない限り、参考例においては、$CDCl_3$を用い、実施例においては、D_2Oを用い、測定した。
【０１２５】
　ＭＳスペクトルは、ＡＣＱＵＩＴＹ　ＳＱＤ　ＬＣ／ＭＳ　Ｓｙｓｔｅｍ（Ｗａｔｅｒｓ社）を用い、エレクトロスプレーイオン化法（ESI）で測定した。
【０１２６】
　各参考例及び実施例において各略号は、以下の意味を有する。
Ａｌｌｏｃ：アリルオキシカルボニル、ＢＨ：ジフェニルメチル、Ｂｏｃ：ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、Ｃｂｚ：ベンジルオキシカルボニル、ＤＢＵ：１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン、ＤＭＡＣ：Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ＤＭＡＰ：４－（ジメチルアミノ）ピリジン、ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ＥＤＣ：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、ＥＳＩ：エレクトロスプレーイオン化法、Ｅｔ：エチル、ＨＯＢｔ：１－ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物、ＨＡＴＵ：Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、ＩＰＥ：ジイソプロピルエーテル、Ｍｅ：メチル、Ｍｏｚ：４－メトキシベンジルオキシカルボニル、Ｍｓ：メタンスルホニル、ＭＴＢＥ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ＮＭＭ：Ｎ－メチルモルホリン、ＮＭＰ：１－メチル－２－ピロリドン、ＰＭＢ：４－メトキシベンジル、ＰＮＺ：ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル、ＳＥＭ：２－（トリメチルシリル）エトキシメチル、ＴＢＤＰＳ：ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル、ＴＢＳ：ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－Ｂｕ：ｔｅｒｔ－ブチル、ＴＨＦ：テトラヒドロフラン、ＴＨＰ：テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル、Ｔｒ：トリフェニルメチル、Ｔｓ：ｐ－トルエンスルホニル、ｓ：シングレット、ｂｒｓ：ブロードシングレット（幅広いシングレット）、ｄ：ダブレット、ｄｄ：ダブルダブレット、ｄｔ：ダブルトリプレット、ｍ：マルチプレット、ｔ：トリプレット
【０１２７】
参考例１
【化１２】



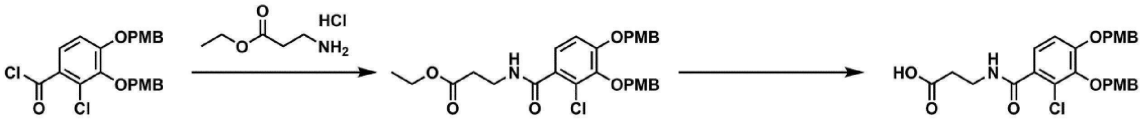
【０１２８】
　２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）安息香酸（40.0g）にＴＨＦ（400mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物にＤＭＦ（361μL）を加えた後、二塩化オキサリル（14.2g）を滴下して加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、二塩化オキサリル（14.2g）を滴下して加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した後、反応混合物にＩＰＥ（400mL）を加えた。固形物をろ取し、ＩＰＥで洗浄した。固形物を乾燥し、２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベン

ゾイル　クロリド（30g）を白色固体として得た。
NMR(DMSO-d_6)：3.74(3H,s), 3.78(3H,s), 4.88(2H,s), 5.18(2H,s), 6.82-6.89(2H,m), 6.95-7.02(2H,m), 7.23(1H,d,J=9.2Hz), 7.26-7.33(2H,m), 7.41-7.49(2H,m), 7.62(1H,d,J=8.4Hz)

【０１２９】

参考例２

【化１３】



【０１３０】

参考例２（１）

エチル　３－アミノプロパノエート塩酸塩（257mg）に、ＴＨＦ（20mL）、水（20mL）、炭酸水素ナトリウム（281mg）及び２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンゾイル　クロリド（500mg）を順次加えた。　反応混合物を室温で４時間撹拌した後、反応混合物に酢酸エチル（50mL）及び水（50mL）を加え、有機層を分取した。有機層を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脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、目的物（600mg）を黄色固体として得た。

【０１３１】

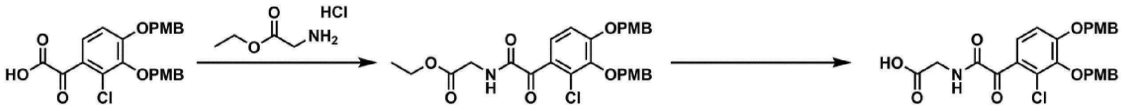
参考例２（２）

参考例２（１）で得られた化合物（600mg）に、メタノール（5.8mL）、ＴＨＦ（5.8mL）及び2mol/L水酸化ナトリウム水溶液（4.5mL）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（20mL）及び水（20mL）を加え、2mol/L塩酸でpH＝1.8に調整した。反応混合物を室温で３０分撹拌し、固形物をろ取した。固形物を減圧下乾燥し、３－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアミド)プロピオン酸（488mg）を白色固体として得た。
NMR(DMSO-d_6)：2.48(2H,t,J=6.8Hz), 3.39(2H,q,J=6.7Hz), 3.75(3H,s), 3.77(3H,s), 4.87(2H,s), 5.15(2H,s), 6.87(2H,dd,J=6.8,2.0Hz), 6.97(2H,dd,J=6.6,1.8Hz), 7.11(1H,d,J=8.8Hz), 7.18(1H,d,J=8.4Hz), 7.31(2H,dd,J=6.8,2.0Hz), 7.43(2H,d,J=8.8Hz), 8.33(1H,t,J=5.4Hz), 12.22(1H,s)

【０１３２】

参考例３

【化１４】



【０１３３】

参考例３（１）

エチル　グリシナート塩酸塩（500mg）に、２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソ酢酸（1.64g）、ＨＯＢｔ（532mg）、ＥＤＣ（755mg）、ＤＭＦ（10mL）及びＮＭＭ（0.47mL）を順次加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（30mL）及び水（30mL）を加え、有機層を分取した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝25：75→50：50]で精製し、目的物（1.27g）を淡黄色固体として得た。

【０１３４】

参考例３（２）

参考例３（１）で得られた化合物（1.27g）に、メタノール（13mL）、ＴＨＦ（13mL）及び2mol/L水酸化ナトリウム水溶液（4.7mL）を加え、室温で２時間３０分撹拌した。反応混合物に2mol/L塩酸を加え、pH＝1.9に調整した。反応混合物に酢酸エチル（25mL）及び水（25mL）を加え、有機層を分取した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソアセチル）グリシン（1.19g）を淡黄色固体として得た。

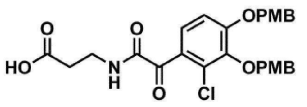
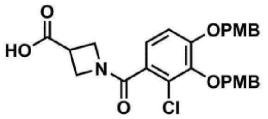
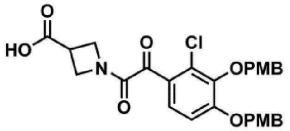
MS：512.10[M-H]$^-$

【０１３５】

参考例３と同様にして表１の化合物を得た。

【０１３６】

【表１】

参考例番号	構造式	名前
4		３－（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソアセタミド）プロピオン酸
5		１－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンゾイル）アゼチジン－３－カルボン酸
6		１－（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソアセチル）アゼチジン－３－カルボン酸

【０１３７】

表中の化合物のＮＭＲの測定値を示す。

参考例４

NMR(DMSO-d_6)：2.49-2.53(2H,m), 3.41(2H,q,J=6.5Hz), 3.74(3H,s), 3.78(3H,s), 4.90(2H,s), 5.22(2H,s), 6.86(2H,dd,J=6.8,2.0Hz), 6.99(2H,dd,J=6.8,2.0Hz), 7.29(2H,d,J=8.4Hz), 7.31(1H,d,J=8.8Hz), 7.46(2H,d,J=8.8Hz), 7.52(1H,d,J=8.8Hz), 8.93(1H,t,J=5.6Hz), 12.31(1H,s)

参考例５

NMR(DMSO-d_6)：3.37-3.47(1H,m), 3.73(3H,s), 3.78(3H,s), 3.81-4.06(3H,m), 4.13-4.23(1H,m), 4.92(2H,s), 5.14(2H,s), 6.80-6.88(2H,m), 6.95-7.02(2H,m), 7.11(1H,d,J=8.4Hz), 7.21(1H,d,J=8.4Hz), 7.23-7.30(2H,m), 7.40-7.48(2H,m), 12.75(1H,s)

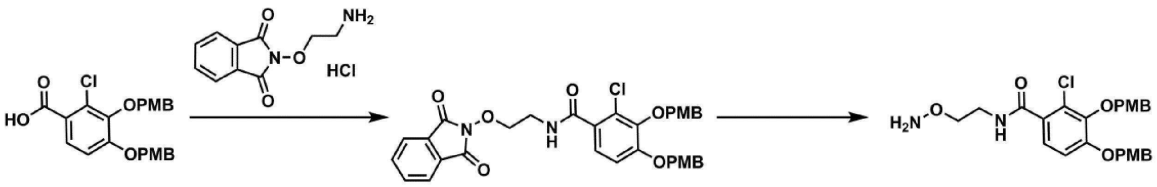
参考例６

NMR(DMSO-d_6)：3.50-3.62(1H,m), 3.74(3H,s), 3.78(3H,s), 4.05-4.13(1H,m), 4.20-4.29(2H,m), 4.34(1H,m), 4.91(2H,s), 5.23(2H,s), 6.81-6.89(2H,m), 6.96-7.03(2H,m), 7.24-7.38(3H,m), 7.42-7.50(2H,m), 7.57(1H,dd,J=14.4,8.8Hz), 12.85(1H,s)

【０１３８】

参考例７

【化１５】



【０１３９】

参考例７（１）

２－（２－アミノエトキシ）イソインドリン－１，３－ジオン塩酸塩（951mg）に、２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）安息香酸（1.6g）、ＨＯＢｔ（555mg）、ＥＤＣ（858mg）、ＤＭＡＣ（21mL）及びＮＭＭ（1.4mL）を順次加えた。反応混合物を室温で３時間３０分撹拌した。反応混合物に水（60mL）を加え、固形物をろ取した。固形物を乾燥し、目的物（2.30g）を淡褐色固体として得た。

【０１４０】

参考例７（２）

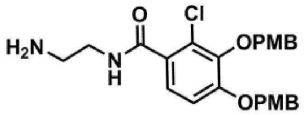
参考例７（１）で得られた化合物（2.30g）にジクロロメタン（20mL）及びメチルヒドラジン（189μL）を加え、室温で２時間撹拌した。次いで固形物をろ過し、溶媒を減圧下留去することで、Ｎ－（２－（アミノオキシ）エチル）－２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアミド（1.97g）を褐色固体として得た。

NMR：3.63-3.88(10H,m), 4.94(2H,s), 5.07(2H,s), 6.72-6.97(7H,m), 7.29-7.39(4H,m), 7.44(1H,d,J=8.8Hz)

【０１４１】

参考例８

【化１６】



【０１４２】

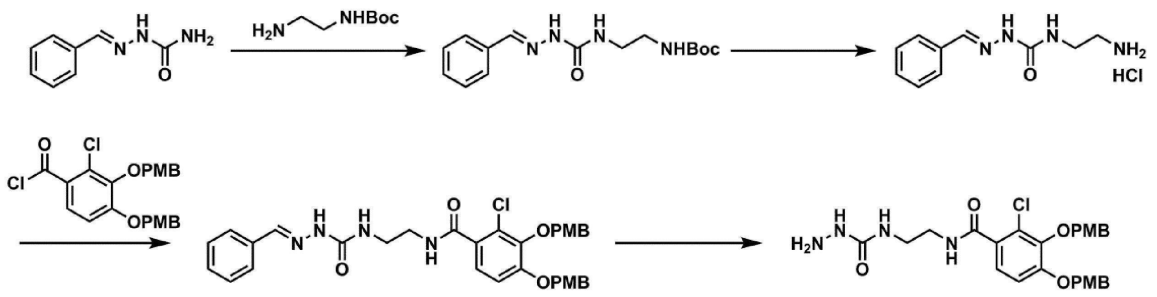
参考例７の２－（２－アミノエトキシ）イソインドリン－１，３－ジオン塩酸塩に代え、２－（２－アミノエチル）イソインドリン－１，３－ジオン塩酸塩を用い、参考例７と同様にしてＮ－（２－アミノエチル）－２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアミドを得た。

NMR：1.40(2H,s), 2.94(2H,t,J=5.8Hz), 3.46-3.55(2H,m), 3.80(3H,s), 3.83(3H,s), 4.95(2H,s), 5.08(2H,s), 6.67(1H,s), 6.80-6.97(5H,m), 7.35(4H,dd,J=8.6,3.0Hz), 7.45(1H,d,J=8.8Hz)

【０１４３】

参考例９

【化１７】



【０１４４】

参考例９（１）

（Ｅ）－２－ベンジリデンヒドラジン－１－カルボキサミド（10.0g）にクロロベンゼン（30mL）及びｔｅｒｔ－ブチル （２－アミノエチル）カルバメート（9.82g）を順次加え、撹拌した。反応混合物を加熱し、還流下３時間１５分撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、クロロベンゼン（20mL）及びｔｅｒｔ－ブチル （２－アミノエチル）カルバメート（2.95g）を加えた。反応混合物を加熱し、還流下２時間４０分撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ＩＰＥ（200mL）を加え、１時間撹拌した。固形物をろ取し、乾燥することで目的物（18.0g）を白色固体として得た。

【０１４５】

参考例９（２）

参考例９（１）で得られた化合物（10.0g）に酢酸エチル（100mL）及び4mol/L塩酸酢酸エチル溶液（16.3mL）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物にメタノール（1mL）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物に、１，４－ジオキサン（50mL）、4mol/L塩酸１，４－ジオキサン溶液（16.3mL）及びメタノール（10mL）を加え、室温で２時間３０分撹拌した。反応混合物にＩＰＥ（150mL）を加え、固形物をろ取した。固形物を乾燥することで、目的物（5.0g）を淡褐色固体として得た。

【０１４６】

参考例９（３）

参考例９（２）で得られた化合物（1.3g）に、ＴＨＦ（100mL）、水（39mL）及び炭酸水素ナトリウム（2.2g）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物に、水（39mL）、炭酸水素ナトリウム（2.2g）及び２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンゾイル クロリド（7.0g）を順次加えた。同一温度で反応混合物を２時間３０分撹拌した。反応混合物にＴＨＦ（250mL）及び水（50mL）を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にＩＰＥを加え、固形物をろ取した。固形物を乾燥し、目的物（7.3g）を白色固体として得た。

【０１４７】

参考例９（４）

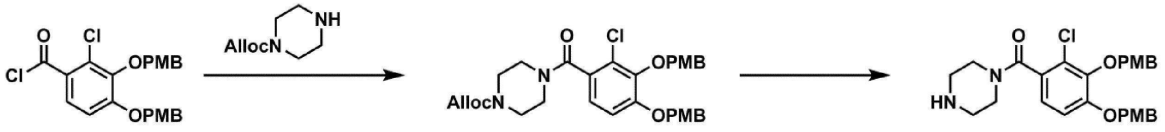
参考例９（３）で得られた化合物（1.0g）にジクロロメタン（20mL）及びメタノール（10mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物に２，４－ジニトロフェニルヒドラジン（50%水湿潤品、1.28g）及びｐ－トルエンスルホン酸一水和物（308mg）を順次加えた。反応混合物を室温で２時間３０分撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（220mL）及び水（110mL）を加えた。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝8.2に調整した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝90：10→クロロホルム：メタノール＝90：10→80：20]で精製し、Ｎ－（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアミド）エチル）ヒドラジンカルボキサミド（250mg）を淡黄色固体として得た。

NMR(DMSO-d_6)：3.17-3.27(4H,m), 3.75(3H,s), 3.77(3H,s), 4.08(2H,s), 4.88(2H,s), 5.15(2H,s), 6.57(1H,s), 6.88(2H,dd,J=6.4,2.0Hz), 6.98(2H,dd,J=6.8,2.0Hz), 7.01(1H,s), 7.17(2H,dd,J=10.4,8.8Hz), 7.32(2H,d,J=8.4Hz), 7.58(2H,d,J=8.4Hz), 8.32(1H,t,J=5.0Hz)

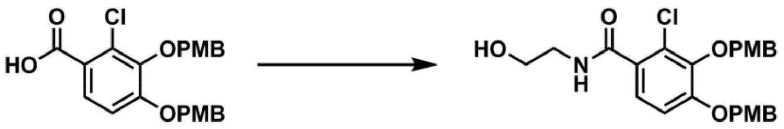
【０１４８】

参考例１０

【化１８】

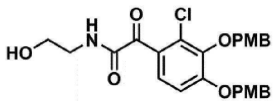
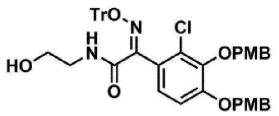
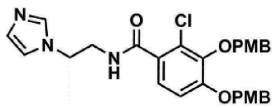
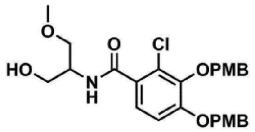


【０１４９】
参考例１０（１）
アリルピペラジン－１－カルボキシラート（2.5g）に、ＴＨＦ（100mL）及び水（75mL）を加え、氷冷で撹拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム（1.5g）及び２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンゾイル　クロリド（6.6g）を順次加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した後、反応混合物に酢酸エチル（100mL）及び水（50mL）を加え、有機層を分取した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、目的物（9.17g）を淡黄色固体として得た。
【０１５０】
参考例１０（２）
参考例１０（１）で得られた化合物（8.5g）に、ＴＨＦ（170mL）、１，３－ジメチルバルビツール酸（2.5g）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（1.7g）を順次加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（100mL）及び水（100mL）を加え、有機層を分取した。有機層を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脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[担体：シリカゲルＮＨ－ＤＭ１０２０（富士シリシア化学株式会社），溶離液；クロロホルム]で精製し、２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）（ピペラジン－１－イル)メタノン（4.98g）を褐色油状物として得た。
NMR：2.65-2.74(1H,m), 2.78-2.86(1H,m), 2.86-2.99(2H,m), 3.04-3.12(1H,m), 3.12-3.21(1H,m), 3.28(1H,s), 3.66-3.75(1H,m), 3.75-3.87(1H,m), 3.79(3H,s), 3.83(3H,s), 4.93-5.06(2H,m), 5.07(2H,s), 6.78-6.85(2H,m), 6.90-6.97(4H,m), 7.29-7.39(4H,m)
【０１５１】
参考例１１
【化１９】



【０１５２】
参考例１１
２－アミノエタノール（1.6g）に、ＤＭＡＣ（16mL）、２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）安息香酸（10.1g）、ＨＯＢｔ（3.89g）、ＥＤＣ（6.03g）、及びＮＭＭ（7.2mL）を順次加えた。反応混合物を室温で６時間撹拌した。反応混合物に水（150mL）及び1mol/L塩酸を加え、pH＝4.9に調整した。反応混合物を室温で1時間撹拌し、固形物をろ取した。固形物を乾燥し、２－クロロ－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル)オキシ)ベンズアミド（11.86g）を灰色固体として得た。
NMR(DMSO-d_6)：3.21-3.30(2H,m), 3.43-3.53(2H,m), 3.75(3H,s), 3.77(3H,s), 4.69(1H,t,J=5.6Hz), 4.88(2H,s), 5.15(2H,s), 6.84-6.91(2H,m), 6.94-7.01(2H,m), 7.12-7.22(2H,m), 7.28-7.35(2H,m), 7.40-7.47(2H,m), 8.22(1H,t,J=5.6Hz)
【０１５３】
参考例１１と同様にして、表２の化合物を得た。

【表２】

参考例番号	構造式	名前
１２		２－（２－クロロ－３，４－ビス（(４－メトキシベンジル)オキシ)フェニル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－２－オキソアセタミド
１３		（Ｚ）－２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル)オキシ)フェニル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－２－（（トリチルオキシ）イミノ）アセタミド
１４		Ｎ－（２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エチル）－２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ)ベンズアミド
１５		２－クロロ－Ｎ－（１－ヒドロキシ－３－メトキシプロパン－２－イル）－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル)オキシ)ベンズアミド

【０１５４】

表中の化合物のＮＭＲの測定値を示す。

参考例１２

NMR(DMSO-d_6)：3.23-3.31(2H,m), 3.46-3.54(2H,m), 3.74(3H,s), 3.78(3H,s), 4.76(1H,t,J=5.6Hz), 4.90(2H,s), 5.22(2H,s), 6.81-6.89(2H,m), 6.95-7.03(2H,m), 7.24-7.35(3H,m), 7.42-7.49(2H,m), 7.52(1H,d,J=8.4Hz), 8.83(1H,t,J=5.6Hz)

参考例１３

NMR(DMSO-d_6)：3.10-3.20(2H,m), 3.31-3.40(2H,m), 3.66(3H,s), 3.78(3H,s), 4.69(1H,t,J=5.2Hz), 4.94(2H,s), 5.20(2H,s), 6.75-6.82(2H,m), 6.96-7.03(3H,m), 7.13-7.21(7H,m), 7.25-7.34(12H,m), 7.44-7.50(2H,m)

参考例１４

NMR：3.71-3.88(2H,m), 3.80(3H,s), 3.83(3H,s), 4.23(2H,t,J=5.8Hz), 4.93(2H,s), 5.08(2H,s), 6.53(1H,t,J=5.8Hz), 6.83(2H,d,J=8.4Hz), 6.88-6.99(4H,m), 7.07(1H,s), 7.29-7.42(5H,m), 7.51(1H,s)

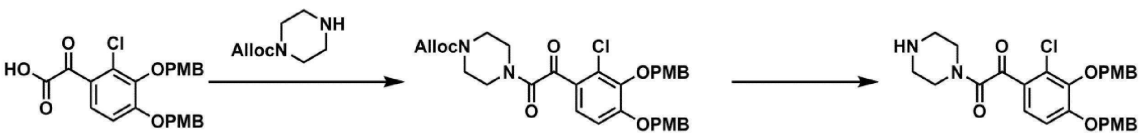
参考例１５

NMR：3.40(3H,s), 3.67(1H,dd,J=9.6,4.0Hz), 3.71(1H,dd,J=9.6,3.6Hz), 3.76-3.82(1H,m), 3.81(3H,s), 3.83(3H,s), 3.94(1H,dd,J=11.2,4.0Hz), 4.23-4.32(1H,m), 4.95(2H,s), 5.09(2H,s), 6.84(2H,dd,J=6.8,2.0Hz), 6.89-7.02(4H,m), 7.35(4H,dd,J=8.8,1.2Hz), 7.46(1H,d,J=8.8Hz)

【０１５５】

参考例１６

【化２０】



【０１５６】

参考例１６（１）

アリルピペラジン－１－カルボキシラート（2.5g）に２－（２－クロロ－３，４－ビス

（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソ酢酸（6.7g）、ＨＯＢｔ（2.2g）、ＥＤＣ（3.1g）、ＤＭＡＣ（25mL）及びＮＭＭ（1.9mL）を順次加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（100mL）及び水（100mL）を加え、有機層を分取した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝25：75→50：50]で精製し、目的物（6.2g）を淡黄色固体として得た。

【０１５７】

参考例１６（２）

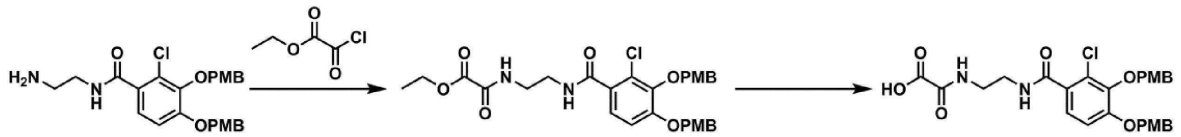
参考例１６（１）で得られた化合物（6.3g）に、ＴＨＦ（130mL）、１，３－ジメチルバルビツール酸（1.8g）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（1.2g）を順次加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（100mL）及び水（100mL）を加え、有機層を分取した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[担体：シリカゲルＮＨ－ＤＭ１０２０（富士シリシア化学株式会社），溶離液；クロロホルム]で精製し、１－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－（ピペラジン－１－イル)エタン－１，２－ジオン（4.6g）を褐色油状物として得た。

NMR：2.90(2H,t,J=5.0Hz), 2.96(2H,t,J=5.0Hz), 3.28(1H,s), 3.41(2H,t,J=5.0Hz), 3.68(2H,t,J=5.0Hz), 3.80(3H,s), 3.83(3H,s), 4.95(2H,s), 5.13(2H,s), 6.80-6.85(2H,m), 6.90-6.95(2H,m), 6.99(1H,d,J=8.8Hz), 7.30-7.35(4H,m), 7.67-7.71(1H,m)

【０１５８】

参考例１７

【化２１】



【０１５９】

参考例１７（１）

Ｎ－（２－アミノエチル）－２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアミド（1.2g）に、室温でジクロロメタン（40mL）、ピリジン（310μL）及びクロロオキソ酢酸エチル（430μL）を順次加えた。反応混合物を４０℃から５０℃の間で２時間撹拌した。同一温度で、反応混合物にピリジン（100μL）及びクロロオキソ酢酸エチル（145μL）を順次加えた。反応混合物を同一温度で３時間撹拌した。反応混合物に、クロロホルム及び飽和塩化アンモニウム水溶液を順次加え、有機層を分取した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝0：100→100：0]で精製し、目的物（0.61g）を白色固体として得た。

【０１６０】

参考例１７（２）

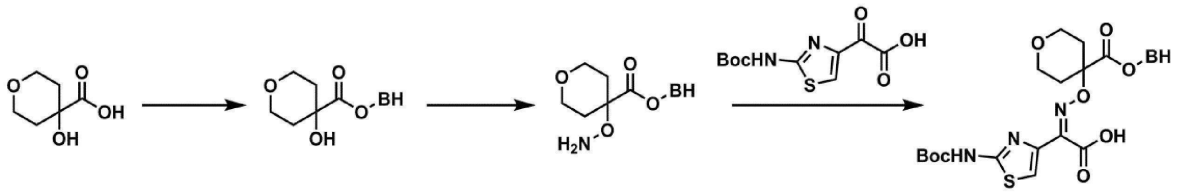
参考例１７（１）で得られた化合物に、ＴＨＦ（20mL）、水（10mL）及び水酸化リチウム（120mg）を順次加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物に、酢酸エチル及び水を順次加え、有機層を分取した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣にＩＰＥを加え、固形物をろ取した。固形物を乾燥し、２－（（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアミド）エチル）アミノ）－２－オキソ酢酸（458mg）を白色固体として得た。

NMR：3.46-3.60(4H,m), 3.80(3H,s), 3.84(3H,s), 4.95(2H,s), 5.12(2H,s), 6.83(2H,d,J=8.8Hz), 6.97(2H,d,J=8.8Hz), 7.13(1H,d,J=8.4Hz), 7.22(1H,d,J=8.4Hz), 7.31(2H,d,J=8.4Hz), 7.41(2H,d,J=8.4Hz)

【０１６１】

参考例１８

【化２２】



【０１６２】

参考例１８（１）

４－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸（2.0g）にＴＨＦ（16mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で、反応混合物に1mol/Lジフェニルジアゾメタン ＴＨＦ溶液（16mL）を滴下して加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝10：90→40：60]で精製し、目的物（4.23g）を白色固体として得た。

【０１６３】

参考例１８（２）

参考例１８（１）で得られた化合物（4.32g）にＴＨＦ（40mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で、反応混合物に60％油性水素化ナトリウム（664mg）を加え、２０分撹拌した。同一温度で、反応混合物にＯ－（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミン（3.87g）のＴＨＦ（40mL）溶液を滴下して加えた。同一温度で、反応混合物を３時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、有機層を分取した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝10：90→80：20]で精製し、ベンズヒドリル　４－（アミノオキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキシラート（3.85g）を白色固体として得た。

NMR：1.93-2.03(2H,m), 2.07-2.19(2H,m), 3.65-3.90(4H,m), 5.29(2H,s), 6.95(1H,s), 7.24-7.42(10H,m)

【０１６４】

参考例１８（３）

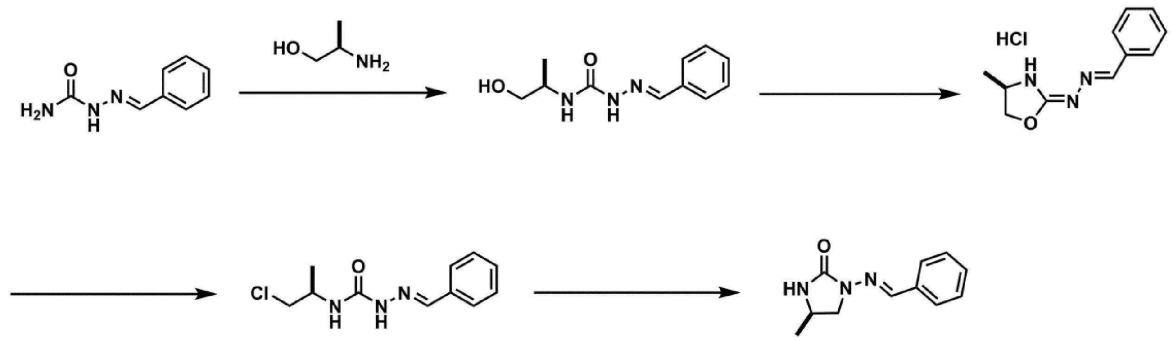
ベンズヒドリル　４－（アミノオキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキシラート（2.73g）にメタノール（40mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で、反応混合物に２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）－２－オキソ酢酸（2.07g）を加え、室温で３時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチル（100mL）、1mol/L塩酸（50mL）及び飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、有機層を分取した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣にＩＰＥ（20mL）及びヘキサン（100mL）を加え、固形物をろ取した。固形物を乾燥し、（Ｚ）－２－（（（４－（（ベンズヒドリルオキシ）カルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）酢酸（3.88g）を白色固体として得た。

NMR(DMSO-d_6)：1.47(9H,s), 1.88-2.15(4H,m), 3.50-3.76(4H,m), 6.84(1H,s), 7.19-7.47(11H,m), 11.81(1H,s), 14.17-14.22(1H,brs)

【０１６５】

参考例１９

【化２３】



【０１６６】

参考例１９（１）

（Ｅ）－２－ベンジリデンヒドラジン－１－カルボキサミド（8.00g）にクロロベンゼン（20mL）及びＤ－アラニノール（3.8mL）を順次加え、撹拌した。反応混合物を加熱し、還流下４時間２０分撹拌した。同一温度で溶媒（14mL）を留去した。反応混合物を室温まで冷却し、目的物をクロロベンゼンの混合物として得た。

【０１６７】

参考例１９（２）

参考例１９（１）で得られた化合物にベンゼン（10mL）を加えた。室温で反応混合物に塩化チオニル（5.4mL）を加え、２時間３０分撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣にジエチルエーテルを加え、固形物をろ取した。固形物を乾燥し、目的物（10.93g）を淡黄色固体として得た。

【０１６８】

参考例１９（３）

参考例１９（２）で得られた化合物（10.93g）にベンゼン（120mL）及びトルエン（40mL）を加え、撹拌した。反応混合物を加熱し、還流下１時間４０分撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下溶媒を留去し、目的物を淡黄色固体として得た。

【０１６９】

参考例１９（４）

参考例１９（３）で得られた化合物にＤＭＦ（80mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物に60%油性水素化ナトリウム（1.76g）を３回に分けて加えた。室温で反応混合物を１時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル、水及び1mol/L塩酸を加えた。固形物をろ過し、ろ液から有機層を分取した。水層を酢酸エチルで２回抽出し、有機層を合わせて5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にＩＰＥを加え、固形物をろ取した。固形物を乾燥し、（Ｒ，Ｅ）－１－（ベンジリデンアミノ）－４－メチルイミダゾリジン－２－オン（6.01g）を淡黄色固体として得た。

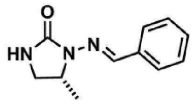
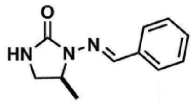
NMR(DMSO-d_6)：1.21(3H,d,J=6.0Hz), 3.21-3.29(1H,m), 3.78-3.95(2H,m), 7.29(1H,s), 7.31-7.45(3H,m), 7.59(1H,s), 7.62-7.69(2H,m)

【０１７０】

参考例１９と同様にして、表３の化合物を得た。

【０１７１】

【表３】

参考例番号	構造式	名前
２０		（Ｒ，Ｅ）－１（ベンジリデンアミノ）－５－メチルイミダゾリジン－２－オン
２１		（Ｓ，Ｅ）－１（ベンジリデンアミノ）－５－メチルイミダゾリジン－２－オン

【０１７２】

表中の化合物のＮＭＲの測定値を示す。

参考例２０

NMR(DMSO-d_6)：1.26(3H,d,J=6.0Hz), 2.95-3.02(1H,m), 3.51-3.58(1H,m), 4.23-4.35(1H,m), 7.07(1H,s), 7.32-7.45(3H,m), 7.64-7.70(2H,m), 8.20(1H,s)

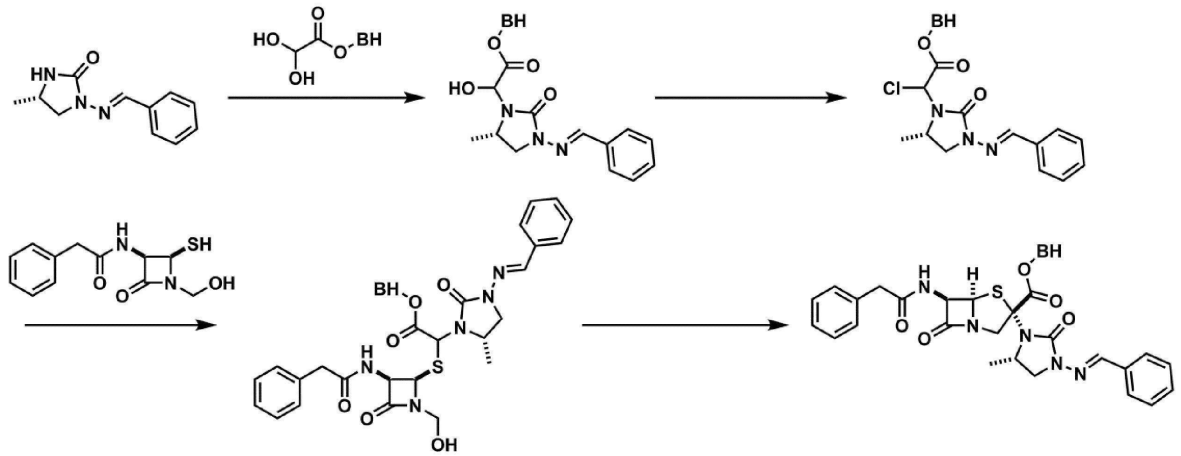
参考例２１

NMR：1.26(3H,d,J=6.0Hz), 2.94-3.04(1H,m), 3.55(1H,t,J=8.6Hz), 4.23-4.25(1H,m), 7.08(1H,s), 7.32-7.47(3H,m), 7.67(2H,d,J=6.8Hz), 8.20(1H,s)

【０１７３】

参考例２２

【化２４】



【０１７４】

参考例２２（１）

（Ｓ，Ｅ）－１－（ベンジリデンアミノ）－４－メチルイミダゾリジン－２－オン（6.10g）にベンズヒドリル２，２－ジヒドロキシアセテート（8.14g）及びジクロロメタン（61mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物にＤＢＵ（226μL）を加えた後、室温で５時間３０分撹拌した。室温で反応混合物にベンズヒドリル２，２－ジヒドロキシアセテート（1.16g）を加え、３０分撹拌した。溶媒を減圧下留去し、目的物（13.3g）を黄色油状物として得た。

【０１７５】

参考例２２（２）

参考例２２（１）で得られた化合物（13.3g）にＴＨＦ（130mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物に２，６－ルチジン（3.8mL）及び塩化チオニル（2.4mL）を順次加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、２，６－ルチ

ジン（3.1mL）及び塩化チオニル（2.0mL）を順次加え、室温で３０分撹拌した。不溶物をろ過し、目的物を含む混合物を得た。

【０１７６】

参考例２２（３）

参考例２２（２）で得られた混合物にＤＭＦ（130mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物にＮ－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－メルカプト－４－オキソアゼチジン－３－イル）－２－フェニルアセタミド（8.8g）及びトリエチルアミン（4.6mL）を順次加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（300mL）、水（300mL）及び1mol/L塩酸（20mL）を加えた。有機層を分取し、有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣にＩＰＥを加え、固形物をろ取した。固形物を乾燥し、目的物（20.1g）を淡黄色固体として得た。

【０１７７】

参考例２２（４）

参考例２２（３）で得られた化合物（1.5g）にＴＨＦ（15mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物に２，６－ルチジン（280μL）及び塩化チオニル（170μL）を順次加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、２，６－ルチジン（76μL）及び塩化チオニル（47μL）を順次加え、室温で５０分撹拌した。不溶物をろ過し、溶媒を減圧下留去した。残渣にＤＭＦ（15mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物にＤＢＵ（326μL）を加え、1時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（50mL）、水（50mL）及び1mol/L塩酸（4mL）を加え、有機層を分取した。有機層を水及び5%塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝30：70→75：25]で精製し、ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（（Ｓ）－３－（（（Ｅ）－ベンジリデン）アミノ）－５－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－６－（２－フェニルアセタミド）－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（660mg）を黄色固体として得た。

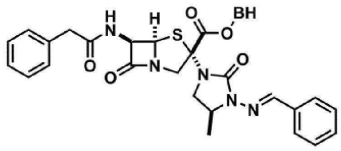
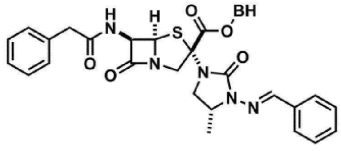
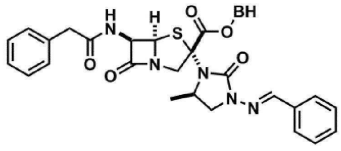
NMR：1.27(3H,d,J=7.2Hz), 3.28-3.41(3H,m), 3.44-3.52(1H,m), 3.76-3.85(1H,m), 4.17-4.28(1H,m), 5.17(1H,d,J=13.6Hz), 5.48-5.56(2H,m), 6.31(1H,d,J=8.4Hz), 6.89(1H,s), 7.13-7.19(2H,m), 7.20-7.45(16H,m), 7.67(1H,s), 7.70-7.77(2H,m)

【０１７８】

参考例２２と同様にして、表４の化合物を得た。

【０１７９】

【表４】

参考例番号	構造式	名前
２３		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（（Ｓ）－３－（（（Ｅ）－ベンジリデン）アミノ）－４－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－６－（２－フェニルアセタミド）－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
２４		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（（Ｒ）－３－（（（Ｅ）－ベンジリデン）アミノ）－４－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－６－（２－フェニルアセタミド）－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
２５		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（（Ｒ）－３－（（（Ｅ）－ベンジリデン）アミノ）－５－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－６－（２－フェニルアセタミド）－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート

【０１８０】

表中の化合物のＮＭＲの測定値を示す。

参考例２３

NMR：1.37(3H,d,J=6.0Hz), 3.26(1H,dd,J=7.8,5.4Hz), 3.36(1H,dd,J=13.2,0.8Hz), 3.39-3.41(2H,m), 3.73(1H,t,J=8.0Hz), 4.10-4.22(1H,m), 4.85(1H,d,J=13.2Hz), 5.50(1H,d,J=4.0Hz), 5.61(1H,ddd,J=8.9,3.9,0.7Hz), 6.56(1H,d,J=9.2Hz), 6.88(1H,s), 7.15-7.43(17H,m), 7.63-7.72(3H,m), 8.61(1H,s)

参考例２４

NMR：1.35(3H,d,J=6.0Hz), 3.19(1H,t,J=8.0Hz), 3.35(1H,d,J=13.2Hz), 3.40(2H,s), 3.80(1H,t,J=8.0Hz), 4.12-4.18(1H,m), 4.93(1H,d,J=13.2Hz), 5.50(1H,d,J=4.0Hz), 5.57(1H,dd,J=8.8,3.6Hz), 6.48(1H,d,J=8.4Hz), 6.90(1H,s), 7.18(2H,d,J=8.0Hz), 7.21-7.43(16H,m), 7.65-7.70(2H,m), 8.73(1H,s)

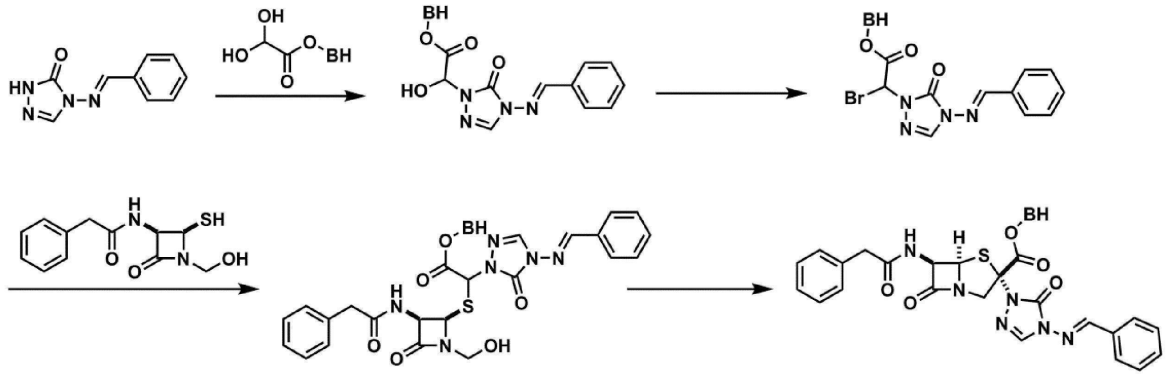
参考例２５

NMR：1.45(3H,d,J=6.4Hz), 3.27(2H,s), 3.34(1H,dd,J=13.4,1.0Hz), 3.79(1H,t,J=8.8Hz), 4.03-4.11(2H,m), 5.23(1H,d,J=13.2Hz), 5.45-5.53(2H,m), 6.05(1H,d,J=3.6Hz), 6.88(1H,s), 7.15-7.43(17H,m), 7.54(1H,s), 7.68-7.77(2H,m)

【０１８１】

参考例２６

【化２５】



【０１８２】

参考例２６（１）

（Ｅ）－４－（ベンジリデンアミノ）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（2.00g）にベンズヒドリル２，２－ジヒドロキシアセテート（2.88g）及びジクロロメタン（30mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物にＤＢＵ（79μL）を加えた後、室温で１時間１５分撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（30mL）を加え、固形物をろ取した。固形物を酢酸エチルで洗浄した。固形物を減圧下乾燥し、目的物（3.87g）を白色固体として得た。

【０１８３】

参考例２６（２）

参考例２６（１）で得られた化合物（1.89g）にＤＭＦ（19mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で、反応混合物にトリフェニルホスフィン（1.5g）及び臭素（272μL）を順次加えた。反応混合物を室温で１時間３０分撹拌した。反応混合物を、酢酸エチル（50mL）及び水（50mL）の混合物中へ加えた。有機層を分取し、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝15：85→20：80]で精製し、目的物（2.02g）を黄色固体として得た。

【０１８４】

参考例２６（３）

参考例２６（２）で得られた化合物（2.02g）にＤＭＦ（40mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で、反応混合物にＮ－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－メルカプト－４－オキソアゼチジン－３－イル）－２－フェニルアセタミド（1.2g）及びトリエチルアミン（630μL）を順次加えた。同一温度で反応混合物を３５分撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（78mL）及び水（62mL）を加えた。有機層を分取し、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝75：25→80：20]で精製し、目的物（2.81g）を白色固体として得た。

【０１８５】

参考例２６（４）

参考例２６（３）で得られた化合物（2.81g）にＴＨＦ（56mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物に２，６－ルチジン（773μL）及び塩化チオニル（484μL）を順次加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。不溶物をろ過し、溶媒を減圧下留去した。残渣にＤＭＦ（28mL）を加え、氷冷で撹拌した。反応混合物にＤＢＵ（749μL）を加え、同一温度で1時間３０分撹拌した。次いで、同一温度で反応混合物にＤＢＵ（62μL）を加え、２０分撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（82mL）、水（82mL）及び1mol/L塩酸（5mL）の混合物中へ加え、有機層を分取した。水層を酢酸エチル（100mL）で３回抽出し、有機層を合わせて、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチ

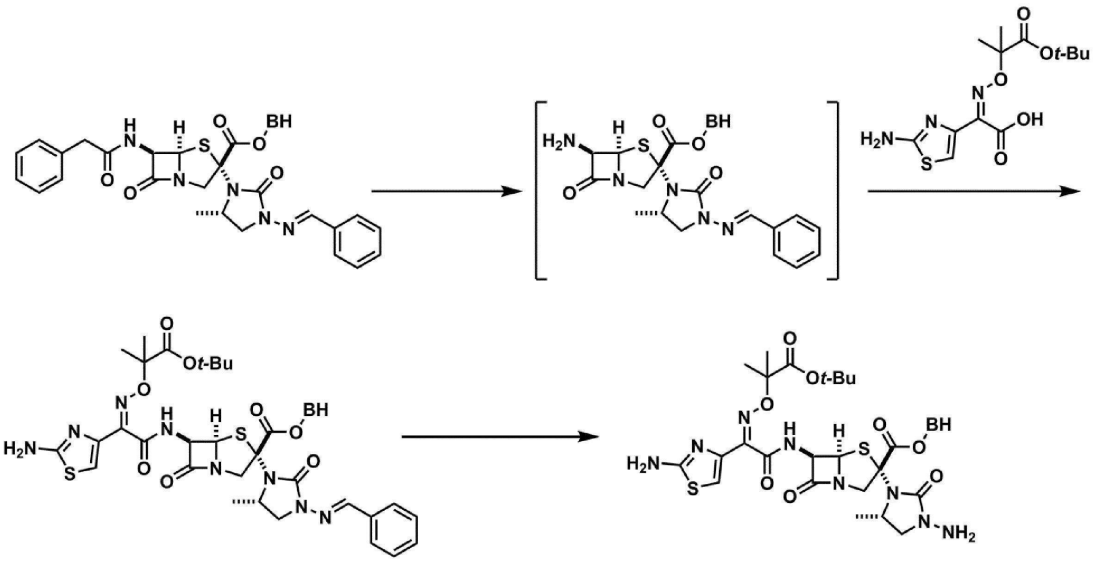
ル（15mL）を加え、固形物をろ取した。固形物を乾燥し、ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（４－（（（Ｅ）－ベンジリデン）アミノ）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－オキソ－６－（２－フェニルアセタミド）－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（1.97g）を白色固体として得た。

NMR：3.47(2H,s), 3.93(1H,dd,J=13.4,0.6Hz), 4.75(1H,d,J=13.6Hz), 5.58(1H,d,J=4.0Hz), 5.73(1H,dd,J=9.2,3.6Hz), 6.75(1H,d,J=9.6Hz), 6.78(1H,s), 7.16-7.35(14H,m), 7.44-7.56(4H,m), 7.75(2H,dd,J=8.2,1.4Hz), 7.80(1H,s), 9.54(1H,s)

【０１８６】

参考例２７

【化２６】



【０１８７】

参考例２７（１）

ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（（Ｓ）－３－（（（Ｅ）－ベンジリデン）アミノ）－５－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－６－（２－フェニルアセタミド）－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（660mg）にジクロロメタン（6.6mL）を加え、反応混合物を－３０℃以下に冷却した。同一温度で反応混合物にＮ，Ｎ－ジメチルアニリン（435μL）及び五塩化リン（306mg）を順次加え、－３０℃で１時間撹拌した。次いで、同一温度で反応混合物にメタノール（600μL）を加え、氷冷で３０分撹拌した。反応混合物にジクロロメタン（20mL）及び炭酸水素ナトリウム水溶液（炭酸水素ナトリウム1.07g/水20mL）を加え、有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥し、固形物をろ過した。ろ液に、（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）酢酸（355mg）、ＨＡＴＵ（410mg）、２，６－ルチジン（251μL）及びＤＭＦ（6.6mL）を加えた。反応混合物を減圧下室温で溶液となるまで撹拌した。反応混合物に水（20mL）及び酢酸エチル（20mL）を加え、有機層を分取した。有機層を5%塩化ナトリウム水溶液で三回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝60：40→100：0]で精製し、目的物（180mg）を黄色油状物として得た。

【０１８８】

参考例２７（２）

参考例２７（１）で得られた化合物（180mg）にジクロロメタン（3.6mL）及びメタノール（1.8mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物に２，４－ジニトロフ

ェニルヒドラジン（50%水湿潤品、165mg）及びｐ－トルエンスルホン酸一水和物（40mg）を順次加えた。反応混合物を室温で５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（20mL）及び水（10mL）を加えた。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝7.7に調整した。有機層を分取し、5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝70：30→100：0→クロロホルム：２－プロパノール＝100：0→80：20]で精製し、ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（（Ｓ）－３－アミノ－５－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（90mg）を黄色油状物として得た。

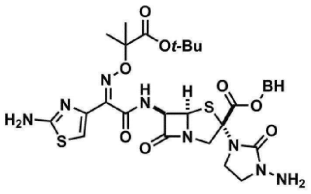
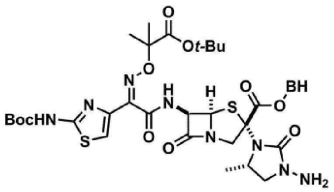
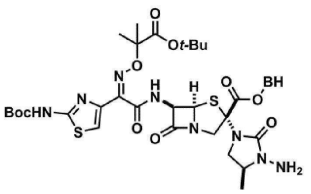
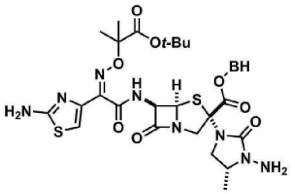
NMR：1.16-1.23(3H,m), 1.41(9H,s), 1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.17(1H,dd,J=8.4,2.0Hz), 3.36(1H,d,J=13.2Hz), 3.45-3.54(1H,m), 3.81(2H,s), 3.92-4.03(1H,m), 5.07(1H,d,J=13.2Hz), 5.59(1H,d,J=4.0Hz), 5.80(1H,dd,J=8.8,4.0Hz), 6.48(2H,s), 6.79(1H,s), 6.88(1H,s), 6.92-7.01(1H,m), 7.21-7.42(10H,m)

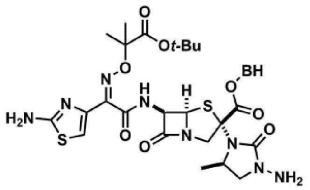
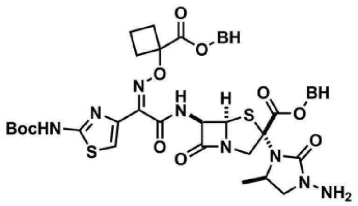
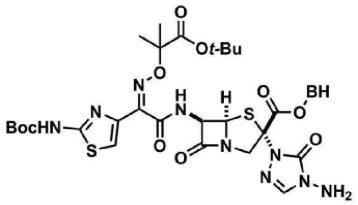
【０１８９】

参考例２７と同様にして表５の化合物を得た。

【０１９０】

【表５】

参考例番号	構造式	名前
２８		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
２９		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（（Ｓ）－３－アミノ－５－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
３０		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（（Ｓ）－３－アミノ－４－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
３１		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（（Ｒ）－３－アミノ－４－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート

３２		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（（Ｒ）－３－アミノ－５－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
３３		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（（Ｒ）－３－アミノ－５－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（１－（（ベンズヒドリルオキシ）カルボニル）シクロブトキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシ）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
３４		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（（４－アミノ－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル））－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート

【０１９１】

表中の化合物のＮＭＲの測定値を示す。

参考例２８

NMR：1.39(9H,s), 1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 3.40-3.55(5H,m), 3.83(2H,s), 4.95(1H,d,J=13.2Hz), 5.57(1H,d,J=4.0Hz), 5.79(1H,dd,J=8.4,3.6Hz), 6.40(2H,s), 6.79(1H,s), 6.87(1H,s), 7.06(1H,d,J=8.8Hz), 7.16-7.40(10H,m)

参考例２９

NMR：1.19(3H,d,J=6.4Hz), 1.41(9H,s), 1.49-1.57(15H,m), 3.17(1H,dd,J=8.0,1.6Hz), 3.35(1H,dd,J=13.2,0.8Hz), 3.45-3.54(1H,m), 3.81(2H,s), 3.93-4.04(1H,m), 5.09(1H,d,J=13.2Hz), 5.60(1H,d,J=4.0Hz), 5.78(1H,dd,J=8.0,4.0Hz), 6.88(1H,s), 7.09-7.17(1H,m), 7.19-7.43(11H,m), 8.15(1H,s)

参考例３０

NMR：1.23(3H,d,J=6.0Hz), 1.39(9H,s), 1.50(3H,s), 1.52(3H,s), 1.54(9H,s), 3.01(1H,t,J=6.8Hz), 3.43-3.57(3H,m), 3.67(2H,s), 4.83(1H,d,J=12.8Hz), 5.58(1H,d,J=4.0Hz), 5.82(1H,dd,J=8.4,3.6Hz), 6.86(1H,s), 7.14-7.44(11H,m), 7.54(1H,d,J=8.8Hz), 8.19(1H,s)

参考例３１

NMR：1.22(3H,d,J=6.0Hz), 1.39(9H,s), 1.50(3H,s), 1.52(3H,s), 3.01(1H,t,J=8.4Hz), 3.46-3.58(2H,m), 3.60-3.73(3H,m), 4.99(1H,d,J=13.2Hz), 5.57(1H,d,J=4.0Hz), 5.75-5.81(1H,m), 6.84(1H,s), 6.85(1H,s), 7.15-7.38(13H,m)

参考例３２

NMR：1.35(3H,d,J=6.4Hz), 1.39(9H,s), 1.48(3H,s), 1.49(3H,s), 3.14(1H,dd,J=8.2,3.0Hz), 3.36(1H,dd,J=13.2,0.8Hz), 3.54(1H,t,J=8.6Hz), 3.69(2H,s), 3.83-3.94(1H,m), 5.15(1H,d,J=13.2Hz), 5.58(1H,d,J=4.0Hz), 5.74(1H,dd,J=7.8,3.4Hz), 6.50(2H,s), 6.77(1H,s), 6.88(1H,s), 6.95(1H,d,J=8.4Hz), 7.14-7.42(10H,m)

参考例３３

NMR：1.32(3H,d,J=6.4Hz), 1.55(9H,s), 1.92-2.03(2H,m), 2.38-2.51(2H,m), 2.55-2.69(2H,m), 3.12(1H,dd,J=8.0,2.8Hz), 3.35(1H,dd,J=13.0,1.0Hz), 3.49(1H,t,J=8.4Hz), 3.66(2H,s), 3.77-3.87(1H,m), 5.17(1H,d,J=13.6Hz), 5.55(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,dd,J=8.0,3.6Hz), 6.86(1H,s), 6.91(1H,s), 7.03(1H,s), 7.11-7.42(21H,m), 8.16(1H,s)

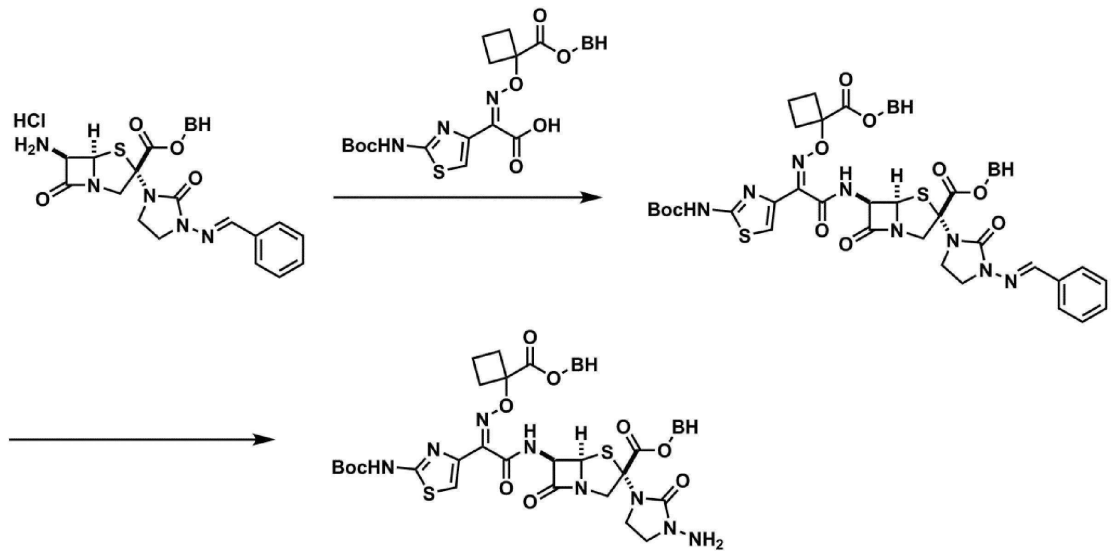
参考例３４

NMR：1.38(9H,s), 1.51(3H,s), 1.53(9H,s), 1.54(3H,s), 4.00(1H,d,J=13.6Hz), 4.24(2H,s), 4.70(1H,d,J=13.6Hz), 5.64(1H,d,J=4.0Hz), 5.93(1H,dd,J=9.2,4.0Hz), 6.81(1H,s,), 7.17-7.40(11H,m), 7.56(1H,s), 7.63(1H,d,J=9.2Hz), 8.20(1H,s)

【０１９２】

参考例３５

【化２７】



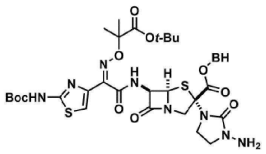
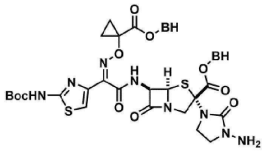
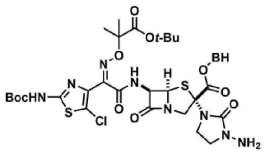
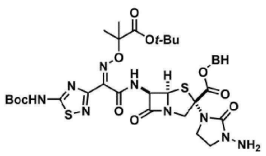
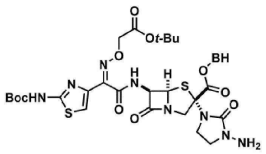
【０１９３】

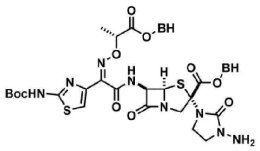
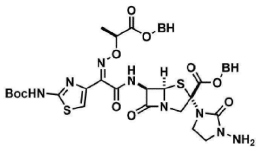
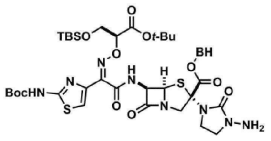
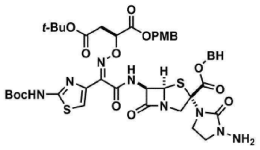
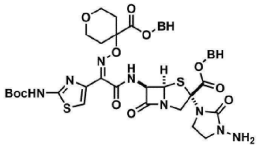
参考例３５（１）

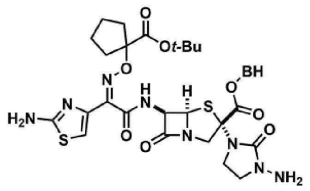
ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－アミノ－３－（３－（（（Ｅ）－ベンジリデン）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート塩酸塩（200mg）に（Ｚ）－２－（（１－（（ベンズヒドリルオキシ）カルボニル）シクロブトキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）酢酸（191mg）、ＨＯＢｔ（51mg）、ＥＤＣ（73mg）、ＮＭＭ（84μL）及びＤＭＦ（2mL）を順次加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（10mL）及び水（10mL）を加え、有機層を分取した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝40：60→80：20]で精製し、目的物（159mg）を淡黄色固体として得た。

【０１９４】
参考例３５（２）
参考例３５（１）で得られた化合物（159mg）にジクロロメタン（3.2mL）及びメタノール（1.6mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物に２，４－ジニトロフェニルヒドラジン（50%水湿潤品、59mg）及びｐ－トルエンスルホン酸一水和物（28mg）を順次加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（20mL）及び水（20mL）を加えた。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝6.4に調整した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝70：30→100：0]で精製し、ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（１－（（ベンズヒドリルオキシ）カルボニル）シクロブトキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（104mg）を淡黄色固体として得た。
NMR：1.54(9H,s), 1.92-2.02(2H,m), 2.36-2.53(2H,m), 2.56-2.67(2H,m), 3.31-3.49(4H,m), 3.52(1H,d,J=13.2Hz), 3.81(2H,s), 4.95(1H,d,J=13.2Hz), 5.55(1H,d,J=4.0Hz), 5.79(1H,dd,J=8.8,3.6Hz), 6.84(1H,s), 6.90(1H,s), 7.06(1H,s), 7.09-7.15(1H,m), 7.17-7.39(20H,m), 8.13(1H,s)
【０１９５】
参考例３５と同様にして、表６の化合物を得た。
【０１９６】

【表６】

参考例番号	構造式	名前
３６		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
３７		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（１－（（ベンズヒドリルオキシ）カルボニル）シクロプロポキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
３８		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－クロロチアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
３９		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
４０		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエトキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート

４１		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（（Ｒ）－１－（ベンズヒドリルオキシ）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
４２		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（（Ｓ）－１－（ベンズヒドリルオキシ）－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
４３		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｓ，Ｚ）－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）－８，８，９，９－テトラメチル－４，７－ジオキサ－３－アザ－８－シラデカ－２－エナミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
４４		４－（ｔｅｒｔ－ブチル）　１－（４－メトキシベンジル）（Ｓ）－２－（（（（Ｚ）－２－（（（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－３－（（ベンズヒドリルオキシ）カルボニル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－イル）アミノ）－１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）－２－オキソエチリデン）アミノ）オキシ）コハク酸
４５		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（４－（（ベンズヒドリルオキシ）カルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート

４６		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）シクロペンチル）オキシ）イミノ）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート

【０１９７】

表中の化合物のＮＭＲの測定値を示す。

参考例３６

ＮＭＲ：1.39(9H,s), 1.48-1.56(15H,m), 3.37-3.57(5H,m), 3.81(2H,s), 4.95(1H,d,J=13.2Hz), 5.58(1H,d,J=4.0Hz), 5.79(1H,dd,J=8.0,4.0Hz), 6.87(1H,s), 7.12-7.20(1H,m), 7.21-7.41(10H,m), 7.47(1H,d,J=8.0Hz), 8.12(1H,s)

参考例３７

ＮＭＲ：1.46-1.61(4H,m), 1.54(9H,s), 3.31-3.48(4H,m), 3.50(1H,d,J=13.2Hz), 3.82(2H,s), 4.94(1H,d,J=13.2Hz), 5.56(1H,d,J=3.6Hz), 5.74(1H,dd,J=8.4,3.6Hz), 6.83(1H,s), 6.88(1H,s), 7.08-7.15(1H,m), 7.16-7.43(21H,m), 8.18(1H,s)

参考例３８

ＮＭＲ：1.40(9H,s), 1.50(3H,s), 1.52(3H,s), 1.52(9H,s), 3.38-3.56(5H,m), 3.81(2H,s), 4.95(1H,d,J=13.2Hz), 5.56(1H,d,J=4.0Hz), 5.79(1H,dd,J=8.8,3.2Hz), 6.88(1H,s), 7.18-7.39(11H,m), 8.05(1H,s)

参考例３９

ＮＭＲ：1.39(9H,s), 1.55(3H,s), 1.57(3H,s), 1.57(9H,s), 3.38-3.56(5H,m), 3.83(2H,s), 4.92(1H,d,J=13.2Hz), 5.57(1H,d,J=3.6Hz), 5.83(1H,dd,J=8.8,3.6Hz), 6.87(1H,s), 7.12-7.18(1H,m), 7.22-7.43(10H,m), 8.58(1H,s)

参考例４０

ＮＭＲ：1.41(9H,s),1.55(9H,s), 3.37-3.58(5H,m), 3.80(2H,s), 4.57(1H,d,J=16.4Hz), 4.63(1H,d,J=16.4Hz), 5.00(1H,d,J=13.2Hz), 5.60(1H,d,J=4.0Hz), 5.66(1H,dd,J=7.2,3.4Hz), 6.87(1H,s), 7.10-7.18(1H,m), 7.20-7.41(10H,m), 7.90(1H,d,J=7.2Hz), 8.13(1H,s)

参考例４１

ＮＭＲ：1.53(3H,d,J=7.2Hz),1.54(9H,s), 3.25-3.49(4H,m), 3.53(1H,d,J=13.2Hz), 3.80(2H,s), 4.96(1H,d,J=13.2Hz), 5.02(1H,dd,J=14.0,7.2Hz), 5.55(1H,d,J=4.0Hz), 5.78(1H,dd,J=9.2,3.6Hz), 6.82(1H,s), 6.89(1H,s), 7.05-7.12(1H,m), 7.12-7.42(21H,m), 8.12(1H,s)

参考例４２

ＮＭＲ：1.51(3H,d,J=7.2Hz), 1.55(9H,s), 3.37-3.53(5H,m), 3.83(2H,s), 4.97-5.06(2H,m), 5.53(1H,d,J=4.0Hz), 5.69(1H,dd,J=7.6,3.6Hz), 6.86(1H,s), 6.89(1H,s), 7.06-7.12(1H,m), 7.15-7.44(21H,m), 8.08(1H,s)

参考例４３

ＮＭＲ：-0.01(3H,s), 0.00(3H,s), 0.82(9H,s), 1.57(9H,s), 3.25-3.60(5H,m), 3.84(2H,s), 4.06-4.18(3H,m), 5.04-5.11(2H,m), 5.46-5.53(1H,m), 5.59(1H,d,J=4.0Hz), 6.85(1H,s), 6.92(1H,s), 6.98-7.40(20H,m), 7.72(1H,d,J=5.6Hz), 8.10(1H,s)

参考例４４

ＮＭＲ：1.40(9H,s),1.55(9H,s), 2.83(2H,d,J=6.8Hz), 3.34-3.59(5H,m), 3.76(3H,s), 3.81(2H,s), 4.97(1H,d,J=12.0Hz), 5.02(1H,d,J=13.2Hz), 5.03(1H,d,J=12.0Hz

), 5.26(1H,t,J=6.4Hz), 5.58(1H,d,J=3.6Hz), 5.64(1H,dd,J=6.8,3.6Hz), 6.78(1H,d,J=8.8Hz), 6.86(1H,s), 7.12-7.40(14H,m), 7.70(1H,d,J=7.2Hz), 8.13(1H,s)

参考例４５

NMR：1.54(9H,s),2.09-2.29(4H,m), 3.32-3.49(4H,m), 3.52(1H,dd,J=13.2,0.8Hz), 3.67-3.85(6H,m), 4.85(1H,d,J=13.2Hz), 5.57(1H,d,J=4.0Hz), 5.86(1H,dd,J=9.2,3.6Hz), 6.85(1H,s), 6.90-6.93(2H,m), 7.13-7.45(21H,m), 8.15(1H,s)

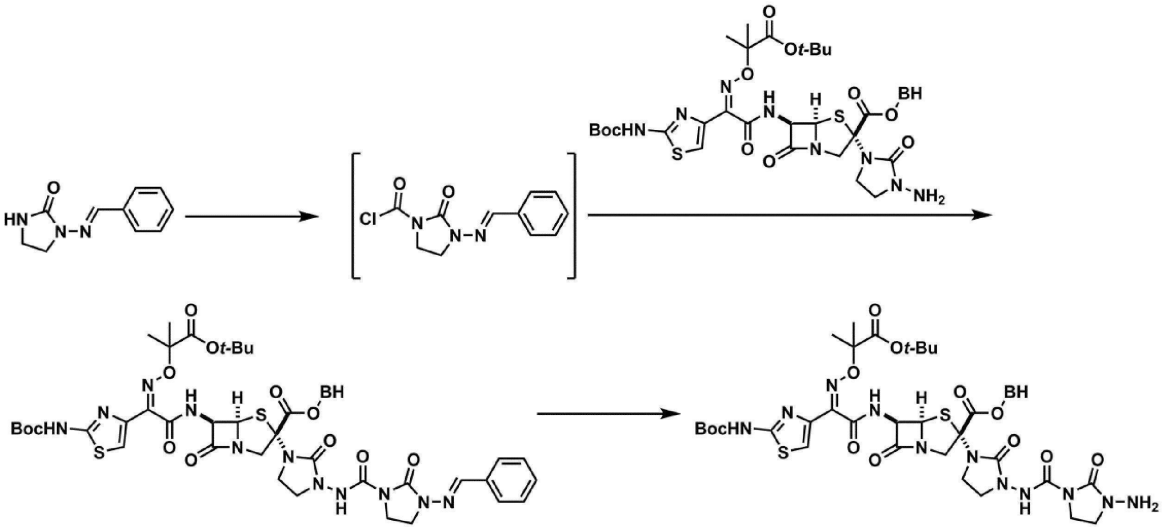
参考例４６

NMR：1.38(9H,s), 1.64-1.79(4H,m), 2.02-2.25(4H,m), 3.38-3.59(5H,m), 3.82(2H,s), 4.97(1H,d,J=13.2Hz), 5.57(1H,d,J=3.6Hz), 5.77(1H,dd,J=8.0,3.6Hz), 6.82(1H,s), 6.87(1H,s), 7.13-7.40(11H,m)

【０１９８】

参考例４７

【化２８】



【０１９９】

参考例４７（１）

（Ｅ）－１－（ベンジリデンアミノ）イミダゾリジン－２－オン（230mg）にＴＨＦ（2.3mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で、反応混合物にトリホスゲン（180mg）を加え、室温で１時間撹拌した。次いで、反応混合物を６０℃で２時間撹拌し、（Ｅ）－３－（ベンジリデンアミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－カルボニルクロリドのＴＨＦ混合物を得た。

ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（300mg）にＴＨＦ（3mL）及び水（6mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で、反応混合物に炭酸水素ナトリウム（146mg）及び調製した（Ｅ）－３－（ベンジリデンアミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－カルボニルクロリドのＴＨＦ混合物を順次加え、１時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（15mL）及び水（15mL）を加え、有機層を分取した。有機層を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；クロロホルム：２－プロパノール＝100：0→90：10]で精製し、目的物（66mg）を黄色油状物として得た。

【０２００】

参考例４７（２）

参考例４７（１）で得られた化合物（66mg）を用いて、参考例２７（２）と同様にし

てベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－カルボキサミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（20mg）を褐色油状物として得た。
NMR：1.39(9H,s), 1.47-1.56(15H,m), 3.48-3.63(4H,m), 3.66-3.84(7H,m), 5.03(1H,d,J=13.2Hz), 5.59(1H,d,J=3.6Hz), 5.78(1H,dd,J=8.8,3.6Hz), 6.86(1H,s), 7.08-7.44(11H,m), 9.43(1H,s)

【０２０１】

参考例４８

【化２９】



【０２０２】

参考例４８（１）

２，５－ジクロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）安息香酸（6.0g）にジクロロメタン（48mL）、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（1.64g）及びＥＤＣ（3.23g）を順次加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物に水（20mL）を加え、有機層を分取した。有機層を、水（20mL）、２％塩化ナトリウム水溶液（20mL）及び１０％塩化ナトリウム水溶液（20mL）で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水乾燥後、溶媒を減圧下留去し、目的物（3.7g）を黄色油状物として得た。

【０２０３】

参考例４８（２）

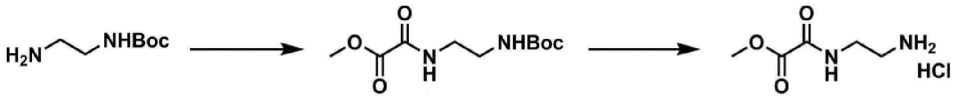
参考例４８（１）で得られた化合物（3.7g）にＴＨＦ（40mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物に3mol/Lメチルマグネシウムブロミド/ジエチルエーテル溶液（5.5mL）を加え、室温で２時間３０分撹拌した。同一温度で反応混合物に3mol/Lメチルマグネシウムブロミド/ジエチルエーテル溶液（2.7mL）を加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物に3mol/Lメチルマグネシウムブロミド/ジエチルエーテル溶液（2.7mL）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチル及び6mol/L塩酸を順次加え、pH=5.0に調整した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水乾燥後、溶媒を減圧下留去し、目的物（1.62g）を淡黄色固体として得た。

【０２０４】

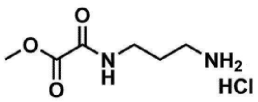
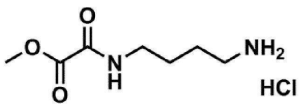
参考例４８（３）

参考例４８（２）で得られた化合物（1.62g）に、ピリジン（16mL）及び二酸化セレン（0.98g）を順次加えた。反応混合物を９０－１００℃で５時間３０分撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、残渣を水及び酢酸エチルで順次洗浄した。有機層を分取し、水層に6mol/L塩酸を加え、pH＜２に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸マグネシウムで脱水乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；メタノール：クロロホルム＝0：100→30：70]で精製した。目的物を含む分画を減圧濃縮後、残渣に酢酸エチル及びＩＰＥを加えた。固形物をろ取し、２－（２，５－ジクロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソ酢酸（200mg）を淡褐色固体として得た。
NMR(DMSO-d_6)：3.77(3H,s), 3.78(3H,s), 4.98(2H,s), 5.07(2H,s), 6.91-6.99(5H,m), 7.34-7.43(4H,m), 7.60(1H,s)

【０２０５】
参考例４９
【化３０】

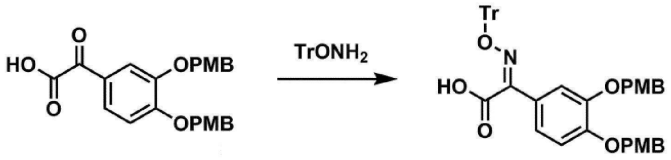


【０２０６】
参考例４９（１）
ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）カルバマート（5.0g）にジクロロメタン（150mL）及びトリエチルアミン（4.48mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物にクロログリオキシル酸メチル（2.95mL）を加え、室温で６時間３０分撹拌した。反応混合物に水（100mL）を加え、1mol/L塩酸を加えpH=2.6に調整した。有機層を分取し、水層をジクロロメタン（50mL）で二回抽出した。有機層を合わせて、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥後、溶媒を減圧下留去し、目的物（7.1g）を白色固体として得た。
【０２０７】
参考例４９（２）
参考例４９（１）で得られた化合物（7.1g）に酢酸エチル（210mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物に4mol/L塩酸/酢酸エチル溶液（71mL）を加え、室温で８時間撹拌した。固形物をろ取し、酢酸エチルで洗浄した。固形物を乾燥し、メチル２－（（２－アミノエチル）アミノ）－２－オキソアセテート塩酸塩（6.42g）を白色固体として得た。
NMR(D_2O)：3.23(2H,t,J=6.0Hz), 3.64(2H,t,J=6.0Hz), 3.91(3H,s)
【０２０８】
参考例４９と同様にして表７の化合物を得た。
【０２０９】
【表７】

参考例番号	構造式	名前
５０		メチル２－（（３－アミノプロピル）アミノ）－２－オキソアセテート塩酸塩
５１		メチル２－（（４－アミノブチル）アミノ）－２－オキソアセテート塩酸塩

【０２１０】
表中の化合物のNMRの測定値を示す。
参考例５０
NMR(D_2O)：1.96(2H,quintet,J=7.2Hz), 3.04(2H,t,J=7.8Hz), 3.42(2H,t,J=6.8Hz), 3.91(3H,s)
参考例５１
NMR(D_2O)：1.61-1.77(4H,m), 3.03(2H,t,J=7.2Hz), 3.35(2H,t,J=6.4Hz), 3.90(3H,s)
【０２１１】
参考例５２

【化３１】



【０２１２】

２－（３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソ酢酸（5.00g）にメタノール（25mL）及びＯ－トリチルヒドロキシルアミン（3.58g）を加え、室温で１時間３０分撹拌した。反応混合物に水（125mL）を加え、反応混合物を室温で３０分撹拌し、固形物をろ取した。固形物を乾燥し、（Ｚ）－２－（３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－（（トリチルオキシ）イミノ）酢酸（7.84g）を黄色固体として得た。

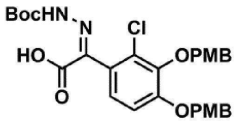
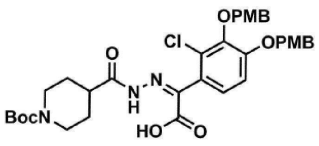
NMR(DMSO-d_6)：3.72[3.74](3H,s), 3.74[3.76](3H,s), 4.90[4.92](2H,s), 5.04[5.11](2H,s), 6.81-6.99(5H,m), 7.05-7.11(1H,m), 7.15-7.44(20H,m)

【０２１３】

参考例５２と同様にして表８の化合物を得た。

【０２１４】

【表８】

参考例番号	構造式	名前
５３		（Ｚ）－２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ヒドラジエニリデン）－２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）酢酸
５４		（Ｚ）－２－（２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－カルボニル）ヒドラジエニリデン）－２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）酢酸

【０２１５】

表中の化合物のNMRの測定値を示す。

参考例５３

NMR(DMSO-d_6)：1.44[1.47](9H,s), 3.75[3.75](3H,s), 3.78[3.78](3H,s), 4.89(2H,s), 5.15(2H,s), 6.83-6.91(2H,m), 6.93-7.04(2H,m), 7.07-7.25(2H,m), 7.27-7.37(2H,m), 7.40-7.49(2H,m), 9.90(1H,s), 12.40-12.44(1H,brs)

参考例５４

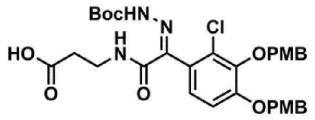
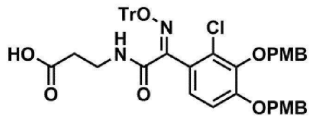
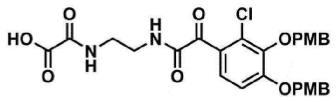
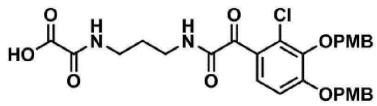
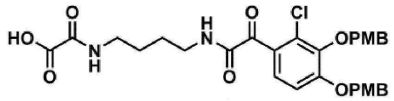
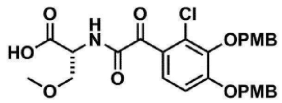
NMR(DMSO-d_6)：1.16-1.46(2H,m), 1.39(9H,s), 1.47-1.74(2H,m), 2.70-2.90(1H,m), 3.72-4.05(4H,m), 3.75(3H,s), 3.78(3H,s), 4.89(2H,s), 5.16(2H,s), 6.83-6.91(2H,m), 6.95-7.09(3H,m), 7.14-7.36(3H,m), 7.40-7.50(2H,m), 10.33-10.60(1H,brs)

【０２１６】

参考例３と同様にして表９の化合物を得た。

【０２１７】

【表９】

参考例番号	構造式	名前
５５		（Ｚ）－３－（２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ヒドラジエニリデン）－２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）アセタミド）プロピオン酸
５６		（Ｚ）－３－（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－（（トリチルオキシ）イミノ）アセタミド）プロピオン酸
５７		２－（（２－（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソアセタミド）エチル）アミノ）－２－オキソ酢酸
５８		２－（（３－（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソアセタミド）プロピル）アミノ）－２－オキソ酢酸
５９		２－（（４－（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソアセタミド）ブチル）アミノ）－２－オキソ酢酸
６０		Ｎ－（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソアセチル）－Ｏ－メチル－Ｄ－セリン

【０２１８】

表中の化合物のＮＭＲの測定値を示す。

参考例５５

NMR(DMSO-d_6)：1.44[1.46](9H,s), 2.37-2.49(2H,m), 3.25-3.35(1H,m), 3.35-3.43(1H,m), 3.75[3.75](3H,s), 3.78(3H,s), 4.81-4.98(2H,m), 5.15[5.16](2H,s), 6.84-6.93(3H,m), 6.95-7.04(2H,m), 7.15-7.37(3H,m), 7.40-7.49(2H,m), 7.83-7.93(1H,m), 9.91(1H,s), 12.26[12.48](1H,s)

参考例５６

NMR(DMSO-d_6)：1.97[2.20](2H,t,J=6.2Hz), 3.12-3.21(2H,m), 3.66[3.74](3H,s),3.76[3.78](3H,s), 4.81[4.93](2H,s), 5.10[5.20](2H,s), 6.76-6.88(2H,m), 6.93-7.03(2H,m), 7.10-7.18(4H,m), 7.18-7.37(15H,m), 7.37-7.51(2H,m), 8.03(1H,t,J=5.4Hz)

参考例５７

NMR：3.58-3.65(4H,m), 3.79(3H,s), 3.83(3H,s), 4.94(2H,s), 5.09(2H,s), 6.78-6.84(2H,m), 6.89-6.97(3H,m), 7.29-7.37(5H,m), 7.41(1H,s), 7.60(1H,d,J=8.8Hz), 7.86(1H,s)

参考例５８

NMR：1.83-1.91(2H,m), 3.42-3.51(4H,m), 3.80(3H,s), 3.84(3H,s), 5.00(2H,s), 5.12(2H,s), 6.80-6.86(2H,m), 6.88-7.00(3H,m), 7.22-7.39(6H,m), 7.62(1H,d,J=8.8Hz), 7.90(1H,s)

参考例５９

NMR：1.65-1.73(4H,m), 3.40-3.47(4H,m), 3.80(3H,s), 3.84(3H,s), 4.96(2H,s), 5.12(2H,s), 6.81-6.85(2H,m), 6.90-6.97(3H,m), 7.03-7.10(1H,m), 7.23-7.39(6H,m), 7.62(1H,d,J=8.4Hz)

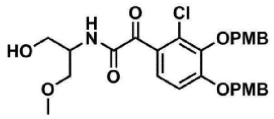
参考例６０

NMR：3.42(3H,s), 3.72(1H,dd,J=9.4,3.8Hz), 3.80(3H,s), 3.83(3H,s), 3.98(1H,dd,J=9.6,3.2Hz), 4.80(1H,dt,J=8.0,3.6Hz), 4.96(2H,s), 5.11(2H,s), 6.80-6.85(2H,m), 6.90-6.97(3H,m), 7.31-7.37(5H,m), 7.61(1H,d,J=8.8Hz), 7.68(1H,d,J=8.0Hz)

【０２１９】

参考例６１

【化３２】



【０２２０】

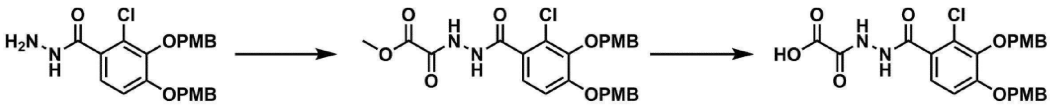
参考例３（１）と同様にして、２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（１－ヒドロキシ－３－メトキシプロパン－２－イル）－２－オキソアセタミドを淡黄色油状物として得た。

NMR：3.41(3H,s), 3.63(1H,dd,J=9.6,4.4Hz), 3.70(1H,dd,J=9.6,4.0Hz), 3.76-3.83(1H,m), 3.80(3H,s), 3.84(3H,s), 3.93(1H,dd,J=11.6,4.0Hz), 4.09-4.18(1H,m), 4.96(2H,s), 5.11(2H,s), 6.80-6.86(2H,m), 6.90-6.98(3H,m), 7.31-7.38(4H,m), 7.51(1H,d,J=8.4Hz), 7.60(1H,d,J=8.4Hz)

【０２２１】

参考例６２

【化３３】



【０２２２】

参考例６２（１）

２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンゾヒドラジド（3.0g）に、ジクロロメタン（45mL）及びトリエチルアミン（991μL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物にクロログリオキシル酸メチル（654μL）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水（60mL）を加え、固形物をろ取した。固形物をジクロロメタン（5mL）で２回洗浄し、目的物（3.42g）を白色固体として得た。

【０２２３】

参考例６２（２）

参考例６２（１）で得られた化合物（3.42g）に、ＴＨＦ（68mL）、水（34mL）及び水酸化リチウム一水和物（1.36g）を順次加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物に氷冷で水（250mL）及び2mol/L塩酸を加え、pH=1.9に調整した。固形物をろ取し、２－（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンゾイル）ヒドラジエニル）－２－オキソ酢酸（1.43g）を白色固体として得た。

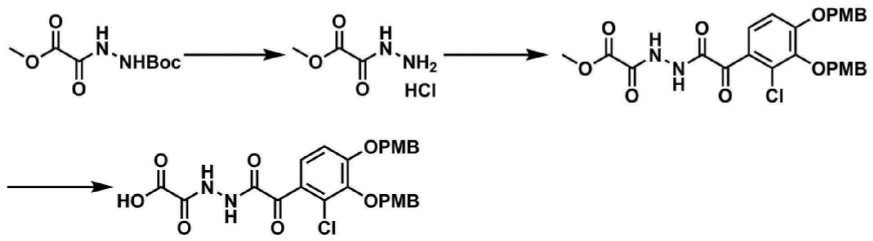
NMR(DMSO-d_6)：3.75(3H,s), 3.78(3H,s), 4.90(2H,s), 5.17(2H,s), 6.85-6.90(2H

,m), 6.96-7.01(2H,m), 7.20-7.28(2H,m), 7.29-7.34(2H,m), 7.42-7.47(2H,m), 10.31(1H,s), 10.78(1H,s), 13.67-14.62(1H,brs)

【０２２４】

参考例６３

【化３４】



【０２２５】

参考例６３（１）

ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－メトキシ－２－オキソアセチル）ヒドラジン－１－カルボキシラート （4.23g）に酢酸エチル（64mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物に4mol/L塩酸/酢酸エチル溶液（42mL）を加え、室温で６時間撹拌した。固形物をろ取し、酢酸エチルで洗浄した。固形物を乾燥し、目的物（2.65g）を白色固体として得た。

【０２２６】

参考例６３（２）

参考例６３（１）で得られた化合物（1.35g）に２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソ酢酸（4.0g）、ＨＯＢｔ（1.42g）、ＥＤＣ（2.01g）、ＤＭＡＣ（80mL）及びＮＭＭ（4.4mL）を順次加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（160mL）及び水（160mL）を加えた。反応混合物に1mol/L塩酸を加え、pH=3.5に調整した。有機層を分取し、水（100mL）で二回洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100mL）及び飽和塩化ナトリウム水溶液（100mL）で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にジクロロメタン（15mL）及びヘキサン（15mL）を加え、固形物をろ取し、目的物（1.60g）を白色固体として得た。

【０２２７】

参考例６３（３）

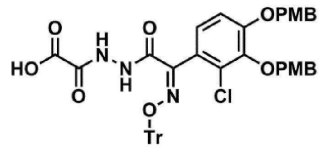
参考例６３（２）で得られた化合物（1.60g）を用い、参考例６２（２）と同様にして２－（２－（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソアセチル）ヒドラジエニル）－２－オキソ酢酸（1.43g）を白色固体として得た。

NMR(DMSO-d_6)：3.74(3H,s), 3.78(3H,s), 4.91(2H,s), 5.26(2H,s), 6.83-6.88(2H,m), 6.97-7.02(2H,m), 7.26-7.32(2H,m), 7.37(1H,d,J=8.8Hz), 7.43-7.50(3H,m), 7.74(1H,d,J=8.8Hz), 10.70-10.92(1H,brs), 10.95(1H,s)

【０２２８】

参考例６４

【化３５】



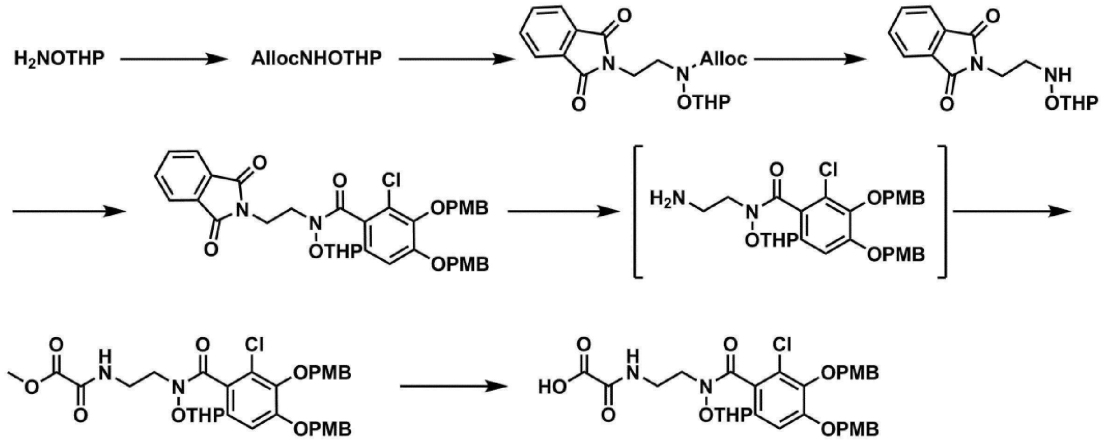
【０２２９】

参考例６３と同様にして、（Ｚ）－２－（２－（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－（（トリチルオキシ）イミノ）アセチル）ヒドラジエニル）－２－オキソ酢酸を白色固体として得た。
NMR：3.73(3H,s), 3.84(3H,s), 5.01(2H,s), 5.11(2H,s), 6.76-6.81(2H,m), 6.90-7.05(4H,m), 7.20-7.41(20H,m), 8.47(1H,s), 9.26-9.48(1H,brs)

【０２３０】

参考例６５

【化３６】



【０２３１】

参考例６５（１）

Ｏ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ヒドロキシルアミン（7.5g）に、ＴＨＦ（70mL）、水（70mL）及び炭酸水素ナトリウム（9.8g）を順次加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物にクロロギ酸アリル（6.2mL）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（50mL）及び水（50mL）を加えた。反応混合物に2mol/L塩酸を加え、pH=2.3に調整した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、目的物（12.4g）を無色油状物として得た。

【０２３２】

参考例６５（２）

参考例６５（１）で得られた化合物（3.0g）に、２－（２－ヒドロキシエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（3.2g）、トリフェニルホスフィン（5.35g）及びトルエン（30mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物に40%アゾジカルボン酸ジイソプロピル/トルエン溶液（9.1mL）を滴下して加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に塩化マグネシウム（3.54g）を加え、６０℃で１時間撹拌した。同一温度で反応混合物にヘキサン（30mL）を加え、同一温度で１時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物をろ過した。残渣をトルエン（20mL）で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝10：90→40：60]で精製し、目的物を含む分画を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；クロロホルム]で精製し、目的物（4.02g）を無色油状物として得た。

【０２３３】

参考例６５（３）

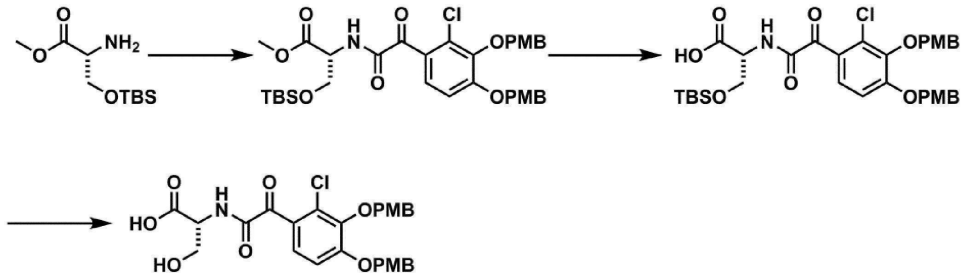
参考例６５（２）で得られた化合物（1.5g）を用い、参考例１０（２）と同様にして、目的物（592mg）を無色油状物として得た。

【０２３４】

参考例６５（４）

参考例６５（３）で得られた化合物（592mg）を用い、参考例２（１）と同様にして、目的物（1.41g）を白色固体として得た。

【０２３５】
参考例６５（５）
参考例６５（４）で得られた化合物（700mg）に、ＴＨＦ（7mL）、メタノール（7mL）及びヒドラジン水和物（485μL）を加え、７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した。反応混合物をろ過し、残渣をジクロロメタン（20mL）で洗浄した。ろ液に水を加え、有機層を分取した。水層をジクロロメタン（10mL）で２回抽出した。有機層を合わせて、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥し、溶媒量が約50mLとなるまで溶媒を減圧下留去した。氷冷でトリエチルアミン（143μL）及びクロログリオキシル酸メチル（92μL）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水（30mL）を加え、有機層を分取した。水層をジクロロメタン（10mL）で２回抽出した。有機層を合わせて、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝40：60→60：40]で精製し、目的物（280mg）を白色固体として得た。
【０２３６】
参考例６５（６）
参考例６５（５）で得られた化合物（280mg）を用い、参考例６２（２）と同様にして２－（（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）－Ｎ－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ベンズアミド）エチル）アミノ）－２－オキソ酢酸（276mg）を白色固体として得た。
NMR：1.30-1.88(6H, m), 3.52-3.78(3H,m), 3.80(3H,s), 3.83(3H,s), 3.85-4.21(3H,m), 4.60-4.90(1H,m), 4.96(2H,s), 5.08(2H,s), 6.81-6.86(2H,m), 6.87-6.94(3H,m), 6.95-7.01(1H,m), 7.32-7.37(5H,m), 8.20(1H,s)
【０２３７】
参考例６６
【化３７】



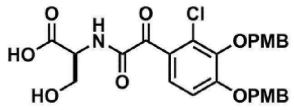
【０２３８】
参考例６６（１）
メチル Ｏ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）－Ｄ－セリナート（2.3g）を用い、参考例１１と同様にして、目的物（2.16g）を淡黄色油状物として得た。
【０２３９】
参考例６６（２）
参考例６６（１）で得られた化合物（2.16g）を用い、参考例６２（２）と同様にして、目的物（1.92g）を緑色固体として得た。
【０２４０】
参考例６６（３）
参考例６６（２）で得られた化合物（400mg）にＴＨＦ（8mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物に1mol/Lテトラ－ｎ－ブチルアンモニウムフルオライド/ＴＨＦ溶液（912μL）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（10mL）及び水（10mL）を加え、有機層を分取した。水層を酢酸エチル（10mL）で２回抽出した。有機層を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脱水乾燥した。溶

媒を減圧下留去し、（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソアセチル）－Ｄ－セリン（313mg）を緑色固体として得た。
NMR：3.74(3H,s), 3.79(3H,s), 3.83(1H,s), 3.89-3.97(1H,m), 4.17(1H,dd,J=11.6,3.6Hz), 4.60-4.66(1H,m), 4.84(2H,s), 4.96(2H,s), 6.75(2H,d,J=8.8Hz), 6.81-6.88(3H,m), 7.20-7.38(5H,m), 7.56(1H,d,J=8.4Hz), 8.15(1H,d,J=7.2Hz)

【０２４１】

参考例６７

【化３８】



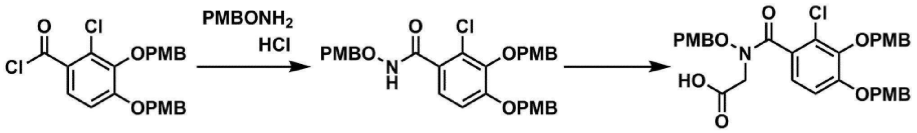
【０２４２】

参考例６６と同様にして、（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソアセチル）－Ｌ－セリンを得た。
NMR：3.75(3H,s), 3.80(3H,s), 3.83(1H,s), 3.92-4.00(1H,m), 4.15-4.22(1H,m), 4.65-4.71(1H,m), 4.86(2H,s), 4.98(2H,s), 6.74-6.78(3H,m), 6.83-6.90(4H,m), 7.22-7.38(3H,m), 7.56(1H,d,J=8.8Hz), 8.06(1H,d,J=6.8Hz)

【０２４３】

参考例６８

【化３９】



【０２４４】

参考例６８（１）

Ｏ－（４－メトキシベンジル）ヒドロキシルアミン塩酸塩（500mg）を用い、参考例２（１）と同様にして、目的物（1.38g）を白色固体として得た。

【０２４５】

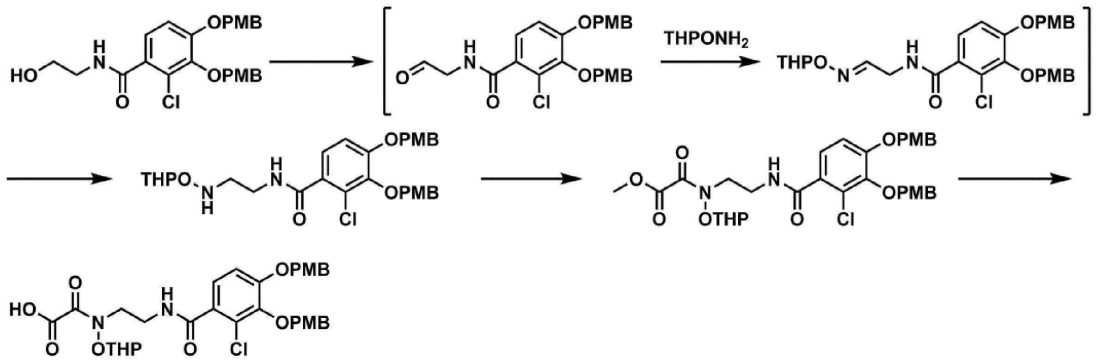
参考例６８（２）

参考例６８（１）で得られた化合物（700mg）に、炭酸カリウム（686mg）、アセトン（3.5mL）及び２－ブロモ酢酸（345mg）を順次加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物にＤＭＦ（7mL）、炭酸カリウム（686mg）及び２－ブロモ酢酸（345mg）を加え、室温で２日間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（30mL）、水（30mL）及び1mol/L塩酸を加え、pH＝2.3に調整した。有機層を分取し、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝34：66→66：34]で精製し、Ｎ－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンゾイル）－Ｎ－（（４－メトキシベンジル）オキシ）グリシン（114mg）を無色油状物として得た。
NMR：3.78-3.82(6H,m), 3.83(3H,s), 4.91-5.00(4H,m), 5.02-5.12(4H,m), 6.88-7.00(11H,m), 7.21-7.40(4H,m)

【０２４６】

参考例６９

【化４０】



【０２４７】

参考例６９（１）

２－クロロ－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル)オキシ)ベンズアミド（2.0g）を用い、実施例６５（１）と同様にして、目的物（642mg）を淡黄色固体として得た。

【０２４８】

参考例６９（２）

参考例６９（１）で得られた化合物（500mg）を用い、参考例４９（１）と同様にして、目的物（607mg）を淡黄色固体として得た。

【０２４９】

参考例６９（３）

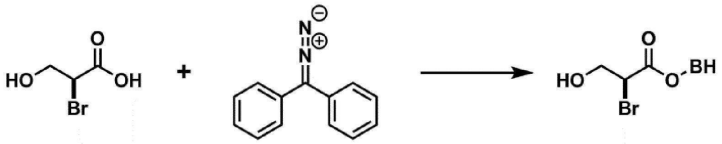
参考例６９（２）で得られた化合物（500mg）を用い、参考例６２（２）と同様にして、２－（（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアミド）エチル）（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）アミノ）－２－オキソ酢酸（496mg）を黄色固体として得た。

NMR：1.45-1.57(4H,m), 1.65-1.82(2H,m), 3.15-3.21(2H,m), 3.48-3.57(1H,m), 3.63-3.70(2H,m), 3.80(3H,s), 3.83(3H,s), 3.85-3.93(1H,m), 4.73-4.78(1H,m), 4.94(2H,s), 5.08(2H,s), 6.81-6.86(2H,m), 6.89-6.94(3H,m), 6.94-7.00(1H,m), 7.30-7.38(5H,m), 7.42(1H,d,J=8.8Hz)

【０２５０】

参考例７０

【化４１】

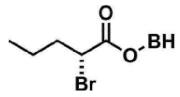


【０２５１】

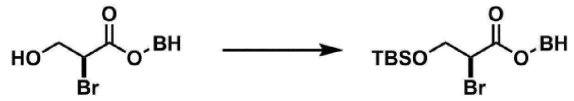
（Ｓ）－２－ブロモ－３－ヒドロキシプロピオン酸（4.4g）にＴＨＦ（14mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物にジフェニルメチルジアゾメタン（4.6g）のＴＨＦ（24mL）溶液を４０分かけて滴下して加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（22mL）及び水（11mL）を加えた。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（11mL）を加え、有機層を分取した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、ベンズヒドリル（Ｓ）－２－ブロモ－３－ヒドロキシプロパノエート（7.52g）を淡黄色油状物として得た。

NMR：2.35(1H,t,J=7.2Hz), 3.92-4.01(1H,m), 4.02-4.11(1H,m), 4.43-4.49(1H,m), 6.91(1H,s), 7.28-7.40(10H,m)

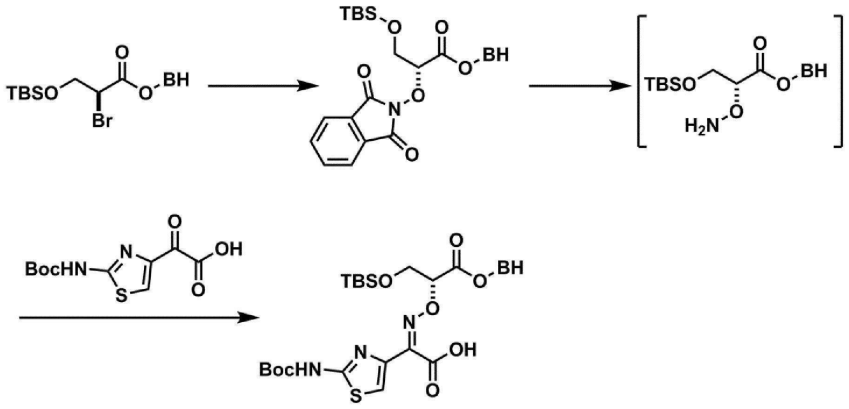
【０２５２】
参考例７１
【化４２】



【０２５３】
参考例７０と同様にして、ベンズヒドリル（Ｒ）－２－ブロモペンタノエートを得た。
ＮＭＲ：0.91(3H,t,J=7.4Hz), 1.22-1.52(2H,m), 1.93-2.12(2H,m), 4.33(1H,dd,J=8.0,6.8Hz), 6.89(1H,s), 7.26-7.40(10H,m)
【０２５４】
参考例７２
【化４３】



【０２５５】
ベンズヒドリル（Ｓ）－２－ブロモ－３－ヒドロキシプロパノエート（7.52g）にＴＨＦ（75mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物にイミダゾール（1.68g）、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン（3.83g）及びＤＭＦ（7.5mL）を順次加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（180mL）及び水（90mL）を加え、有機層を分取した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝0：100→20：80]で精製し、ベンズヒドリル（Ｓ）－２－ブロモ－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパノエート（7.0g）を淡黄色油状物として得た。
ＮＭＲ：-0.01(3H,s), 0.03(3H,s), 0.81(9H,s), 3.88-3.96(1H,m), 4.08-4.16(1H,m), 4.28-4.35(1H,m), 6.91(1H,s), 7.27-7.38(10H,m)
【０２５６】
参考例７３
【化４４】



【０２５７】
参考例７３（１）
室温でベンズヒドリル（Ｓ）－２－ブロモ－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパノエート（6.52g）にＤＭＦ（46mL）、Ｎ－ヒドロキシフタルイミド（4.73g）、トリエチルアミン（3.24mL）を順次加えた。反応混合物を同一温度で４時

間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（150mL）及び水（50mL）を順次加え、有機層を分取した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で３回洗浄し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、目的物（7.82g）を淡黄色油状物として得た。

【０２５８】

参考例７３（２）

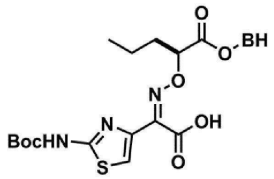
参考例７３（１）で得られた化合物（7.82g）にジクロロメタン（24mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物にメチルヒドラジン（780μL）を加え、反応混合物を同一温度で２時間３０分撹拌した。反応混合物をろ過し、溶媒を減圧下留去した。残渣にメタノール（47mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物に２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）－２－オキソ酢酸（4.0g）を加え、室温で２時間３０分撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（80mL）、水（50mL）及び1mol/L塩酸を加え、pH＝2.1に調整し、有機層を分取した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣にヘキサン（200mL）を加え、固形物をろ取した。固形物を乾燥し、（Ｒ，Ｚ）－５－（（ベンズヒドリルオキシ）カルボニル）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）－８，８，９，９－テトラメチル－４，７－ジオキサ－３－アザ－８－シラデカ－２－エノン酸（8.73g）を淡黄色固体として得た。

NMR：-0.02(3H,s), 0.02(3H,s), 0.81(9H,s), 0.88(9H,s), 4.09-4.18(1H,m), 4.19-4.26(1H,m), 5.11-5.15(1H,m), 6.97(1H,s), 7.27-7.34(11H,m), 7.41(1H,s), 8.22(1H,s)

【０２５９】

参考例７４

【化４５】



【０２６０】

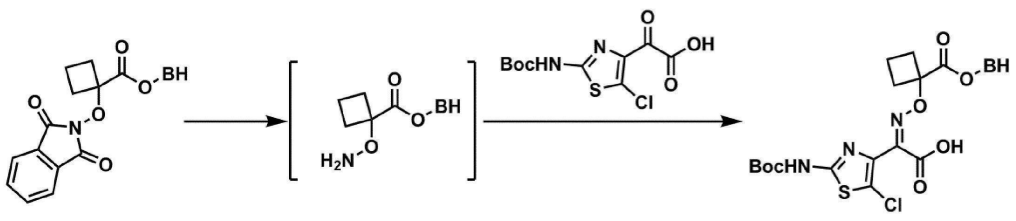
参考例７３と同様にして（Ｓ，Ｚ）－２－（（（１－（ベンズヒドリルオキシ）－１－オキソペンタン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）酢酸を得た。

NMR：0.90(3H,t,J=7.4Hz), 1.32-1.51(2H,m), 1.53(9H,s), 1.81-1.99(2H,m), 5.09(1H,dd,J=8.0,4.4Hz), 6.93(1H,s), 7.27-7.36(11H,m), 7.37(1H,s)

【０２６１】

参考例７５

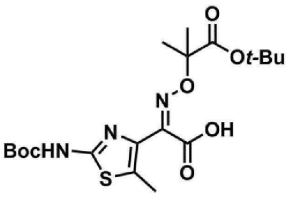
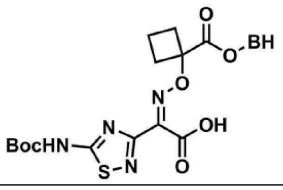
【化４６】



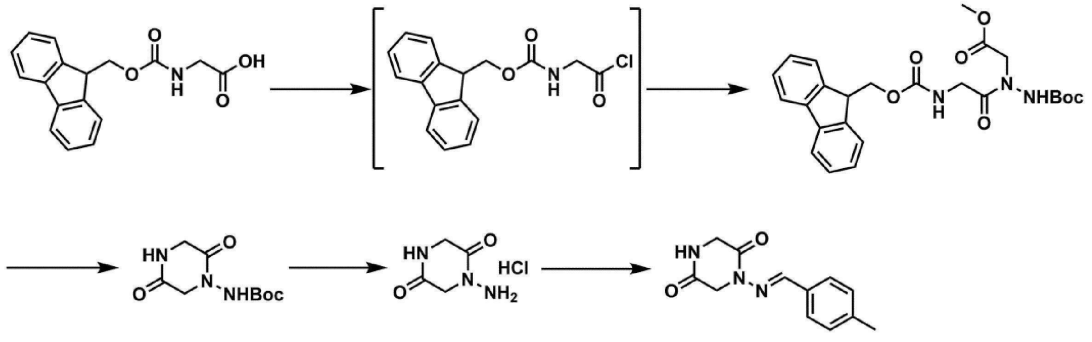
【０２６２】

ベンズヒドリル１－（（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシ）シクロブタン－１－カルボキシラートを用い、参考例７３（２）と同様にして、（Ｚ）－２－（（１－（（ベンズヒドリルオキシ）カルボニル）シクロブトキシ）イミノ）－２－（２－

（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－クロロチアゾール－４－イル）酢酸を得た。
NMR：1.52(9H,s), 2.07-2.19(2H,m), 2.55-2.70(4H,m), 6.94(1H,s), 7.27-7.38(12H,m)
【０２６３】
参考例７５と同様にして、表１０の化合物を得た。
【０２６４】
【表１０】

参考例番号	構造式	名前
７６		（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－メチルチアゾール－４－イル）酢酸
７７		（Ｚ）－２－（（１－（（ベンズヒドリルオキシ）カルボニル）シクロブトキシ）イミノ）－２－（５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）酢酸

【０２６５】
表中の化合物のNMRの測定値を示す。
参考例７６
NMR(DMSO-d_6)：1.39(9H,s), 1.42(9H,s), 1.42(3H,s), 1.46(3H,s), 2.42(3H,s), 11.54(1H,s)
参考例７７
NMR：1.57(9H,s), 1.93-2.14(2H,m), 2.42-2.72(4H,m), 6.90(1H,s), 7.20-7.40(11H,m), 8.95-9.22(1H,brs)
【０２６６】
参考例７８
【化４７】



【０２６７】
参考例７８（１）
（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）グリシン（6.96g）にジクロロメタン（120mL）を加え、氷冷で撹拌した。反応混合物に、塩化オキサリル（2.4mL）及びＤＭＦ（91μL）を順次加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣にジクロロメタン（50mL）を加え、酸塩化物のジクロロメタン溶液を

得た。

室温でｔｅｒｔ－ブチル２－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ヒドラジン－１－カルボキシラート（4.78g）に、ジクロロメタン（25mL）、炭酸水素ナトリウム（5.90g）及び水（70mL）を加えた。同一温度で反応混合物に酸塩化物のジクロロメタン溶液を滴下して加えた。室温で反応混合物を１時間撹拌し、有機層を分取した。水層をジクロロメタン（20mL）で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝10：90→35：65]で精製し、目的物（9.36g）を白色固体として得た。

【０２６８】

参考例７８（２）

参考例７８（１）で得られた化合物（9.36g）にジクロロメタン（100mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物にピペリジン（5.7mL）を加え、室温で６時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣にジエチルエーテル（20mL）を加え、固形物をろ取した。固形物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；メタノール：クロロホルム＝0：100→10：90]で精製し、目的物（3.03g）を白色固体として得た。

【０２６９】

参考例７８（３）

参考例７８（２）で得られた化合物（3.0g）にジクロロメタン（65mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物に4mol/L塩酸/１，４－ジオキサン溶液（33mL）を加え、室温で１時間３０分撹拌した。溶媒を減圧下留去し、目的物（2.2g）を白色固体として得た。

【０２７０】

参考例７８（４）

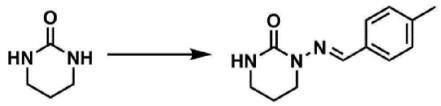
参考例７８（３）で得られた化合物（2.2g）に、エタノール（22mL）及びｐ－トルアルデヒド（1.6mL）を加え、室温で終夜撹拌した。固形物をろ取し、エタノール（10mL）で洗浄した。固形物を乾燥し、（Ｅ）－１－（（４－メチルベンジリデン）アミノ）ピペラジン－２，５－ジオン（2.72g）を白色固体として得た。

NMR(DMSO-d_6)：2.35(3H,s), 3.98(2H,s), 4.32(2H,s), 7.28(2H,d,J=8.0Hz), 7.67(2H,d,J=8.0Hz), 8.24(1H,s), 8.31(1H,s)

【０２７１】

参考例７９

【化４８】



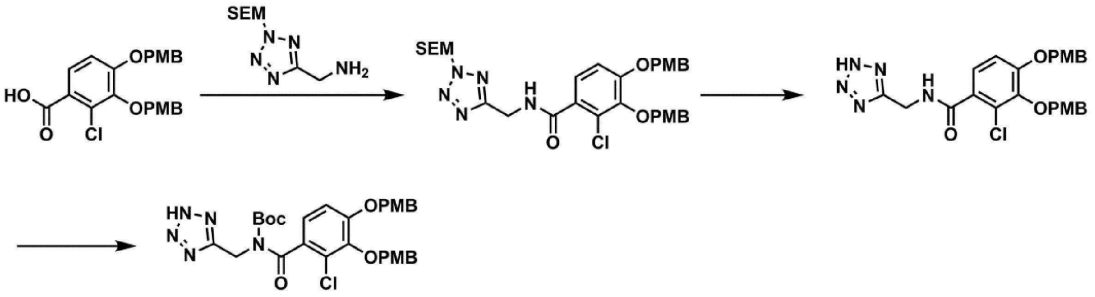
【０２７２】

氷冷で氷水（650mL）に濃硫酸（69.1g）を滴下して加えた。同一温度で、反応混合物にテトラヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（25.0g）を加えた。同一温度で、反応混合物に34%亜硝酸ナトリウム水溶液（50mL）を滴下して加えた。同一温度で、反応混合物を1時間撹拌した。同一温度で、反応混合物に亜鉛末（37.5g）を５回に分けて添加した。反応混合物を、２０℃で２時間撹拌した。反応混合物にセルピュア（5g）を加え、ろ過した。残渣を水（50mL）で洗浄した。室温で、ろ液にエタノール（100mL）及びｐ－トルアルデヒド（27.0g）を順次加え、同一温度で３時間撹拌した。固形物をろ取し、水（250mL）及びエタノール（25mL）で順次洗浄した。固形物を４０℃で送風乾燥し、（Ｅ）－１－（（４－メチルベンジリデン）アミノ）テトラヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（7.3g）を白色固体として得た。

【０２７３】

参考例８０

【化４９】



【０２７４】

参考例８０（１）

参考例３（１）と同様にして、（２－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）メタンアミン（4.5g）から目的物（10.8g）を白色固体として得た。

【０２７５】

参考例８０（２）

参考例６６（３）と同様にして、参考例８０（１）で得られた化合物（10.8g）から目的物（5.75g）を白色固体として得た。

【０２７６】

参考例８０（３）

参考例８０（２）で得られた化合物（5.75g）にＴＨＦ（115mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物に、Ｎ，Ｏ－ビス（トリメチルシリル）アセトアミド（2.78mL）及び４－ジメチルアミノピリジン（1.38g）を順次加え、室温で１時間撹拌した。同一温度で反応混合物に二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（5.1mL）を滴下して加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（200mL）及び水（200mL）を加え、1mol/L塩酸でpH=3.1に調整した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；メタノール：クロロホルム＝0：100→10：90]で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）メチル）（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンゾイル）カルバマート（5.56g）を白色固体として得た。

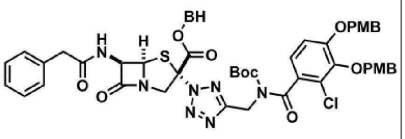
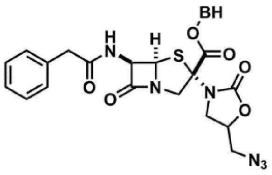
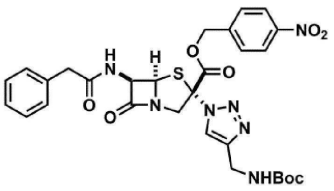
NMR(DMSO-d_6)：1.08(9H,s), 3.75(3H,s), 3.77(3H,s), 4.89(2H,s), 5.17-5.25(4H,m), 6.84-6.91(2H,m), 6.94-7.01(2H,m), 7.20-7.35(4H,m), 7.41-7.48(2H,m)

【０２７７】

参考例２２と同様にして、表１１の化合物を得た。

【０２７８】

【表１１】

参考例番号	構造式	名前
８１		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（５－（（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアミド）メチル）－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）－７－オキソ－６－（２－フェニルアセタミド）－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
８２		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（５－（アジドメチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－７－オキソ－６－（２－フェニルアセタミド）－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
８３		４－ニトロベンジル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－７－オキソ－６－（２－フェニルアセタミド）－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート

【０２７９】

表中の化合物のＮＭＲの測定値を示す。

参考例８１

ＮＭＲ：1.13(9H,s), 3.45-3.56(3H,s), 3.80(3H,s), 3.82-3.84(5H,m), 4.95(2H,s), 5.07(1H,d,J=13.6Hz), 5.11(2H,s), 5.66-5.72(2H,m), 6.82-6.88(4H,m), 6.88-6.96(5H,m), 7.07-7.42(18H,m)

参考例８２

ＮＭＲ：3.30-3.64(6H,m), 3.74-3.89(1H,m), 4.56-4.69(1H,m), 4.90[5.01](1H,d,J=13.4Hz), 5.10-5.19(2H,m), 6.15-6.31(1H,m), 6.86[6.87](1H,s), 7.12-7.17(2H,m), 7.20-7.44(13H,m)

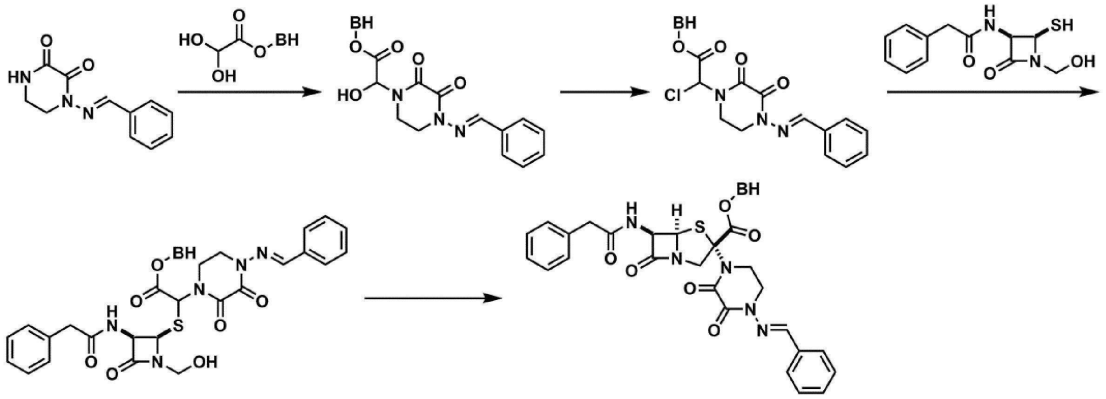
参考例８３

ＮＭＲ：1.46(9H,s), 3.65(2H,d,J=2.4Hz), 4.12(1H,dd,J=13.4,1.0Hz), 4.38(2H,d,J=5.6Hz), 4.83(1H,d,J=13.2Hz), 4.94-5.00(1H,brs), 5.13(1H,d,J=13.2Hz), 5.19(1H,d,J=13.6Hz), 5.64(1H,d,J=4.0Hz), 5.82(1H,ddd,J=9.3,3.9,0.9Hz), 6.71(1H,d,J=9.6Hz), 7.22-7.37(7H,m), 7.65(1H,s), 8.19-8.27(2H,m)

【０２８０】

参考例８４

【化５０】



【０２８１】

参考例８４（１）

（Ｅ）－１－（ベンジリデンアミノ）ピペラジン－２，３－ジオン（11.0g）に、ジクロロメタン（220mL）及びベンズヒドリル２，２－ジヒドロキシアセテート（13.7g）を順次加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物にＤＢＵ（0.38mL）を加え、室温で３時間撹拌した。同一温度で反応混合物にベンズヒドリル２，２－ジヒドロキシアセテート（6.85g）を加え、反応混合物を終夜撹拌した。反応混合物にＩＰＥ（110mL）を加え、固形物をろ取し、ＩＰＥ(50mL)で洗浄した。固形物を乾燥し、目的物（21.4g）を白色固体として得た。

【０２８２】

参考例８４（２）

参考例８４（１）で得られた化合物（21.0g）にＴＨＦ（420mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物に２，６－ルチジン（9.1mL）及び塩化チオニル（5.4mL）を順次加えた。反応混合物を室温で２時間３０分撹拌し、不溶物をろ過した。溶媒を減圧下留去し、目的物を含む混合物を得た。

【０２８３】

参考例８４（３）

参考例８４（２）で得られた混合物に、ジクロロメタン（420mL）及びＮ－（（２Ｒ，３Ｒ）－１－（ヒドロキシメチル）－２－メルカプト－４－オキソアゼチジン－３－イル）－２－フェニルアセタミド（13.4g）を順次加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物にトリエチルアミン（7.0mL）を加え、２時間撹拌した。反応混合物に水（420mL）及び6mol/L塩酸を加えてpH=2.0に調整した。有機層を分取し、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝50：50→100：0]で精製し、目的物（16.1g）を白色固体として得た。

【０２８４】

参考例８４（４）

参考例８４（３）で得られた化合物（18.5g）にＴＨＦ（370mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物に２，６－ルチジン（4.1mL）及び塩化チオニル（2.48mL）を順次加えた。反応混合物を室温で１時間３０分撹拌した。不溶物をろ過し、溶媒を減圧下留去した。室温で残渣にＴＨＦ（370mL）及びＮ，Ｏ－ビス（トリメチルシリル）アセタミド（7.8mL）を順次加え、３０分撹拌した。同一温度で反応混合物にヘキサメチルリン酸トリアミド（23mL）を加え、－６０℃に冷却した。同一温度で反応混合物に1.3mol/Lリチウムビス（トリメチルシリル）アミド/テトラヒドロフラン溶液（24mL）を滴下して加えた。反応混合物を－１０℃で１時間撹拌した。反応混合物を氷冷で、酢酸エチル（750mL）、水（370mL）及び1mol/L塩酸（52mL）の混合物中に加え、有機層を分取した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

ィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝40：60→80：20]で精製し、ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（４－（（（Ｅ）－ベンジリデン）アミノ）－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－６－（２－フェニルアセタミド）－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（6.0g）を淡黄色固体として得た。

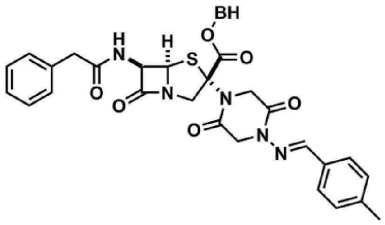
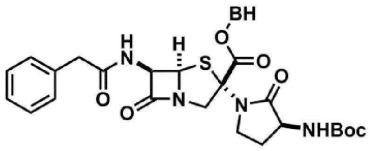
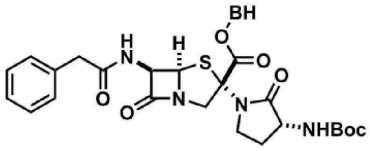
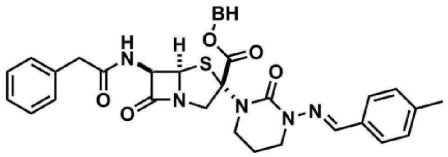
NMR：3.12(1H,d,J=13.6Hz), 3.24(1H,d,J=15.2Hz), 3.29(1H,d,J=14.8Hz), 3.97-4.17(4H, m), 5.39(1H,d,J=13.6Hz), 5.42-5.49(2H,m), 5.93(1H,d,J=6.8Hz), 6.92(1H,s), 7.06-7.14(2H,m), 7.22-7.49(16H,m), 7.69-7.78(2H,m), 9.22(1H,s)

【０２８５】

参考例８４と同様にして表１２の化合物を得た。

【０２８６】

【表１２】

参考例番号	構造式	名前
８５		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（４－（（（Ｅ）－４－メチルベンジリデン）アミノ）－２，５－ジオキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－６－（２－フェニルアセタミド）－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
８６		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（（Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－オキソピロリジン－１－イル）－７－オキソ－６－（２－フェニルアセタミド）－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
８７		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（（Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－オキソピロリジン－１－イル）－７－オキソ－６－（２－フェニルアセタミド）－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
８８		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－（((Ｅ）－４－メチルベンジリデン）アミノ）－２－オキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－７－オキソ－６－（２－フェニルアセタミド）－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート

【０２８７】

表中の化合物のNMRの測定値を示す。

参考例８５

NMR：2.40(3H,s), 3.10(1H,dd,J=13.4,1.0Hz), 3.30(2H,s), 4.19-4.41(2H,m), 4.

42-4.60(2H,m), 5.29(1H,d,J=13.2Hz), 5.46(1H,d,J=3.6Hz), 5.52(1H,dd,J=8.0,2.8Hz), 6.05(1H,d,J=8.0Hz), 6.92(1H,s), 7.08-7.14(2H,m), 7.20-7.43(14H,m), 7.60-7.68(3H,m), 8.59(1H,s)

参考例８６

NMR：1.45(9H,s), 1.86-2.01(1H,m), 2.53-2.66(1H,m), 3.25(1H,dd,J=13.4,1.0Hz), 3.34(2H,s), 3.46-3.56(1H,m), 3.59-3.69(1H,m), 3.97-4.09(1H,m), 4.79-4.93(1H,m), 5.01(1H,d,J=13.2Hz), 5.44(1H,d,J=4.0Hz), 5.54(1H,dd,J=8.6,3.0Hz), 6.29(1H,d,J=8.4Hz), 6.85(1H,s), 7.11-7.18(2H,m), 7.19-7.43(13H,m)

参考例８７

NMR：1.46(9H,s), 1.74-1.89(1H,m), 2.55-2.72(1H,m), 3.18(1H,dd,J=13.2,0.8Hz), 3.33(2H,s), 3.50-3.63(2H,m), 4.16-4.33(1H,m), 4.63-4.78(1H,m), 5.02(1H,d,J=13.2Hz), 5.46(1H,d,J=3.6Hz), 5.52(1H,dd,J=8.2,3.4Hz), 6.28(1H,d,J=8.4Hz), 6.85(1H,s), 7.10-7.16(2H,m), 7.18-7.43(13H,m)

参考例８８

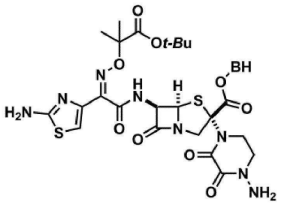
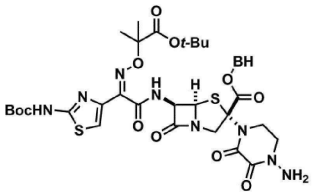
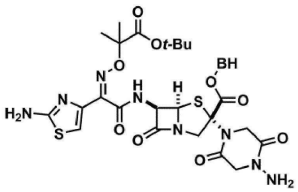
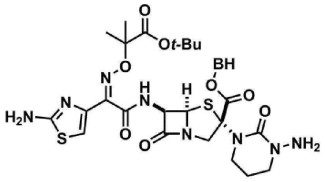
NMR：2.15-2.26(2H,m), 2.38(3H,s), 3.18(1H,dd,J=13.4,1.0Hz), 3.29(2H,s), 3.53-3.77(4H,m), 5.19(1H,d,J=13.6Hz), 5.41(1H,d,J=3.6Hz), 5.49(1H,ddd,J=8.4,3.8,0.8Hz), 6.28(1H,d,J=8.4Hz), 6.91(1H,s), 7.11-7.42(17H,m), 7.62(2H,d,J=8.4Hz), 7.94(1H,s)

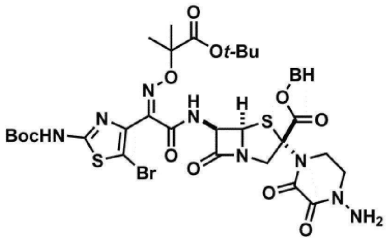
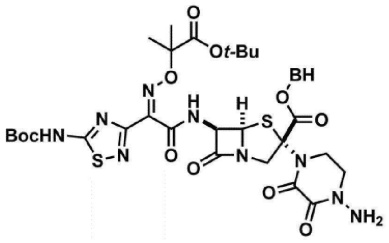
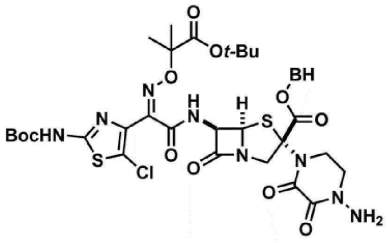
【０２８８】

参考例２７と同様にして表１３の化合物を得た。

【０２８９】

【表１３】

参考例番号	構造式	名前
８９		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（４－アミノ－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
９０		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（４－アミノ－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
９１		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（４－アミノ－２，５－ジオキソピペラジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
９２		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート

９３		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（４－アミノ－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（５-ブロモ－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
９４		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（４－アミノ－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
９５		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（４－アミノ－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－クロロチアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート

【０２９０】

表中の化合物のＮＭＲの測定値を示す。

参考例８９

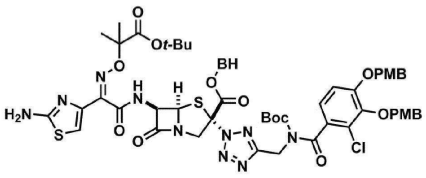
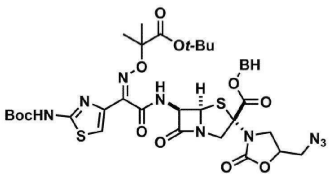
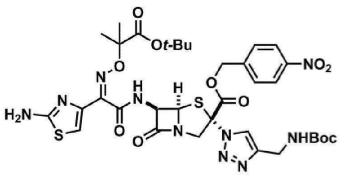
NMR：1.40(9H,s), 1.50(6H,s), 3.12(1H,d,J=13.6Hz), 3.71-3.85(2H,m), 3.97-4.07(2H,m), 5.42(1H,d,J=13.6Hz), 5.53(1H,d,J=3.6Hz), 5.66(1H,dd,J=7.2,3.2Hz), 6.10(2H,s), 6.78(1H,s), 6.84-6.92(2H,m), 7.06-7.12(1H,m), 7.15-7.44(11H,m)

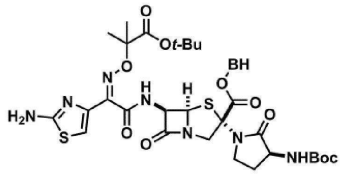
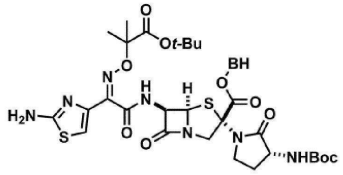
参考例９０

NMR：1.40(9H,s), 1.52(3H,s), 1.52(3H,s), 1.55(9H,s), 3.11(1H,dd,J=13.6,0.8Hz), 3.69-3.86(2H,m), 3.92-4.12(2H,m), 4.59(2H,s), 5.47(1H,d,J=13.6Hz), 5.54(1H,d,J=3.6Hz), 5.65(1H,dd,J=6.8,3.6Hz), 6.86(1H,s), 7.00-7.08(1H,m), 7.13-7.45(11H,m), 8.14(1H,s)

参考例９１
NMR：1.40(9H,s), 1.50(3H,s), 1.51(3H,s), 3.10(1H,d,J=13.6Hz), 3.92-4.17(2H,m), 4.30-4.46(4H,m), 5.40(1H,d,J=13.6Hz), 5.50(1H,d,J=3.6Hz), 5.76(1H,dd,J=7.8,3.4Hz), 6.07(2H,s), 6.80(1H,s), 6.88(1H,s), 7.14-7.33(11H,m)
参考例９２
NMR：1.39(9H,s), 1.46(3H,s), 1.48(3H,s), 2.01-2.12(2H,m), 3.17(1H,dd,J=13.4,1.0Hz), 3.36-3.48(2H,m), 3.63(2H,t,J=6.0Hz), 3.84-3.99(2H,brs), 5.16(1H,d,J=13.6Hz), 5.47(1H,d,J=4.0Hz), 5.75(1H,ddd,J=8.6,3.8,0.8Hz), 6.63(2H,s), 6.77(1H,s), 6.89(1H,s), 7.01(1H,d,J=8.4Hz), 7.14-7.43(10H,m)
参考例９３
NMR：1.42(9H,s), 1.51-1.56(15H,m), 3.08(1H,dd,J=13.8,1.0Hz), 3.70-3.86(2H,m), 3.99-4.07(2H,m), 4.58(2H,s), 5.49(1H,d,J=13.6Hz), 5.53(1H,d,J=3.6Hz), 5.64(1H,dd,J=7.2,3.6Hz), 6.86(1H,s), 6.93-7.44(11H,m), 8.07(1H,s)
参考例９４
NMR：1.41(9H,s), 1.55(9H,s), 1.56(3H,s), 1.58(3H,s), 3.10(1H,d,J=12.8Hz), 3.72-3.86(2H,m), 4.00-4.09(2H,m), 4.59(2H,s), 5.47(1H,d,J=13.6Hz), 5.54(1H,d,J=3.6Hz), 5.66(1H,d,J=7.8,3.0Hz), 6.82(1H,d,J=7.2Hz), 6.87(1H,s), 6.98-7.06(1H,m), 7.08-7.45(9H,m), 8.41(1H,s)
参考例９５
NMR：1.42(9H,s), 1.53(9H,s), 1.54(6H,s), 3.08(1H,d,J=12.4Hz), 3.70-3.85(2H,m), 3.97-4.08(2H,m), 4.58(2H,s), 5.49(1H,d,J=14.0Hz), 5.53(1H,d,J=4.0Hz), 5.64(1H,d,J=7.2,3.2Hz), 6.87(1H,s), 6.97-7.01(1H,m), 7.07-7.14(1H,m), 7.17-7.43(9H,m), 7.95(1H,s)
【０２９１】
参考例２７（１）と同様にして表１４の化合物を得た。
【０２９２】

【表１４】

参考例番号	構造式	名前
９６		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（５－（（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアミド）メチル）－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
９７		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（５－（アジドメチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
９８		４－ニトロベンジル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート

９９		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－オキソピロリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
１００		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－オキソピロリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート

【０２９３】

表中の化合物のNMRの測定値を示す。

参考例９６

NMR：1.09-1.19(9H,m), 1.36-1.60(15H,m), 3.78-3.85(6H,m), 4.94(2H,s), 5.06-5.15(3H,m), 5.30-5.38(1H,m), 5.55-5.65(1H,m), 5.72-5.76(1H,m), 5.88-6.00(1H,m), 6.81-6.87(2H,m), 6.88-6.95(4H,m), 7.10-7.40(15H,m)

参考例９７

NMR：1.39(9H,s), 1.51(3H,s), 1.53(3H,s), 1.54(9H,s), 3.33(1H,d,J=5.2Hz), 3.43-3.66(3H,m), 3.82[3.91](1H,t,J=8.4Hz), 4.58-4.70(1H,m), 5.00[5.06](1H,d,J=13.2Hz), 5.61-5.66(1H,m), 5.74-5.85(1H,m), 6.87(1H,s), 7.13-7.21(1H,m), 7.22-7.56(11H,m), 8.09(1H,s)

参考例９８

NMR：1.42(9H,s), 1.46(3H,s), 1.46(3H,s), 1.46(9H,s), 4.08(1H,d,J=13.6Hz), 4.39(2H,d,J=5.6Hz), 4.92(1H,d,J=13.2Hz), 5.18-5.38(2H,m), 5.75(1H,d,J=4.0Hz), 5.95(1H,dd,J=8.4,4.4Hz), 6.27(2H,s), 6.88(1H,s), 6.94-7.01(1H,m), 7.38-7.45(2H,m), 7.61-7.73(2H,m), 8.13-8.19(2H,m)

参考例９９

NMR：1.40(9H,s), 1.44(9H,s), 1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 1.89-2.03(1H,m), 2.50-2.68(1H,m), 3.34(1H,d,J=13.2Hz), 3.49-3.59(1H,m), 3.68(1H,t,J=8.6Hz), 3.99-4.09(1H,m), 4.84-4.97(1H,m), 5.09(1H,d,J=13.6Hz), 5.54(1H,d,J=4.0Hz), 5.78(1H,dd,J=8.6,3.8Hz), 6.66-6.76(2H,brs), 6.76(1H,s), 6.85(1H,s), 6.86-6.94(1H,m), 7.12-7.45(10H,m)

参考例１００

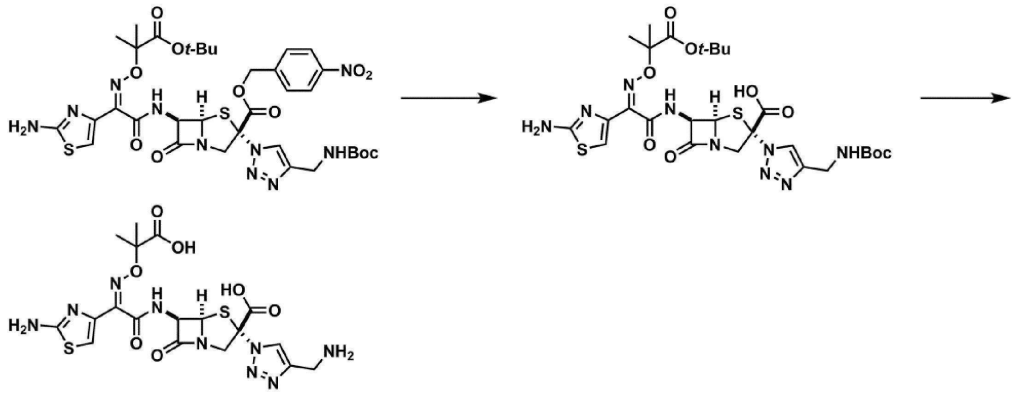
NMR：1.39(9H,s), 1.44(9H,s), 1.48(3H,s), 1.49(3H,s), 1.78-1.91(1H,m), 2.51-2.71(1H,m), 3.28(1H,d,J=13.2Hz), 3.48-3.65(2H,m), 4.17-4.35(1H,m), 4.69-4.80(1H,m), 5.10(1H,d,J=13.6Hz), 5.57(1H,d,J=3.6Hz), 5.78(1H,dd,J=8.2,3.8Hz),

6.39-6.67(2H,brs), 6.79(1H,s), 6.86(1H,s), 7.05-7.14(1H,m), 7.18-7.43(10H,m)

【０２９４】

参考例１０１

【化５１】



【０２９５】

参考例１０１（１）

４－ニトロベンジル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（300mg）に、酢酸エチル（3mL）及び10%パラジウム－炭素（300mg）を加え、水素雰囲気下、室温で３時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、残渣を酢酸エチルで洗浄した。溶媒を減圧下留去し、目的物（233mg）を黄色固体として得た。

【０２９６】

参考例１０１（２）

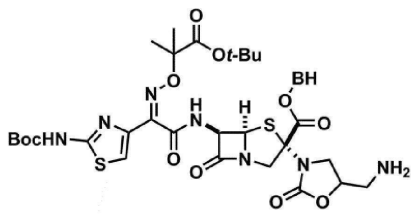
参考例１０１（１）で得られた化合物（230mg）に、ジクロロメタン（3.5mL）及びニトロメタン（1.2mL）を加え、－２０℃で撹拌した。同一温度で反応混合物にアニソール（1.4mL）及び塩化アルミニウム（353mg）を順次加えた。反応混合物を－２０℃以下で１時間３０分撹拌した。同一温度で反応混合物にトリフルオロ酢酸（0.13mL）を加え、－１０℃以下で１時間３０分撹拌した。氷冷で反応混合物を、アセトニトリル（10mL）、水（10mL）及びクエン酸三ナトリウム二水和物（1.17g）の混合物中へ添加した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝5.1に調整し、水層を分取した。水層を減圧下濃縮し、残渣を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→85:15]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（４－（アミノメチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（40mg）を白色固体として得た。

NMR(D_2O)：1.50(3H,s), 1.52(3H,s), 4.08(1H,dd,J=13.2,1.2Hz), 4.36(2H,s), 4.74(1H,d,J=13.2Hz), 5.64(1H,d,J=3.6Hz), 5.81(1H,dd,J=3.6,1.2Hz), 7.04(1H,s), 7.92(1H,s)

【０２９７】

参考例１０２

【化５２】



【０２９８】

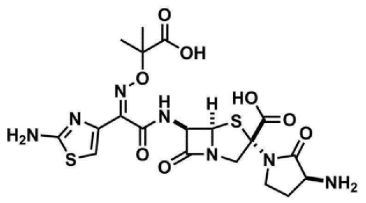
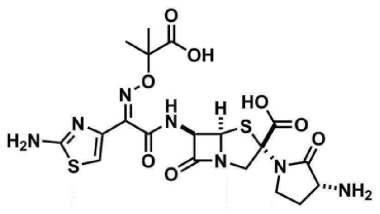
参考例１０１（１）と同様にして、ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（５－（アミノメチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラートを得た。

NMR：1.39[1.39](9H,s), 1.50(3H,s), 1.52(3H,s), 1.54(9H,s), 2.73[2.76](1H,d,J=5.8Hz), 2.92-3.01(1H,m), 3.55-3.63(2H,m), 3.76[3.86](1H,t,J=7.9Hz), 4.54-4.61(1H,m), 4.95[5.05](1H,d,J=13.2Hz), 5.61[5.62](1H,d,J=3.8Hz), 5.72-5.84(1H,m), 6.88(1H,s), 7.13-7.53(15H,m)

【０２９９】

参考例１０１（２）と同様にして、表１５の化合物を得た。

【表１５】

参考例番号	構造式	名前
１０３		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（（Ｓ）－３－アミノ－２－オキソピロリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１０４		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（（Ｒ）－３－アミノ－２－オキソピロリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

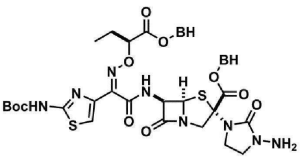
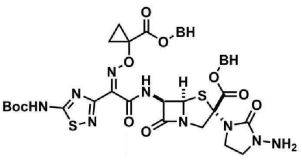
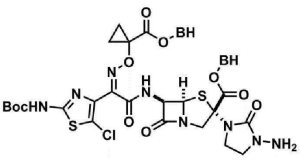
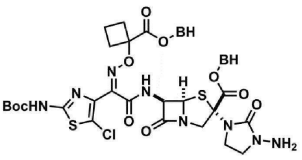
【０３００】

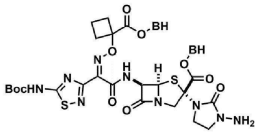
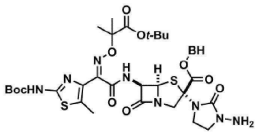
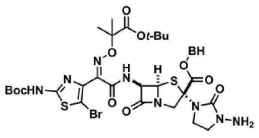
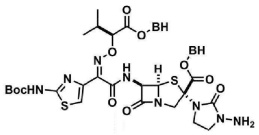
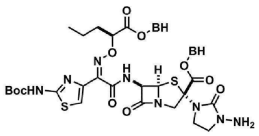
表中の化合物のＮＭＲの測定値を示す。

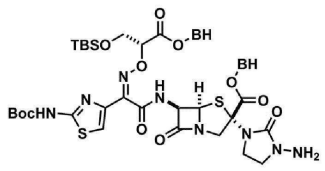
参考例１０３

NMR(D_2O)：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 2.10-2.24(1H,m), 2.59-2.72(1H,m), 3.38(1H,dd,J=12.8,1.2Hz), 3.72-3.82(1H,m), 3.86(1H,t,J=9.2Hz), 4.25(1H,dd,J=10.4,9.2Hz), 4.82(1H,d,J=12.8Hz), 5.68(1H,d,J=3.6Hz), 5.72(1H,dd,J=3.6,1.2Hz), 7.05(1H,s)

参考例１０４
NMR(D_2O)：1.50(3H,s), 1.51(3H,s), 2.12-2.26(1H,m), 2.61-2.73(1H,m), 3.36(1H,dd,J=12.8,1.2Hz), 3.67-3.80(1H,m), 3.80-3.93(1H,m), 4.23(1H,dd,J=10.0,9.2Hz), 4.82(1H,d,J=12.8Hz), 5.68(1H,d,J=3.6Hz), 5.72(1H,dd,J=3.6,1.2Hz), 7.06(1H,s)
【０３０１】
参考例３５と同様にして、表１６の化合物を得た。
【表１６】

参考例番号	構造式	名前
１０５		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（（Ｓ）－１－（ベンズヒドリルオキシ）－１－オキソブタン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
１０６		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（1－（（ベンズヒドリルオキシ）カルボニル）シクロプロポキシ）イミノ）－２－（５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
１０７		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（1－（（ベンズヒドリルオキシ）カルボニル）シクロプロポキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－クロロチアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
１０８		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（1－（（ベンズヒドリルオキシ）カルボニル）シクロブトキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－クロロチアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート

１０９		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（１－（（ベンズヒドリルオキシ）カルボニル）シクロブトキシ）イミノ）－２－（５－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
１１０		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－メチルチアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
１１１		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（５－ブロモ－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
１１２		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（（Ｓ）－１－（ベンズヒドリルオキシ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
１１３		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（（Ｓ）－１－（ベンズヒドリルオキシ）－１－オキソペンタン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート

１１４		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｒ，Ｚ）－５－（ベンズヒドリルオキシ）カルボニル－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）－８，８，９，９－テトラメチル－４，７－ジオキサ－３－アザ－８－シラデカ－２－エナミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート

【０３０２】

表中の化合物のＮＭＲの測定値を示す。

参考例１０５

NMR：0.94(3H,t,J=7.4Hz),1.55(9H,s), 1.85-2.02(2H,m), 3.30-3.57(5H,m), 3.84(2H,s), 4.91(1H,dd,J=7.8,5.2Hz), 5.03(1H,d,J=13.2Hz), 5.56(1H,d,J=3.6Hz), 5.64(1H,dd,J=6.6,3.4Hz), 6.86(1H,s), 6.90(1H,s), 7.01-7.09(1H,m), 7.12-7.40(20H,m), 7.58(1H,d,J=6.8Hz), 8.11(1H,s)

参考例１０６

NMR：1.51-1.64(4H,m), 1.58(9H,s), 3.33-3.55(5H,m), 3.82(2H,s), 4.91(1H,d,J=13.6Hz), 5.56(1H,d,J=4.0Hz), 5.78(1H,dd,J=8.6,3.4Hz), 6.83(1H,s), 6.87(1H,s), 7.07-7.14(2H,m), 7.16-7.42(19H,m), 8.60(1H,s)

参考例１０７

NMR：1.46-1.59(4H,m), 1.53(9H,s), 3.32-3.54(5H,m), 3.81(2H,s), 4.92(1H,d,J=13.2Hz), 5.53(1H,d,J=4.0Hz), 5.75(1H,dd,J=8.6,3.8Hz), 6.82(1H,s), 6.89(1H,s), 7.14-7.43(21H,m), 8.08(1H,s)

参考例１０８

NMR：1.52(9H,s), 1.90-2.02(2H,m), 2.37-2.66(4H,m), 3.35-3.51(5H,m), 3.82(2H,s), 4.95(1H,d,J=13.2Hz), 5.52(1H,d,J=3.6Hz), 5.77(1H,dd,J=9.4,3.4Hz), 6.83(1H,s), 6.89(1H,s), 7.13-7.42(22H,m), 8.11(1H,s)

参考例１０９

NMR：1.57(9H,s), 1.97-2.09(2H,m), 2.45-2.59(2H,m), 2.60-2.71(2H,m), 3.31-3.47(4H,m), 3.50(1H,dd,J=13.2,0.8Hz), 3.83(2H,s), 4.93(1H,d,J=13.2Hz), 5.54(1H,d,J=3.6Hz), 5.80(1H,dd,J=8.6,3.4Hz), 6.83(1H,s), 6.88(1H,s), 7.02-7.13(2H,m), 7.16-7.43(19H,m), 8.63(1H,s)

参考例１１０

NMR：1.39(9H,s), 1.47-1.55(15H,m), 2.48(3H,s), 3.37-3.56(5H,m), 3.82(2H,s), 4.96(1H,d,J=13.2Hz), 5.56(1H,d,J=4.0Hz), 5.83(1H,dd,J=9.2,4.0Hz), 6.88(1H,s), 7.13-7.21(2H,m), 7.22-7.39(9H,m), 7.94(1H,s)

参考例１１１

NMR：1.40(9H,s), 1.50-1.56(15H,m), 3.40-3.56(5H,m), 3.82(2H,s), 4.95(1H,d,J=13.2Hz), 5.56(1H,d,J=4.0Hz), 5.79(1H,dd,J=8.4,3.8Hz), 6.88(1H,s), 7.17-7.42(11H,m), 8.14(1H,s)

参考例１１２

NMR：0.90(3H,d,J=6.8Hz), 1.00(3H,d,J=7.2Hz), 1.55(9H,s), 2.25-2.38(1H,m), 3.39-3.58(5H,m), 3.85(2H,s), 4.84(1H,d,J=4.8Hz), 5.06(1H,d,J=13.2Hz), 5.52-5.57(1H,m), 5.59(1H,d,J=3.6Hz), 6.86(1H,s), 6.91(1H,s), 6.99-7.05(1H,m), 7.09-7.41(20H,m), 7.81(1H,d,J=5.6Hz), 8.13(1H,s)

参考例１１３

NMR：0.88(3H,t,J=7.4Hz), 1.34-1.46(2H,m), 1.55(9H,s), 1.82-1.92(2H,m), 3.48-3.56(5H,m), 3.86(2H,s), 4.97(1H,t,J=6.8Hz), 5.05(1H,d,J=13.2Hz), 5.57(1H,d,J=4.0Hz), 5.64(1H,dd,J=6.6,3.4Hz), 6.86(1H,s), 6.89(1H,s), 7.01-7.08(1H,m), 7.11-7.41(20H,m), 7.53(1H,d,J=7.2Hz), 8.12(1H,s)

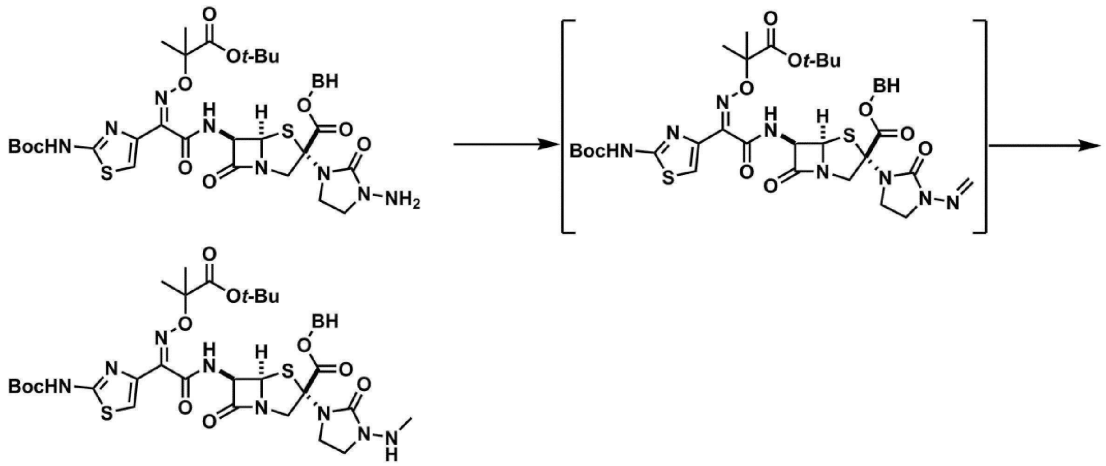
参考例１１４

NMR：-0.04(6H,s), 0.82(9H,s), 1.55(9H,s), 3.24-3.41(4H,m), 3.50(1H,d,J=12.8Hz), 3.82(2H,s), 4.09-4.16(2H,m), 5.01(1H,d,J=13.2Hz), 5.05(1H,t,J=4.6Hz), 5.50(1H,d,J=4.0Hz), 5.77(1H,dd,J=8.8,3.6Hz), 6.83(1H,s), 6.90(1H,s), 6.99-7.08(1H,m), 7.09-7.43(21H,m), 8.15(1H,s)

【０３０３】

参考例１１５

【化５３】



【０３０４】

ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（100mg）に、パラホルムアルデヒド（123mg）及びＮＭＰ（1mL）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に酢酸（14μL）を加え室温で８時間撹拌した。反応混合物を５０℃で１０時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、反応混合物に酢酸エチル（5mL）及び水（5mL）を加え、有機層を分取した。有機層を5%塩化ナトリウム水溶液で２回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にジクロロメタン（1mL）を加え、氷冷で85%ボラン－２－ピコリン錯体（18mg）及びｐ－トルエンスルホン酸一水和物（31mg）を順次加え、室温で１時間撹拌した。室温で、反応混合物に酢酸エチル（5mL）及び水（5mL）を加え、有機層を分取した。有機層を5%塩化ナトリウム水溶液で２回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝70：30→100：0]で精製し、ベンズヒドリル （３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－３－（３－メチルアミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（52mg）を黄色油状物として得た。

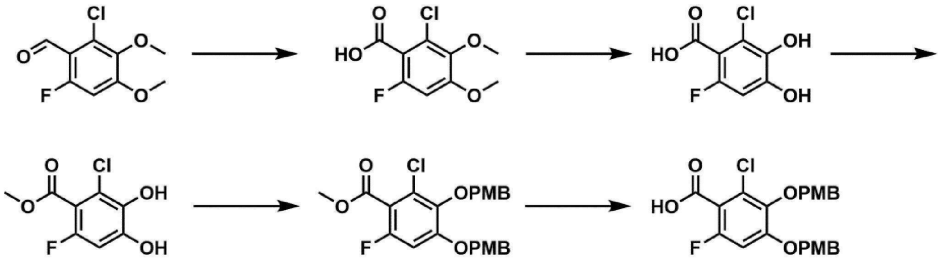
NMR：1.39(9H,s), 1.51(3H,s), 1.53(3H,s), 1.54(9H,s), 2.57(3H,s), 3.39-3.57(6H,m), 4.91(1H,d,J=13.2Hz), 5.58(1H,d,J=4.0Hz), 5.81(1H,dd,J=8.6,3.4Hz), 6.8

7(1H,s), 7.15-7.41(13H,m)

【０３０５】

参考例１１６

【化５４】



【０３０６】

参考例１１６（１）

２－クロロ－６－フルオロ－３,４－ジメトキシベンズアルデヒド（4.5g）にｔｅｒｔ－ブタノール（36mL）及び２－メチル－２－ブテン（11mL）を加えた。反応混合物にリン酸二水素ナトリウム二水和物（4.82g）及び水（9mL）を加えた。氷冷で、反応混合物に亜塩素酸ナトリウム水溶液（亜塩素酸ナトリウム3.72g及び水9mL）を滴下して加えた。反応混合物を室温で４時間３０分撹拌した。反応混合物に水（25mL）を加えた。氷冷で、反応混合物に濃塩酸（3.9mL）を加え、pH＝1.8に調整した。固形物をろ取し、水で洗浄した。固形物を４０℃で送風乾燥し、目的物（3.41g）を黄色固体として得た。

【０３０７】

参考例１１６（２）

1mol/L三臭化ホウ素／ジクロロメタン溶液（87mL）に参考例１１６（１）で得られた化合物（3.40g）を１０℃以下で加えた。反応混合物を室温で６時間３０分撹拌した。反応混合物を氷水（300mL）に加え、酢酸エチル（200mL）で抽出した。水層を酢酸エチル（200mL）で抽出した。有機層を5%塩化ナトリウム水溶液（100mL）で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にＩＰＥを加え、固形物をろ取した。固形物を乾燥し、目的物（2.99g）を灰色固体として得た。

【０３０８】

参考例１１６（３）

参考例１１６（２）で得られた化合物（2.99g）にメタノール（15mL）及び濃硫酸（0.8mL）を加え、還流で３時間撹拌した。反応混合物に濃硫酸（0.8mL）を加え、同一温度で４時間撹拌した。反応混合物に濃硫酸（0.8mL）を加え、同一温度で終夜撹拌した。反応混合物に濃硫酸（0.4mL）を加え、同一温度で終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、氷水に加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下留去し、目的物（3.2g）を褐色固体として得た。

【０３０９】

参考例１１６（４）

参考例１１６（３）で得られた化合物（3.18g）に、N,N－ジメチルアセトアミド（22mL）、ｐ－メトキシベンジルクロリド（4.97g）、炭酸カリウム（4.38g）及びヨウ化カリウム（0.24g）を加えた。反応混合物を５５℃で３時間１５分撹拌した。反応混合物を水（180mL）に加えた。混合物に濃塩酸を加え、pH＝7.5に調整した。固形物をろ取し、水で洗浄した。固形物を４０℃で送風乾燥し、目的物（4.83g）を黄色固体として得た。

【０３１０】

参考例１１６（５）

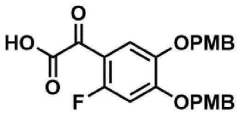
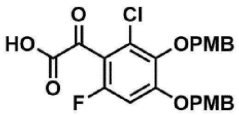
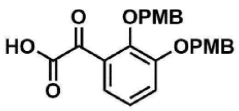
参考例１１６（４）で得られた化合物（4.8g）に、ＴＨＦ（14mL）、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液（31mL）及びメタノール（7mL）を加えた。反応混合物を還流で３時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した。室温で、反応混合物を濃塩酸（4.8mL）及び

水（22mL）の混合物へ加えた。固形物をろ取し、水で洗浄した。固形物を乾燥し、２－クロロ－６－フルオロ－３,４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）安息香酸（4.12g）を白色固体として得た。
NMR（DMSO-d_6）：3.74(3H,s), 3.78(3H,s), 4.85(2H,s), 5.16(2H,s), 6.85(2H,d,J=8.4Hz), 6.99(2H,d,J=8.8Hz), 7.22-7.31(3H,m), 7.44(2H,d,J=8.4Hz), 13.60-13.90(1H,brs)

【０３１１】

参考例４８と同様にして、表１７の化合物を得た。

【表１７】

参考例番号	構造式	名前
１１７		２－（２－フルオロ－４，５－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソ酢酸
１１８		２－（２－クロロ－６－フルオロ－３，４－ビス（(４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソ酢酸
１１９		２－（２，３－ビス（(４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソ酢酸

【０３１２】

表中の化合物のNMRの測定値を示す。

参考例１１７
NMR（DMSO-d_6）：3.72-3.78(6H,m), 4.98-5.34(4H,m), 6.86-7.01(4H,m), 7.09-7.46(6H,m)

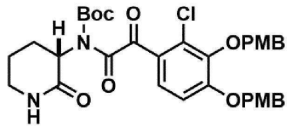
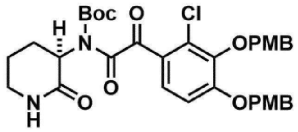
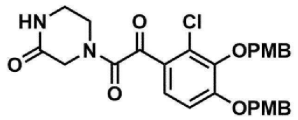
参考例１１８
NMR（DMSO-d_6）：3.74(3H,s), 3.78(3H,s), 4.87(2H,s), 5.21(2H,s), 6.84(2H,d,J=8.4Hz), 7.00(2H,d,J=8.8Hz), 7.25(2H,d,J=8.8Hz), 7.36(1H,d,J=12.0Hz), 7.46(2H,d,J=8.8Hz)

参考例１１９
NMR（DMSO-d_6）：3.73(3H,s), 3.78(3H,s), 4.90(2H,s), 5.15(2H,s), 6.78(2H,d,J=8.8 Hz), 6.98(2H,d,J=8.8Hz), 7.17(2H,d,J=8.8Hz), 7.21-7.35(2H,m), 7.46(2H,d,J=8.8Hz), 7.55(1H,dd,J=8.0,1.6Hz), 13.50-14.70(1H,brs)

【０３１３】

参考例１６（１）及び参考例８０（３）と同様にして、表１８の化合物を得た。

【表１８】

参考例番号	構造式	名前
１２０		ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソアセチル）（２－オキソピペリジン－３－イル）カルバマート
１２１		ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソアセチル）（２－オキソピペリジン－３－イル）カルバマート
１２２		１－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－（３－オキソピペリジン－１－イル）エタン－１，２－ジオン

【０３１４】

表中の化合物のＮＭＲの測定値を示す。

参考例１２０

NMR：1.31(9H,s), 1.85-2.03(2H,m), 2.13-2.34(2H,m), 3.28-3.55(2H,m), 3.79(3H,s), 3.84(3H,s), 4.94(2H,s), 5.10-5.16(3H,m), 6.01(1H,s), 6.78-6.85(2H,m), 6.90-6.96(2H,m), 7.02(1H,d,J=8.8Hz), 7.30-7.39(4H,m), 7.87(1H,d,J=8.8Hz)

参考例１２１

NMR：1.32(9H,s), 1.83-2.02(2H,m), 2.12-2.34(2H,m), 3.27-3.53(2H,m), 3.79(3H,s), 3.83(3H,s), 4.94(2H,s), 4.98-5.23(3H,m), 5.89(1H,s), 6.78-6.85(2H,m), 6.90-6.96(2H,m), 7.02(1H,d,J=8.8Hz), 7.30-7.39(4H,m), 7.87(1H,d,J=8.8Hz)

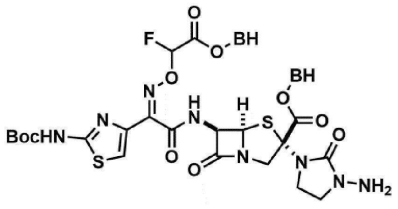
参考例１２２

NMR：3.44-3.56(3H,m), 3.64-3.72(1H,m), 3.76-3.87(7H,m), 3.89-3.97(1H, m), 4.92-4.98(2H,m), 5.14(2H,s), 6.10-6.25(1H,m), 6.78-6.88(2H,m), 6.90-6.97(2H,m), 6.98-7.05(1H,m), 7.28-7.40(4H,m), 7.63-7.73(1H,m)

【０３１５】

参考例１２３

【化５５】



【０３１６】

参考例３５と同様にして、ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（２－（ベンズヒドリルオキシ）－１－フルオロ－２－オキソエトキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラートを得た。

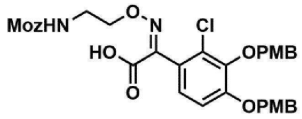
NMR：1.55(9H,s), 3.30-3.52(5H,m), 3.83(2H,s), 5.00(1H,d,J=13.2Hz), 5.28[5.50](1H,d,J=3.8Hz), 5.59[5.64](1H,dd,J=8.4,3.4Hz), 6.16[6.23](1H,d,J=56.8Hz),

6.68[6.76](1H,d,J=8.8 Hz), 6.83(1H,d,J=4.8Hz), 6.96-7.06(1H,m), 7.07-7.17(1H,m), 7.18-7.41 (20H,m), 8.24-8.41(1H,m)

【０３１７】

参考例１２４

【化５６】



【０３１８】

（４－メトキシベンジル）（２－ブロモエチル）カルバマートを用いて、参考例７３と同様にして、（Ｚ）－９－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－１－（４－メトキシフェニル）－３－オキソ－２,７－ジオキサ－４,８－ジアザデカ－８－エン－１０－オイック酸を得た。

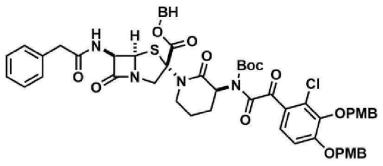
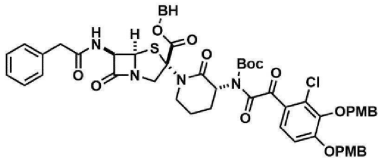
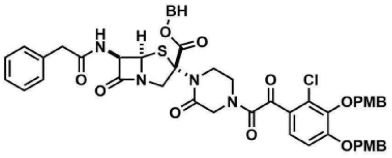
NMR(DMSO-d_6)：3.25-3.36(2H,m), 3.74(3H,s), 3.74(3H,s), 3.78(3H,s), 4.10-4.19(2H,m), 4.89(2H,s), 4.95(2H,s), 5.16(2H,s), 6.83-6.95(4H,m), 6.99(2H,d,J=8.8Hz), 7.10-7.34(7H,m), 7.44(2H,d,J=8.4Hz)

【０３１９】

参考例８４と同様にして表１９の化合物を得た。

【０３２０】

【表１９】

参考例番号	構造式	名前
１２５		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（（Ｓ）－３－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソピペリジン－１－イル）－７－オキソ－６－（２－フェニルアセタミド）－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
１２６		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（（Ｒ）－３－（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソピペリジン－１－イル）－７－オキソ－６－（２－フェニルアセタミド）－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
１２７		ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（４－（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソアセチル）－２－オキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－６－（２－フェニルアセタミド）－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート

【０３２１】

表中の化合物のNMRの測定値を示す。

参考例１２５

NMR：1.20-1.35(9H,m), 1.85-2.01(1H,m), 2.09-2.21(2H,m), 2.23-2.44(1H,m), 3.32(1H,d,J=13.2Hz), 3.49-3.65(4H,m), 3.76(3H,s), 3.84(3H,s), 4.51(1H,d,J=12.4Hz), 4.95(2H,s), 5.02-5.22(3H,m), 5.32(1H,d,J=4.0Hz), 5.66(1H,dd,J=9.6,3.6 Hz), 6.71-6.86(4H,m), 6.86-7.10(5H,m), 7.18-7.20(1H,m), 7.20-7.41(16H,m), 7.71-7.95(1H,m)

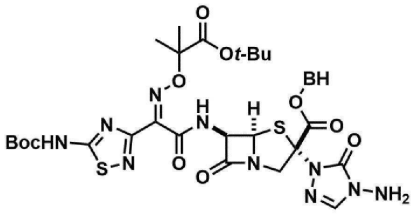
参考例１２６

NMR：1.22-1.34(9H,m), 1.81-2.01(1H,m), 2.08-2.22(2H,m), 2.23-2.47(1H,m), 3.32(1H,d,J=13.2Hz), 3.44-3.59(4H,m), 3.76(3H,s), 3.84(3H,s), 4.52(1H,d,J=12.4Hz), 4.83-5.26(5H,m), 5.32(1H,d,J=4.0Hz), 5.67(1H,dd,J=9.6,4.0Hz), 6.73-6.86(3H,m), 6.88-7.46(23H,m), 7.70-7.94(1H,m)

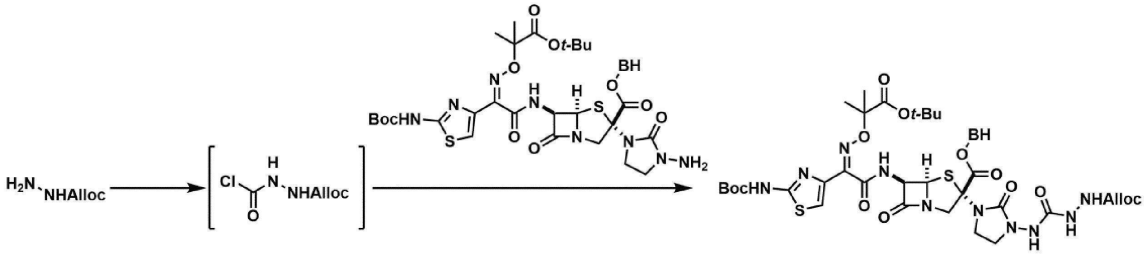
参考例１２７

NMR：2.96-3.07(1H,m), 3.25-3.33(2H,m), 3.63-3.95(12H,m), 4.88-4.97(2H,m), 5.08-5.17(2H,m), 5.19-5.29(1H,m), 5.39-5.44(1H,m), 5.44-5.53(1H,m), 6.04-6.16(1H,m), 6.72-7.03(10H,m), 7.05-7.14(3H,m), 7.15-7.46(11H,m), 7.54-7.73(2H,m)

【０３２２】
参考例１２８
【化５７】

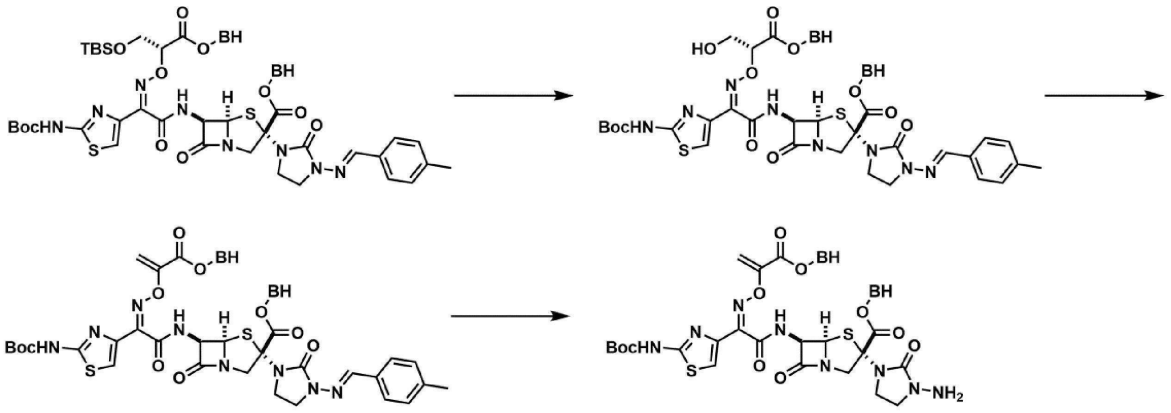


【０３２３】
参考例２７と同様にしてベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（４－アミノ－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラートを得た。
NMR：1.38(9H,s), 1.54-1.57(9H,m), 1.59-1.62(6H,m), 4.00(1H,dd,J=13.2,0.8Hz), 4.20-4.33(2H,brs), 4.70(1H,d,J=13.2Hz), 5.65(1H,d,J=4.0Hz), 5.96(1H,dd,J=9.2,4.0Hz), 6.80(1H,s), 7.17-7.40(10H,m), 7.46-7.55(1H,m), 7.56(1H,s), 8.63-8.73(1H,brs)
【０３２４】
参考例１２９
【化５８】



【０３２５】
アリルヒドラジンカルボキシラート（751mg）を用いて、参考例４７（１）と同様にして、ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－（２－（（アリルオキシ）カルボニル）ヒドラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（926mg）を淡黄色固体として得た。
NMR：1.37(9H,s), 1.52(3H,s), 1.53(9H,s), 1.55(3H,s), 2.76-3.72(5H,m), 3.83-4.12(1H,m), 4.63(2H,d,J=5.6Hz), 4.66-4.79(1H,m), 5.17-5.27(1H,m), 5.27-5.37(2H,m), 5.67-5.78(1H,m), 5.83-5.97(1H,m), 6.85(1H,s), 7.15-7.42(12H,m), 7.45-7.81(3H,m)
【０３２６】
参考例１３０

【化５９】



【０３２７】

参考例１３０（１）

ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｒ,Ｚ）－５－（（ベンズヒドリルオキシ）カルボニル）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）－８，８，９，９－テトラメチル－４，７－ジオキサ－３－アザ－８－シラデカ－２－エナミド）－３－（３－（（（Ｅ）－４－メチルベンジリデン）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（2.0g）にＴＨＦ（25mL）を加え、－１０℃に冷却した。反応混合物に酢酸（0.45mL）及び1mol/Lテトラ－ｎ－ブチルアンモニウムフルオリド／ＴＨＦ溶液（5.28mL）を加えた。反応混合物を氷冷で１時間撹拌し、室温で５時間撹拌した。反応混合物に、酢酸エチル（50mL）、5%クエン酸水溶液（20mL）及び蒸留水（20mL）を加え、有機層を分取した。有機層を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脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝50：50→100：0]で精製し、目的物（2.34g）を白色固体として得た。

【０３２８】

参考例１３０（２）

参考例１３０（１）で得られた化合物（500mg）にＴＨＦ（5mL）を加えた。氷冷で混合物に、トリフェニルホスフィン（150mg）、40%ジイソプロピルアゾジカルボキシラート／トルエン溶液（290μL）及びジフェニルホスホリルアジド（124μL）を加えた。反応混合物を氷冷で１時間撹拌し、室温で５時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝20：80→70：30]で精製し、目的物（368mg）を褐色固体として得た。

【０３２９】

参考例１３０（３）

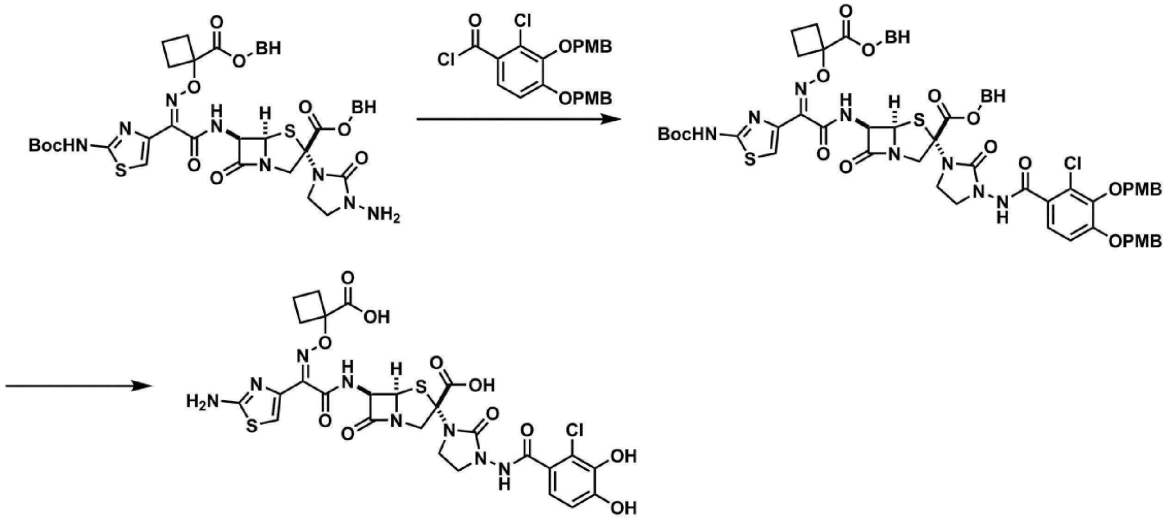
参考例１３０（２）で得られた化合物（320mg）を用いて、参考例３５（２）と同様にして、ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（３－（ベンズヒドリルオキシ）－３－オキソプロプ－１－エン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（280mg）を黄色固体として得た。

NMR：1.55(9H,s), 3.27-3.49(5H,m), 3.83(2H,s), 4.99(1H,d,J=13.6Hz), 5.34(1H,d,J=3.6Hz), 5.55(1H,d,J=2.0Hz), 5.62(1H,dd,J=8.4,3.2Hz), 5.74(1H,d,J=2.0Hz), 6.69(1H,d,J=8.4Hz), 6.83(1H,s), 6.92(1H,s), 7.09-7.39(21H,m), 8.38(1H,s)

【０３３０】

実施例１

【化６０】



【０３３１】

実施例１（１）

ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（１－（（ベンズヒドリルオキシ）カルボニル）シクロブトキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（104mg）にＴＨＦ（4.2mL）及び水（4.2mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物に炭酸水素ナトリウム（11mg）を加えた後、参考例１で得られた２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンゾイル　クロリド（52mg）を順次加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌した後、反応混合物に酢酸エチル（15mL）及び水（15mL）を加え、有機層を分取した。有機層を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脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、目的物（126mg）を淡黄色固体として得た。

【０３３２】

実施例１（２）

実施例１（１）で得られた化合物（126mg）にジクロロメタン（1.9mL）を加え、－２０℃に冷却した。同一温度で反応混合物にアニソール（0.59mL）及び塩化アルミニウム（180mg）を順次加え、同一温度で反応混合物を３０分間撹拌した。氷冷で反応混合物を、アセトニトリル（5mL）、水（5mL）及びクエン酸三ナトリウム二水和物（596mg）の混合物中へ添加した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝5.1に調整し、水層を分取した。水層を減圧下濃縮し、残渣を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→85:15]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロブトキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（15mg）を白色固体として得た。

NMR：1.80-2.09(2H,m), 2.24-2.40(2H,m), 2.40-2.62(2H,m), 3.64(1H,d,J=12.4Hz), 3.69-3.80(4H,m,), 4.69(1H,d,J=12.4Hz), 5.73(1H,d,J=4.0Hz), 5.79(1H,d,J=2.8Hz), 6.94(1H,d,J=8.0Hz), 7.07(1H,s), 7.10(1H,d,J=8.4Hz)

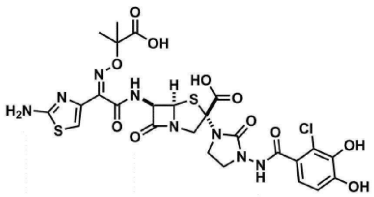
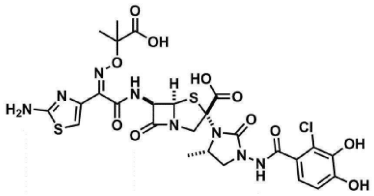
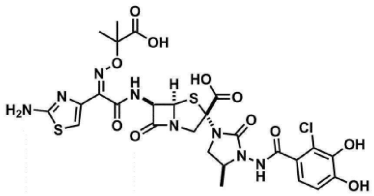
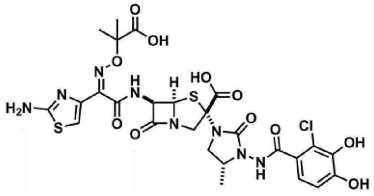
MS：725.00$[M+H]^+$,722.95$[M-H]^-$

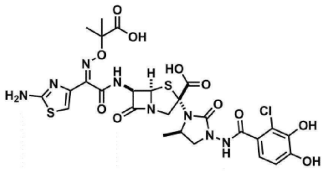
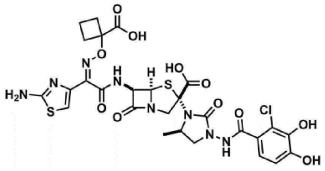
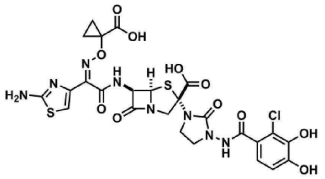
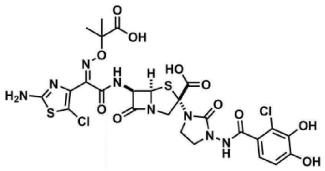
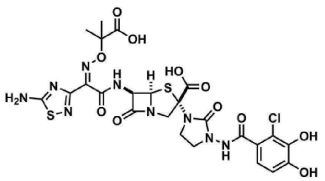
【０３３３】

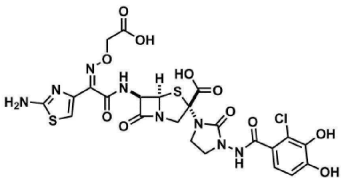
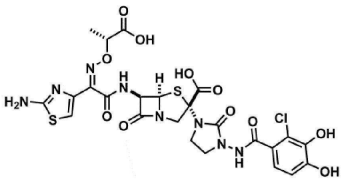
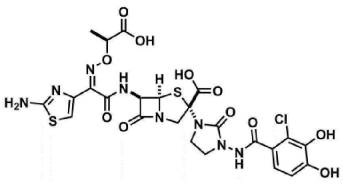
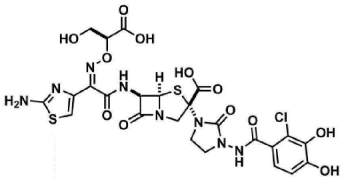
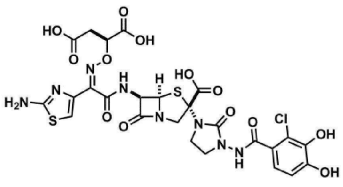
実施例１と同様にして表２０に示す化合物をそれぞれ得た。

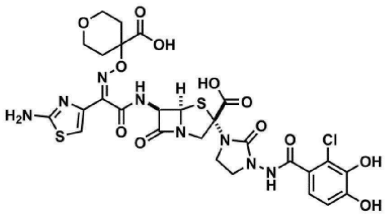
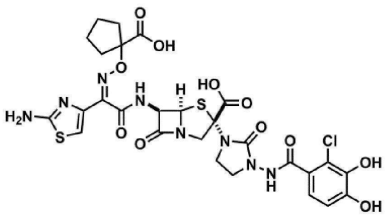
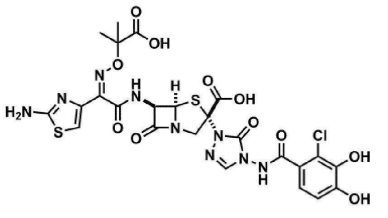
【０３３４】

【表２０】

実施例番号	構造式	名前
2		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
3		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｓ）－３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－５－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
4		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｓ）－３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－４－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
5		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｒ）－３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－４－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

6		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｒ）－３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－５－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
7		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロブトキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｒ）－３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－５－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
8		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロプロポキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
9		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１０		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（５－アミノ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

１１		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（カルボキシメトキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１２		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（Ｒ）－１－カルボキシエトキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１３		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（Ｓ）－１－カルボキシエトキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１４		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－ヒドロキシエトキシ)イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１５		（Ｓ）－２－（（（（Ｚ）－１－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－カルボキシ－３－（３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－イル）アミノ）－２－オキソエチリデン）アミノ）オキシ）コハク酸

１６		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（４－カルボキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１７		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（１－カルボキシシクロペンチル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１８		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

【０３３５】

表中の化合物のNMR及びMSの測定値を示す。

実施例２

NMR：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.64(1H,d,J=12.4Hz), 3.70-3.80(4H,m), 4.68(1H,d,J=12.4Hz), 5.71(1H,d,J=3.6Hz), 5.76(1H,d,J=2.8Hz), 6.94(1H,d,J=8.4Hz), 7.04(1H,s), 7.10(1H,d,J=8.4Hz)

MS：713.00$[M+H]^+$,710.90$[M-H]^-$

実施例３

NMR：1.28(3H,d,J=6.0Hz), 1.42(3H,s), 1.44(3H,s), 3.28-3.40(2H,m), 3.76-3.84(1H,m), 4.21-4.31(1H,m), 5.66(2H,s), 6.87(1H,d,J=8.4Hz), 6.97(1H,s), 7.04(1H,d,J=8.4Hz)

MS：727.05$[M+H]^+$,725.00$[M-H]^-$

実施例４

NMR：1.28(3H,d,J=6.0Hz), 1.40(3H,s,), 1.42(3H,s), 3.17(1H,t,J=9.4Hz), 3.57(1H,d,J=13.2Hz), 3.73-3.81(1H,m), 3.85-3.97(1H,m), 4.54(1H,d,J=12.4Hz), 5.60(1H,d,J=3.6Hz), 5.67(1H,d,J=2.8Hz), 6.85(1H,d,J=8.4Hz), 6.95(1H,s), 7.02(1H,d,J=8.4Hz)

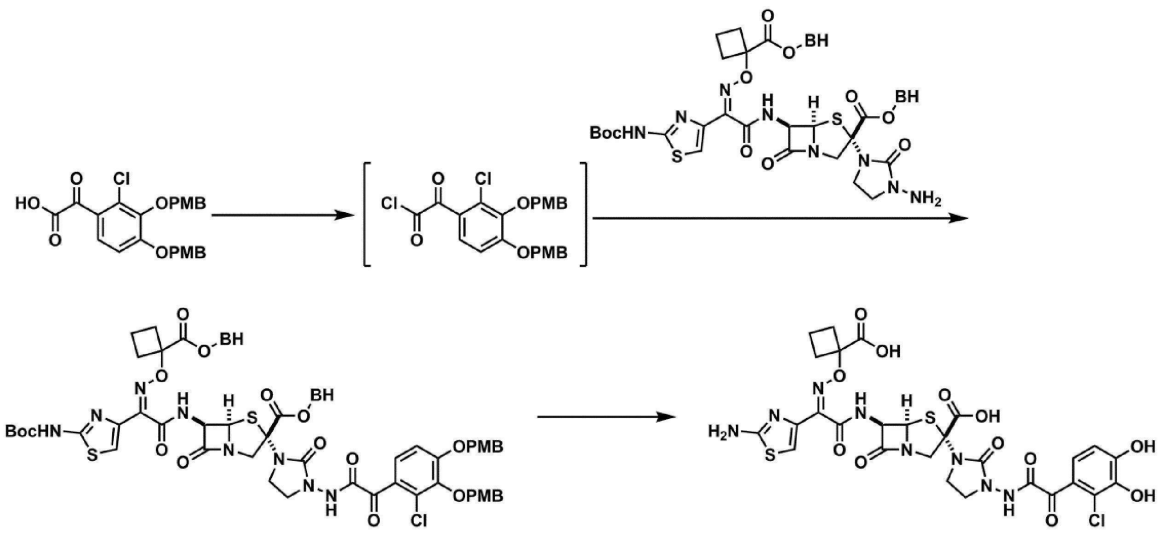
MS：727.05$[M+H]^+$,725.10$[M-H]^-$

実施例５

NMR：1.37(3H,d,J=5.6Hz), 1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.35(1H,t,J=8.0Hz), 3.61(1

H,dd,J=12.6,1.0Hz), 3.94-4.08(2H,m), 4.71(1H,d,J=12.8Hz), 5.72(1H,d,J=3.6Hz), 5.77(1H,dd,J=3.8,0.8Hz), 6.94(1H,d,J=8.4Hz), 7.03(1H,s), 7.10(1H,d,J=8.4Hz), 7.43(1H,s)
MS：727.10[M+H]$^+$,725.00[M-H]$^-$
実施例６
NMR：1.47(3H,d,J=6.4Hz), 1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.41(1H,dd,J=8.0,2.0Hz), 3.50(1H,dd,J=12.6,1.4Hz), 3.89(1H,t,J=8.2Hz), 4.22-4.33(1H,m), 4.83(1H,d,J=13.6Hz), 5.75(1H,dd,J=3.8,1.0Hz), 5.78(1H,d,J=3.6Hz), 6.93(1H,d,J=8.4Hz), 7.04(1H,s), 7.09(1H,d,J=8.4Hz)
MS：727.05[M+H]$^+$,725.05[M-H]$^-$
実施例７
NMR：1.47(3H,d,J=6.4Hz), 1.80-2.09(2H,m), 2.26-2.79(4H,m), 3.41(1H,dd,J=8.0,2.4Hz), 3.52(1H,dd,J=12.8,1.2Hz), 3.89(1H,t,J=8.2Hz), 4.23-4.32(1H,m), 4.83(1H,d,J=12.8Hz), 5.78(1H,d,J=3.6Hz), 5.81(1H,d,J=3.6Hz), 6.94(1H,d,J=8.4Hz), 7.08(1H,s), 7.10(1H,d,J=8.4Hz)
MS：739.05[M+H]$^+$,737.05[M-H]$^-$
実施例８
NMR：1.22-1.43(4H,m), 3.63(1H,d,J=12.4Hz), 3.68-3.80(4H,m), 4.67(1H,d,J=12.8Hz), 5.69(1H,d,J=3.6Hz), 5.74(1H,d,J=3.2Hz), 6.93(1H,d,J=8.4Hz), 7.10(1H,d,J=7.2Hz), 7.11(1H,s)
MS：711.00[M+H]$^+$,708.95[M-H]$^-$
実施例９
NMR：1.51(3H,s), 1.52(3H,s), 3.67(1H,d,J=12.8Hz), 3.70-3.79(4H,m), 4.67(1H,d,J=12.8Hz), 5.69(1H,d,J=4.0Hz), 5.80(1H,d,J=2.8Hz), 6.93(1H,d,J=8.4Hz), 7.10(1H,d,J=8.4Hz)
MS：747.00[M+H]$^+$,744.90[M-H]$^-$
実施例１０
NMR：1.53(3H,s), 1.55(3H,s), 3.65(1H,d,J=12.8Hz), 3.70-3.80(4H,m), 4.67(1H,d,J=12.8Hz), 5.70(1H,d,J=3.6Hz), 5.82(1H,d,J=4.0Hz), 6.93(1H,d,J=8.4Hz), 7.10(1H,d,J=8.4Hz)
MS：714.00[M+H]$^+$,711.95[M-H]$^-$
実施例１１
NMR：3.62(1H,d,J=12.8Hz), 3.69-3.80(4H,m), 4.57(2H,s), 4.68(1H,d,J=12.8Hz), 5.70(1H,d,J=3.6Hz), 5.77(1H,d,J=3.6Hz), 6.94(1H,d,J=8.4Hz), 7.10(1H,s), 7.10(1H,d,J=8.4Hz)
MS：685.00[M+H]$^+$,682.95[M-H]$^-$
実施例１２
NMR：1.46(3H,d,J=7.2Hz), 3.63(1H,d,J=12.8Hz), 3.68-3.80(4H,m), 4.63(1H,d,J=6.8Hz), 4.68(1H,d,J=12.4Hz), 5.71(1H,d,J=3.6Hz), 5.76(1H,d,J=2.8Hz), 6.94(1H,d,J=8.4Hz), 7.07(1H,s), 7.10(1H,d,J=8.4Hz)
MS：699.05[M+H]$^+$,697.05[M-H]$^-$
実施例１３
NMR：1.47(3H,d,J=7.2Hz), 3.63(1H,d,J=12.8Hz), 3.69-3.80(4H,m), 4.63-4.69(1H,m), 4.68(1H,d,J=13.2Hz), 5.72(1H,d,J=3.6Hz), 5.78(1H,d,J=2.8Hz), 6.94(1H,d,J=8.4Hz), 7.08(1H,s), 7.10(1H,d,J=8.4Hz)
MS：699.05[M+H]$^+$,696.95[M-H]$^-$
実施例１４
NMR：3.63(1H,d,J=12.8Hz), 3.69-3.80(4H,m), 3.95(1H,dd,J=12.6,7.0Hz), 4.02(1H,dd,J=12.6,3.0Hz), 4.68(1H,d,J=12.8Hz), 4.71(1H,dd,J=6.8,3.2Hz), 5.72(1H,d,J=3.6Hz), 5.80(1H,d,J=3.6Hz), 6.94(1H,d,J=8.4Hz), 7.10(1H,s), 7.10(1H,d,

J=8.4Hz)
MS：715.00[M+H]+,712.85[M-H]-
実施例１５
NMR：2.65(1H,dd,J=16.0,10.0Hz), 2.78(1H,dd,J=15.8,3.8Hz), 3.62(1H,d,J=12.8Hz), 3.68-3.81(4H,m), 4.68(1H,d,J=12.8Hz), 4.92(1H,dd,J=10.0,3.6Hz), 5.70(1H,d,J=4.0Hz), 5.73(1H,d,J=2.8Hz), 6.94(1H,d,J=8.4Hz), 7.09(1H,s), 7.11(1H,d,J=9.2Hz)
MS：743.00[M+H]+,741.00[M-H]-
実施例１６
NMR：1.97-2.20(4H,m), 3.62-3.93(9H,m), 4.67(1H,d,J=12.8Hz), 5.73(1H,d,J=4.0Hz), 5.81(1H,d,J=3.6Hz), 6.94(1H,d,J=8.4Hz), 7.07(1H,s), 7.10(1H,d,J=8.4Hz)
MS：755.10[M+H]+,753.10[M-H]-
実施例１７
NMR：1.65-1.80(4H,m), 1.97-2.17(4H,m), 3.65(1H,d,J=12.4Hz), 3.69-3.79(4H,m), 4.68(1H,d,J=12.4Hz), 5.71(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,d,J=3.6Hz), 6.93(1H,d,J=8.4Hz), 7.03(1H,s), 7.09(1H,d,J=8.4Hz)
MS：739.00[M+H]+,736.90[M-H]-
実施例１８
NMR：1.49(3H,s), 1.52(3H,s), 4.00(1H,d,J=13.6Hz), 4.57(1H,d,J=12.8Hz), 5.68(1H,d,J=4.0Hz), 5.83(1H,d,J=3.6Hz), 6.81(1H,d,J=8.4Hz), 7.03(1H,s), 7.22(1H,d,J=8.4Hz), 8.15(1H,s)
MS：711.90[M+H]+,710.00[M-H]-
【０３３６】
実施例１９
【化６１】



【０３３７】
実施例１９（１）
２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソ酢酸（100mg）にジクロロメタン（1.0mL）を加えた後、氷冷で塩化オキサリル（23μL）及びＤＭＦ（２μL）を順次加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌し、２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソアセチルクロリドのジクロロメタン溶液を得た。
【０３３８】
実施例１９（２）
ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン

－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（１－（（ベンズヒドリルオキシ）カルボニル）シクロブトキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（216mg）にＴＨＦ（2mL）及び水（2mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物に炭酸水素ナトリウム（55mg）を加えた後、実施例１９（１）で得られた２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソアセチルクロリドのジクロロメタン溶液を順次加えた。 反応混合物を室温で１時間撹拌した後、反応混合物に酢酸エチル（10mL）及び水（10mL）を加え、有機層を分取した。有機層を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、目的物（340mg）を黄色油状物として得た。

【０３３９】

実施例１９（３）

実施例１９（２）で得られた化合物（312mg）にジクロロメタン（6.2mL）を加え、－２０℃に冷却した。同一温度で反応混合物にアニソール（1.4mL）及び塩化アルミニウム（438mg）を順次加えた。同一温度で反応混合物を１時間撹拌した。氷冷で反応混合物を、アセトニトリル（20mL）、水（10mL）及びクエン酸三ナトリウム二水和物（1.45g）の混合物中へ添加した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝5.2に調整し、水層を分取した。水層を減圧下濃縮し、残渣を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→85:15]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロブトキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（33.5mg）を黄色固体として得た。

NMR：1.80-2.10(2H,m), 2.25-2.60(4H,m), 3.62(1H,d,J=12.2Hz), 3.67-3.82(4H,m), 4.69(1H,d,J=12.2Hz), 5.70-5.82(2H,m), 6.87-6.97(1H,m), 7.07(1H,s), 7.41-7.48(1H,m)

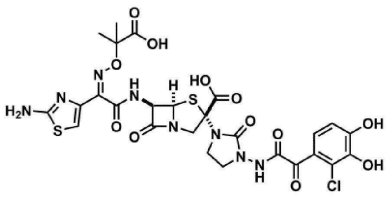
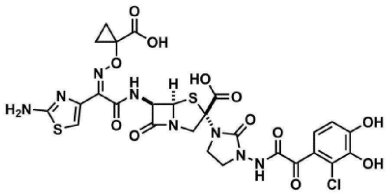
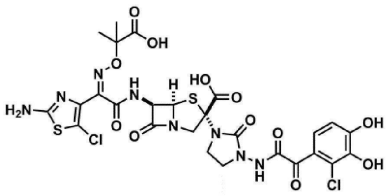
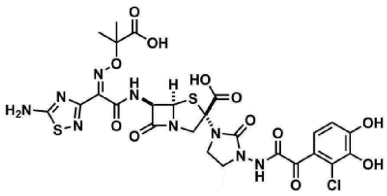
MS：753.05$[M+H]^+$,751.05$[M-H]^-$

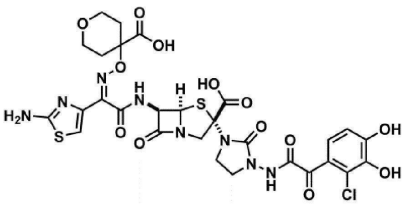
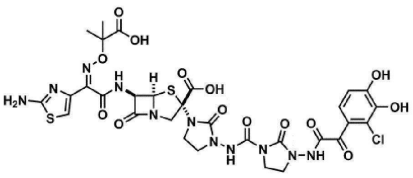
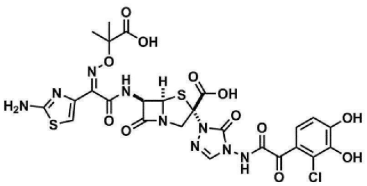
【０３４０】

実施例１９と同様にして表２１に示す化合物をそれぞれ得た。

【０３４１】

【表２１】

実施例番号	構造式	名前
２０		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
２１		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロプロポキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
２２		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
２３		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（５－アミノ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

２４		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（４－カルボキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
２５		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－カルボキサミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
２６		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

【０３４２】

表中の化合物のＮＭＲ及びＭＳの測定値を示す。

実施例２０

NMR：1.45-1.53(6H,m), 3.62(1H,d,J=12.8Hz), 3.66-3.82(4H,m), 4.68(1H,d,J=12.8Hz), 5.67-5.78(2H,m), 6.89-6.98(1H,m), 7.03(1H,s), 7.41-7.48(1H,m)

MS：741.00[M+H]$^+$,739.00[M-H]$^-$

実施例２１

NMR：1.22-1.43(4H,m), 3.61(1H,dd,J=12.6,1.0Hz), 3.68-3.81(4H,m), 4.29[4.67](1H,d,J=12.4Hz), 5.69(1H,d,J=3.6Hz), 5.73(1H,d,J=4.4Hz), 6.87[6.91](1H,d,J=8.6Hz), 7.10[7.03](1H,s), 7.33[7.44](1H,d,J=8.8Hz)

MS：739.00[M+H]$^+$,736.90[M-H]$^-$

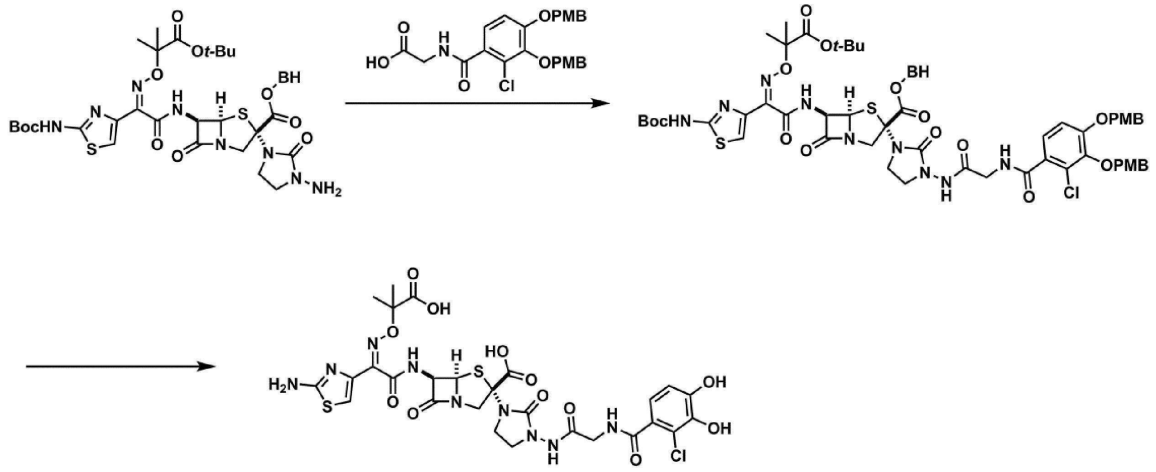
実施例２２

NMR：1.46-1.55(6H,m), 3.38-3.49(1H,m), 3.55-3.81(4H,m), 4.67(1H,d,J=12.4Hz), 5.64-5.83(2H,m), 6.88-6.97(1H,m), 7.41-7.48(1H,m)

MS：774.95[M+H]$^+$,773.00[M-H]$^-$

実施例２３

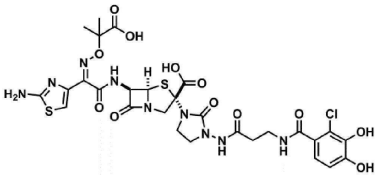
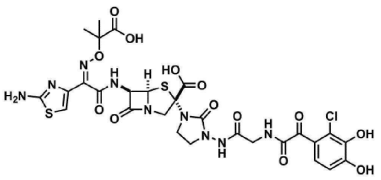
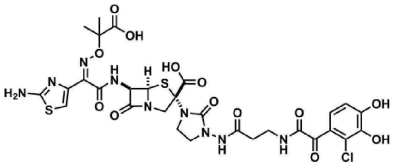
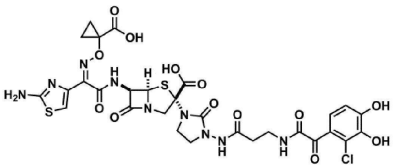
NMR：1.52[1.53](3H,s), 1.53[1.55](3H,s), 3.63(1H,d,J=13.2Hz), 3.68-3.81(4H,m), 4.31[4.67](1H,d,J=12.6Hz), 5.68[5.70](1H,d,J=3.8Hz), 5.77[5.81](1H,d,J=3.4Hz), 6.89[6.93](1H,d,J=8.8Hz), 7.44(1H,d,J=8.4Hz)
MS：742.00[M+H]$^+$,740.00[M-H]$^-$
実施例２４
NMR：1.96-2.19(4H,m), 3.35-3.50(1H,m), 3.57-3.92(8H,m), 4.27[4.67](1H,d,J=12.6Hz), 5.72(1H,d,J=3.6Hz), 5.76[5.81](1H,d,J=3.4Hz), 6.91[6.95](1H,d,J=8.8Hz), 7.06(1H,s), 7.44[7.46](1H,d,J=8.4Hz)
MS：783.05[M+H]$^+$,780.90[M-H]$^-$
実施例２５
NMR：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.58-3.76(2H,m), 3.80-3.88(2H,m), 3.94-4.02(5H,m), 4.66(1H,d,J=12.4Hz), 5.69(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,d,J=3.6Hz), 6.73(1H,d,J=8.8Hz), 7.03(1H,s), 7.45(1H,d,J=8.8Hz)
MS：868.00[M+H]$^+$,865.95[M-H]$^-$
実施例２６
NMR：1.49(3H,s), 1.52(3H,s), 3.85(1H,d,J=12.8Hz), 4.56(1H,d,J=12.4Hz), 5.66(1H,d,J=4.0Hz), 5.82(1H,d,J=3.6Hz), 6.97(1H,d,J=8.8Hz), 7.03(1H,s), 7.49(1H,d,J=8.4Hz), 8.09(1H,s)
MS：739.95[M+H]$^+$,737.90[M-H]$^-$
【０３４３】
実施例２７
【化６２】

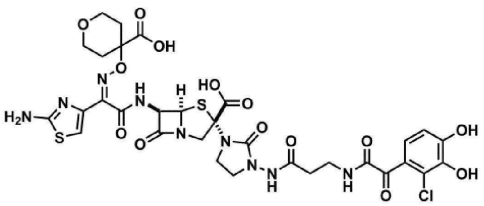
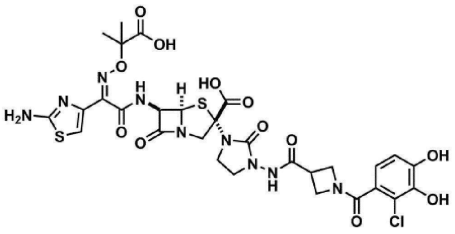
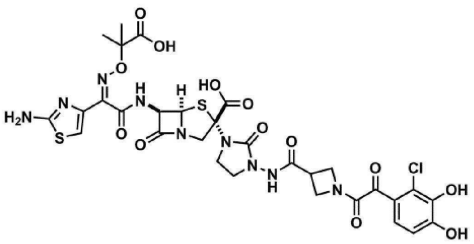


【０３４４】
実施例２７（１）
ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（200mg）に（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンゾイル）グリシン（112mg）、ＨＯＢｔ（34mg）、ＥＤＣ（49mg）、ＤＭＦ（2mL）及びＮＭＭ（31μL）を順次加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（10mL）及び水（10mL）を加え、有機層を分取した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝40：60→100：0]で精製し、目的物（188mg）を淡黄色固体として得た。

【０３４５】
実施例２７（２）
実施例２７（１）で得られた化合物（188mg）にジクロロメタン（2.8mL）を加え、－２０℃で撹拌した。同一温度で反応混合物にアニソール（0.92mL）及び塩化アルミニウム（282mg）を順次加えた。反応混合物を－２０℃以下で３０分撹拌した。氷冷で反応混合物を、アセトニトリル（5mL）、水（5mL）及びクエン酸三ナトリウム二水和物（933mg）の混合物中へ添加した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝5.1に調整し、水層を分取した。水層を減圧下濃縮し、残渣を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→85:15]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）アセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（42mg）を淡黄色固体として得た。
NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 3.50-3.87(5H,m), 4.17(2H,s), 4.65(1H,d,J=12.8Hz), 5.69(1H,d,J=4.0Hz), 5.75(1H,d,J=3.6Hz), 6.91(1H,d,J=8.4Hz), 7.03(1H,s), 7.07(1H,d,J=8.4Hz)
MS：777.00$[M+H]^+$,768.00$[M-H]^-$
【０３４６】
実施例２７と同様にして表２２に示す化合物をそれぞれ得た。
【０３４７】

【表２２】

実施例番号	構造式	名前
２８		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）プロパンアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
２９		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）アセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
３０		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）プロパンアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
３１		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－((Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－((１－カルボキシシクロプロポキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）プロパンアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

３２		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（４－カルボキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）プロパンアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
３３		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（１－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンゾイル）アゼチジン）－３－カルボキサミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
３４		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（１－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセチル）アゼチジン－３－カルボキサミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

【０３４８】

表中の化合物のNMR及びMSの測定値を示す。

実施例２８

NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 2.65(2H,t,J=6.2Hz), 3.54-3.72(7H,m), 4.63(1H,d,J=12.8Hz), 5.66(1H,d,J=3.6Hz), 5.74(1H,d,J=3.2Hz), 6.89(1H,d,J=8.4Hz), 6.95(1H,d,J=8.4Hz), 7.03(1H,s)

MS：784.05[M+H]$^+$,781.95[M-H]$^-$.

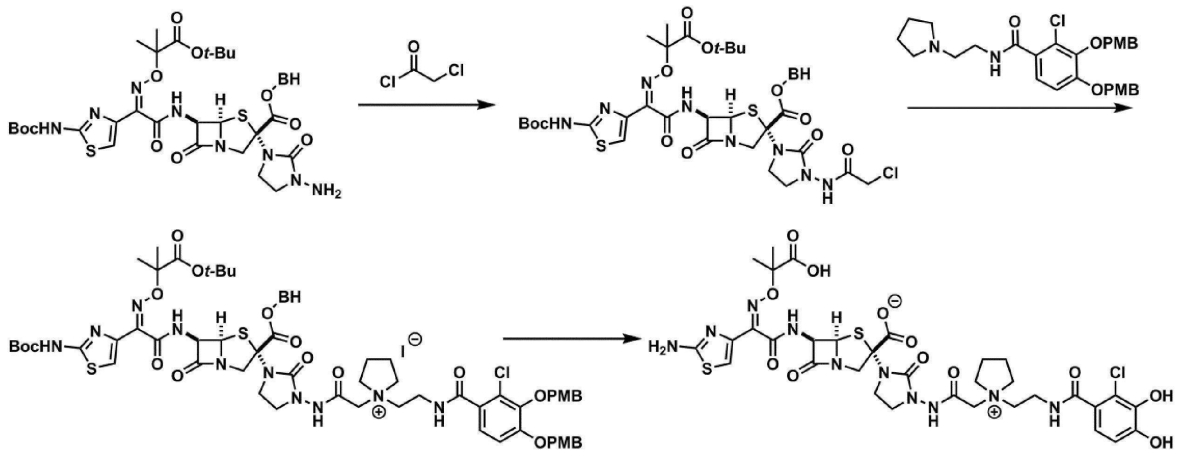
実施例２９

NMR：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.50-3.77(5H,m), 4.19(2H,s), 4.66(1H,d,J=12.8Hz), 5.69(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,d,J=3.2Hz), 6.93(1H,d,J=8.4Hz), 7.03(1H,s), 7.41(1H,d,J=8.4Hz)

MS：798.00[M+H]$^+$,796.10[M-H]$^-$

実施例３０

NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 2.66(2H,t,J=6.2Hz), 3.50-3.74(7H,m), 4.61(1H,d,J=12.4Hz), 5.64(1H,d,J=3.6Hz), 5.72(1H,d,J=3.2Hz), 6.94(1H,d,J=8.8Hz), 7.03(1H,s), 7.34(1H,d,J=8.8Hz)
MS：812.05[M+H]$^+$,810.15[M-H]$^-$
実施例３１
NMR：1.21-1.43(4H,m), 2.66(2H,t,J=6.0Hz), 3.46-3.74(7H,m), 4.60(1H,d,J=12.8Hz), 5.62(1H,d,J=4.0Hz), 5.70(1H,d,J=4.0Hz), 6.92(1H,d,J=8.4Hz), 7.10(1H,s), 7.34(1H,d,J=8.8Hz)
MS：810.05[M+H]$^+$,807.90[M-H]$^-$
実施例３２
NMR：1.95-2.18(4H,m), 2.66(2H,t,J=6.2Hz), 3.49-3.76(9H,m), 3.77-3.90(2H,m), 4.59(1H,d,J=12.4Hz), 5.65(1H,d,J=3.6Hz), 5.77(1H,d,J=3.2Hz), 6.94(1H,d,J=8.8Hz), 7.06(1H,s), 7.34(1H,d,J=8.4Hz)
MS：854.10[M+H]$^+$,851.95[M-H]$^-$
実施例３３
NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 3.54-3.75(6H,m), 4.13-4.34(3H,m), 4.36-4.46(1H,m), 4.65(1H,dd,J=12.4,1.2Hz), 5.69(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,d,J=3.6Hz), 6.87-6.97(2H,m), 7.03(1H,s)
MS：796.05[M+H]$^+$,794.05[M-H]$^-$
実施例３４
NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 3.55-3.75(6H,m), 4.30-4.53(4H,m), 4.65(1H,d,J=12.4Hz), 5.69(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,d,J=3.6Hz), 6.88(1H,d,J=8.8Hz), 7.03(1H,s), 7.40(1H,d,J=8.8Hz)
MS：824.05[M+H]$^+$,822.10[M-H]$^-$
【０３４９】
実施例３５
【化６３】



【０３５０】
実施例３５（１）
ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（390mg）に、ジクロロメタン（3.9mL）及びピリジン（38μL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で反応混合物に塩化クロロアセチル（38μL）を加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物に水（10mL）及び1mol/L塩酸（2mL）を加え、有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで

脱水乾燥し、溶媒を減圧下留去し、目的物（424mg）を黄色油状物として得た。

【０３５１】

実施例３５（２）

実施例３５（１）で得られた化合物（424mg）に、ＤＭＦ（4.3mL）、２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）－Ｎ－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンズアミド（473mg）及びヨウ化ナトリウム（68mg）を順次加え、４０℃で１１時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（15mL）及び水（15mL）を加えた。反応混合物に1mol/L塩酸を加え、pH＝2.5に調整した。有機層を分取し、5%塩化ナトリウム水溶液で２回洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、目的物（702mg）を褐色油状物として得た。

【０３５２】

実施例３５（３）

実施例３５（２）で得られた化合物（702mg）にジクロロメタン（15.0mL）を加え、－２０℃以下で撹拌した。同一温度で反応混合物にアニソール（3.0mL）及び塩化アルミニウム（1.50g）を順次加えた。反応混合物を－２０℃以下で１時間撹拌した。－２０℃以下で、反応混合物に塩化アルミニウム（421mg）を加え、－２０℃以下で１時間撹拌した。氷冷で反応混合物を、アセトニトリル（25mL）、水（15mL）及びクエン酸三ナトリウム二水和物（6.37g）の混合物中へ添加した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝5.1に調整し、水層を分取した。水層を減圧下濃縮し、残渣を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→85:15]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（１－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）ピロリジン－１－イウム－１－イル）アセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（33.5mg）を白色固体として得た。

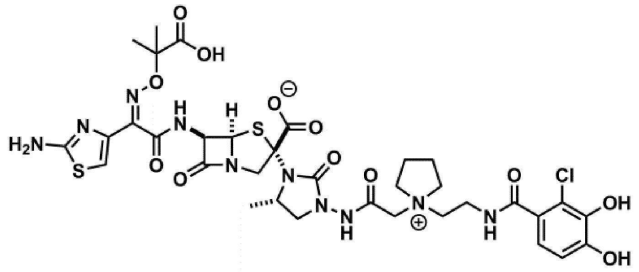
NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 2.17-2.34(4H,m), 3.42-3.58(4H,m), 3.61-3.71(2H,m), 3.73-3.95(9H,m), 4.59(1H,d,J=12.8Hz), 5.62(1H,d,J=4.0Hz), 5.72(1H,d,J=4.0Hz), 6.87-6.94(1H,m), 6.96-7.04(2H,m)

MS：867.10$[M+H]^+$,865.05$[M-H]^-$

【０３５３】

実施例３６

【化６４】



【０３５４】

参考例２９で得られた化合物を用いて、実施例３５と同様にして（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｓ）－３－（２－（１－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）ピロリジン－１－イウム－１－イル）アセタミド）－５－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラートを得た。

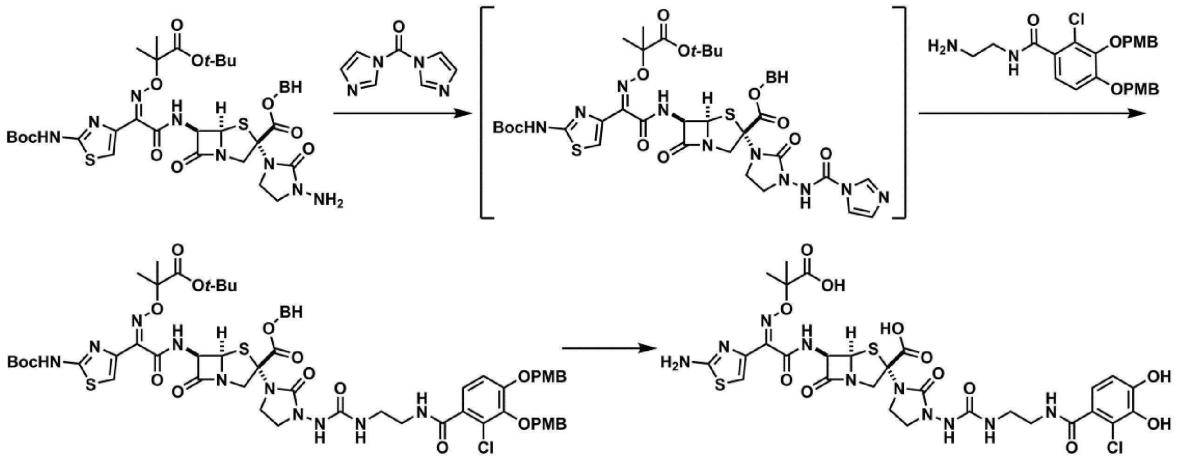
NMR：1.26(3H,d,J=4.8Hz), 1.47(3H,s), 1.50(3H,s), 2.20-2.33(4H,m), 3.06(1H,

dd,J=4.0,2.0Hz), 3.26(1H,d,J=12.8Hz), 3.58-3.67(1H,m), 3.79-3.96(9H,m), 4.17-4.27(1H,m), 4.73(1H,d,J=12.8Hz), 5.55(1H,d,J=3.6Hz), 5.67(1H,d,J=3.6Hz), 6.91(1H,d,J=8.4Hz), 7.00(1H,d,J=8.4Hz), 7.01(1H,s)
MS：881.15[M+H]$^+$,879.15[M-H]$^-$

【０３５５】

実施例３７

【化６５】



【０３５６】

実施例３７（１）

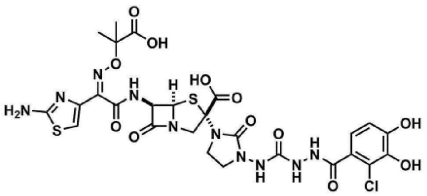
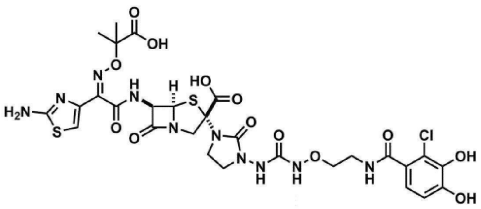
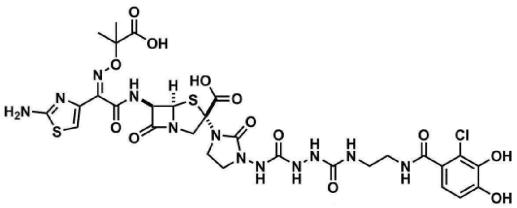
ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（350mg）に、ジクロロメタン（7.0mL）及び１，１’－カルボニルジイミダゾール（131mg）を加え、室温で４時間撹拌した。同一温度で反応混合物にＮ－（２－アミノエチル）－２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアミド（381mg）を加え、室温で１時間撹拌した。氷冷で反応混合物を、ジクロロメタン（35mL）及び水（35mL）の混合物中へ添加した。反応混合物に1mol/L塩酸を加え、pH＝2.5に調整した。有機層を分取し、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；クロロホルム：２－プロパノール＝100：0→93：7]で精製し、目的物（310mg）を黄色固体として得た。

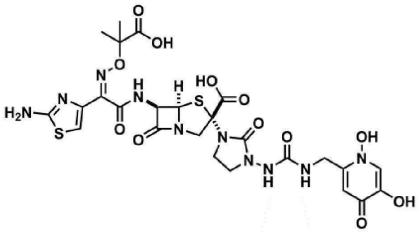
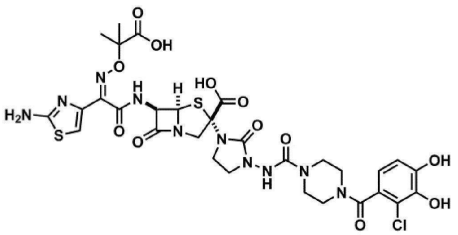
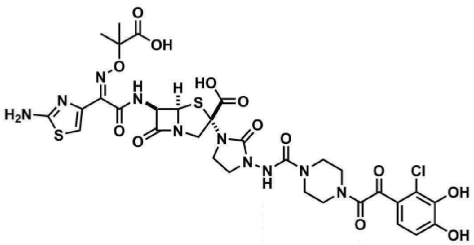
【０３５７】

実施例３７（２）

実施例３７（１）で得られた化合物（310mg）にジクロロメタン（6.2mL）を加え、－２０℃以下で撹拌した。同一温度で反応混合物にアニソール（1.49mL）及び塩化アルミニウム（455mg）を順次加えた。反応混合物を－２０℃以下で３０分撹拌した。氷冷で反応混合物を、アセトニトリル（20mL）、水（20mL）及びクエン酸三ナトリウム二水和物（1.51g）の混合物中へ添加した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝5.1に調整し、水層を分取した。水層を減圧下濃縮し、残渣を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→84:16]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）ウレイド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（50mg）を

白色固体として得た。
NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 3.39-3.45(2H,m), 3.48-3.56(5H,m), 3.60-3.71(2H,m), 4.59(1H,d,J=12.4Hz), 5.63(1H,d,J=3.6Hz), 5.72(1H,d,J=3.2Hz), 6.90(1H,d,J=8.4Hz), 6.97(1H,d,J=8.4Hz), 7.03(1H,s)
MS：799.05$[M+H]^+$,797.15$[M-H]^-$
【０３５８】
実施例３７と同様にして表２３に示す化合物をそれぞれ得た。
【表２３】

実施例番号	構造式	名前
３８		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンゾイル）ヒドラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
３９		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エトキシ）ウレイド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
４０		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）カルバモイル）ヒドラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

４１		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（３－（（１，５－ジヒドロキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－２－イル）メチル）ウレイド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
４２		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（４－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンゾイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
４３		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（４－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセチル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

【０３５９】

表中の化合物のＮＭＲ及びＭＳの測定値を示す。

実施例３８

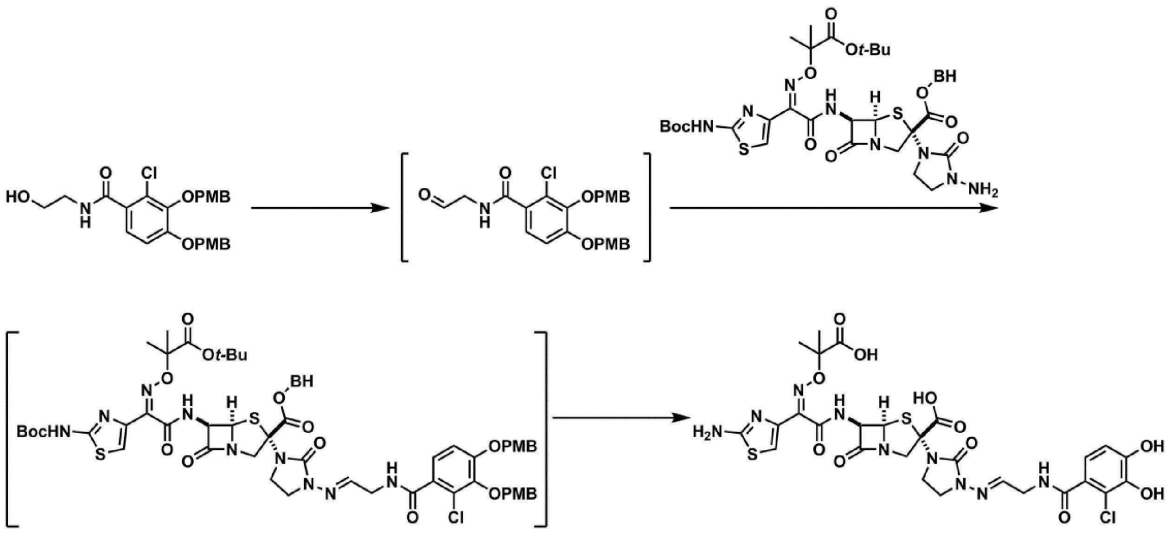
ＮＭＲ：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.52-3.80(5H,m), 5.70(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,d,J=3.6Hz), 6.93(1H,d,J=8.4Hz), 7.03(1H,s), 7.11(1H,d,J=8.4Hz)

ＭＳ：771.00$[M+H]^+$,769.00$[M-H]^-$

実施例３９

ＮＭＲ：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 3.43-3.73(7H,m), 4.06-4.13(2H,m), 4.69(1H,d,J=12.8Hz), 5.61(1H,d,J=3.6Hz), 5.74(1H,d,J=3.6Hz), 6.91(1H,d,J=8.4Hz), 6.99(

1H,d,J=8.4Hz), 7.02(1H,s)
MS：815.10[M+H]+,812.95[M-H]-
実施例４０
NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 3.36-3.69(9H,m), 4.60(1H,d,J=12.0Hz), 5.62(1H,d,J=3.6Hz), 5.73(1H,d,J=3.6Hz), 6.87-7.00(2H,m), 7.02(1H,s)
MS：857.10[M+H]+,854.90[M-H]-
実施例４１
NMR：1.47(3H,s), 1.50(3H,s), 3.50-3.80(7H,m), 4.40-4.45(1H,m), 5.70(1H,d,J=4.0Hz), 5.75(1H,d,J=4.0Hz), 6.72(1H,s), 7.03(1H,s), 7.44(1H,s)
MS：725.10[M+H]+,723.05[M-H]-
実施例４２
NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 3.40-3.50(4H,m), 3.54-3.70(6H,m), 3.66(1H,d,J=7.2Hz), 3.72-3.82(1H,m), 3.82-3.90(1H,m), 4.63(1H,d,J=12.8Hz), 5.68(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,dd,J=4.0,1.0Hz), 6.82(1H,d,J=8.4Hz), 6.95(1H,d,J=8.0Hz), 7.02(1H,s)
MS：825.30[M+H]+,823.20[M-H]-
実施例４３
NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 3.58-3.70(11H,m), 3.73-3.80(2H,m), 4.63(1H,d,J=12.4Hz), 5.68(1H,d,J=3.6Hz), 5.74(1H,d,J=3.6Hz), 6.90(1H,d,J=8.8Hz), 7.03(1H,s), 7.51(1H,d,J=8.8Hz)
MS：853.05[M+H]+,851.15[M-H]-
【０３６０】
実施例４４
【化６６】



【０３６１】
２－クロロ－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル)オキシ)ベンズアミド（430mg）にジクロロメタン（4.3mL）を加え、氷冷で撹拌した。反応混合物にデス-マーチンペルヨージナン（773mg）を加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物に、ジクロロメタン（10mL）、水（5mL）及び1mol/Lチオ硫酸ナトリウム水溶液（5mL）を順次加え、有機層を分取した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣に、ジクロロメタン（5mL）及びベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４

－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（500mg）を加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物に、ジクロロメタン（15.2mL）を加え、－２０℃以下で撹拌した。同一温度で反応混合物にアニソール（3.8mL）及び塩化アルミニウム（1.16g）を順次加えた。反応混合物を－２０℃以下で３０分撹拌した。氷冷で反応混合物を、アセトニトリル（15mL）、水（15mL）及びクエン酸三ナトリウム二水和物（3.83g）の混合物中へ添加した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝5.1に調整し、水層を分取した。水層を減圧下濃縮し、残渣を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→85:15]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（（Ｅ）－２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチリデン）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（22.7mg）を白色固体として得た。

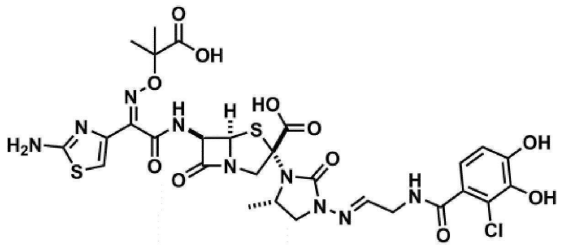
NMR：1.40(3H,s), 1.42(3H,s), 3.49(1H,d,J=12.8Hz), 3.59-3.78(4H,m), 4.16(2H,d,J=4.0Hz), 5.61(1H,d,J=3.6Hz), 5.66(1H,d,J=3.6Hz), 6.83(1H,d,J=8.4Hz), 6.95(1H,s), 6.96(1H,d,J=8.4Hz), 6.99(1H,t,J=4.0Hz)

MS：754.05$[M+H]^+$,752.10$[M-H]^-$

【０３６２】

実施例４５

【化６７】



【０３６３】

参考例２９で得られた化合物を用いて、実施例４４と同様にして（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｓ）－（３－（（（Ｅ）－２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチリデン）アミノ）－５－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸を得た。

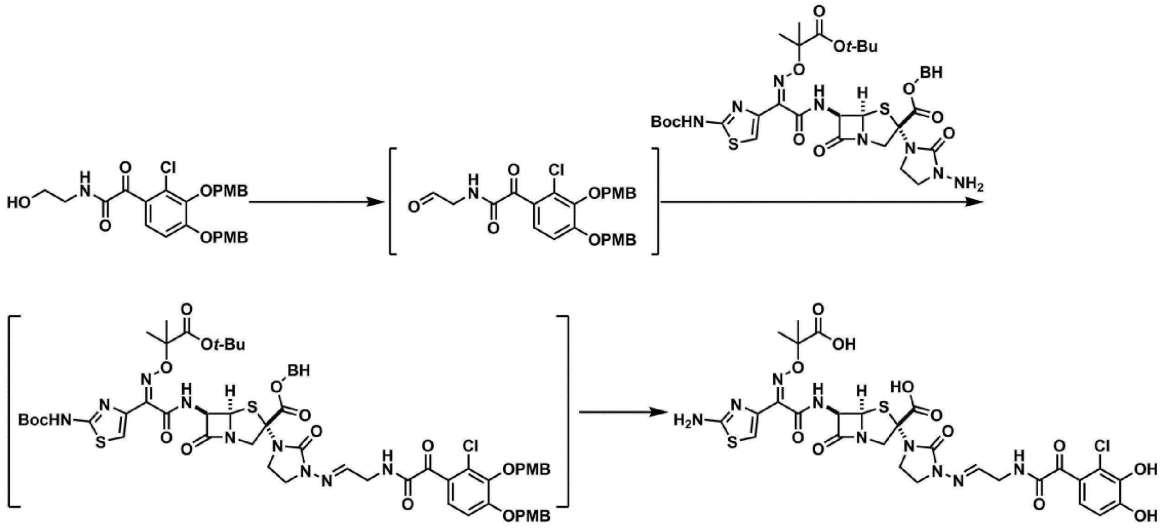
NMR：1.21(3H,d,J=4.8Hz), 1.39(3H,s), 1.41(3H,s), 3.29-3.41(2H,m), 3.63-3.72(1H,m), 4.15(2H,d,J=4.4Hz), 4.24-4.35(1H,m), 5.62-5.68(2H,m), 6.82(1H,d,J=8.4Hz), 6.92-6.99(3H,m)

MS：768.05$[M+H]^+$,766.10$[M-H]^-$.

【０３６４】

実施例４６

【化６８】



【０３６５】

２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル)オキシ)フェニル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－２－オキソアセタミド（450mg）にジクロロメタン（4.5mL）を加え、氷冷で撹拌した。反応混合物にデス-マーチンペルヨージナン（764mg）を加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物に、ジクロロメタン（10mL）、水（5mL）及び1mol/Lチオ硫酸ナトリウム水溶液（5mL）を順次加え、有機層を分取した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、氷冷で残渣にジクロロメタン（5mL）及びベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（500mg）を加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物に、ジクロロメタン（15.6mL）を加え、－２０℃以下で撹拌した。同一温度で反応混合物にアニソール（3.8mL）及び塩化アルミニウム（1.16g）を順次加えた。反応混合物を－２０℃以下で３０分撹拌した。氷冷で反応混合物を、アセトニトリル（20mL）、水（20mL）及びクエン酸三ナトリウム二水和物（3.83g）の混合物中へ添加した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝5.1に調整し、水層を分取した。水層を減圧下濃縮し、残渣を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→85:15]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（（Ｅ）－２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）エチリデン）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（43.5mg）を淡黄色固体として得た。

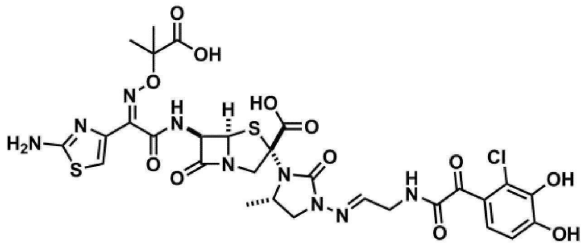
NMR：1.40(3H,s), 1.42(3H,s), 3.49(1H,d,J=12.4Hz), 3.58-3.80(4H,m), 4.16(2H,d,J=4.0Hz), 5.62(1H,d,J=3.6Hz), 5.67(1H,d,J=3.6Hz), 6.86(1H,d,J=8.8Hz), 6.95(1H,s), 6.97(1H,t,J=4.0Hz), 7.34(1H,d,J=8.8Hz)

MS：782.05$[M+H]^+$,780.00$[M-H]^-$

【０３６６】

実施例４７

【化６９】



【０３６７】

実施例４６と同様にして（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｓ）－（３－（（（Ｅ）－２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）エチリデン）アミノ）－５－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸を得た。

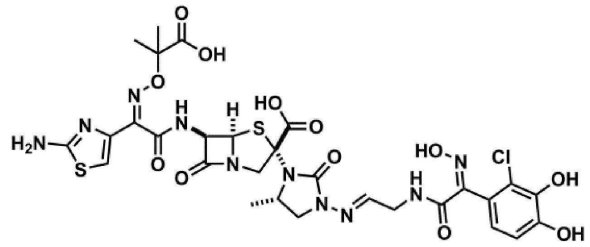
NMR：1.24(3H,d,J=4.5Hz), 1.40(3H,s), 1.43(3H,s), 3.28-3.43(2H,m), 3.64-3.73(1H,m), 4.17(2H,d,J=4.4Hz), 4.25-4.35(1H,m), 5.60-5.71(2H,m), 6.89(1H,d,J=8.4Hz), 6.93-7.01(2H,m), 7.35(1H,d,J=8.4Hz)

MS：796.05[M+H]$^+$,793.90[M-H]$^-$

【０３６８】

実施例４８

【化７０】



【０３６９】

実施例４６と同様にして（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｓ）－（３－（（（Ｅ）－２－（（Ｚ）－２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－（ヒドロキシイミノ）アセタミド）エチリデン）アミノ）－５－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸を得た。

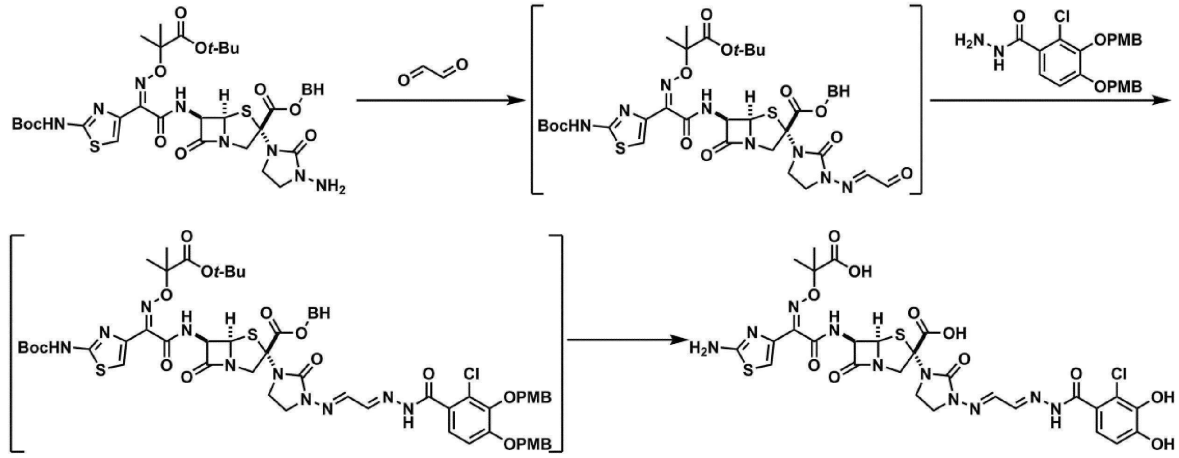
NMR：1.22(3H,d,J=4.8Hz), 1.40(3H,s), 1.42(3H,s), 3.30-3.38(2H,m), 3.62-3.70(1H,m), 4.08-4.13(2H,m), 4.25-4.33(1H,m), 5.61-5.70(2H,m), 6.77(1H,d,J=8.4Hz), 6.87-6.93(2H,m), 6.96(1H,s)

MS：811.05[M+H]$^+$,809.00[M-H]$^-$

【０３７０】

実施例４９

【化７１】



【０３７１】

実施例４９

４０％グリオキサール水溶液（1.3mL）にＴＨＦ（5mL）を加え、氷冷で撹拌した。反応混合物に、ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（500mg）及びＴＨＦ（10mL）を加え、室温で３時間３０分撹拌した。反応混合物を、水（15mL）、ジクロロメタン（15mL）及び1mol/L塩酸（1.5mL）の混合物中へ加え、有機層を分取した。有機層を5％塩化ナトリウム水溶液で２回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣にジクロロメタン（10mL）及び２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンゾヒドラジン（512mg）を加え、室温で２時間４０分撹拌した。反応混合物に、ジクロロメタン（15.3mL）を加え、－２０℃以下で撹拌した。同一温度で、反応混合物にアニソール（3.8mL）及び塩化アルミニウム（1.15g）を順次加えた。反応混合物を－２０℃以下で２時間撹拌した。反応混合物に塩化アルミニウム（383mg）を加え、同一温度で３０分撹拌した。次いで、反応混合物に塩化アルミニウム（383mg）を加え、同一温度で３０分撹拌した。氷冷で反応混合物を、アセトニトリル（25mL）、水（20mL）及びクエン酸三ナトリウム二水和物（3.80g）の混合物中へ添加した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝5.0に調整し、水層を分取した。水層を減圧下濃縮し、残渣を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→85:15]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（（１Ｅ，２Ｅ）－２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンゾイル）ヒドラゾノ）エチリデン）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（32.5mg）を淡黄色固体として得た。

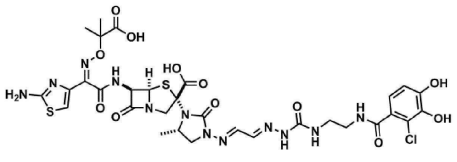
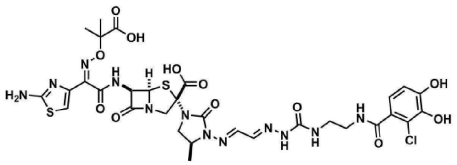
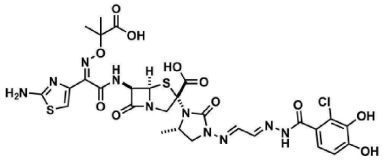
NMR：1.41(3H,s), 1.43(3H,s), 3.48(1H,d,J=13.2Hz), 3.75-3.86(4H,m), 5.63(1H,d,J=3.4Hz), 5.67(1H,d,J=3.4Hz), 6.85(1H,d,J=8.4Hz), 6.95(1H,s), 7.00(1H,d,J=8.4Hz), 7.38(1H,d,J=8.0Hz), 7.91(1H,d,J=8.0Hz)

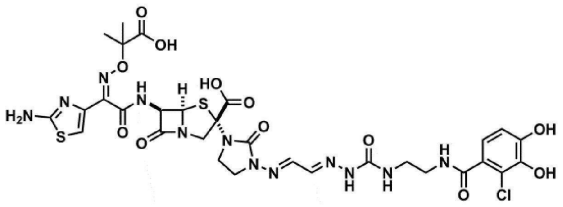
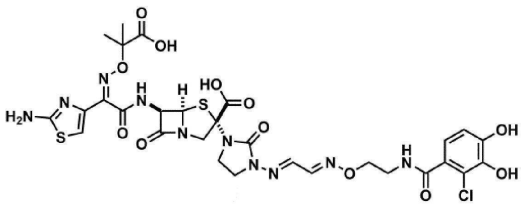
MS：767.05$[M+H]^+$,765.10$[M-H]^-$

【０３７２】

実施例４９と同様にして表２４に示す化合物を得た。

【表２４】

実施例番号	構造式	名前
５０		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド)－３－((Ｓ)－３－(((１Ｅ，２Ｅ）－２－（２－（（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）カルバモイル）ヒドラゾノ）エチリデン）アミノ）－５－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
５１		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド)－３－((Ｓ)－３－(((１Ｅ，２Ｅ）－２－（２－（（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）カルバモイル）ヒドラゾノ）エチリデン）アミノ）－４－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
５２		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド)－３－((Ｓ)－３－(((１Ｅ，２Ｅ）－２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンゾイル）ヒドラゾノ）エチリデン）アミノ）－５－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

５３		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（（１Ｅ，２Ｅ）－２－（２－（（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）カルバモイル）ヒドラゾノ）エチリデン）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
５４		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（（１Ｅ，２Ｅ）－２－（（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エトキシ）イミノ）エチリデン）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

【０３７３】

表中の化合物のNMR及びMSの測定値を示す。

実施例５０

NMR：1.26(3H,d,J=4.8Hz), 1.42(3H,s), 1.44(3H,s), 3.35(1H,d,J=12.0Hz), 3.39-3.52(5H,m), 3.71-3.81(1H,m), 4.30-4.42(1H,m), 5.65-5.72(2H,m), 6.82(1H,d,J=8.4Hz), 6.90(1H,d,J=8.4Hz), 6.98(1H,s), 7.25(1H,d,J=8.0Hz), 7.59(1H,d,J=8.0Hz)

MS：867.05$[M+H]^+$,865.00$[M-H]^-$

実施例５１

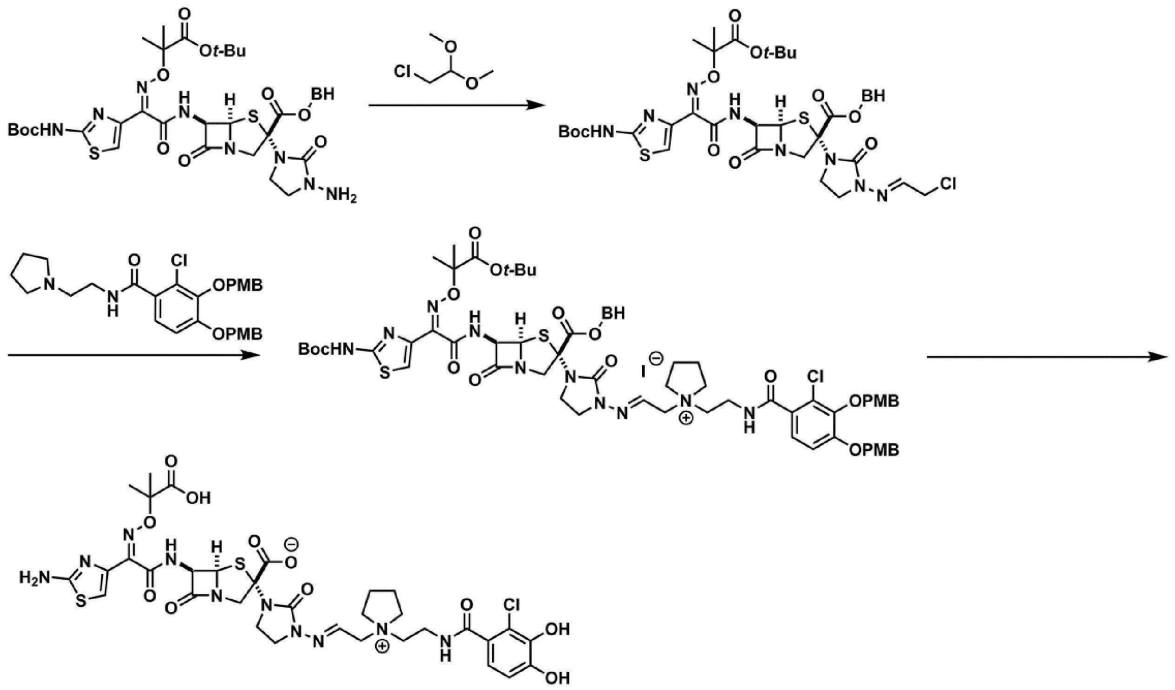
NMR：1.31(3H,d,J=5.6Hz), 1.50(6H,s), 3.42-3.62(7H,m), 3.85-4.00(1H,t,J=8.4Hz), 4.37-4.48(1H,m), 5.67-5.72(1H,m), 5.72-5.78(1H,m), 6.88(1H,d,J=8.0Hz), 6.96(1H,d,J=8.0Hz), 7.46-7.58(2H,m,), 7.62(1H,d,J=6.0Hz)

MS：867.10$[M+H]^+$,865.00$[M-H]^-$

実施例５２

NMR：1.27(3H,d,J=4.8Hz), 1.40(3H,s), 1.43(3H,s), 3.34(1H,d,J=12.8Hz), 3.50-3.57(1H,m), 3.79-3.88(1H,m), 4.35-4.45(1H,m), 5.63-5.71(2H,m), 6.86(1H,d,J=8.4Hz), 6.96(1H,s), 7.01(1H,d,J=8.4Hz), 7.37(1H,d,J=8.0Hz), 7.92(1H,d,J=8.0Hz)

MS：781.05[M+H]$^+$,779.05[M-H]$^-$
実施例５３
NMR：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.44-3.62(5H,m), 3.73-3.91(4H,m), 4.71(1H,d,J=12.4Hz), 5.71(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,d,J=3.6Hz), 6.88(1H,d,J=8.4Hz), 6.95(1H,d,J=8.4Hz), 7.03(1H,s), 7.33(1H,d,J=8.0Hz), 7.65(1H,d,J=8.0Hz)
MS：853.10[M+H]$^+$,850.95[M-H]$^-$
実施例５４
NMR：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.56(1H,d,J=12.4Hz), 3.64-3.93(6H,m), 4.34-4.42(2H,m), 4.72(1H,d,J=12.4Hz), 5.71(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,d,J=3.6Hz), 6.86-6.99(2H,m), 7.03(1H,s), 7.29(1H,d,J=8.4Hz), 7.97(1H,d,J=8.4Hz)
MS：811.05[M+H]$^+$,808.95[M-H]$^-$
【０３７４】
実施例５５
【化７２】



【０３７５】
実施例５５（１）
ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（1.00g）にジクロロメタン（10mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で、反応混合物に２－クロロ－１，１－ジメトキシエタン（2.0mL）及びｐ－トルエンスルホン酸一水和物（66mg）を順次加え、室温で３時間３０分撹拌した。同一温度で、反応混合物に２－クロロ－１，１－ジメトキシエタン（0.66mL）及びｐ－トルエンスルホン酸一水和物（44mg）を順次加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物を、水（30mL）、酢酸エチル（30mL）及び1mol/L塩酸（1.5mL）の混合物中へ加え、有機層を分取した。有機層を5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝40：60→70：30]で精製し、ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－

（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－３－（３－（（（Ｅ）－２－クロロエチリデン）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（765mg）を黄色油状物として得た。

NMR($CDCl_3$)：1.39(9H,s),1.49-1.56(15H,m), 3.48-3.74(4H,m), 3.76-3.86(1H,m), 4.28(1H,d,J=5.6Hz), 5.10(1H,d,J=13.2Hz), 5.60(1H,d,J=3.6Hz), 5.76(1H,dd,J=8.0,3.6Hz), 6.86(1H,s), 6.88-6.95(1H,m), 7.08-7.15(1H,m), 7.17-7.32(11H,m), 7.40(1H,d,J=8.0Hz), 8.08(1H,s)

【０３７６】

実施例５５（２）

ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－３－（３－（（（Ｅ）－２－クロロエチリデン）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（705mg）にＤＭＦ（7.0mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で、反応混合物に２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）－Ｎ－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンズアミド（800mg）及びヨウ化ナトリウム（57mg）を順次加え、室温で４時間撹拌した。反応混合物にヨウ化ナトリウム（57mg）を加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（20mL）及び水（20mL）を加えた。反応混合物に1mol/L塩酸を加え、pH＝2.6に調整した。有機層を分取し、5%塩化ナトリウム水溶液で２回洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、目的物（1.175g）を淡褐色油状物として得た。

【０３７７】

実施例５５（３）

実施例５５（２）で得られた化合物（1.175g）にジクロロメタン（10mL）を加え、－２０℃以下で撹拌した。同一温度で、反応混合物にアニソール（5.0mL）及び塩化アルミニウム（2.0g）を順次加えた。反応混合物を－２０℃以下で４０分撹拌した。同一温度で反応混合物に塩化アルミニウム（1.0g）を加え、同一温度で反応混合物を３０分撹拌した。氷冷で反応混合物を、アセトニトリル（20mL）、水（20mL）及びクエン酸三ナトリウム二水和物（6.72g）の混合物中へ添加した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝5.7に調整し、水層を分取した。水層を減圧下濃縮し、残渣を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→85:15]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（（Ｅ）－２－（１－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）ピロリジン－１－イウム－１－イル）エチリデン）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（60.3mg）を白色固体として得た。

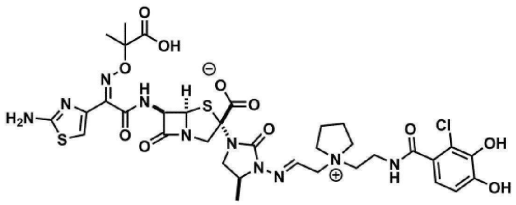
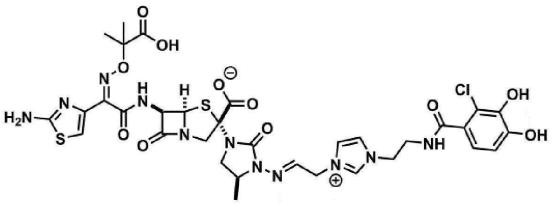
NMR：1.40(3H,s),1.42(3H,s), 2.12-2.24(4H,m), 3.41(1H,d,J=12.8Hz), 3.50-3.88(12H,m), 4.14-4.24(2H,m), 5.59(1H,d,J=3.8Hz), 5.67(1H,d,J=3.8Hz), 6.74-7.07(4H,m)

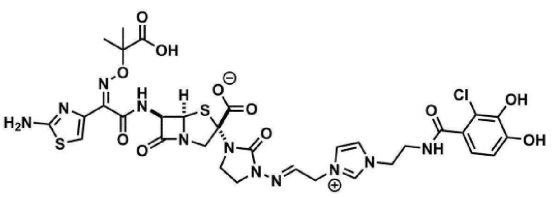
MS：851.10$[M+H]^+$,849.00$[M-H]^-$

【０３７８】

実施例５５と同様にして表２５に示す化合物を得た。

【表２５】

実施例番号	構造式	名前
５６		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｓ）－３－（（（Ｅ）－２－（１－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）ピロリジン－１－イウム－１－イル）エチリデン）アミノ）－４－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート
５７		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｓ）－３－（（（Ｅ）－２－（１－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）－１Ｈ－イミダゾール－３－イウム－３－イル）エチリデン）アミノ）－４－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート

５８		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（（Ｅ）－２－（１－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）－１Ｈ－イミダゾール－３－イウム－３－イル）エチリデン）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート

【０３７９】

表中の化合物のNMR及びMSの測定値を示す。

実施例５６

NMR：1.31(3H,d,J=6.0Hz), 1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 2.21-2.32(4H,m), 3.51(1H,d,J=12.0Hz), 3.60-3.72(5H,m), 3.73-3.82(2H,m), 3.87-3.97(3H,m), 4.23-4.31(2H,m), 4.37-4.47(1H,m), 4.68(1H,d,J=12.8Hz), 5.67(1H,d,J=3.6Hz), 5.76(1H,d,J=3.2Hz), 6.80-6.92(1H,m), 7.02(1H,s), 7.30(1H,s), 7.34-7.40(1H,m)

MS：866.05$[M+H]^+$,864.15$[M-H]^-$

実施例５７

NMR：1.16(3H,d,J=6.0Hz), 1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 3.12-3.15(1H,m), 3.30(1H,d,J=12.8Hz), 3.34(1H,dd,J=9.0,3.8Hz), 3.78(1H,t,J=8.8Hz), 4.47(2H,t,J=5.4Hz), 4.52(2H,t,J=5.2Hz), 4.59(1H,d,J=12.8Hz), 5.13(2H,d,J=3.6Hz), 5.60(1H,d,J=3.6Hz), 5.74(1H,d,J=3.2Hz), 6.81(1H,d,J=8.4Hz), 6.84(1H,d,J=8.4Hz), 6.87(1H,s), 7.03(1H,s), 7.44(1H,s), 7.61(1H,s), 8.99(1H,s)

MS：863.05$[M+H]^+$,861.35$[M-H]^-$

実施例５８

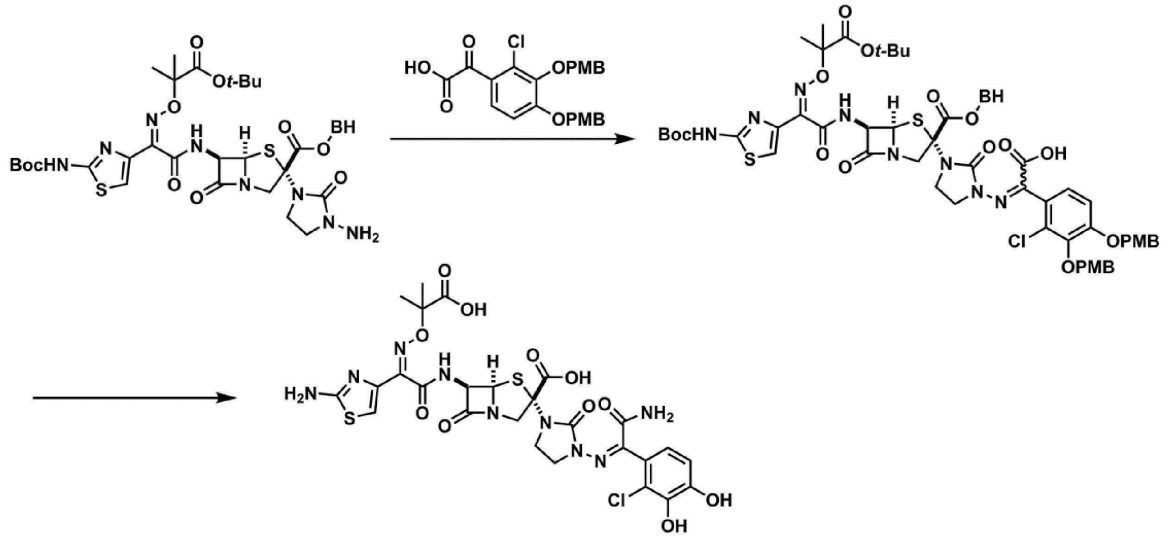
NMR：1.49(3H,s), 1.50(3H,s), 3.27(1H,d,J=12.8Hz), 3.27-3.42(2H,m), 3.58-3.73(2H,m), 3.79-3.89(4H,m), 4.63(1H,d,J=13.2Hz), 5.11(2H,d,J=4.0Hz), 5.62(1H,d,J=3.6Hz), 5.72(1H,d,J=3.6Hz), 6.77-6.83(2H,m), 6.97(1H,t,J=4.2Hz), 7.04(1H,s), 7.46(1H,s), 7.67(1H,s), 9.01(1H,s)

MS：849.10$[M+H]^+$,846.90$[M-H]^-$

【０３８０】

実施例５９

【化７３】



【０３８１】

実施例５９（１）

２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソ酢酸（222mg）にエタノール（4mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度でベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（400mg）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を、酢酸エチル（40mL）及び水（40mL）の混合物中へ加えた。有機層を分取し、水（50mL）で２回洗浄した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（10mL）で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、目的物（500mg）を淡黄色固体として得た。

【０３８２】

実施例５９（２）

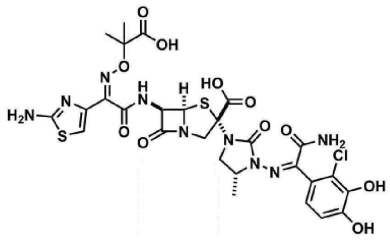
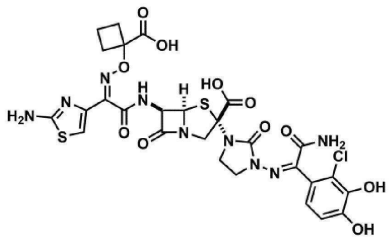
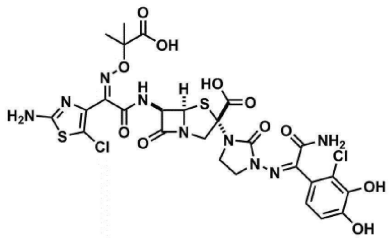
実施例５９（１）で得られた化合物（500mg）にＤＭＡＣ（5mL）を加え、氷冷で撹拌した。氷冷で反応混合物に、塩化アンモニウム（45mg）、ＨＯＢｔ（106mg）、ＥＤＣ（176mg）、及びＮＭＭ（254μL）を順次加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を、酢酸エチル（30mL）及び水（30mL）の混合物中へ加え、1mol/L塩酸でpH＝5.4に調整した。有機層を分取し、水層を酢酸エチル（5mL）で３回抽出した。有機層を合わせ、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、目的物（499mg）を黄色固体として得た。

【０３８３】

実施例５９（３）

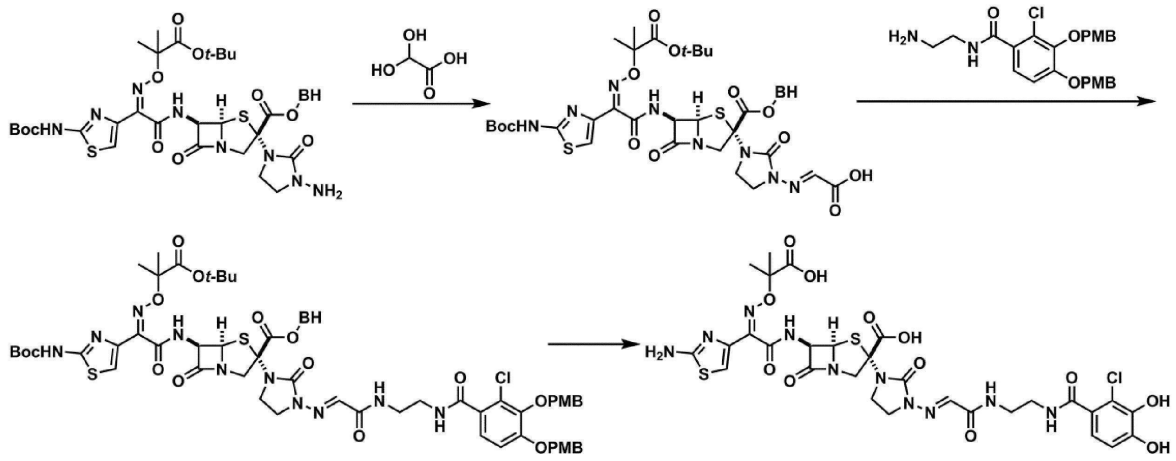
実施例５９（２）で得られた化合物（499mg）にジクロロメタン（10mL）を加え、－２０℃以下で撹拌した。同一温度で、反応混合物にアニソール（2.5mL）及び塩化アルミニウム（766mg）を順次加えた。反応混合物を－２０℃以下で４０分撹拌した。氷冷で反応混合物を、アセトニトリル（40mL）、水（40mL）及びクエン酸三ナトリウム二水和物（2.53g）の混合物中へ添加した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝5.3に調整し、水層を分取した。水層を減圧下濃縮し、残渣を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→75:25]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－（（（Ｚ）－２－アミノ－１－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソエチリデン）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチ

アゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（24.9mg）を黄色固体として得た。
NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 3.14-3.40(2H,m), 3.50(1H,d,J=13.2Hz), 3.53-3.65(2H,m), 4.75(1H,d,J=8.8Hz), 5.67(1H,d,J=3.6Hz), 5.74(1H,d,J=3.6Hz), 6.82(1H,d,J=8.0Hz), 6.94(1H,d,J=8.0Hz), 7.02(1H,s)
MS：740.05[M+H]$^+$,738.00[M-H]$^-$
【０３８４】
実施例５９と同様にして表２６に示す化合物を得た。
【表２６】

実施例番号	構造式	名前
６０		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（（Ｒ）－３－（（（Ｚ）－２－アミノ－１－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソエチリデン）アミノ）－４－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
６１		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－（（（Ｚ）－２－アミノ－１－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソエチリデン）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロブトキシ）イミノ）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
６２		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－（（（Ｚ）－２－アミノ－１－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソエチリデン）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

【０３８５】
表中の化合物のNMR及びMSの測定値を示す。
実施例６０
NMR：0.98(3H,d,J=6.0Hz), 1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.10-3.11(1H,m), 3.29(1H,d,J=8.0Hz), 3.58-3.64(2H,m), 4.61(1H,d,J=12.4Hz), 5.65(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(

1H,d,J=3.6Hz), 6.88-6.94(1H,m), 6.97(1H,d,J=8.0Hz), 7.04(1H,s)
MS：754.15[M+H]$^+$,752.10[M-H]$^-$
実施例６１
NMR：1.80-1.93(1H,m), 1.94-2.07(1H,m), 2.24-2.38(2H,m), 2.39-2.49(1H,m), 2.49-2.60(1H,m), 3.13-3.37(2H,m), 3.50(1H,d,J=13.2Hz), 3.55-3.66(2H,m), 4.70(1H,d,J=2.0Hz), 5.69(1H,d,J=3.6Hz), 5.76(1H,d,J=3.6Hz), 6.82(1H,d,J=8.4Hz), 6.94(1H,d,J=8.4Hz), 7.06(1H,s)
MS：752.00[M+H]$^+$,750.15[M-H]$^-$
実施例６２
NMR：1.50(3H,s), 1.51(3H,s), 3.15-3.37(2H,m), 3.52(1H,d,J=12.8Hz), 3.55-3.65(2H,m), 4.75(1H,d,J=5.2Hz), 5.65(1H,d,J=4.0Hz), 5.78(1H,d,J=3.2Hz), 6.82(1H,d,J=8.4Hz), 6.94(1H,d,J=8.4Hz)
MS：774.20[M+H]$^+$,772.10[M-H]$^-$
【０３８６】
実施例６３
【化７４】



【０３８７】
実施例６３（１）
グリオキシル酸一水和物（160mg）にＴＨＦ（3mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で、反応混合物にベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（300mg）を加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物を、酢酸エチル（30mL）及び水（30mL）の混合物中へ加えた。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、目的物（340mg）を黄色固体として得た。
【０３８８】
実施例６３（２）
実施例６３（１）で得られた化合物（309mg）にＤＭＡＣ（3.1mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で、反応混合物に、Ｎ－（２－アミノエチル）－２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアミド（158mg）、ＨＯＢｔ（51mg）、ＥＤＣ（71mg）、及びＮＭＭ（81μL）を順次加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。室温で、反応混合物を酢酸エチル（20mL）及び水（20mL）の混合物へ加え、1mol/L塩酸でpH＝5.4に調整した。有機層を分取し、水層を酢酸エチル（5mL）で３回抽出した。有機層を合わせて、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナ

トリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－３－（３－（（（Ｅ）－２－（（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアミド）エチル）アミノ）－２－オキソエチリデン）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（336mg）を淡黄色固体として得た。

NMR($CDCl_3$)：1.39(9H,s),1.51(3H,s), 1.52(3H,s), 1.54(9H,s), 3.50(1H,d,J=13.6Hz), 3.55-3.69(8H,m), 3.80(3H,s), 3.83(3H,s), 4.93(2H,s), 5.06(2H,s), 5.14(1H,d,J=13.6Hz), 5.60(1H,d,J=4.0Hz), 5.75(1H,dd,J=7.8,3.8Hz), 6.77-6.85(7H,m), 6.86(1H,s), 6.86-6.94(6H,m), 7.04-7.10(1H,m), 7.21-7.45(12H,m)

【０３８９】

実施例６３（３）

実施例６３（２）で得られた化合物（168mg）にジクロロメタン（3.4mL）を加え、－２０℃以下で撹拌した。同一温度で、反応混合物にアニソール（799μL）及び塩化アルミニウム（244mg）を順次加えた。反応混合物を－２０℃以下で３０分撹拌した。氷冷で反応混合物を、アセトニトリル（10mL）、水（10mL）及びクエン酸三ナトリウム二水和物（809mg）の混合物中へ添加した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝5.2に調整し、水層を分取した。水層を減圧下濃縮し、残渣を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→75:25]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（（Ｅ）－２－（（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）アミノ）－２－オキソエチリデン）アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（20.5mg）を白色固体として得た。

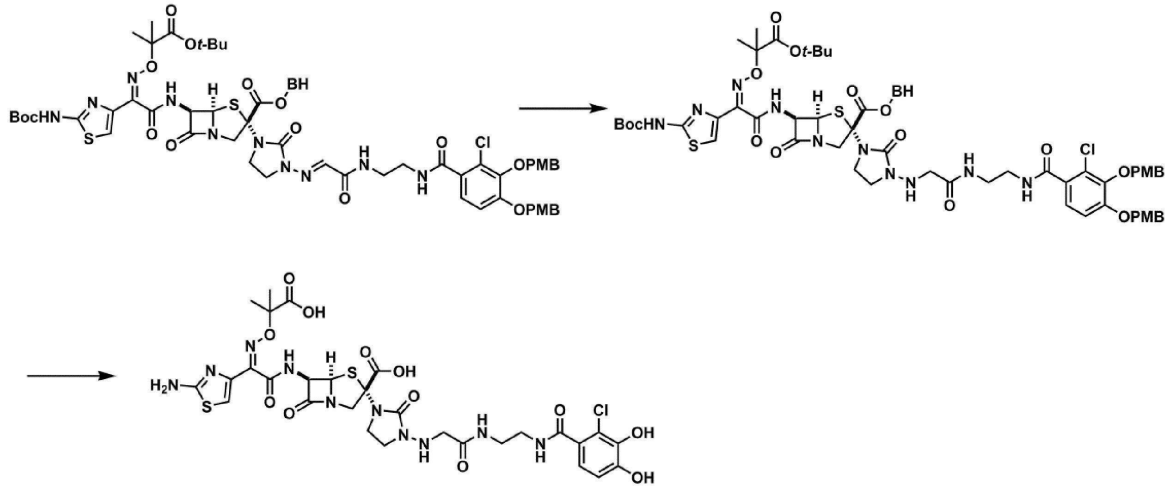
NMR：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.55(1H,d,J=13.6Hz), 3.54-3.61(4H,m), 3.76-3.84(2H,m), 3.86-3.95(2H,m), 4.73(1H,d,J=12.8Hz), 5.70(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,d,J=3.6Hz), 6.86-6.95(3H,m), 7.04(1H,s)

MS：811.05$[M+H]^+$,809.30$[M-H]^-$

【０３９０】

実施例６４

【化７５】



【０３９１】

実施例６４（１）

ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－３－（３－（（（Ｅ）－２－（（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアミド）エチル）アミノ）－２－オキソエチリデン）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（168mg）にジクロロメタン（3.4mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で、反応混合物に85％ボラン－２－ピコリン錯体（19mg）及びｐ－トルエンスルホン酸一水和物（47mg）を順次加え、室温で３時間３０分撹拌した。反応混合物を氷冷し、85％ボラン－２－ピコリン錯体（12mg）及びｐ－トルエンスルホン酸一水和物（23mg）を順次加え、室温で終夜撹拌した。室温で、反応混合物を酢酸エチル（15mL）及び水（15mL）の混合物へ加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH＝4.6に調整した。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで３回抽出した。有機層を合わせて、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；クロロホルム：２－プロパノール＝100：0→93：7]で精製し、目的物（101mg）を黄色固体として得た。

【０３９２】

実施例６４（２）

実施例６４（１）で得られた化合物（101mg）にジクロロメタン（2.0mL）を加え、－２０℃以下で撹拌した。同一温度で、反応混合物にアニソール（480μL）及び塩化アルミニウム（147mg）を順次加えた。反応混合物を－２０℃以下で３０分撹拌した。氷冷で反応混合物を、アセトニトリル（6mL）、水（6mL）及びクエン酸三ナトリウム二水和物（486mg）の混合物中へ添加した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝5.1に調整し、水層を分取した。水層を減圧下濃縮し、残渣を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→80:20]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（２－（（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（1.7mg）を淡黄色固体として得た。

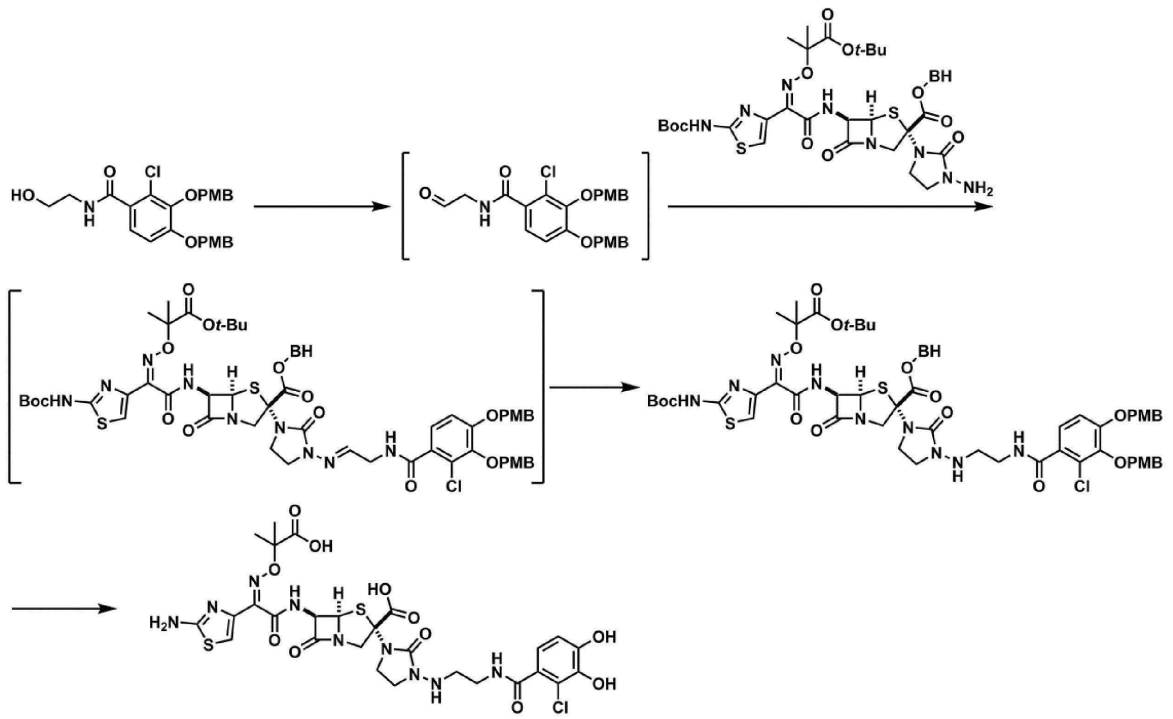
NMR：1.47(3H,s), 1.49(3H,s), 3.14(1H,d,J=13.2Hz), 3.58(2H,s), 3.34-3.65(8H,m), 4.40(1H,d,J=12.8Hz), 5.38(1H,d,J=3.6Hz), 5.68(1H,d,J=3.6Hz), 6.90(1H,d,J=8.0Hz), 6.93(1H,d,J=8.0Hz), 6.99(1H,s)

MS：813.10$[M+H]^+$,810.90$[M-H]^-$

【０３９３】

実施例６５

【化７６】



【０３９４】

実施例６５（１）

２－クロロ－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル)オキシ)ベンズアミド（0.36g）にジクロロメタン（3.6mL）を加え、氷冷で撹拌した。反応混合物にデス-マーチンペルヨージナン（0.65g）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物に、ジクロロメタン（10mL）、水（5mL）及び1mol/Lチオ硫酸ナトリウム水溶液（5mL）を順次加え、有機層を分取した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣にジクロロメタン（10mL）及びベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（0.50g）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、反応混合物に85％ボラン－２－ピコリン錯体（91mg）及びｐ－トルエンスルホン酸一水和物（220mg）を順次加え、室温で１時間撹拌した。室温で、反応混合物にジクロロメタン（5mL）及び水（10mL）を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH＝3.5に調整した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝70：30→100：0]で精製し、ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－３－（３－（（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアミド）エチル）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（625mg）を黄色油状物として得た。

NMR($CDCl_3$)：1.37(9H,s), 1.44-1.56(15H,m), 2.86-3.04(2H,m), 3.15-3.29(1H,m), 3.48-3.52(6H,m), 3.53-3.62(1H,m), 3.80(3H,s), 3.83(3H,s), 4.23-4.33(1H,m), 4.92(1H,d,J=13.2Hz), 4.95(2H,s), 5.08(2H,s), 5.56(1H,d,J=3.6Hz), 5.79(1

H,dd,J=8.4,3.6Hz), 6.80-6.87(4H,m), 6.89-6.96(4H,m), 7.13-7.29(13H,m), 7.49(1H,d,J=8.4Hz), 8.17(1H,s)

【０３９５】

実施例６５（２）

ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－３－（３－（（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアミド）エチル）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（625mg）にジクロロメタン（12.5mL）を加え、－２０℃以下で撹拌した。同一温度で、反応混合物にアニソール（3.1mL）及び塩化アルミニウム（0.95g）を順次加えた。反応混合物を－２０℃以下で１時間撹拌した。氷冷で反応混合物を、アセトニトリル（30mL）、水（20mL）及びクエン酸三ナトリウム二水和物（3.14g）の混合物中へ添加した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝5.2に調整し、水層を分取した。水層を減圧下濃縮し、残渣を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→85:15]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（112.5mg）を白色固体として得た。

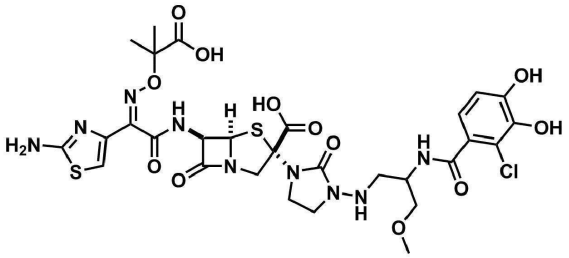
NMR：1.47(3H,s), 1.49(3H,s), 3.05-3.19(2H,m), 3.30(1H,d,J=12.8Hz), 3.43-3.66(6H,m), 4.47(1H,d,J=12.8Hz), 5.52(1H,d,J=3.6Hz), 5.72(1H,d,J=3.6Hz), 6.90(1H,d,J=8.0Hz), 7.01(1H,d,J=8.0Hz), 7.02(1H,s)

MS：756.05$[M+H]^+$,754.10$[M-H]^-$

【０３９６】

実施例６６

【化７７】



【０３９７】

実施例６５と同様にして（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－３－メトキシプロピル）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸を得た。

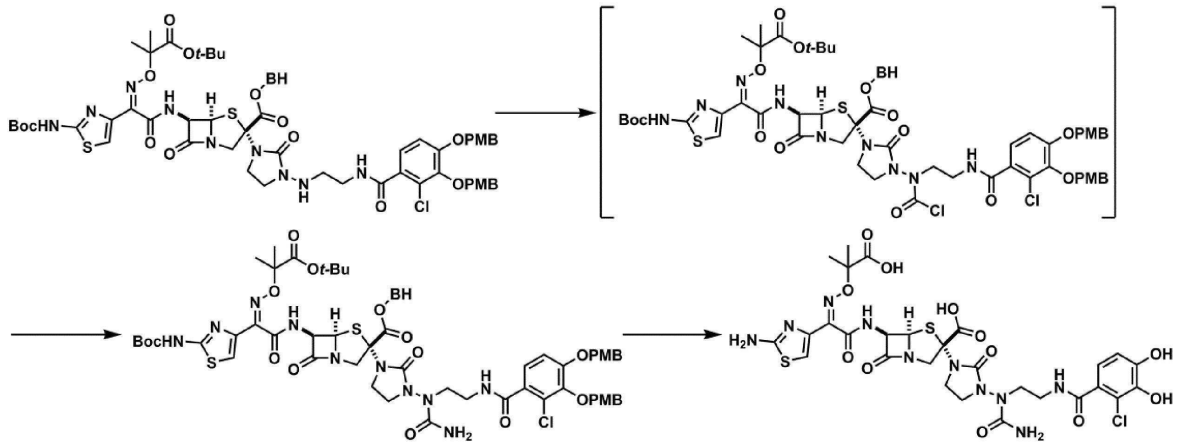
NMR：1.47(3H,s), 1.49(3H,s), 3.06-3.20(2H,m), 3.24(1H,d,J=11.6Hz), 3.38-3.75(6H,m), 3.43(3H,s), 4.26-4.38(1H,m), 4.46[4.48](1H,d,J=12.8Hz), 5.52[5.55](1H,d,J=3.6Hz), 5.69-5.76(1H,m), 6.91(1H,d,J=8.4Hz), 6.99-7.06(2H,m)

MS：800.10$[M+H]^+$,797.95$[M-H]^-$

【０３９８】

実施例６７

【化７８】



【０３９９】

実施例６７（１）

ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－３－（３－（（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアミド）エチル）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（0.22g）にジクロロメタン（2.2mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で、反応混合物にトリホスゲン（20mg）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（35μL）を順次加え、室温で１時間３０分撹拌した。室温で、反応混合物に塩化アンモニウム（13mg）及びトリエチルアミン（46μL）を加え、１時間撹拌した。反応混合物を、酢酸エチル（10mL）、水（10mL）及び1mol/L塩酸（2mL）の混合物中へ加えた。有機層を分取し、5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝100：0→クロロホルム：２－プロパノール＝90：10]で精製し、目的物（99mg）を淡褐色油状物として得た。

【０４００】

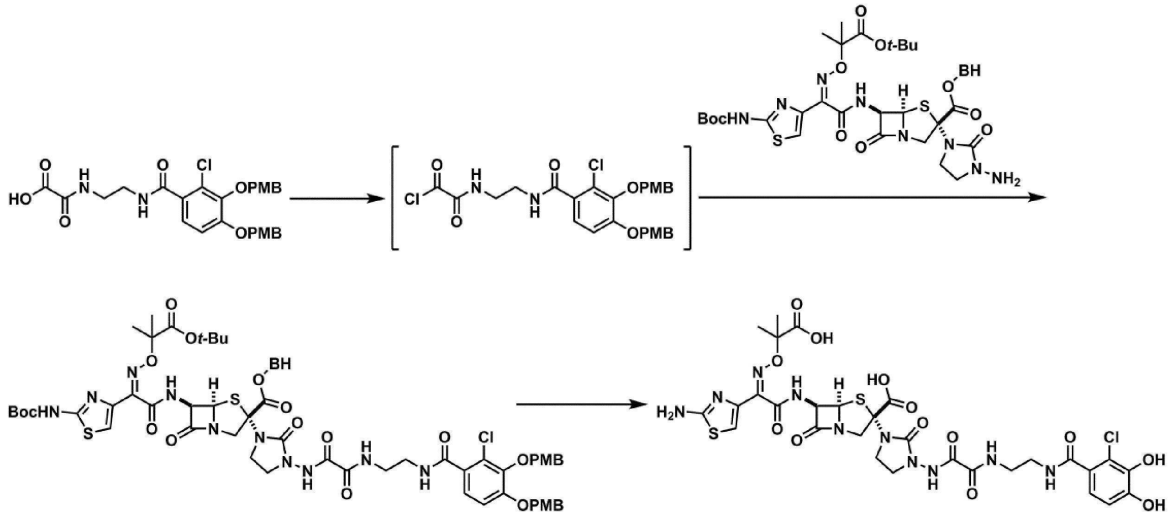
実施例６７（２）

実施例６７（１）で得られた化合物（100mg）にジクロロメタン（2mL）を加え、－２０℃以下で撹拌した。同一温度で、反応混合物にアニソール（480μL）及び塩化アルミニウム（147mg）を順次加えた。反応混合物を－２０℃以下で１時間撹拌した。氷冷で反応混合物を、アセトニトリル（10mL）、水（5mL）及びクエン酸三ナトリウム二水和物（486mg）の混合物中へ添加した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝5.1に調整し、水層を分取した。水層を減圧下濃縮し、残渣を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→85:15]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（１－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）ウレイド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（2.8mg）を白色固体として得た。

NMR：1.44-1.52(6H,m), 3.32(1H,d,J=12.4Hz), 3.39-3.99(8H,m), 4.41-4.51(1H,m), 5.50(1H,dd,J=6.0,3.6Hz), 5.68-5.73(1H,m), 6.88-6.94(1H,m), 6.97-7.06(2H,m)

MS：799.05$[M+H]^+$,796.90$[M-H]^-$

【０４０１】
実施例６８
【化７９】



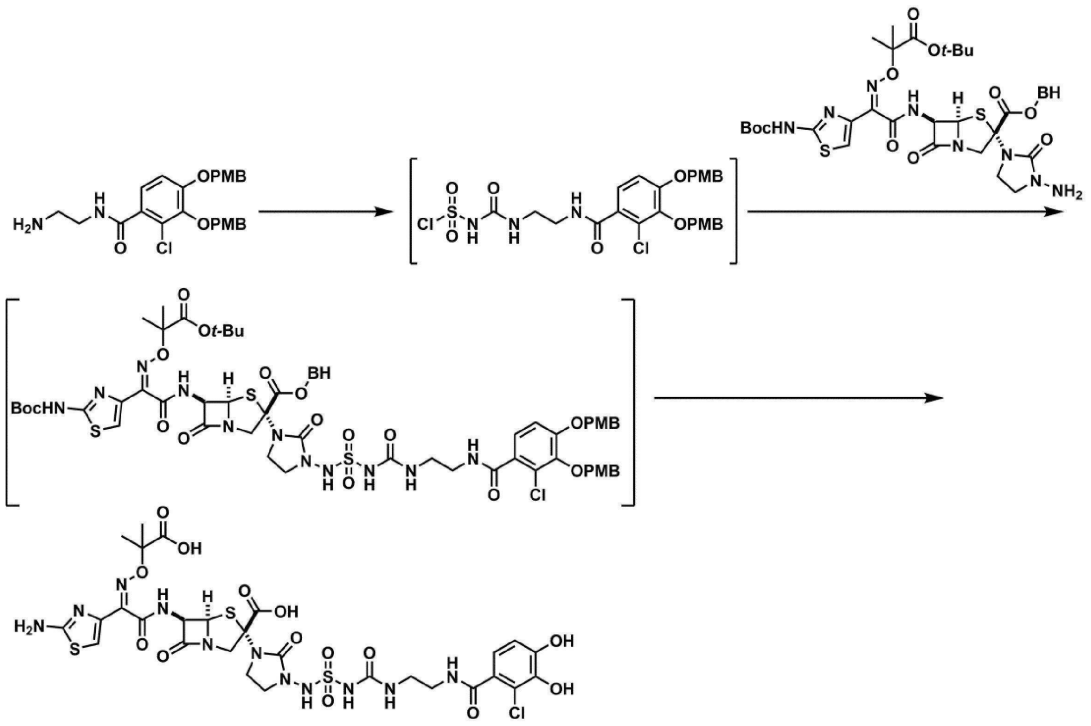
【０４０２】
実施例６８（１）
参考例１７で得られた化合物（70mg）にジクロロメタン（1.3mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で、反応混合物に二塩化オキサリル（13μL）及びＤＭＦ（7μL）を順次加え、1時間撹拌した。同一温度で、反応混合物に二塩化オキサリル（7μL）及びＤＭＦ（3μL）を順次加え、1時間撹拌し、対応する酸塩化物のジクロロメタン混合物を得た。
ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（111mg）にＴＨＦ（2.8mL）及び水（2.8mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で、反応混合物に炭酸水素ナトリウム（33mg）を加えた。次いで、同一温度で反応混合物に調製した酸塩化物のジクロロメタン混合物を滴下して加えた。反応混合物を同一温度で１５分撹拌した。反応混合物に、酢酸エチル（10mL）及び水（10mL）を加え、有機層を分取した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、目的物（179mg）を黄色固体として得た。
【０４０３】
実施例６８（２）
実施例６８（１）で得られた化合物（179mg）にジクロロメタン（3.6mL）を加え、－２０℃以下で撹拌した。同一温度で、反応混合物にアニソール（841μL）及び塩化アルミニウム（258mg）を順次加えた。反応混合物を－２０℃以下で３０分撹拌した。氷冷で反応混合物を、アセトニトリル（11mL）、水（11mL）及びクエン酸三ナトリウム二水和物（852mg）の混合物中へ添加した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝5.1に調整し、水層を分取した。水層を減圧下濃縮し、残渣を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→90:10]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）アミノ）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（29.1mg）を白色固体として得た。

NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 3.54-3.62(5H,m), 3.62-3.67(2H,m), 3.69-3.79(2H,m), 4.65(1H,d,J=12.4Hz), 5.69(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,d,J=3.2Hz), 6.90(1H,d,J=8.4Hz), 6.94(1H,d,J=8.0Hz), 7.03(1H,s)
MS：827.10[M+H]$^+$,825.30[M-H]$^-$

【０４０４】

実施例６９

【化８０】



【０４０５】

実施例６９

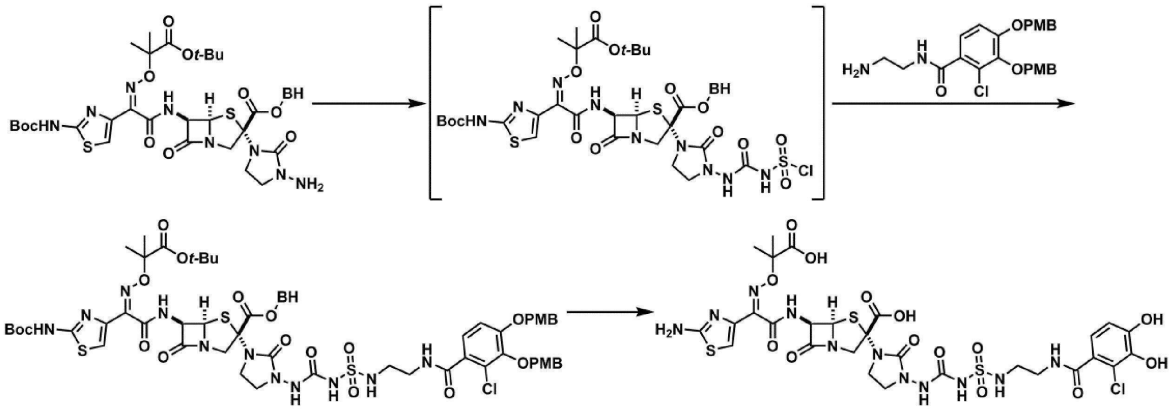
Ｎ－（２－アミノエチル）－２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアミド（90mg）にジクロロメタン（1.9mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で、反応混合物にイソシアン酸クロロスルホニル（17μL）を加え、同一温度で４０分撹拌した。同一温度で反応混合物に、ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（150mg）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（36μL）を順次加え、２時間撹拌した。同一温度で反応混合物にアニソール（1.1mL）及び塩化アルミニウム（347mg）を順次加え、３０分撹拌した。同一温度で、反応混合物をアセトニトリル（20mL）、水（15mL）及びクエン酸三ナトリウム二水和物（1.15g）の混合物中へ添加した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝5.3に調整し、水層を分取した。水層を減圧下濃縮し、残渣を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→85:15]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（Ｎ－（（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）カルバモイル）スルファモイル）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸を白色固体として得た。

MS：878.00[M+H]$^+$,875.90[M-H]$^-$

【０４０６】

実施例７０

【化８１】



【０４０７】

実施例７０

ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（150mg）にジクロロメタン（1.7mL）を加え、氷冷で撹拌した。同一温度で、反応混合物にイソシアン酸クロロスルホニル（15μL）を加え、同一温度で４０分撹拌した。同一温度で反応混合物に、Ｎ－（２－アミノエチル）－２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアミド（82mg）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（36μL）を順次加え、２時間撹拌した。同一温度で反応混合物にアニソール（1.1mL）及び塩化アルミニウム（347mg）を順次加え、３０分撹拌した。同一温度で、反応混合物をアセトニトリル（20mL）、水（15mL）及びクエン酸三ナトリウム二水和物（1.15g）の混合物中へ添加した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝5.3に調整し、水層を分取した。水層を減圧下濃縮し、残渣を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→85:15]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（３－（Ｎ－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）スルファモイル）ウレイド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸を白色固体として得た。

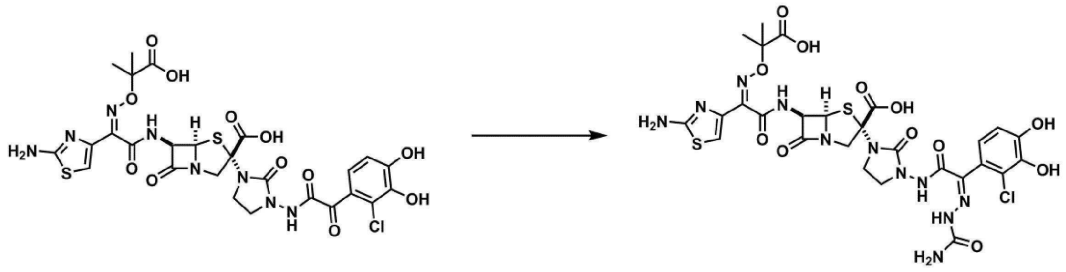
NMR：1.48(3H,s), 1.49(3H,s), 3.23(2H,t,J=6.2Hz), 3.32-3.44(1H,m), 3.49-3.60(6H,m), 4.51(1H,d,J=12.8Hz), 5.58(1H,d,J=3.6Hz), 5.71(1H,d,J=3.2Hz), 6.92(1H,d,J=8.0Hz), 7.02(1H,s), 7.07(1H,d,J=8.4Hz)

MS：878.05[M+H]$^+$,875.90[M-H]$^-$

【０４０８】

実施例７１

【化８２】



【０４０９】

（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（30mg）に水（1.0mL）及びセミカルバジド塩酸塩（4.5mg）を加え、撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝4.6に調整し、室温で６日間撹拌した。反応混合物を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→85:15]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（Ｚ）－２－（２－カルバモイルヒドラゾノ）－２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）アセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（3.3mg）を白色固体として得た。

NMR：1.44-1.53(6H,m), 3.52-3.80(5H,m), 4.65(1H,d,J=12.4Hz), 5.69(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,d,J=3.6Hz), 6.98(1H,d,J=8.4Hz), 7.02(1H,s), 7.07(1H,d,J=8.4Hz)

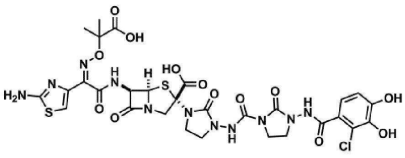
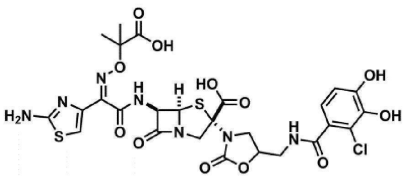
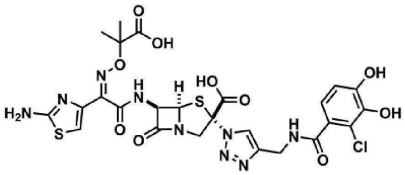
MS：798.05$[M+H]^+$,795.90$[M-H]^-$

【０４１０】

実施例１と同様にして表２７に示す化合物をそれぞれ得た。

【０４１１】

【表２７】

実施例番号	構造式	名前
７２		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（３－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－カルボキサミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
７３		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（５－（（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）メチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
７４		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（(Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（(((２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－((２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

【０４１２】

表中の化合物のNMR及びMSの測定値を示す。

実施例７２

NMR：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.57-3.75(6H,m), 3.77-3.89(2H,m), 3.93-4.02(1H,m), 4.65(1H,d,J=12.0Hz), 5.70(1H,d,J=3.6Hz), 5.73-5.77(1H,m), 6.95(1H,d,J=8.4Hz), 7.03(1H,s), 7.15(1H,d,J=8.4Hz)

MS：840.00$[M+H]^+$, 837.85$[M-H]^-$

実施例７３

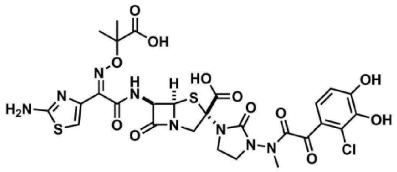
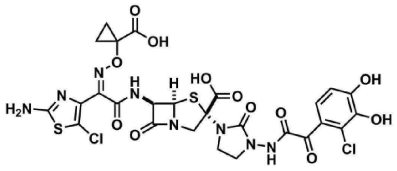
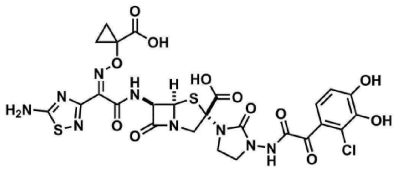
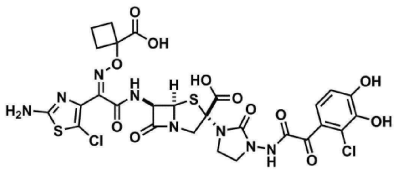
NMR：1.43(3H,s), 1.44(3H,s), 3.72-3.89(4H,m), 3.95-4.03(1H,m), 4.60(1H,d,J=12.8Hz), 4.91-5.00(1H,m), 5.64(1H,d,J=3.6Hz), 5.73(1H,d,J=3.6Hz), 6.90(1H,d,J=8.4Hz), 6.93(1H,s), 7.00(1H,d,J=8.8Hz)

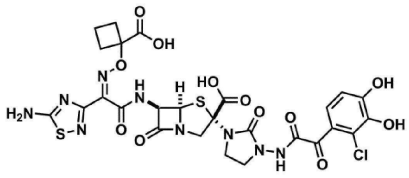
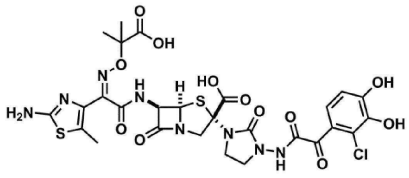
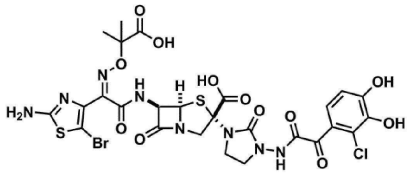
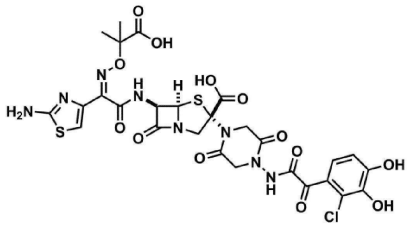
MS：728.00$[M+H]^+$, 726.00$[M-H]^-$

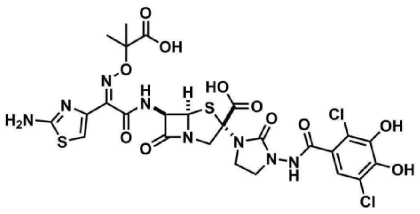
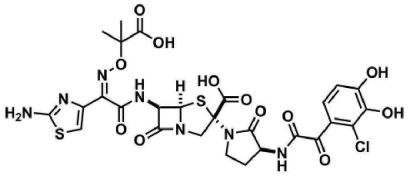
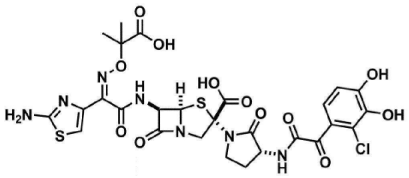
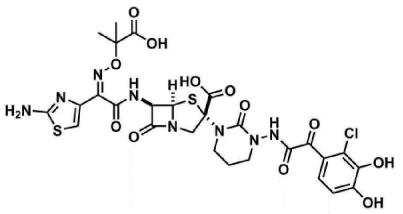
実施例７４

NMR：1.47(3H,s), 1.50(3H,s), 4.10(1H,dd,J=13.2,1.2Hz), 4.65-4.73(3H,m), 5.59(1H,d,J=3.6Hz), 5.81(1H,dd,J=3.8,1.0Hz), 6.91(1H,d,J=8.4Hz), 7.01(1H,s),

7.01(1H,d,J=8.4Hz), 7.87(1H,s)
MS：710.05[M+H]$^+$, 708.00[M-H]$^-$
【０４１３】
実施例１９と同様にして表２８に示す化合物をそれぞれ得た。
【０４１４】
【表２８】

実施例番号	構造式	名前
７５		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
７６		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロプロポキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
７７		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（５－アミノ－1，２，４－チアジアゾール－３－イル）－２－（（１－カルボキシシクロプロポキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
７８		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロブトキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

７９		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（５－アミノ－1，２，４－チアジアゾール－３－イル）－２－（（１－カルボキシシクロブトキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
８０		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－メチルチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
８１		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－ブロモチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
８２		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２，５－ジオキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

８３		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２，５－ジクロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
８４		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｓ）－３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソピロリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
８５		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｒ）－３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソピロリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
８６		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

【０４１５】

表中の化合物のＮＭＲ及びＭＳの測定値を示す。

実施例７５

ＮＭＲ：1.49(3H,s), 1.50(3H,s), 3.18(3H,s), 3.20-3.37(2H,m), 3.44-3.52(1H,m), 3.59-3.73(2H,m), 4.29(1H,d,J=12.8Hz), 4.99(1H,d,J=3.6Hz), 5.71(1H,d,J=3.2Hz), 6.94(1H,d,J=8.8Hz), 7.04(1H,s), 7.39(1H,d,J=8.4Hz)

ＭＳ：754.95$[M+H]^+$, 752.95$[M-H]^-$

実施例７６

ＮＭＲ：1.22-1.46(4H,m), 3.64(1H,d,J=12.8Hz), 3.67-3.82(4H,m), 4.66(1H,d,J=1

2.8Hz), 5.67(1H,d,J=3.6Hz), 5.79(1H,d,J=2.8Hz), 6.87(1H,d,J=8.8Hz), 7.44(1H,d,J=8.4Hz)
MS：772.90[M+H]+, 771.00[M-H]-
実施例７７
NMR：1.24-1.47(4H,m), 3.62(1H,dd,J=13.0,1.0Hz), 3.67-3.82(4H,m), 4.66(1H,d,J=12.8Hz), 5.68(1H,d,J=3.6Hz), 5.80(1H,d,J=2.8Hz), 6.90(1H,d,J=8.8Hz), 7.44(1H,d,J=8.4Hz)
MS：739.90[M+H]+, 737.90[M-H]-
実施例７８
NMR：1.81-1.93(1H,m), 2.05-2.10(1H,m), 2.26-2.40(2H,m), 2.40-2.50(1H,m), 2.51-2.61(1H,m), 3.41-3.47(1H,m), 3.65(1H,d,J=12.8Hz), 3.65-3.81(3H,m), 4.68(1H,d,J=12.4Hz), 5.71(1H,d,J=2.8Hz), 5.83(1H,d,J=3.6Hz), 6.93(1H,d,J=8.8Hz), 7.44(1H,d,J=8.4Hz)
MS：786.95[M+H]+, 785.15[M-H]-
実施例７９
NMR：1.85-1.95(1H,m), 1.98-2.12(1H,m), 2.28-2.43(2H,m), 2.44-2.64(2H,m), 3.41-3.46(1H,m), 3.63(1H,d,J=12.8Hz), 3.67-3.81(3H,m), 4.68(1H,d,J=12.8Hz), 5.72(1H,d,J=3.6Hz), 5.84(1H,d,J=2.8Hz), 6.95(1H,d,J=8.4Hz), 7.44(1H,d,J=8.4Hz)
MS：754.25[M+H]+, 752.00[M-H]-
実施例８０
NMR：1.49(3H,s), 1.50(3H,s), 2.36(3H,s), 3.58-3.62(1H,m), 3.62-3.65(1H,m), 3.68-3.80(3H,m), 4.67(1H,d,J=12.4Hz), 5.69(1H,d,J=3.6Hz), 5.79(1H,d,J=4.0Hz), 6.93(1H,d,J=8.4Hz), 7.44(1H,d,J=8.4Hz)
MS：755.00[M+H]+, 753.05[M-H]-
実施例８１
NMR：1.52(3H,s), 1.53(3H,s), 3.64(1H,d,J=12.4Hz), 3.69-3.79(4H,m), 4.67(1H,d,J=12.4Hz), 5.69(1H,d,J=4.0Hz), 5.80(1H,d,J=2.8Hz), 6.94(1H,d,J=8.4Hz), 7.44(1H,d,J=8.8Hz)
MS：818.90[M+H]+, 816.90[M-H]-
実施例８２
NMR：1.49(3H,s), 1.50(3H,s), 3.26(1H,d,J=11.8Hz), 4.32-4.62(4H,m), 5.13(1H,d,J=12.8Hz), 5.71(1H,d,J=3.6Hz), 5.74(1H,dd,J=3.6,0.8Hz), 6.81(1H,d,J=8.8Hz), 7.02(1H,s), 7.48(1H,d,J=8.8Hz)
MS：769.05[M+H]+, 767.00[M-H]-
実施例８３
NMR：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.64(1H,d,J=12.8Hz), 3.70-3.77(4H,m), 4.68(1H,d,J=12.8Hz), 5.71(1H,d,J=3.6Hz), 5.76(1H,d,J=2.8Hz), 6.97(1H,s), 7.05(1H,s)
MS：746.95[M+H]+, 745.05[M-H]-
実施例８４
NMR：1.49(3H,s), 1.50(3H,s), 2.14-2.28(1H,m), 2.56-2.68(1H,m), 3.40(1H,dd,J=12.8,1.2Hz), 3.74-3.84(1H,m), 3.84-3.93(1H,m), 4.69(1H,t,J=9.4Hz), 4.87(1H,d,J=12.8Hz), 5.69(1H,d,J=3.6Hz), 5.72(1H,dd,J=3.6,0.8Hz), 6.92(1H,d,J=8.4Hz), 7.03(1H,s), 7.38(1H,d,J=8.4Hz),
MS：740.05[M+H]+, 738.10[M-H]-
実施例８５
NMR：1.48(3H,s), 1.51(3H,s), 2.09-2.24(1H,m), 2.58-2.71(1H,m), 3.44(1H,d,J=12.8Hz), 3.67-3.78(1H,m), 3.80-3.90(1H,m), 4.78-4.82(2H,m),5.70(1H,d,J=3.6Hz), 5.74(1H,d,J=3.6Hz), 6.90(1H,d,J=8.4Hz), 7.04(1H,s), 7.39(1H,d,J=8.8Hz)
MS：740.05[M+H]+, 738.00[M-H]-

実施例８６

NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 2.15-2.34(2H,m), 3.25(1H,d,J=12.4Hz), 3.44-3.53(1H,m), 3.59-3.71(2H,m), 3.84-3.96(1H,m), 4.96(1H,d,J=12.8Hz), 5.65(1H,d,J=3.2Hz), 5.72(1H,d,J=2.8Hz), 6.62(1H,d,J=8.4Hz), 7.04(1H,s), 7.32(1H,d,J=8.4Hz)

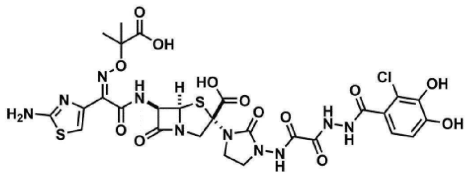
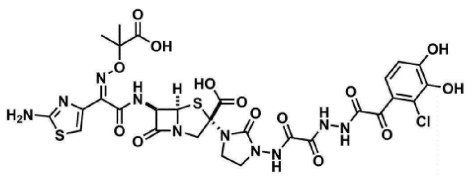
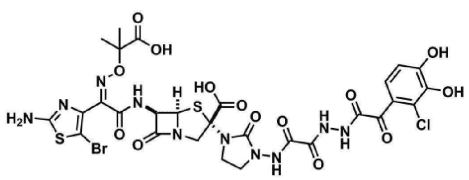
MS：755.05$[M+H]^+$, 752.95$[M-H]^-$

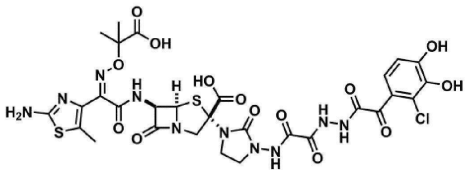
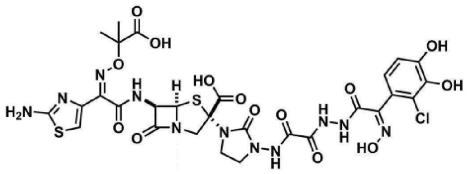
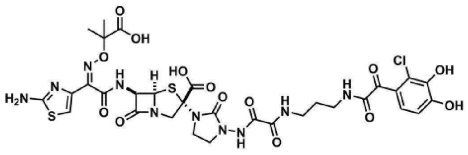
【０４１６】

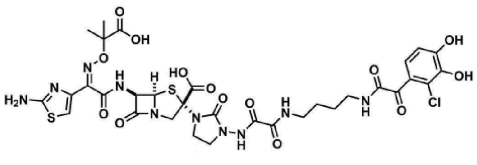
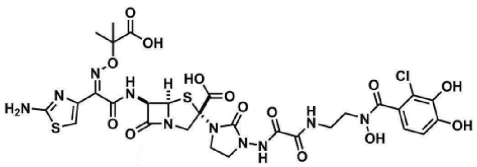
実施例２７と同様にして表２９に示す化合物をそれぞれ得た。

【０４１７】

【表２９】

実施例番号	構造式	名前
８７		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンゾイル）ヒドラジエニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
８８		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセチル）ヒドラジエニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
８９		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－ブロモチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセチル）ヒドラジエニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

９０		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－メチルチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセチル）ヒドラジエニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
９１		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－（（Ｚ）－２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－（ヒドロキシイミノ）アセチル）ヒドラジエニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
９２		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル)オキシ）イミノ)アセタミド）－３－（３－（２－（（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）プロピル）アミノ）－２－オキソアセタミド)－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

９３		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル)オキシ）イミノ)アセタミド）－３－（３－（２－（（４－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）ブチル）アミノ）－２－オキソアセタミド)－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
９４		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル)オキシ）イミノ)アセタミド）－３－（３－（２－（（２－（２－クロロ－Ｎ，３，４－トリヒドロキシベンズアミド）エチル）アミノ）－２－オキソアセタミド)－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

【０４１８】

表中の化合物のＮＭＲ及びＭＳの測定値を示す。

実施例８７

ＮＭＲ：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.61(1H,d,J=12.8Hz), 3.64-3.79(4H,m), 4.67(1H,d,J=12.4Hz), 5.70(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,d,J=2.8Hz), 6.95(1H,d,J=8.4Hz),7.04(1H,s), 7.15(1H,d,J=8.4Hz)

ＭＳ：799.05$[M+H]^+$, 797.00$[M-H]^-$

実施例８８

ＮＭＲ：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.61(1H,d,J=12.8Hz), 3.64-3.79(4H,m), 4.67(1H,d,J=12.4Hz), 5.70(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,d,J=2.8Hz), 6.92(1H,d,J=8.4Hz), 7.03(1H,s), 7.42(1H,d,J=8.4Hz)

ＭＳ：827.05$[M+H]^+$, 824.90$[M-H]^-$

実施例８９

ＮＭＲ：1.52(3H,s), 1.53(3H,s), 3.60-3.70(3H,m), 3.70-3.78(2H,m), 4.66(1H,d,J=13.6Hz), 5.68(1H,d,J=4.0Hz), 5.80(1H,d,J=3.6Hz), 6.95(1H,d,J=8.4Hz), 7.43(1H,d,J=8.8Hz)

ＭＳ：904.90$[M+H]^+$, 902.60$[M-H]^-$

実施例９０

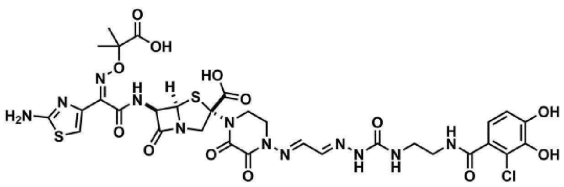
ＮＭＲ：1.50(3H,s), 1.52(3H,s), 2.34(3H,s), 3.48-3.80(5H,m), 4.65(1H,d,J=12.8Hz), 5.68(1H,d,J=3.6Hz), 5.78(1H,d,J=2.8Hz), 6.97(1H,d,J=8.8Hz), 7.44(1H,d,J=8.4Hz)

ＭＳ：841.00$[M+H]^+$, 838.90$[M-H]^-$

実施例９１

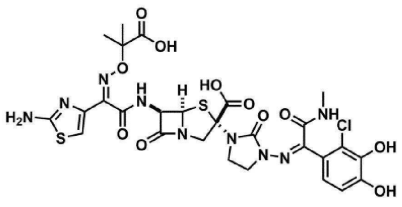
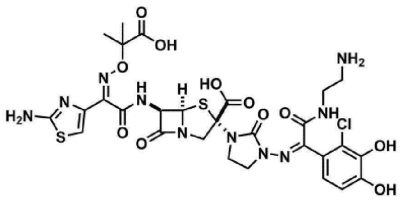
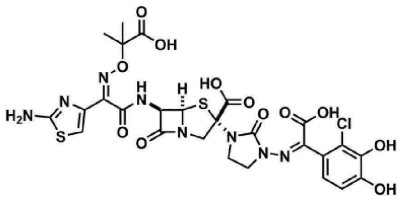
ＮＭＲ：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.59(1H,d,J=12.4Hz), 3.62-3.78(4H,m), 4.66(1

H,d,J=12.8Hz), 5.69(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,d,J=4.0Hz), 6.88(1H,d,J=8.4Hz), 6.98(1H,d,J=8.4Hz), 7.03(1H,s)
MS：842.05[M+H]$^+$, 839.90[M-H]$^-$
実施例９２
NMR：1.49(3H,s), 1.50(3H,s), 1.92(2H,t,J=6.4Hz), 3.38-3.46(4H,m), 3.54-3.65(3H, m), 3.68-3.76(2H,m), 4.64(1H,d,J=12.4Hz), 5.68(1H,d,J=4.0Hz), 5.74(1H,d,J=2.8Hz), 6.96(1H,d,J=8.4Hz), 7.03(1H,s), 7.33(1H,d,J=8.8Hz)
MS：869.10[M+H]$^+$, 867.00[M-H]$^-$
実施例９３
NMR：1.49(3H,s), 1.50(3H,s), 1.62-1.70(4H,m), 3.31-3.42(4H,m), 3.53-3.66(3H,m), 3.66-3.76(2H,m), 4.65(1H,d,J=12.8Hz), 5.68(1H,d,J=4.0Hz), 5.74(1H,d,J=3.2Hz), 6.96(1H,d,J=8.4Hz), 7.04(1H,s), 7.31(1H,d,J=8.4Hz)
MS：883.05[M+H]$^+$, 880.95[M-H]$^-$
実施例９４
NMR：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.48-3.56(2H,m), 3.60(1H,d,J=13.2Hz), 3.63-3.83(6H,m), 4.67(1H,d,J=12.8Hz), 5.71(1H,d,J=4.0Hz), 5.75(1H,d,J=2.8Hz), 6.77(1H,d,J=8.4Hz), 6.93(1H,d,J=8.4Hz), 7.04(1H,s)
MS：843.10[M+H]$^+$, 840.90[M-H]$^-$
【０４１９】
実施例４９と同様にして表３０に示す化合物を得た。
【表３０】

実施例番号	構造式	名前
９５		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ)アセタミド)－３－(４－(((１Ｅ，２Ｅ）－２－（２－（（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）カルバモイル）ヒドラジエニリデン）エチリデン）アミノ）－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

【０４２０】
表中の化合物のNMR及びMSの測定値を示す。
実施例９５
NMR：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.26(1H,d,J=12.8Hz), 3.49-3.60(4H,m), 4.05-4.35(4H,m), 5.08(1H,d,J=13.2Hz), 5.71(1H,d,J=4.0Hz), 5.75(1H,d,J=2.8Hz), 6.90(1H,d,J=8.4Hz), 6.97(1H,d,J=8.4Hz), 7.03(1H,s), 7.70(1H,d,J=8.0Hz), 7.95(1H,d,J=8.0Hz)
MS：881.15[M+H]$^+$, 878.90[M-H]$^-$
【０４２１】
実施例５９と同様にして表３１に示す化合物を得た。

【表３１】

実施例番号	構造式	名前
９６		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（（Ｚ）－１－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－（メチルアミノ）－２－オキソエチリデン）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
９７		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－（（（Ｚ）－２－（（２－アミノエチル）アミノ）－１－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソエチリデン）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
９８		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（（Ｚ）－カルボキシ（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）メチレン）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

【０４２２】

表中の化合物のＮＭＲ及びＭＳの測定値を示す。

実施例９６

ＮＭＲ：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 2.86(3H,s), 3.11-3.35(2H,m), 3.49(1H,d,J=12.4Hz), 3.53-3.65(2H,m), 5.67(1H,d,J=3.6Hz), 5.74(1H,d,J=3.2Hz), 6.81(1H,d,J=8.0Hz), 6.94(1H,d,J=8.0Hz), 7.02(1H,s)

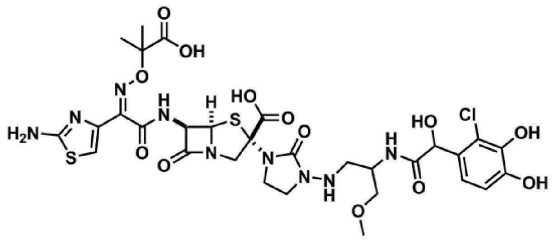
ＭＳ：754.05$[M+H]^+$, 752.05$[M-H]^-$

実施例９７

ＮＭＲ：1.57(3H,s), 1.61(3H,s), 3.18-3.25(4H,m), 3.55-3.69(5H,m), 4.93-5.09(1H,m), 5.42-5.49(1H,m), 5.69-5.73(1H,m), 6.81(1H,d,J=8.4Hz), 6.93(1H,d,J=8.4Hz), 7.20-7.24(1H,m)

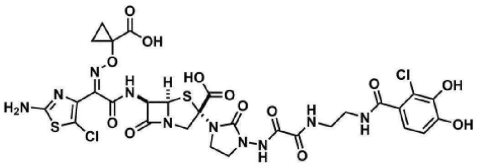
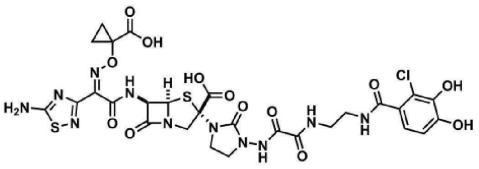
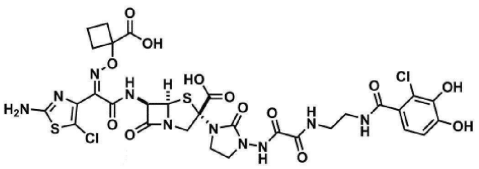
ＭＳ：783.10$[M+H]^+$, 781.05$[M-H]^-$

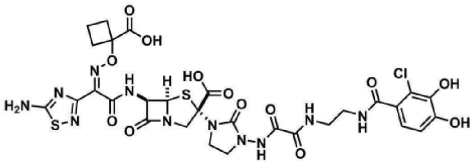
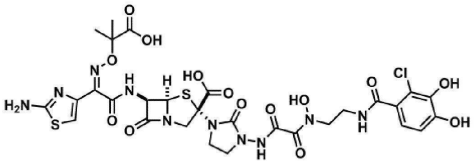
実施例９８
NMR：1.48(3H,s), 1.49(3H,s), 3.12-3.24(2H,m), 3.51-3.60(3H,m), 4.67(1H,d,J=12.8Hz), 5.64(1H,d,J=4.0Hz), 5.73(1H,d,J=3.2Hz), 6.79(1H,d,J=8.4Hz), 6.93(1H,d,J=8.0Hz), 7.02(1H,s)
MS：741.05[M+H]$^+$, 739.10[M-H]$^-$
【０４２３】
実施例９９
【化８３】



【０４２４】
実施例６５と同様にして（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－ヒドロキシアセトアミド）－３－メトキシプロピル）アミノ）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸を得た。
NMR：1.42-1.56(6H,m), 3.03-3.13(1H,m), 3.16-3.99(11H,m), 4.12-4.34(1H,m), 4.45-4.56(1H,m), 5.10-5.39(1H,m), 5.45-5.63(1H,m), 5.64-5.78(1H,m), 6.82-6.97(2H,m), 6.98-7.06(1H,m)
MS：830.10[M+H]$^+$, 827.90[M-H]$^-$
【０４２５】
実施例６８と同様にして表３２に示す化合物をそれぞれ得た。
【０４２６】

【表３２】

実施例番号	構造式	名前
１００		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロプロポキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）アミノ）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１０１		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（５－アミノ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）－２－（（１－カルボキシシクロプロポキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）アミノ）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１０２		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロブトキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）アミノ）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

１０３		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（５－アミノ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）－２－（（１－カルボキシシクロブトキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）アミノ）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１０４		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）（ヒドロキシ）アミノ）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

【０４２７】

表中の化合物のＮＭＲ及びＭＳの測定値を示す。

実施例１００

ＮＭＲ：1.23-1.44(4H,m), 3.53-3.67(8H,m), 3.72(1H,d,J=6.8Hz), 4.63(1H,d,J=12.8Hz), 5.65(1H,d,J=4.0Hz), 5.78(1H,d,J=3.2Hz), 6.89(1H,d,J=8.0Hz), 6.94(1H,d,J=8.4Hz)

ＭＳ：858.95[M+H]$^+$, 856.95[M-H]$^-$

実施例１０１

ＮＭＲ：1.27-1.46(4H,m), 3.50-3.69(7H,m), 3.69-3.77(2H,m), 4.63(1H,d,J=12.8Hz), 5.66(1H,d,J=3.6Hz), 5.79(1H,d,J=3.6Hz), 6.90(1H,d,J=8.4Hz), 6.94(1H,d,J=8.4Hz)

ＭＳ：826.15[M+H]$^+$, 824.10[M-H]$^-$

実施例１０２

ＮＭＲ：1.82-1.95(1H,m), 1.96-2.09(1H,m), 2.27-2.40(2H,m), 2.40-2.50(1H,m), 2.51-2.60(1H,m), 3.54-3.67(7H,m), 3.70-3.75(2H,m), 4.65(1H,d,J=12.8Hz), 5.69(1H,d,J=3.6Hz), 5.82(1H,d,J=3.6Hz), 6.90(1H,d,J=8.4Hz), 6.94(1H,d,J=8.4Hz)

ＭＳ：873.00[M+H]$^+$, 871.00[M-H]$^-$

実施例１０３

ＮＭＲ：1.84-1.97(1H,m), 1.98-2.11(1H,m), 2.28-2.44(2H,m), 2.44-2.53(1H,m), 2.53-2.63(1H,m), 3.54-3.68(7H,m), 3.70-3.77(2H,m), 4.66(1H,d,J=12.4Hz), 5.70(1H,d,J=3.6Hz), 5.83(1H,dd,J=3.6,1.2Hz), 6.89(1H,d,J=8.4Hz), 6.94(1H,d,J=8.4Hz)

ＭＳ：840.25[M+H]$^+$, 838.25[M-H]$^-$

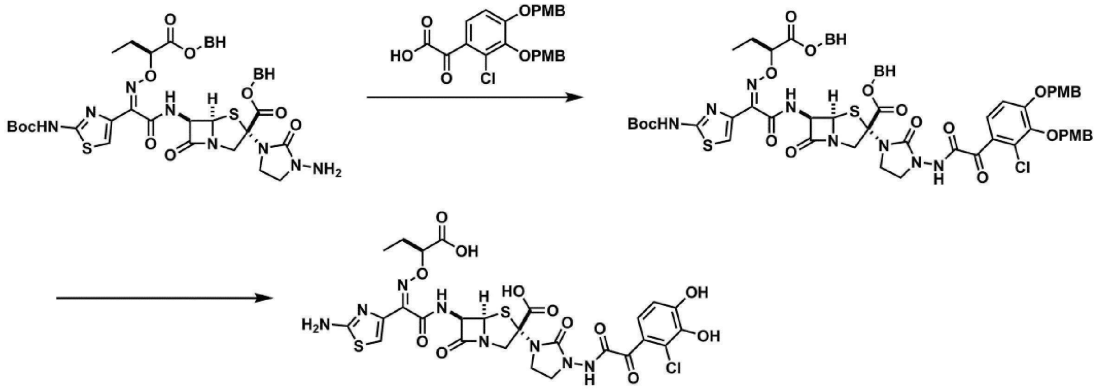
実施例１０４

NMR：1.45(3H,s), 1.46(3H,s), 3.42-3.73(9H,m), 4.55(1H,d,J=12.4Hz), 5.65(1H,d,J=3.6Hz), 5.70(1H,dd,J=10.2,3.0Hz), 6.88(1H,s), 6.93(1H,d,J=8.8Hz), 6.99(1H,d,J=6.4Hz)
MS：843.05[M+H]$^+$, 841.05[M-H]$^-$

【０４２８】

実施例１０５

【化８４】



【０４２９】

実施例１０５（１）

ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（（Ｓ）－１－（ベンズヒドリルオキシ）－１－オキソブタン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（300mg）に２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソ酢酸（155mg）、ＨＡＴＵ（129mg）、ＤＭＡＣ（3mL）及びＮＭＭ（75μL）を順次加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（10mL）及び水（10mL）を加え、有機層を分取した。有機層を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脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝30：70→70：30]で精製し、目的物（374mg）を淡黄色固体として得た。

【０４３０】

実施例１０５（２）

実施例１０５（１）で得られた化合物（374mg）にジクロロメタン（5.6mL）を加え、－２０℃で撹拌した。同一温度で反応混合物にアニソール（1.7mL）及び塩化アルミニウム（529mg）を順次加えた。反応混合物を－２０℃以下で３０分撹拌した。氷冷で反応混合物を、アセトニトリル（15mL）、水（15mL）及びクエン酸三ナトリウム二水和物（1.75g）の混合物中へ添加した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝5.3に調整し、水層を分取した。水層を減圧下濃縮し、残渣を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→90:10]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（Ｓ）－１－カルボキシプロポキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（90mg）を黄色固体として得た。
NMR：0.97(3H,t,J=7.4Hz), 1.77-1.94(2H,m), 3.63(1H,d, J=12.8Hz), 3.67-3.87(4H,m), 4.49-4.56(1H,m), 4.68(1H,d,J=12.8Hz), 5.71(1H,d,J=4.0Hz), 5.79(1H,d,J=3.6Hz), 6.83(1H,d,J=8.4Hz), 7.05-7.08(1H,m), 7.44(1H,d,J=8.8Hz)

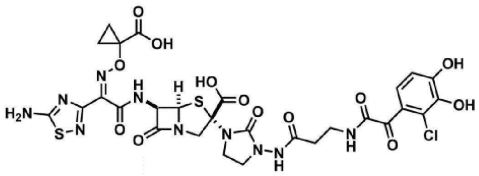
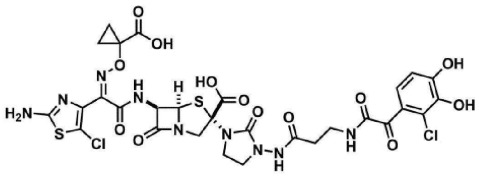
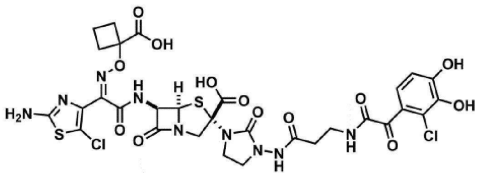
MS：741.05[M+H]$^+$, 738.95[M-H]$^-$

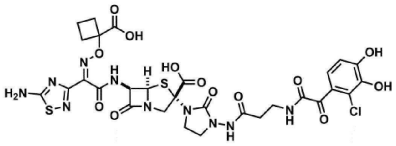
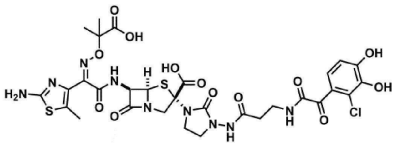
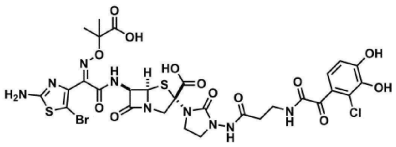
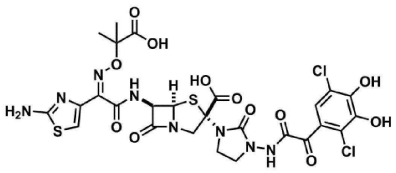
【０４３１】

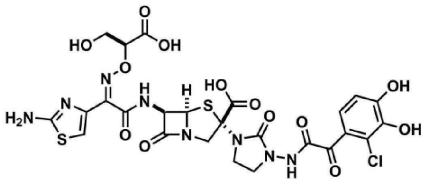
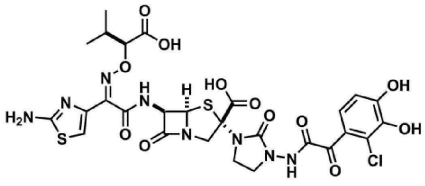
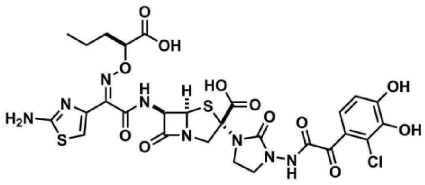
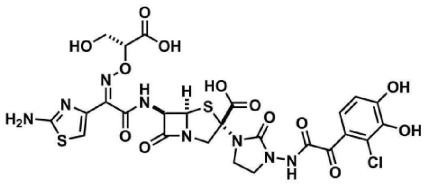
実施例１０５と同様にして表３３に示す化合物をそれぞれ得た。

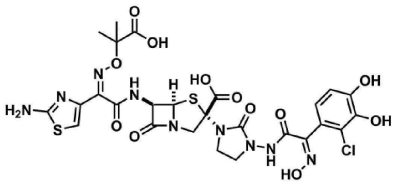
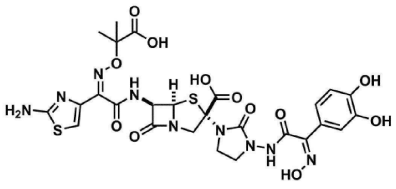
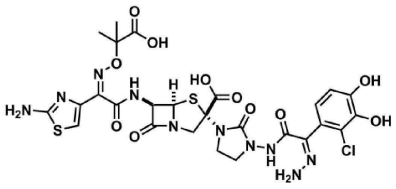
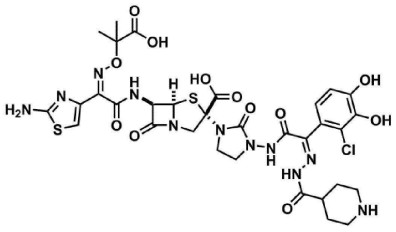
【０４３２】

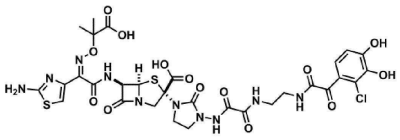
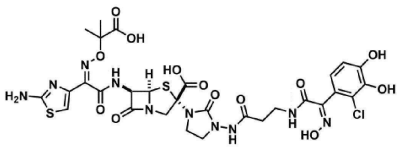
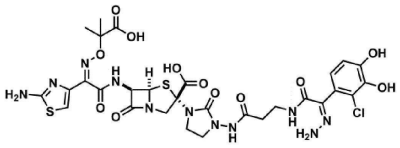
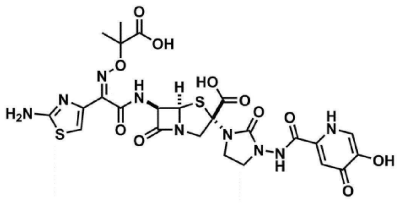
【表３３】

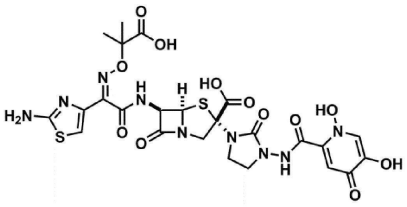
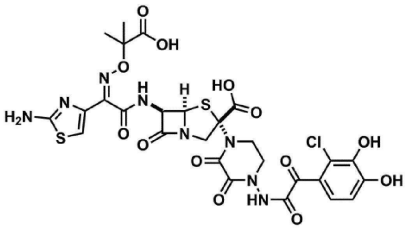
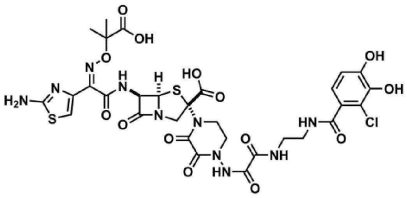
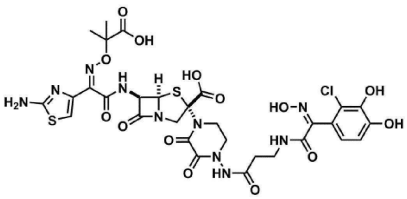
実施例番号	構造式	名前
１０６		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（５－アミノ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）－２－（（１－カルボキシシクロプロポキシ)イミノ)アセタミド)－３－(３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド)プロパンアミド)－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１０７		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロプロポキシ)イミノ)アセタミド）－３－(３－(３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）プロパンアミド)－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１０８		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（１－カルボキシシクロブトキシ)イミノ)アセタミド）－３－（３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）プロパンアミド)－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

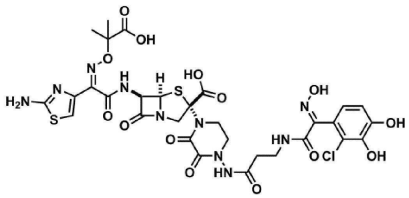
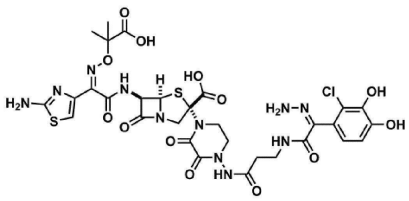
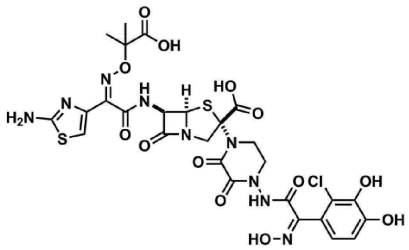
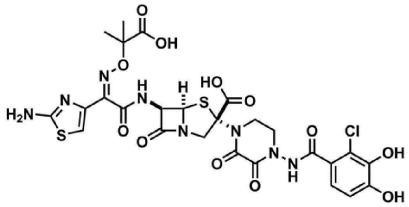
１０９		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（５－アミノ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）－２－（（１－カルボキシシクロブトキシ)イミノ)アセタミド）－３－（３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド)プロパンアミド)－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１１０		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－メチルチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル)オキシ）イミノ)アセタミド）－３－（３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）プロパンアミド)－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１１１		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－ブロモチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル)オキシ）イミノ)アセタミド）－３－（３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）プロパンアミド)－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１１２		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２，５－ジクロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

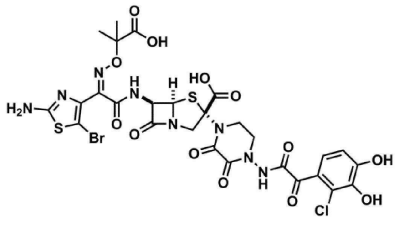
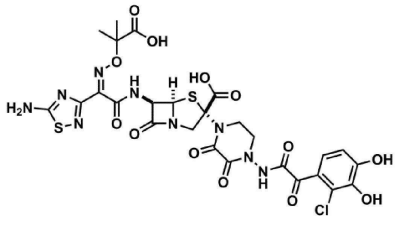
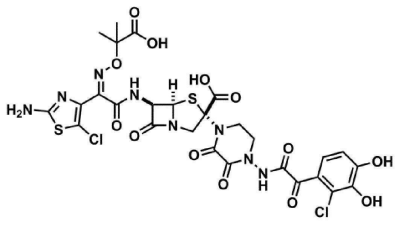
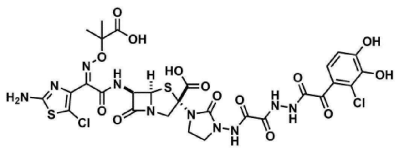
１１３		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－ヒドロキシエトキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１１４		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－メチルプロポキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１１５		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（Ｓ）－１－カルボキシブトキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１１６		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－ヒドロキシエトキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

１１７		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（Ｚ）－２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－（ヒドロキシイミノ）アセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１１８		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（Ｚ）－２－（３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－（ヒドロキシイミノ）アセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１１９		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（Ｚ）－２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－ヒドラジエニリデンアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１２０		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－((Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－(((２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－((Ｚ）－２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－（２－ピペリジン－４－カルボニル）ヒドラジエニリデン）アセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

１２１		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（(Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－(((２－カルボキシプロパン－２－イル)オキシ）イミノ)アセタミド）－３－（３－（２－（(２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）エチル）アミノ）－２－オキソアセタミド)－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１２２		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（(Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－(((２－カルボキシプロパン－２－イル)オキシ）イミノ)アセタミド）－３－（３－（３－（(Ｚ）－２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－（ヒドロキシイミノ）アセタミド) プロパンアミド)－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１２３		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（(Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－(((２－カルボキシプロパン－２－イル)オキシ）イミノ)アセタミド）－３－（３－（３－（(Ｚ）－２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－ヒドラジエニリデンアセタミド) プロパンアミド)－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１２４		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（(Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－(((２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（５－ヒドロキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－２－カルボキサミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

１２５		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（(Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－(((２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（１，５－ジヒドロキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－２－カルボキサミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１２６		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（(Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－(((２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１２７		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（(Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－(((２－カルボキシプロパン－２－イル)オキシ）イミノ)アセタミド）－３－（４－（２－（(２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）エチル）アミノ）－２－オキソアセタミド)－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１２８		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（(Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－(((２－カルボキシプロパン－２－イル)オキシ）イミノ)アセタミド）－３－（４－（３－（(Ｚ）－２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－（ヒドロキシイミノ）アセタミド）プロパンアミド)－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

１２９		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル)オキシ）イミノ)アセタミド）－３－（４－（３－（（Ｅ）－２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－（ヒドロキシイミノ）アセタミド）プロパンアミド)－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１３０		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル)オキシ）イミノ)アセタミド）－３－（４－（３－（（Ｚ）－２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－ヒドラジエニリデンアセタミド）プロパンアミド)－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１３１		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（（Ｚ）－２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－（ヒドロキシイミノ）アセタミド）－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１３２		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

１３３		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５ブロモチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１３４		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（５－アミノ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１３５		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２，３－ジオキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１３６		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノ－５－クロロチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセチル）ヒドラジエニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

【０４３３】

表中の化合物のNMR及びMSの測定値を示す。

実施例１０６

NMR：1.23-1.46(4H,m), 2.65(2H,t,J=6.2Hz), 3.52-3.62(3H,m), 3.62-3.74(4H,m), 4.59(1H,d,J=12.4Hz), 5.39(1H,d,J=3.6Hz), 5.77(1H,d,J=4.0Hz), 6.95(1H,d,J=8.4Hz), 7.34(1H,d,J=8.8Hz)

MS：810.95$[M+H]^+$, 809.10$[M-H]^-$

実施例１０７

NMR：1.22-1.45(4H,m), 2.66(2H,t,J=6.4Hz), 3.53-3.72(7H,m), 4.58(1H,d,J=12

.8Hz), 5.60(1H,d,J=4.0Hz), 5.75(1H,d,J=4.0Hz), 6.95(1H,d,J=8.8Hz), 7.34(1H,d,J=8.8Hz)
MS：843.95[M+H]+, 842.05[M-H]-
実施例１０８
NMR：1.81-1.95(1H,m), 1.95-2.08(1H,m), 2.27-2.39(2H,m), 2.39-2.49(1H,m), 2.50-2.60(1H,m), 2.66(2H,t,J=6.4Hz), 3.54-3.72(7H,m), 4.61(1H,d,J=12.8Hz), 5.64(1H,d,J=4.0Hz), 5.79(1H,d,J=3.6Hz), 6.95(1H,d,J=8.8Hz), 7.34(1H,d,J=8.4Hz)
MS：858.00[M+H]+, 855.95[M-H]-
実施例１０９
NMR：1.83-1.96(1H,m), 1.96-2.10(1H,m), 2.27-2.41(2H,m), 2.43-2.53(1H,m), 2.53-2.62(1H,m), 2.65(2H,t,J=6.2Hz), 3.53-3.73(7H,m), 4.61(1H,d,J=12.4Hz), 5.66(1H,d,J=3.6Hz), 5.81(1H,d,J=3.6Hz), 6.95(1H,d,J=8.4Hz), 7.34(1H,d,J=8.4Hz)
MS：825.20[M+H]+, 822.95[M-H]-
実施例１１０
NMR：1.49(3H,s), 1.50(3H,s), 2.34(3H,s), 2.66(2H,t,J=6.2Hz), 3.52-3.62(3H,m), 3.64-3.71(4H,m), 4.59(1H,d,J=12.4Hz), 5.63(1H,d,J=4.0Hz), 5.75(1H,d,J=3.2Hz), 6.96(1H,d,J=8.4Hz), 7.34(1H,d,J=8.4Hz)
MS：826.00[M+H]+, 824.00[M-H]-
実施例１１１
NMR：1.50(3H,s), 1.52(3H,s), 2.66(2H,t,J=6.2Hz), 3.54-3.63(3H,m), 3.63-3.71(4H,m), 4.59(1H,d,J=12.4Hz), 5.62(1H,d,J=4.0Hz), 5.76(1H,d,J=2.8Hz), 6.96(1H,d,J=8.4Hz), 7.34(1H,d,J=8.8Hz)
MS：889.90[M+H]+, 887.75[M-H]-
実施例１１２
NMR：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.54-3.68(2H,m), 3.68-3.80(3H,m), 4.68(1H,d,J=13.2Hz), 5.71(1H,d,J=4.0Hz), 5.75(1H,d,J=3.6Hz), 7.05(1H,s), 7.40(1H,s)
MS：774.95[M+H]+, 773.00[M-H]-
実施例１１３
NMR：3.61(1H,d,J=12.8Hz), 3.68-3.80(4H,m), 3.93-4.02(2H,m), 4.64-4.73(2H,m), 5.71(1H,d,J=4.0Hz), 5.80(1H,d,J=2.8Hz), 6.96(1H,d,J=8.8Hz), 7.10(1H,s), 7.44(1H,d,J=8.4Hz)
MS：743.00[M+H]+, 741.00[M-H]-
実施例１１４
NMR：0.98(3H,d,J=6.8Hz), 1.01(3H,d,J=7.2Hz), 2.15-2.22(1H,m), 3.64(1H,d,J=12.8Hz), 3.68-3.87(4H,m), 4.30-4.36(1H,m), 4.67(1H,dd,J=12.6,4.6Hz), 5.71(1H,d,J=3.6Hz), 5.77-5.82(1H,m), 6.84(1H,d,J=8.4Hz), 7.06(1H,s), 7.44(1H,d,J=8.8Hz)
MS：755.05[M+H]+, 752.95[M-H]-
実施例１１５
NMR：0.94(3H,t,J=7.4Hz), 1.35-1.49(2H,m), 1.75-1.86(2H,m), 3.66(1H,d,J=12.4Hz), 3.70-3.87(4H,m), 4.55-4.61(1H,m), 4.66(1H,d,J=12.8Hz), 5.70(1H,d,J=3.6Hz), 5.80(1H,d,J=3.6Hz), 6.81[6.88](1H,d,J=8.8Hz), 7.06 [7.06](1H,s),7.44 [7.45](1H,d,J=8.6Hz)
MS：755.05[M+H]+, 752.95 [M-H]-
実施例１１６
NMR：3.61(1H,d,J=12.8Hz), 3.68-3.80(4H,m), 3.91-4.02(2H,m), 4.64-4.73(2H,m), 5.71(1H,d,J=4.0Hz), 5.80(1H,d,J=3.6Hz), 6.92(1H,d,J=8.4Hz), 7.08(1H,s), 7.44(1H,d,J=8.4Hz)

MS：743.00[M+H]+, 740.90[M-H]-
実施例１１７
NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 3.60(1H,d,J=12.8Hz), 3.61-3.78(4H,m), 4.65[4.66](1H,d,J=12.6Hz), 5.69[5.69](1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,d,J=3.6Hz), 6.87(1H,d,J=8.0Hz), 6.98(1H,d,J=8.4Hz), 7.03[7.03](1H,s)
MS：756.05[M+H]+, 753.95[M-H]-
実施例１１８
NMR：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.61(1H,d,J=12.8Hz), 3.63-3.81(4H,m), 4.66(1H,d,J=12.8Hz), 5.70(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,d,J=4.0Hz), 6.94-7.07(3H,m), 7.12[7.12](1H, s)
MS：722.10[M+H]+, 720.00[M-H]-
実施例１１９
NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 3.54-3.77(5H,m), 4.64(1H,d,J=12.8Hz), 5.68(1H,d,J=3.6Hz), 5.74(1H,dd,J=3.6,0.8Hz), 6.79(1H,d,J=8.0Hz), 7.01(1H,d,J=8.4Hz), 7.02(1H,s)
MS：755.10[M+H]+, 752.95[M-H]-
実施例１２０
NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 1.70-2.18(4H,m), 2.90-3.18(1H,m), 3.18-3.41(2H,m), 3.41-3.62(2H,m), 3.62-3.81(4H,m), 3.81-3.92(1H,m), 4.64(1H,d,J=12.8Hz), 5.67-5.78(2H,m), 6.76-6.90(1H,m), 6.92-7.09(2H,m)
MS：866.15[M+H]+, 864.10[M-H]-
実施例１２１
NMR：1.49(3H,s), 1.50(3H,s), 3.51-3.68(8H,m), 3.70-3.77(1H,m), 4.63(1H,d,J=12.8Hz), 5.69(1H,d,J=3.6Hz), 5.74(1H,d,J=3.2Hz), 6.95(1H,d,J=8.8Hz), 7.05(1H,s), 7.28(1H,d,J=8.4Hz)
MS：855.00[M+H]+, 853.25[M-H]-
実施例１２２
NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 2.58(2H,t,J=6.2Hz), 3.62-3.73(7H,m), 4.63(1H,d,J=12.8Hz), 5.68(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,dd,J=3.6,1.2Hz), 6.81(1H,d,J=8.4Hz), 6.97(1H,d,J=8.4Hz), 7.03(1H,s)
MS：827.10[M+H]+, 824.95[M-H]-
実施例１２３
NMR：1.49(3H,s), 1.50(3H,s), 2.56(2H,t,J=6.4Hz), 3.50-3.73(7H,m), 4.63(1H,d,J=12.8Hz), 5.68(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,dd,J=3.8,1.0Hz), 6.74(1H,d,J=8.4Hz), 7.00(1H,d,J=8.4Hz), 7.03(1H,s)
MS：826.10[M+H]+, 824.00[M-H]-
実施例１２４
NMR：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.62(1H,dd,J=12.8,1.2Hz), 3.66-3.82(4H,m), 4.67(1H,d,J=12.4Hz), 5.71(1H,d,J=4.0Hz), 5.76(1H,dd,J=3.6,0.8Hz), 7.03(1H,s), 7.16(1H,s), 7.82(1H,s)
MS：680.10[M+H]+, 678.00[M-H]-
実施例１２５
NMR：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.65(1H,dd,J=12.8,1.2Hz), 3.68-3.79(4H,m), 4.66(1H,d,J=12.8Hz), 5.71(1H,d,J=3.6Hz), 5.76(1H,dd,J=3.6,1.2Hz), 7.03(1H,s), 7.42(1H,s), 7.59(1H,s)
MS：696.10[M+H]+, 694.00[M-H]-
実施例１２６
NMR：1.49(3H,s), 1.50(3H,s), 3.28(1H,d,J=13.2Hz), 4.01-4.13(2H,m), 4.18-4.36(2H,m), 5.09(1H,d,J=13.2Hz), 5.71(1H,d,J=3.6Hz), 5.74(1H,d,J=3.6Hz), 6.81(1H,d,J=8.8Hz), 7.03(1H,s), 7.47(1H,d,J=8.4Hz)

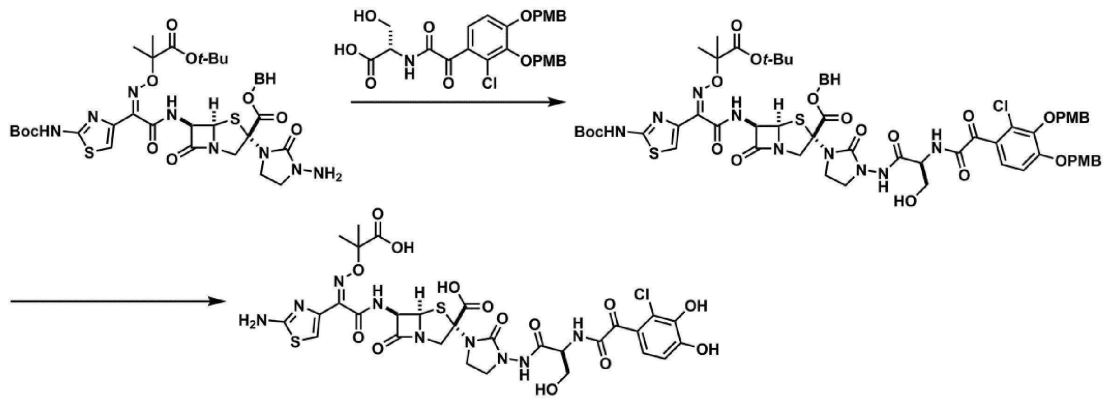
MS：769.05[M+H]$^+$, 766.90[M-H]$^-$
実施例１２７
NMR：1.49(3H,s), 1.50(3H,s), 3.18[3.26](1H,dd,J=12.8,1.2Hz), 3.53-3.67(4H,m), 3.76-4.33(4H,m), 5.05[5.08](1H,d,J=13.0Hz), 5.67[5.69](1H,d,J=3.6Hz), 5.74(1H,dd,J=3.6,1.2Hz), 6.77-6.87(2H,m), 7.02[7.03](1H,s)
MS：855.20[M+H]$^+$, 852.95[M-H]$^-$
実施例１２８
NMR：1.49(3H,s), 1.50(3H,s), 2.64(2H,t,J=6.2Hz), 3.25(1H,dd,J=13.0,1.0Hz), 3.66(2H,t,J=6.4Hz), 3.82-3.95(2H,m), 4.09-4.27(2H,m), 5.07(1H,d,J=12.8Hz), 5.69(1H,d,J=3.6Hz), 5.74(1H,dd,J=3.2,0.8Hz), 6.80(1H,d,J=8.0Hz), 6.97(1H,d,J=8.0Hz), 7.02(1H,s)
MS：855.10[M+H]$^+$, 852.90[M-H]$^-$
実施例１２９
NMR：1.49(3H,s), 1.50(3H,s), 2.61-2.73(2H,m), 3.25(1H,d,J=12.8Hz), 3.62-3.92(4H,m), 4.07-4.27(2H,m), 5.07(1H,d,J=12.8Hz), 5.70(1H,d,J=3.2Hz), 5.74(1H,d,J=3.2Hz), 6.93(1H,d,J=8.4Hz), 6.97(1H,d,J=8.0Hz), 7.02(1H,s)
MS：855.10[M+H]$^+$, 852.90[M-H]$^-$
実施例１３０
NMR：1.49(3H,s), 1.50(3H,s), 2.62(2H,t,J=6.4Hz), 3.25(1H,dd,J=12.8,1.2Hz), 3.58-3.94(2H,m), 3.83-3.94(2H,m), 4.10-4.28(2H,m), 5.07(1H,d,J=13.2Hz), 5.70(1H,d,J=3.6Hz), 5.73(1H,dd,J=3.6,1.2Hz), 6.74(1H,d,J=8.4Hz), 7.01(1H,d,J=8.4Hz), 7.02(1H,s)
MS：854.20[M+H]$^+$, 852.00[M-H]$^-$
実施例１３１
NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 3.26(1H,dd,J=12.8,0.8Hz), 3.97-4.08(2H,m), 4.16-4.33(2H,m), 5.08(1H,d,J=13.2Hz), 5.69(1H,d,J=3.6Hz), 5.74(1H,dd,J=3.6,1.2Hz),6.87(1H,d,J=8.4Hz), 6.98(1H,d,J=8.4Hz), 7.02(1H,s)
MS：784.05 [M+H]$^+$, 781.85 [M-H]$^-$
実施例１３２
NMR：1.49(3H,s),1.51(3H,s), 3.29(1H,dd,J=13.0,1.0Hz), 4.05-4.15(2H,m), 4.20-4.36(2H,m), 5.10(1H,d,J=12.8Hz), 5.71(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,dd,J=3.6,1.2Hz), 6.95(1H,d,J=8.8Hz), 7.03(1H,s), 7.17(1H,d,J=8.4Hz)
MS：741.05[M+H]$^+$, 739.05[M-H]$^-$
実施例１３３
NMR：1.52(3H,s), 1.53(3H,s), 3.28(1H,d,J=12.4Hz), 4.01-4.13(2H,m), 4.17-4.37(2H,m), 5.09(1H,d,J=13.2Hz), 5.67(1H,d,J=3.2Hz), 5.76-5.82(1H,m), 6.90-7.07(1H,m), 7.42-7.51(1H,m)
MS：846.90[M+H]$^+$, 844.90[M-H]$^-$
実施例１３４
NMR：1.53(3H,s), 1.54(3H,s), 3.28(1H,d,J=12.8Hz), 4.02-4.15(2H,m), 4.16-4.37(2H,m), 5.08(1H,d,J=12.8Hz), 5.68(1H,d,J=2.8Hz), 5.80(1H,d,J=2.8Hz), 6.98(1H,d,J=8.4Hz), 7.46(1H,d,J=7.6Hz)
MS：770.05[M+H]$^+$, 767.95[M-H]$^-$
実施例１３５
NMR：1.50(3H,s), 1.52(3H,s), 3.29(1H,d,J=13.2Hz), 4.01-4.15(2H,m), 4.15-4.37(2H,m), 5.09(1H,d,J=12.8Hz), 5.67(1H,d,J=3.6Hz), 5.78(1H,d,J=2.0Hz), 6.98(1H,d,J=8.4Hz), 7.46(1H,d,J=8.4Hz)
MS：802.95[M+H]$^+$, 800.90[M-H]$^-$
実施例１３６
NMR：1.51(3H,s), 1.52(3H,s), 3.57-3.80(5H,m), 4.65(1H,d,J=12.8Hz), 5.68(1

H,d,J=4.0Hz), 5.79(1H,d,J=3.6Hz), 6.96(1H,d,J=8.4Hz), 7.43(1H,d,J=8.4Hz)
MS：861.00[M+H]$^+$, 858.95[M-H]$^-$

【０４３４】

実施例１３７

【化８５】



【０４３５】

実施例１３７（１）

ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－アミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）チアゾール－４－イル）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（120mg）に（２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソアセチル）－Ｌ－セリン（166mg）、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クロリド（137mg）及びＴＨＦ（3.6mL）を順次加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（6mL）及び水（6mL）を加え、有機層を分取した。水層を酢酸エチル（10mL）で２回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（20mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；酢酸エチル：ヘキサン＝50：50→100： 0]で精製し、目的物（200mg）を褐色固体として得た。

【０４３６】

実施例１３７（２）

実施例１３７（１）で得られた化合物（200mg）にジクロロメタン（4mL）を加え、－２０℃で撹拌した。同一温度で反応混合物にアニソール（940μL）及び塩化アルミニウム（288mg）を順次加えた。反応混合物を－２０℃以下で３０分撹拌した。氷冷で反応混合物を、アセトニトリル（15mL）、水（15mL）及びクエン酸三ナトリウム二水和物（952mg）の混合物中へ添加した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝5.2に調整し、水層を分取した。水層を減圧下濃縮し、残渣を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→85:15]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（Ｓ）－２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－３－ヒドロキシプロパンアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（35mg）を黄色固体として得た。

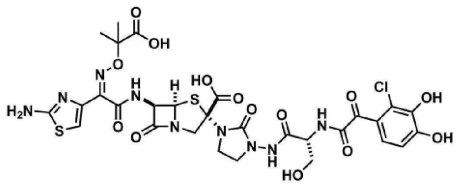
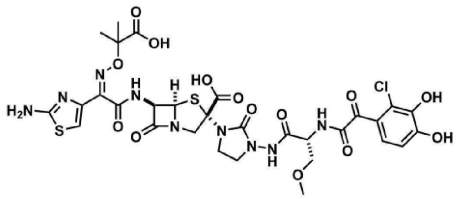
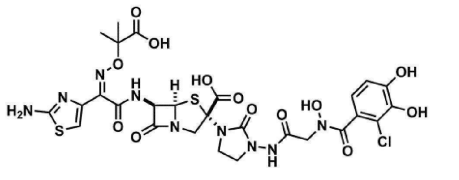
NMR：1.49(3H,s), 1.50(3H,s), 3.54-3.68(3H,m), 3.68-3.76(2H,m), 3.99(2H,d,J=5.6Hz), 4.66(1H,d,J=13.2Hz), 5.69(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,d,J=4.0Hz), 6.95(1H,d,J=8.4Hz), 7.04(1H,s), 7.40(1H,d,J=8.8Hz)

MS：828.00[M+H]$^+$, 826.15[M-H]$^-$

【０４３７】

実施例１３７と同様にして表３４に示す化合物を得た。

【表３４】

実施例番号	構造式	名前
１３８		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（Ｒ）－２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－３－ヒドロキシプロパンアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１３９		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（Ｒ）－２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－３－メトキシプロパンアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１４０		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－Ｎ，３，４－トリヒドロキシベンズアミド）アセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

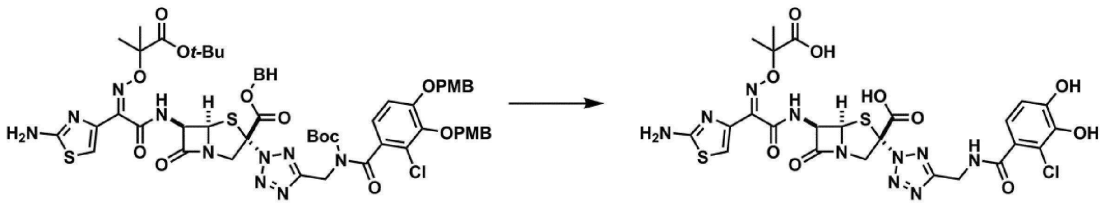
【０４３８】

表中の化合物のＮＭＲ及びＭＳの測定値を示す。

実施例１３８

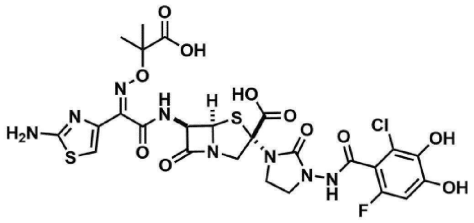
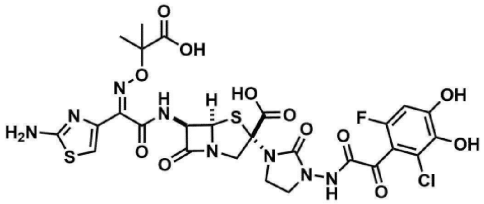
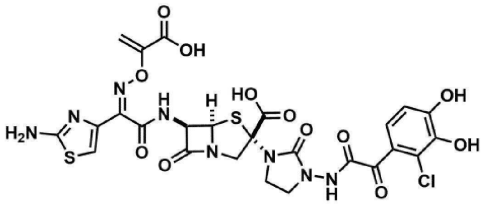
NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 3.53-3.67(3H,m), 3.67-3.75(2H,m), 3.99(2H,d,J=6.0Hz), 4.67(1H,d,J=5.6Hz), 5.69(1H,d,J=4.0Hz), 5.74(1H,d,J=3.2Hz), 6.94(1H,d,J=8.8Hz), 7.03(1H,s), 7.39(1H,d,J=8.8Hz)

MS：828.00[M+H]$^+$, 826.15[M-H]$^-$
実施例１３９
NMR：1.46(3H,s), 1.47(3H,s), 3.40(3H,s), 3.42-3.47(1H,m), 3.51-3.64(3H,m), 3.64-3.71(2H,m), 3.84(2H,d,J=5.6Hz), 4.62(1H,d,J=12.8Hz), 5.65(1H,d,J=4.0Hz), 5.71(1H,d,J=3.2Hz), 6.94(1H,d,J=8.4Hz), 7.01(1H,s), 7.36(1H,d,J=8.4Hz)
MS：841.95[M+H]$^+$, 840.05[M-H]$^-$
実施例１４０
NMR：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.54-3.86(7H,m), 4.66(1H,dd,J=12.6,3.0Hz), 5.69(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,d,J=3.2Hz), 6.93(1H,d,J=8.4Hz), 7.03(1H,s), 7.07(1H,d,J=8.4Hz)
MS：786.05[M+H]$^+$, 783.95[M-H]$^-$
【０４３９】
実施例１４１
【化８６】



【０４４０】
ベンズヒドリル（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（５－（（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアミド）メチル）－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（71mg）にジクロロメタン（1.1mL）を加え、－２０℃で撹拌した。同一温度で反応混合物にアニソール（0.36mL）及び塩化アルミニウム（110mg）を順次加えた。反応混合物を－２０℃以下で５０分撹拌した。氷冷で反応混合物を、アセトニトリル（5mL）、水（5mL）及びクエン酸三ナトリウム二水和物（0.37g）の混合物中へ添加した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH＝5.1に調整し、水層を分取した。水層を減圧下濃縮し、残渣を中圧逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；水：アセトニトリル＝100：0→75:25]で精製した。目的物を含む水溶液を凍結乾燥し、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（５－（（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）メチル）－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（7.6mg）を白色固体として得た。
NMR：1.45(3H,s), 1.46(3H,s), 4.16(1H,d,J=12.8Hz), 4.67(1H,dd,J=16.4,5.6Hz), 4.78(1H,dd,J=16.4,5.6Hz), 4.90(1H,d,J=12.8Hz), 5.70(1H,d,J=4.0Hz), 5.77(1H,dd,J=8.0,4.0Hz), 6.78(1H,d,J=8.0Hz), 6.84(1H,s), 6.86(1H,d,J=8.0Hz), 7.70(1H,d,J=1.2Hz), 8.86(1H,t,J=5.6Hz), 9.34(1H,d,J=8.0Hz), 10.08-10.09(1H,brs)
MS：711.05[M+H]$^+$, 708.90[M-H]$^-$
【０４４１】
実施例１９と同様にして表３５に示す化合物を得た。

【表３５】

実施例番号	構造式	名前
１４２		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－クロロ－６－フルオロ－３，４－ジヒドロキシベンズアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１４３		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－６－フルオロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１４４		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（１－カルボキシビニル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

【０４４２】

表中の化合物のＮＭＲ及びＭＳの測定値を示す。

実施例１４２

NMR：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.65(1H,d,J=12.8Hz), 3.72-3.78(4H,m), 4.68(1H,d,J=12.8Hz), 5.71(1H,d,J=3.6Hz), 5.76(1H,d,J=2.8Hz), 6.75(1H,d,J=10.8Hz), 7.03(1H,s)

MS：731.00$[M+H]^+$, 729.00$[M-H]^-$

実施例１４３

NMR：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.61(1H,d,J=12.4Hz), 3.65-3.81(4H,m), 4.67(1H,d,J=12.8Hz), 5.70(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,d,J=3.6Hz), 6.58(1H,d,J=12.8Hz), 7.03(1H,s)

MS：759.00$[M+H]^+$,757.00$[M-H]^-$

実施例１４４

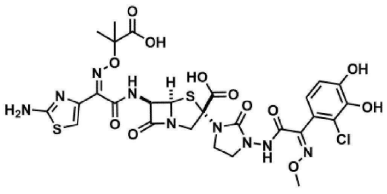
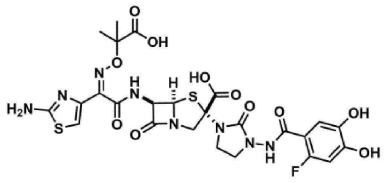
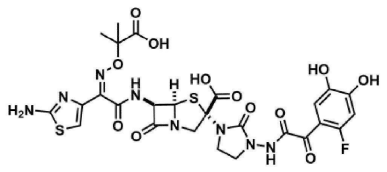
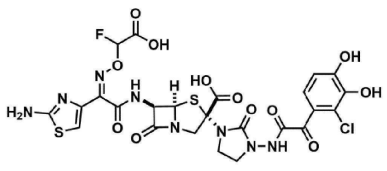
NMR：3.35-3.82(4H,m), 3.58(1H,d,J=12.8Hz), 4.70(1H,d,J=12.8Hz), 5.21-5.25(1H,m), 5.33-5.39(1H,m), 5.70(1H,d,J=3.6Hz), 5.79(1H,d,J=3.2Hz), 6.61(1H,d,J=8.4Hz), 7.28(1H,s), 7.32(1H,d,J=8.4Hz)

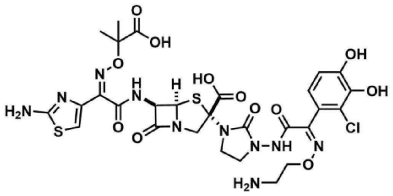
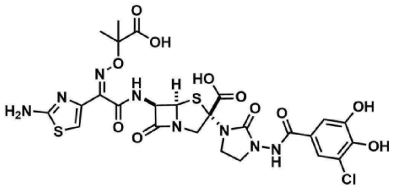
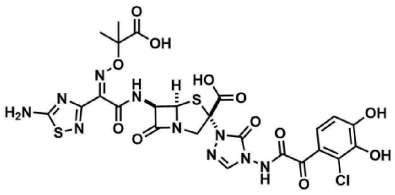
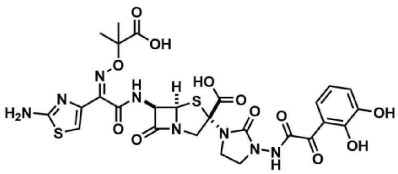
MS：725.05$[M+H]^+$, 722.90$[M-H]^-$

【０４４３】

実施例１０５と同様にして表３６に示す化合物を得た。

【表３６】

実施例番号	構造式	名前
１４５		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（（Ｚ）－２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－（メトキシイミノ）アセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１４６		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－フルオロ－４，５－ジヒドロキシベンズアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１４７		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－フルオロ－４，５－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１４８		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（カルボキシフルオロメトキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

１４９		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（３－（（Ｚ）－２－（（２－アミノエトキシ）イミノ）－２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）アセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１５０		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（３－クロロ－４，５－ジヒドロキシベンズアミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１５１		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（５－アミノ－1,２,４－チアジアゾール－３－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１５２		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２，３－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

【０４４４】

表中の化合物のNMR及びMSの測定値を示す。

実施例１４５

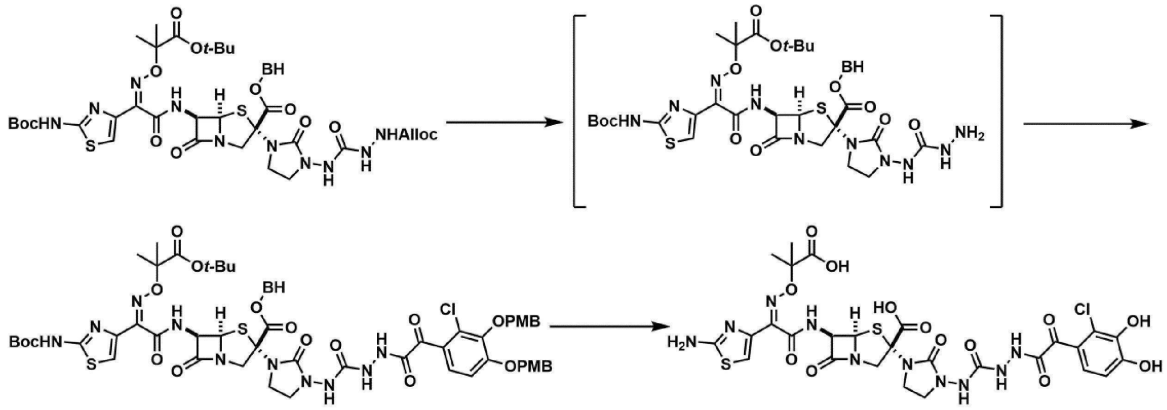
NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 3.31-3.77(5H,m), 3.96-4.08(3H,m), 4.65(1H,d,J=12.4Hz), 5.68(1H,d,J=3.6Hz), 5.74(1H,d,J=3.6Hz), 6.57(1H,s), 6.84-7.08(2H,m)

MS：770.05$[M+H]^+$, 768.00$[M-H]^-$

実施例１４６

NMR：1.44(3H,s), 1.46(3H,s), 3.56(1H,dd,J=12.8,0.8Hz), 3.60-3.72(4H,m), 4.60(1H,d,J=12.8Hz), 5.65(1H,d,J=3.6Hz), 5.69(1H,dd,J=3.6,0.8 Hz), 6.74(1H,d,

J=12.0Hz), 7.00(1H,s), 7.23(1H,d,J=7.2Hz)
MS：697.05[M+H]$^+$, 695.15[M-H]$^-$
実施例１４７
NMR：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.38-3.82(5H,m), 4.68(1H,d,J=12.8Hz), 5.71(1H,d,J=4.0Hz), 5.76(1H,d,J=3.6Hz), 6.70(1H,d,J=12.4Hz), 7.04(1H,s), 7.36(1H,d,J=6.8Hz)
MS：725.00[M+H]$^+$, 722.95[M-H]$^-$
実施例１４８
NMR：3.60(1H,d,J=12.8Hz), 3.66-3.82(4H,m), 4.66-4.72(1H,m), 5.71(1H,d,J=3.6Hz), 5.76(1H,d,J=5.6Hz), 6.00[6.01](1H,d,J=59.6Hz), 6.58-6.67(1H,m), 7.22-7.27(1H,m), 7.29-7.36(1H,m)
MS：731.20[M+H]$^+$, 728.80[M-H]$^-$
実施例１４９
NMR：1.49(3H,s), 1.50(3H,s), 3.27-3.60(4H,m), 3.61-3.88(3H,m), 4.44-4.59(2H,m), 4.67(1H,d,J=12.8Hz), 5.67-5.71(1H,m), 5.73-5.87(1H,m), 6.89-7.13(3H,m)
MS：799.25[M+H]$^+$, 797.00[M-H]$^-$
実施例１５０
NMR：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.58-3.80(5H,m), 4.67(1H,d,J=12.8Hz), 5.70(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,d,J=2.8Hz), 7.04(1H,s), 7.29(1H,d,J=2.0Hz), 7.46(1H,d,J=2.0 Hz)
MS：713.00[M+H]$^+$, 710.95[M-H]$^-$
実施例１５１
NMR：1.53(3H,s), 1.55(3H,s), 4.00(1H,dd,J=12.8,1.2Hz), 4.56(1H,d,J=12.8Hz), 5.66(1H,d,J=3.6 Hz), 5.88(1H,d,J=2.8Hz), 6.63(1H,d,J=8.4Hz), 7.40(1H,d,J=8.4Hz), 8.15(1H,s)
MS：741.05[M+H]$^+$, 739.00[M-H]$^-$
実施例１５２
NMR：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.45-3.55(1H,m), 3.63(1H,dd,J=12.8,1.2Hz), 3.68-3.82(3H,m), 4.68(1H,d,J=12.4Hz), 5.64-5.73(1H,m), 5.73-5.78(1H,m), 6.94-7.02(1H,m), 7.04(1H,s), 7.20-7.34(1H,m), 7.53(1H,dd,J=8.2,1.4Hz)
MS：707.10[M+H]$^+$, 705.05[M-H]$^-$
【０４４５】
実施例１５３
【化８７】



【０４４６】
実施例１５３（１）
参考例１２９で得られた化合物（926mg）に、ＴＨＦ（14mL）、１，３－ジメチルバルビツール酸（187mg）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（

159mg）を順次加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（14mL）、水（14mL）及び1mol/L塩酸を加え、有機層を分取した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。混合物をろ過し、ろ液に２－（２－クロロ－３，４－ビス（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）－２－オキソ酢酸（420mg）、ＨＡＴＵ（420mg）、ＤＭＡＣ（9.3mL）及びＮＭＭ（609μL）を加えた。溶媒（約15mL）を減圧下留去し、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物にＨＡＴＵ（105mg）及びＮＭＭ（30μL）を加え、室温で２時間３０分攪拌した。反応混合物に酢酸エチル（15mL）、水（15mL）及び1mol/L塩酸を加え、有機層を分取した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液；アセトン：クロロホルム＝10：90→30：70]で精製し、目的物（530mg）を淡黄色固体として得た。

【０４４７】

実施例１５３（２）

実施例１５３（１）で得られた化合物（530mg）を用いて、実施例１（２）と同様にして（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（２－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセチル）ヒドラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（94.4mg）を黄色固体として得た。

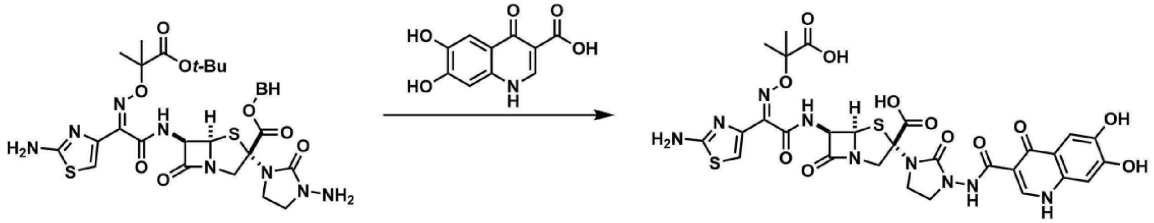
NMR：1.49(3H,s), 1.51(3H,s), 3.48-3.81(5H,m), 4.62-4.71(1H,m), 5.70(1H,d,J=3.6Hz), 5.75(1H,d,J=3.2Hz), 6.95(1H,d,J=8.8Hz), 7.04(1H,s), 7.44(1H,d,J=8.4Hz)

MS：799.05$[M+H]^+$, 797.00$[M-H]^-$

【０４４８】

実施例１５４

【化８８】



【０４４９】

６,７－ジヒドロキシ－４－オキソ－１,４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸（100mg）にジクロロメタン（2.3mL）を加えた後、氷冷で塩化トリメチルシリル（236μL）及びＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（315μL）を順次加えた。反応混合物を同一温度で３０分間撹拌した。同一温度で反応混合物に、塩化オキサリル（47μL）及びＤＭＦ（10μL）を順次加えた。反応混合物を同一温度で１時間３０分撹拌した。同一温度で、反応混合物に塩化オキサリル（47μL）を加え、反応混合物を同一温度で１時間撹拌し、酸塩化物の混合物を得た。

参考例２８で得られた化合物（311mg）に、ＴＨＦ（4.5mL）、水（4.5mL）、炭酸水素ナトリウム（171mg）及び得られた酸塩化物の混合物を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（30mL）及び水（20mL）を加え、有機層を分取した。有機層を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脱水乾燥した。溶媒を減圧下留去し、黄色固体を得た。得られた黄色固体を用いて、実施例１（２）と同様にして、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２

－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（６,７－ジヒドロキシ－４－オキソ－１,４－ジヒドロキノリン－３－カルボキサミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（9.5mg）を淡黄色固体として得た。

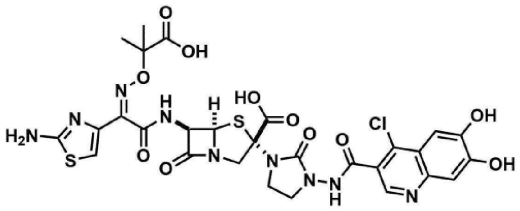
NMR（DMSO-d_6）：1.36(3H,s), 1.41(3H,s), 3.00-3.80(5H,m), 4.41(1H,d,J=12.8Hz), 5.50-5.63(2H,m), 6.78(1H,s), 7.28(2H,s), 9.17-9.32(1H,m)

MS：746.05$[M+H]^+$, 744.15$[M-H]^-$

【０４５０】

実施例１５５

【化８９】



【０４５１】

実施例１５４と同様にして、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（３－（４－クロロ－６,７－ジヒドロキシキノリン－３－カルボキサミド）－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（28.1mg）を黄色固体として得た。

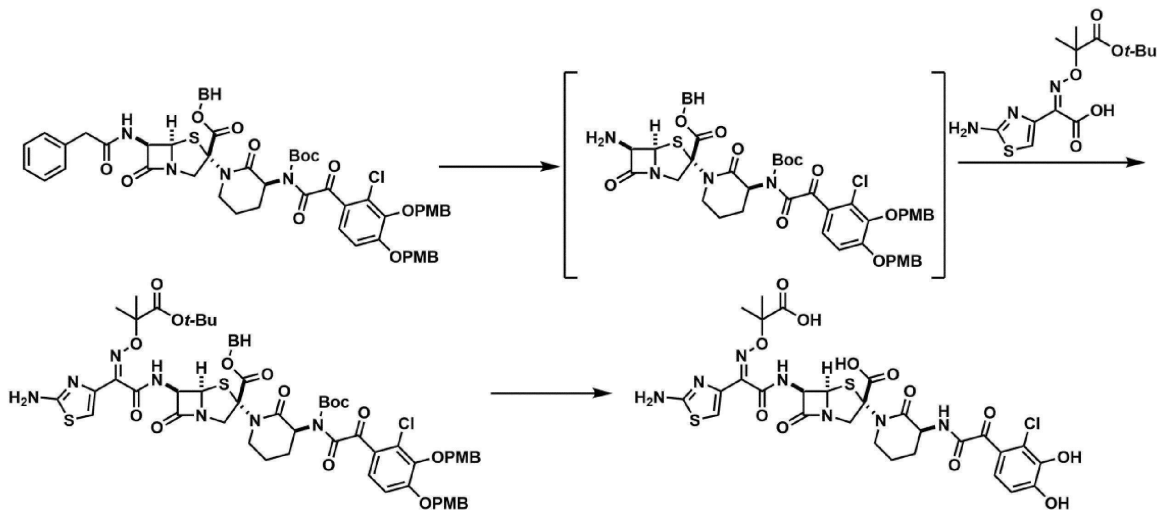
NMR：1.50(3H,s), 1.51(3H,s), 3.64(1H,d,J=12.8Hz), 3.72-3.84(4H,m), 4.70(1H,d,J=12.8Hz), 5.72(1H,d,J=3.6Hz), 5.76(1H,d,J=3.6Hz), 6.96(1H,s), 7.04(1H,s), 7.30(1H,s), 8.51(1H,s)

MS：764.10$[M+H]^+$, 761.90$[M-H]^-$

【０４５２】

実施例１５６

【化９０】



【０４５３】

実施例１５６（１）

参考例１２５で得られた化合物（400mg）を用いて、参考例２７（１）と同様にして、目的物（138mg）を淡褐色固体として得た。

【０４５４】

実施例１５６（２）

実施例１５６（１）で得られた化合物（138mg）を用いて、実施例１（２）と同様にして、（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｓ）－３－（２－（２－クロロ－３,４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソピペリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸（45mg）を黄色固体として得た。

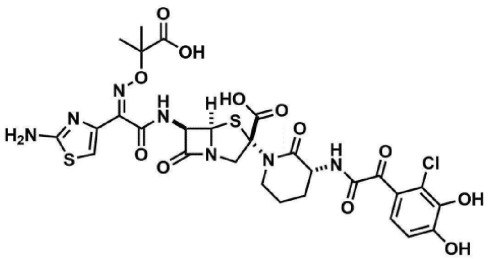
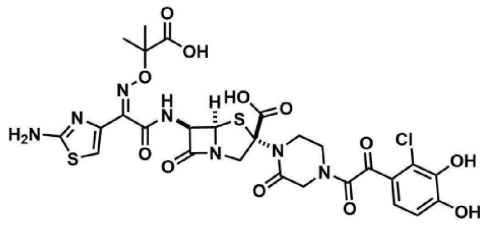
NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 1.86-2.32(4H,m), 3.21(1H,d,J=12.8Hz), 3.50-4.10(2H,m), 4.42-4.68(1H,m), 4.95-5.11(1H,m), 5.59-5.67(1H,m), 5.68-5.76(1H,m), 6.96(1H,d,J=8.8Hz), 7.03(1H,s), 7.39(1H,d,J=8.4Hz)

MS：754.05[M+H]$^+$, 752.10[M-H]$^-$

【０４５５】

実施例１５６と同様にして表３７に示す化合物を得た。

【表３７】

実施例番号	構造式	名前
１５７		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（（Ｒ）－３－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセタミド）－２－オキソピペリジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸
１５８		（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（（Ｚ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（（（２－カルボキシプロパン－２－イル）オキシ）イミノ）アセタミド）－３－（４－（２－（２－クロロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－オキソアセチル）－２－オキソピペラジン－１－イル）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボン酸

【０４５６】

表中の化合物のNMR及びMSの測定値を示す。

実施例１５７

NMR：1.48(3H,s), 1.50(3H,s), 1.77-2.34(4H,m), 3.21(1H,d,J=12.8Hz), 3.60-3.88(2H,m), 4.54-4.67(1H,m), 4.95-5.07(1H,m), 5.64(1H,d,J=3.6Hz), 5.72(1H,d,J=3.6Hz), 6.94(1H,d,J=8.8Hz), 7.03(1H,s), 7.39(1H,d,J=8.8Hz)

MS：754.05[M+H]$^+$, 751.95[M-H]$^-$

実施例１５８

NMR：1.43-1.54(6H, m), 3.20(1H,d,J=13.2Hz), 3.65-4.12(4H,m), 4.13-4.46(2H,m), 4.98-5.11(1H,m), 5.59-5.76(2H,m), 6.53-6.96(1H,m), 6.97-7.07(1H,m),

7.23-7.59(1H,m)
MS：740.05[M+H]$^+$, 737.95[M-H]$^-$
【０４５７】
本発明の製剤例及び試験例について説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。
製剤例及び試験例において、各略号は、以下の意味を有する。
ＰＩＰＣ：ピペラシリンナトリウム
ＣＡＺ：セフタジジム水和物
ＩＰＭ：イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム
ＭＰＣ：メシリナム
ＬＶＦＸ：レボフロキサシン水和物
ＡＭＫ：アミカシン硫酸塩
ＴＣ：テトラサイクリン塩酸塩
ＶＣＭ：バンコマイシン塩酸塩
ＰＬ－Ｂ：ポリミキシンＢ硫酸塩
ＴＭＰ：トリメトプリム
ＲＦＰ：リファンピシン
ＳＢＴ：スルバクタムナトリウム
ＴＡＺ：タゾバクタムナトリウム
ＣＶＡ：クラブラン酸カリウム
ＡＶＩ：アビバクタムナトリウム
ＮＡＣ：ナキュバクタム
ＺＩＤ：ジデバクタム
ＶＡＢ：バボルバクタム
ＭＥＰＭ：メロペネム水和物
ＣＴＸ：セフォタキシムナトリウム
ＣＡＺ：セフタジジム水和物
【０４５８】
化合物Ａ：実施例２０で得られた化合物
化合物Ｂ：実施例１９で得られた化合物
化合物Ｃ：実施例１２６で得られた化合物
化合物Ｄ：実施例２２で得られた化合物
化合物Ｅ：実施例２１で得られた化合物
化合物Ｆ：実施例１４３で得られた化合物
化合物Ｇ：実施例１４４で得られた化合物
【０４５９】
製剤例１
（１）化合物Ａ2gに等モルの炭酸水素ナトリウム及び水を加え、溶解する。得られる溶液を無菌ろ過し、凍結乾燥させ、凍結乾燥末を得る。
（２）（１）で得られる凍結乾燥末及びセフタジジム水和物（セフタジジムとして1g）をプラスチック製ダブルバッグ（複室容器）の一方の室に充填し、ヒートシール溶着にて密封する。他方の室に100mLの生理食塩水を充填し、密封し、注射用キットを得る。
【０４６０】
製剤例２
化合物Ａ4g及びタゾバクタム0.5gに等モルの炭酸水素ナトリウム及び水を加え、溶解する。得られる溶液を無菌ろ過し、ガラス製バイアルに充填し、凍結乾燥する。ついで、減圧下にゴム栓で密封し、更にアルミキャップで巻き締めを行い、注射用製剤を得る。
【０４６１】
製剤例３
製剤例２と同様にして化合物Ｂ4g及びタゾバクタム0.5gを用いて調製後、凍結乾燥し、

注射用製剤を得る。
【０４６２】
製剤例４
　製剤例１（１）と同様にして得られる化合物Ａ2g相当を含む凍結乾燥末及びスルバクタムナトリウム（スルバクタムとして1g）をプラスチック製ダブルバッグ（複室容器）の一方の室に充填し、ヒートシール溶着にて密封する。他方の室に100mLの生理食塩水を充填し、密封し、注射用キットを得る。
【０４６３】
製剤例５
　製剤例１（１）と同様にして得られる化合物Ａ2g相当を含む凍結乾燥末及びピペラシリンナトリウムの凍結乾燥末（ピペラシリンとして2g）をガラス製バイアルに充填する。ついで、ゴム栓で密封し、更にアルミキャップで巻き締めを行い、注射用製剤を得る。
【０４６４】
製剤例６
　製剤例１（１）と同様にして得られる化合物Ａ4g相当を含む凍結乾燥末及びアビバクタムナトリウム（アビバクタムとして1g）をプラスチック製ダブルバッグ（複室容器）の一方の室に充填し、ヒートシール溶着にて密封する。他方の室に100mLの生理食塩水を充填し、密封し、注射用キット製剤を得る。
【０４６５】
試験例１　抗菌活性評価試験
　最小発育阻止濃度（MIC）測定は、ＣＬＳＩ（クリニカル　アンド　ラボラトリー　スタンダーズ　インスティテュート）標準法に準じ、以下に示す微量液体希釈法を用いた。
　細菌として、緑膿菌ATCC27853株、緑膿菌AmpC脱抑制型変異株(S-3028)、緑膿菌IMP-1保有株(S-2838)、緑膿菌VIM-2保有株(S-3779)、緑膿菌GES-19及びGES-20保有株(S-3759)、大腸菌CTX-M-15保有株(TK-1747)、肺炎桿菌KPC-2保有株(Y-995)、肺炎桿菌OXA-48保有株(Y-1062)及び肺炎桿菌NDM-1保有株(Y-1007)を用いた。ミューラーヒントン寒天培地で一晩培養した被検菌体を掻き取り、マクファーランド0.5相当に懸濁し、これを10倍に希釈し、接種菌液とした。接種菌液0.005mLを試験化合物を含むカチオン調整ミューラーヒントン培地に接種し、35℃で16～20時間培養した。菌の発育が肉眼的に認められない最小の薬剤濃度をMIC（μg/mL）とした。
　試験化合物として実施例２、８、１９、２０、２１、２２、２３、２８、２９、３０、３１、４５、４７、５３及び６８で得られた化合物を用いた。
　結果を表３８に示す。
【０４６６】

【表３８】

実施例番号	緑膿菌 ATCC 27853	緑膿菌 S-3028	緑膿菌 S-2838	緑膿菌 S-3779	緑膿菌 S-3759	大腸菌 TK-1747	肺炎桿菌 Y-1007	肺炎桿菌 Y-995	肺炎桿菌 Y-1062
2	1	1	0.5	0.25	4	0.25	<0.06	0.12	2
8	0.25	0.5	4	1	2	0.12	<0.06	0.06	16
19	0.25	2	0.25	0.25	0.25	0.5	<0.06	0.25	0.12
20	0.5	0.25	0.12	0.25	0.5	<0.06	<0.06	0.12	0.5
21	0.25	4	2	0.5	1	0.12	<0.06	<0.06	2
22	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5	<0.06	<0.06	0.06	0.06
23	0.25	0.5	1	0.25	1	0.25	<0.06	0.25	0.5
28	0.5	0.25	0.25	0.5	2	2	<0.06	1	0.25
29	0.25	<0.06	1	0.5	0.5	2	<0.06	0.5	1
30	0.25	<0.06	0.5	0.5	0.5	0.25	<0.06	0.25	0.5
31	0.25	<0.06	1	0.25	0.5	1	0.12	0.12	1
45	1	2	2	1	2	0.12	<0.06	0.25	1
47	0.5	0.12	4	1	1	<0.06	<0.06	0.5	0.25
53	0.5	1	4	0.5	2	2	0.12	2	0.5
68	1	0.25	1	2	4	1	<0.06	0.5	1

【０４６７】

試験例２　多剤耐性緑膿菌を用いたマウス全身感染防御試験

マウスは、ＩＣＲ系雄性ＳＰＦマウス（4週齢：1群10匹）を使用した。接種菌液は、ミュラー・ヒントン・アガー（Mueller-Hintonagar）平板上にて37℃一夜培養した多剤耐性緑膿菌臨床分離株（S-2838株）をカチオン調整ミューラーヒントン培地で5時間培養後、10％ムチン／リン酸緩衝液で20倍に希釈し、調製した。感染は、接種菌液0.5mL（約10^6CFU/mouse）をマウスの腹腔内に接種し、惹起した。試験化合物は、生理食塩液で溶解し、40mg/kgを感染1時間後に一回皮下投与した。対照群は溶媒として用いた同量の生理食塩水を投与した。感染3日後に生存匹数を記録した。

試験化合物として実施例１９、２０、２１、２２、２３及び３１で得られた化合物を用いた。

その結果、試験化合物を投与しない対照群は、全例死亡したが、実施例１９、２０、２１、２２、２３及び３１の試験化合物を投与した群は、菌接種3日後において90％以上のマウスの生存が認められ、インビボ（in vivo）での抗多剤耐性緑膿菌活性が認められた。

【０４６８】

試験例３

試験例１と同様にして抗菌活性評価試験を実施した。

試験化合物として実施例２６、７３、７４、７６、７８、８２、８３、８４、８５、８６、８８、１０４、１０５、１０７、１１３、１１４、１１５、１１７、１２１、１２２、１２６、１３６、１３９及び１４１で得られた化合物を用いた。

結果を表３９に示す。

【０４６９】

【表３９】

実施例番号	緑膿菌 ATCC 27853	緑膿菌 S-3028	緑膿菌 S-2838	緑膿菌 S-3779	緑膿菌 S-3759	大腸菌 TK-1747	肺炎桿菌 Y-1007	肺炎桿菌 Y-995	肺炎桿菌 Y-1062
26	1	0.12	0.25	0.25	0.25	0.12	<0.06	0.12	0.5
73	0.5	0.25	0.5	1	0.5	0.25	0.12	16	1
74	0.5	0.5	0.25	1	1	1	0.25	2	4
76	0.5	0.12	0.5	0.25	0.25	0.06	0.25	0.25	0.25
78	0.5	<0.06	1	0.25	1	0.25	<0.06	0.25	0.25
82	0.5	4	4	1	2	1	0.5	4	2
83	0.25	0.5	0.5	0.5	1	0.5	<0.06	0.25	2
84	0.5	0.5	0.5	0.5	1	<0.06	<0.06	0.5	<0.06
85	0.5	0.12	0.25	0.25	0.25	<0.06	<0.06	<0.06	0.12
86	4	1	1	2	2	1	<0.06	0.5	1
88	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	2	<0.06	0.25	0.5
104	2	2	0.5	1	4	1	<0.06	2	2
105	0.25	<0.06	0.25	0.25	0.5	0.5	<0.06	0.12	0.5
107	0.25	2	0.5	0.25	0.5	0.25	<0.06	2	0.25
113	4	0.25	0.5	0.5	1	<0.06	<0.06	0.12	0.25
114	2	1	4	1	2	0.25	<0.06	0.25	0.25
115	0.5	0.12	1	0.5	0.5	0.25	<0.06	0.25	1
117	2	0.25	2	0.5	2	0.12	<0.06	0.25	0.5
121	2	2	4	1	2	<0.06	0.12	0.25	0.5
122	1	2	2	2	2	0.5	<0.06	0.5	1
126	1	0.5	2	1	0.5	<0.06	<0.06	0.12	1
136	0.5	0.12	0.12	0.5	0.5	<0.06	0.12	0.25	0.12
139	1	0.5	0.5	1	2	2	0.12	1	4
141	1	0.5	0.25	1	4	0.5	0.25	>32	1

【０４７０】

試験例４

試験例２と同様にして多剤耐性緑膿菌を用いたマウス全身感染防御試験を実施した。

試験化合物として実施例８３、１０５、１１４、１１７、１２２、１２６及び１３９で得られた化合物を用いた。

その結果、試験化合物を投与しない対照群は、全例死亡したが、実施例８３、１０５、１１４、１１７、１２２、１２６及び１３９の試験化合物を投与した群は、菌接種3日後において90%以上のマウスの生存が認められ、インビボ（in vivo）での抗多剤耐性緑膿菌活性が認められた。

【０４７１】

試験例５　試験化合物及び抗菌性化合物との併用効果の評価試験

微量液体希釈法を用い、試験化合物及び抗菌性化合物との抗菌活性について併用効果を評価した。

試験化合物として、化合物Ａ、Ｂ及びＣを用いた。

抗菌性化合物として、ＰＩＰＣ（市販品）、ＣＡＺ（市販品）、ＩＰＭ（市販品）、ＭＰＣ（市販品）、ＬＶＦＸ（Chem-Impex International,Inc.社製）、ＡＭＫ（市販品）、ＰＬ－Ｂ（市販品）、ＴＭＰ（市販品）及びＲＦＰ（市販品）を用いた。

菌株として、大腸菌ATCC25922株（以下、大腸菌Ａ）、肺炎桿菌ATCC13883株（以下、肺炎桿菌Ａ）及び緑膿菌ATCC27853株（以下、緑膿菌Ａ）を用いた。

最小発育阻止濃度（以下、ＭＩＣとする）測定は、ＣＬＳＩ（クリニカル　アンド　ラボラトリー　スタンダーズ　インスティテュート）標準法に準じ、以下に示す微量液体希釈法を用いた。

ミューラーヒントン寒天培地で一晩培養した菌体を掻き取り、マクファーランド0.5相当に懸濁し、得られた懸濁液を10倍に希釈し、接種菌液とした。試験化合物のみ、抗菌性化合物のみ、試験化合物及び抗菌性化合物を含むカチオン調整ミューラーヒントン培地に接種菌液0.005mLを接種し、35℃にて18～20時間培養した。菌の発育が肉眼的に認められない最小の薬剤濃度をＭＩＣ（μg/mL）とした。

試験化合物のみ、抗菌性化合物のみ、試験化合物と抗菌性化合物の組み合わせの抗菌活性をチェッカーボード法により測定し、FIC index（Fractional inhibitory concentration index）を求めた。

FIC Indexは、以下の計算式で求めた値の最小値とした。

FIC Index＝（試験化合物の併用時ＭＩＣ値／試験化合物の単独時のＭＩＣ値）＋（抗菌性化合物の併用時ＭＩＣ値／抗菌性化合物の単独時のＭＩＣ値）

FIC Indexが0.5以下の場合、両薬剤の組み合わせによる相乗効果があると判定した。

FIC Indexが0.5よりも大きく、1以下の場合、両薬剤の組み合わせによる相加効果があると判定した。（Diagnostic Microbiology and Infectious Disease、2004年、第49巻、第197頁）

化合物Ａ、Ｂ及びＣ及び抗菌性化合物の組合せのFIC indexを表４０～４２に示す。

【０４７２】

【表４０】

試験化合物	抗菌性物質	菌株	FIC index
化合物A	PIPC	大腸菌A	0.5625
化合物A	CAZ	大腸菌A	0.625
化合物A	IPM	大腸菌A	0.5156
化合物A	MPC	大腸菌A	0.5078
化合物A	LVFX	大腸菌A	0.75
化合物A	AMK	大腸菌A	0.5625
化合物A	TC	大腸菌A	0.75
化合物A	TMP	大腸菌A	0.625
化合物A	RFP	大腸菌A	0.625
化合物A	PIPC	肺炎桿菌A	0.375
化合物A	CAZ	肺炎桿菌A	0.625
化合物A	IPM	肺炎桿菌A	0.375
化合物A	MPC	肺炎桿菌A	<0.5
化合物A	LVFX	肺炎桿菌A	0.75
化合物A	PL－B	肺炎桿菌A	0.125
化合物A	TMP	肺炎桿菌A	0.375
化合物A	RFP	肺炎桿菌A	0.502
化合物A	PIPC	緑膿菌A	0.5
化合物A	CAZ	緑膿菌A	0.5625
化合物A	IPM	緑膿菌A	0.252
化合物A	MPC	緑膿菌A	0.5>, ≤1
化合物A	LVFX	緑膿菌A	0.5625
化合物A	AMK	緑膿菌A	0.5
化合物A	TC	緑膿菌A	0.375
化合物A	PL－B	緑膿菌A	0.625
化合物A	RFP	緑膿菌A	0.281

【０４７３】

【表４１】

試験化合物	抗菌性物質	菌株	FIC index
化合物B	PIPC	大腸菌A	0.53
化合物B	CAZ	大腸菌A	0.625
化合物B	MPC	大腸菌A	0.508
化合物B	TMP	大腸菌A	0.531
化合物B	RFP	大腸菌A	0.531
化合物B	PIPC	肺炎桿菌A	<0.5
化合物B	CAZ	肺炎桿菌A	0.625
化合物B	IPM	肺炎桿菌A	0.375
化合物B	MPC	肺炎桿菌A	<0.375
化合物B	LVFX	肺炎桿菌A	0.563
化合物B	AMK	肺炎桿菌A	0.75
化合物B	PL－B	肺炎桿菌A	0.156
化合物B	TMP	肺炎桿菌A	0.375
化合物B	RFP	肺炎桿菌A	0.281
化合物B	PIPC	緑膿菌A	0.375
化合物B	CAZ	緑膿菌A	0.5625
化合物B	IPM	緑膿菌A	0.5
化合物B	LVFX	緑膿菌A	0.625
化合物B	AMK	緑膿菌A	0.375
化合物B	PL－B	緑膿菌A	0.531
化合物B	TMP	緑膿菌A	0.502
化合物B	RFP	緑膿菌A	0.313

【０４７４】

【表４２】

試験化合物	抗菌性物質	菌株	FIC index
化合物C	PIPC	肺炎桿菌A	<0.5
化合物C	CAZ	肺炎桿菌A	0.625
化合物C	IPM	肺炎桿菌A	0.375
化合物C	MPC	肺炎桿菌A	0.188
化合物C	LVFX	肺炎桿菌A	0.75
化合物C	AMK	肺炎桿菌A	0.75
化合物C	VCM	肺炎桿菌A	<0.625
化合物C	PL－B	肺炎桿菌A	0.625
化合物C	RFP	肺炎桿菌A	0.563
化合物C	PIPC	緑膿菌A	0.75
化合物C	CAZ	緑膿菌A	0.563
化合物C	IPM	緑膿菌A	0.188
化合物C	LVFX	緑膿菌A	0.188
化合物C	AMK	緑膿菌A	0.5
化合物C	TC	緑膿菌A	0.25
化合物C	VCM	緑膿菌A	0.266
化合物C	PL－B	緑膿菌A	0.188
化合物C	RFP	緑膿菌A	0.375

化合物Ａ、Ｂ及びＣは、いずれも他の主要な系統の抗菌性化合物を併用した場合、いずれもグラム陰性菌の主要な菌種において相加的又は相乗的効果を示し、抗菌効果が増強された。

【０４７５】

試験例６　試験化合物及びβ－ラクタマーゼ阻害剤を併用した抗菌活性評価試験

液体希釈法を用いて、試験化合物及びβ－ラクタマーゼ阻害剤の併用効果を評価した。

試験例５と同様にして抗菌活性評価試験を実施した。

試験化合物として、化合物Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ及びＥを用いた。

対照化合物として、ＭＥＰＭ、ＣＴＸ及びＣＡＺを用いた。

β－ラクタマーゼ阻害剤として、ＳＢＴ（市販品）、ＴＡＺ（市販品）、ＣＶＡ（市販品）、ＡＶＩ（市販品）、ＮＡＣ（自社製）、ＺＩＤ（自社製）及びＶＡＢ（自社製）を用いた。

菌株として、β－ラクタマーゼを産生する以下の菌株を用いた。

ＣＴＸ－Ｍ－１５産生大腸菌TK-1747株（以下、菌株Ａ）、

ＫＰＣ－３及びＳＨＶ－１２産生肺炎桿菌Y-1020株（以下、菌株Ｂ）

ＮＤＭ－１、ＯＸＡ－４８及びＣＴＸ－Ｍ－１５産生肺炎桿菌Y-1133株（以下、菌株Ｃ）、

ＩＭＰ－８産生大腸菌TK-3113株（以下、菌株Ｄ）、

ＣＭＹ－２産生大腸菌TK-1765株（以下、菌株Ｅ）

試験化合物のみならびに試験化合物及びβ－ラクタマーゼ阻害剤を４μg/mLの濃度で添加した場合の抗菌活性を測定し、併用効果について評価した。

なお、試験に用いたすべてのβ－ラクタマーゼ阻害剤は、４μg/mLの濃度で単独で添加した場合、すべての菌株の生育を阻害しなかった。

結果を表４３～４７に示す。

【０４７６】

【表４３】

試験化合物	βラクタマーゼ阻害剤	菌株	MIC(μg/mL)
化合物A	無し	菌株A	0.12
化合物A	SBT	菌株A	<0.015
化合物A	TAZ	菌株A	<0.015
化合物A	CVA	菌株A	<0.015
化合物A	AVI	菌株A	<0.015
化合物A	NAC	菌株A	<0.015
化合物A	ZID	菌株A	<0.015
化合物A	VAB	菌株A	0.06
化合物C	無し	菌株A	0.12
化合物C	SBT	菌株A	0.06
化合物C	TAZ	菌株A	0.06
化合物C	CVA	菌株A	0.03
化合物C	AVI	菌株A	0.03
化合物C	NAC	菌株A	0.03
化合物C	ZID	菌株A	<0.015
化合物E	無し	菌株A	0.06
化合物E	SBT	菌株A	<0.015
化合物E	TAZ	菌株A	<0.015
化合物E	CVA	菌株A	<0.015
化合物E	AVI	菌株A	<0.015
化合物E	NAC	菌株A	<0.015
化合物E	ZID	菌株A	<0.015
CTX	無し	菌株A	>128

【０４７７】

【表４４】

試験化合物	βラクタマーゼ阻害剤	菌株	MIC(μg/mL)
化合物A	無し	菌株B	2
化合物A	AVI	菌株B	0.25
化合物A	NAC	菌株B	<0.015
化合物A	ZID	菌株B	<0.015
化合物A	VAB	菌株B	1
化合物B	無し	菌株B	2
化合物B	AVI	菌株B	0.25
化合物B	NAC	菌株B	<0.015
化合物B	ZID	菌株B	<0.015
化合物B	VAB	菌株B	<0.015
化合物C	無し	菌株B	4
化合物C	AVI	菌株B	1
化合物C	NAC	菌株B	0.12
化合物C	ZID	菌株B	0.03
化合物D	無し	菌株B	2
化合物D	AVI	菌株B	0.25
化合物D	NAC	菌株B	<0.015
化合物D	ZID	菌株B	<0.015
化合物E	無し	菌株B	4
化合物E	AVI	菌株B	0.25
化合物E	NAC	菌株B	<0.015
化合物E	ZID	菌株B	<0.015
化合物E	VAB	菌株B	1
MEPM	無し	菌株B	32

【０４７８】

【表４５】

試験化合物	βラクタマーゼ阻害剤	菌株	MIC(μg/mL)
化合物A	無し	菌株C	0.5
化合物A	AVI	菌株C	0.12
化合物A	NAC	菌株C	0.03
化合物A	ZID	菌株C	<0.015
化合物B	無し	菌株C	1
化合物B	AVI	菌株C	0.12
化合物B	NAC	菌株C	<0.015
化合物B	ZID	菌株C	<0.015
化合物C	無し	菌株C	1
化合物C	AVI	菌株C	0.5
化合物C	NAC	菌株C	0.03
化合物C	ZID	菌株C	<0.015
化合物D	無し	菌株C	0.5
化合物D	AVI	菌株C	0.12
化合物D	NAC	菌株C	<0.015
化合物D	ZID	菌株C	<0.015
化合物E	無し	菌株C	1
化合物E	AVI	菌株C	0.12
化合物E	NAC	菌株C	<0.015
化合物E	ZID	菌株C	<0.015
MEPM	無し	菌株C	>128

【０４７９】

【表４６】

試験化合物	βラクタマーゼ阻害剤	菌株	MIC(μg/mL)
化合物A	無し	菌株D	0.5
化合物A	NAC	菌株D	0.06
化合物A	ZID	菌株D	<0.015
化合物B	無し	菌株D	0.5
化合物B	AVI	菌株D	0.25
化合物B	NAC	菌株D	<0.015
化合物B	ZID	菌株D	<0.015
化合物C	無し	菌株D	4
化合物C	NAC	菌株D	0.03
化合物C	ZID	菌株D	0.03
化合物C	VAB	菌株D	2
化合物D	無し	菌株D	1
化合物D	AVI	菌株D	0.5
化合物D	NAC	菌株D	0.06
化合物D	ZID	菌株D	0.03
化合物E	無し	菌株D	0.25
化合物E	AVI	菌株D	0.12
化合物E	NAC	菌株D	<0.015
化合物E	ZID	菌株D	<0.015
CAZ	無し	菌株D	>128
CAZ	AVI	菌株D	>128

【０４８０】

【表４７】

試験化合物	βラクタマーゼ阻害剤	菌株	MIC(μg/mL)
化合物A	無し	菌株E	1
化合物A	SBT	菌株E	0.5
化合物A	TAZ	菌株E	0.25
化合物A	AVI	菌株E	0.06
化合物A	VAB	菌株E	0.12
化合物B	無し	菌株E	1
化合物B	SBT	菌株E	0.5
化合物B	TAZ	菌株E	0.12
化合物B	AVI	菌株E	0.03
化合物B	VAB	菌株E	0.03
化合物C	無し	菌株E	2
化合物C	TAZ	菌株E	1
化合物C	AVI	菌株E	0.25
化合物C	VAB	菌株E	0.5
化合物D	無し	菌株E	0.5
化合物D	SBT	菌株E	0.25
化合物D	TAZ	菌株E	0.06
化合物D	CVA	菌株E	0.25
化合物D	AVI	菌株E	0.03
化合物D	VAB	菌株E	0.12
化合物E	無し	菌株E	1
化合物E	SBT	菌株E	0.5
化合物E	TAZ	菌株E	0.25
化合物E	AVI	菌株E	0.06
化合物E	VAB	菌株E	0.12

いずれの菌株に対しても化合物Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ及びＥならびにβ－ラクタマーゼ阻害剤を併用した場合、β－ラクタマーゼ阻害剤を併用しない場合に比べ、高い抗菌活性を示した。

【０４８１】

試験例７　複数のβ－ラクタマーゼ阻害剤及び試験化合物を併用した抗菌活性評価試験

液体希釈法を用いて、試験化合物及び複数のβ－ラクタマーゼ阻害剤との併用効果を評価した。

試験例５と同様にして抗菌活性評価試験を実施した。

試験化合物として、化合物Ａ及びＢを用いた。

β－ラクタマーゼ阻害剤として、ＳＢＴ（市販品）及びＡＶＩ（市販品）を用いた。

対照化合物として、ＭＥＰＭを用いた。

菌株として、カルバペネム耐性アシネトバクターA514及びA515株を用いた。

【０４８２】

カルバペネム耐性アシネトバクターA514株に対し、化合物Ａ、ＳＢＴ及びＡＶＩを併用した抗菌活性を表４８に示す。

【０４８３】

【表４８】

組成	MIC(μg/mL)
SBT	>32
AVI	>32
化合物A＋SBT＋AVI(1:1:1)	0.25
MEPM	>32

【０４８４】

カルバペネム耐性アシネトバクターA515株に対し、化合物Ｂ、ＳＢＴ及びＡＶＩを併用した抗菌活性を表４９に示す。

【０４８５】

【表４９】

組成	MIC(μg/mL)
SBT	>32
AVI	>32
化合物B＋SBT＋AVI(1:1:1)	0.25
MEPM	>32

いずれの菌株に対しても化合物Ａ及びＢとβ－ラクタマーゼ阻害剤２剤を併用した場合、高い抗菌活性を示した。

【０４８６】

試験例８

試験例１と同様にして抗菌活性評価試験を実施した。

試験化合物として実施例１４３、１４４、１４７、１５３、１５４及び１５６で得られた化合物を用いた。

結果を表５０に示す。

【０４８７】

【表５０】

実施例番号	緑膿菌 ATCC 27853	緑膿菌 S-3028	緑膿菌 S-2838	緑膿菌 S-3779	緑膿菌 S-3759	大腸菌 TK-1747	肺炎桿菌 Y-1007	肺炎桿菌 Y-995	肺炎桿菌 Y-1062
143	0.5	0.12	0.5	0.25	1	0.12	<0.06	0.12	2
144	0.25	<0.12	32	0.25	1	<0.12	<0.12	<0.12	0.5
147	1	0.5	4	1	1	1	<0.06	0.25	4
153	0.5	0.12	0.5	1	2	0.5	<0.06	0.25	4
154	2	0.5	4	2	4	0.5	0.25	0.25	2
156	2	0.5	1	1	2	0.12	<0.06	0.12	0.5

【０４８８】

試験例９

試験例６と同様にして抗菌活性評価試験を実施した。

試験化合物として化合物Ｆ及び化合物Ｇを用いた。

菌株として、β－ラクタマーゼを産生する菌株Ｂ、菌株Ｃ、菌株Ｄ並びにＯＸＡ－４８

及びＣＴＸ－Ｍ－１５産生肺炎桿菌Y-1069株（以下、菌株Ｆ）を用いた。
結果を表５１及び表５２に示す。

【０４８９】

【表５１】

試験化合物	βラクタマーゼ阻害剤	菌株	MIC(μg/mL)
化合物F	無し	菌株B	2
化合物F	CVA	菌株B	1
化合物F	AVI	菌株B	0.5
化合物F	NAC	菌株B	0.03
化合物F	ZID	菌株B	0.03
化合物F	VOB	菌株B	1
化合物F	無し	菌株C	1
化合物F	AVI	菌株C	0.25
化合物F	NAC	菌株C	0.06
化合物F	ZID	菌株C	<0.015
化合物F	無し	菌株D	0.5
化合物F	NAC	菌株D	<0.015
化合物F	ZID	菌株D	<0.015
化合物F	無し	菌株F	8
化合物F	SBT	菌株F	4
化合物F	TAZ	菌株F	4
化合物F	CVA	菌株F	4
化合物F	AVI	菌株F	0.25
化合物F	NAC	菌株F	0.12
化合物F	ZID	菌株F	<0.015

【０４９０】

【表５２】

試験化合物	βラクタマーゼ阻害剤	菌株	MIC(μg/mL)
化合物G	無し	菌株B	1
化合物G	CVA	菌株B	0.25
化合物G	AVI	菌株B	0.25
化合物G	NAC	菌株B	<0.015
化合物G	ZID	菌株B	0.03
化合物G	無し	菌株C	1
化合物G	AVI	菌株C	0.06
化合物G	NAC	菌株C	0.06
化合物G	ZID	菌株C	<0.015
化合物G	無し	菌株D	0.5
化合物G	SBT	菌株D	0.25
化合物G	TAZ	菌株D	0.125
化合物G	CVA	菌株D	0.25
化合物G	AVI	菌株D	0.25
化合物G	NAC	菌株D	<0.015
化合物G	ZID	菌株D	<0.015
化合物G	無し	菌株F	4
化合物G	SBT	菌株F	2
化合物G	TAZ	菌株F	2
化合物G	CVA	菌株F	2
化合物G	AVI	菌株F	0.25
化合物G	NAC	菌株F	0.06
化合物G	ZID	菌株F	0.03

いずれの菌株に対しても化合物Ｆ及びＧならびにβ－ラクタマーゼ阻害剤を併用した場合、β－ラクタマーゼ阻害剤を併用しない場合に比べ、高い抗菌活性を示した。

【産業上の利用可能性】

【０４９１】

本願の医薬組成物及びキットは、緑膿菌などのグラム陰性菌及び／又は多剤耐性緑膿菌を含む薬剤耐性グラム陰性菌に対し、強い抗菌活性を有し、これらによる感染症の処置に有用である。

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
Ａ６１Ｐ　31/04　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	31/04	
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	43/00	１２１
Ｃ０７Ｄ 499/70　(2006.01)		Ｃ０７Ｄ	499/70	

(54)【発明の名称】 キット

(56)参考文献 特開平０４－０７４１８２（ＪＰ，Ａ）
特開２０１８－１０４４６３（ＪＰ，Ａ）
特開平１０－１３０２７２（ＪＰ，Ａ）
特開平０７－００２８７０（ＪＰ，Ａ）
特開昭６３－１８３５８８（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)

Ａ６１Ｋ　３１／４３
Ａ６１Ｋ　３１／４２４
Ａ６１Ｋ　３１／４３１
Ａ６１Ｋ　３１／５５１
Ａ６１Ｋ　３１／６９
Ａ６１Ｐ　３１／０４
Ａ６１Ｐ　４３／００
Ｃ０７Ｄ ４９９／７０
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）