

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年9月14日(2006.9.14)

【公表番号】特表2002-521484(P2002-521484A)

【公表日】平成14年7月16日(2002.7.16)

【出願番号】特願2000-562374(P2000-562374)

【国際特許分類】

C 07 D 477/00 (2006.01)  
 A 61 K 31/407 (2006.01)  
 A 61 P 31/04 (2006.01)  
 C 07 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 487/04 1 3 4  
 A 61 K 31/407  
 A 61 P 31/04  
 C 07 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成18年7月21日(2006.7.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

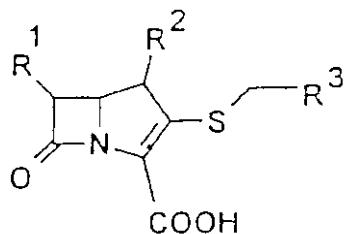
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】構造式I:

【化1】



I

(式中、R<sup>1</sup>は、水素、ヒドロキシメチル又は1-ヒドロキシエチルであり、R<sup>2</sup>は水素又はメチルであり、そしてR<sup>3</sup>は、酸素-炭素間単結合又は窒素-炭素間単結合により分子の残りの部分に結合し、置換された又は置換されない次の基:アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルコキシ、N-ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、ヘテロシクリルチオカルボニルオキシ、アシルオキシ、チオアシルオキシ、アルコキカルボニルオキシ、カルバモイルオキシ、チオカルバモイルオキシ、ヘテロシクリルオキシカルボニルオキシ、ヘテロシクリルオキシチオカルボニルオキシ、N-ヘテロシクリルカルバモイルオキシ、N-ヘテロシクリルチオカルバモイルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、ヘテロシクリルチオカルボニルアミノ、ヘテロシクリルオキシカルボニルアミノ、アシルアミノ、アルコキカルボニルアミノ)

ミノ、アルコキシチオカルボニルアミノ、チオアシクルアミノ、N-ヘテロシクリルカルバモイルアミノ、N-ヘテロシクリルチオカルバモイルアミノ、カルバモイルアミノ、チオカルバモイルアミノ、イミドイルアミノ、グアニジノ、N-ヘテロシクリル-アルコキシカルボニルアミノ、N-ヘテロシクリル-アルキルチオカルボニルアミノ及びN-スルホニルアミノを含む群から選択される医薬として許容される基であり、ここで先のアルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、チオアシル又はイミドイル分子部分は1～6の炭素原子を含みヘテロシクリル成分は一環又は二環であって、その1又は複数が酸素、硫黄及び窒素を含む群から選択される3～10の環原子を含み、ここで、先の基R<sup>3</sup>の置換基は、アルキル、アシル、チオアシル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アミノアルコキシ、アミジノアルコキシ、グアニジノアルコキシ、アシルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アルキルヘテロシクリルオキシ、ヒドロキシアルキルヘテロシクリルオキシ、アミノアルキルヘテロシクリルオキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、カルバモイルオキシ、アルキルカルバモイルオキシ、ジアルキルカルバモイルオキシ、チオカルバモイル、アルキルチオカルバモイル、ジアルキルチオカルバモイル、チオカルバモイルオキシ、アルキルチオカルバモイルオキシ、ジアルキルチオカルバモイルオキシ、メルカプト、アルキルチオ、ヒドロキシアルキルチオ、アミノアルキルチオ、モノアルキルアミノアルキルチオ、ジアルキルアミノアルキルチオ、アミジノアルキルチオ、アシルチオ、ヘテロシクリルチオ、アルキルヘテロシクリルチオ、ヒドロキシアルキルヘテロシクリルチオ、アミノアルキルヘテロシクリルチオ、カルバモイルチオ、モノアルキルカルバモイルチオ、ジアルキルカルバモイルチオ、チオカルバモイルチオ、アルキルチオカルバモイルチオ、ジアルキルカルバモイルチオ、アミノ、モノアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ、アミノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、オキソ、オキシミノ、又はアルキルイミノ、イミドイルアミノ、アルキルイミドイルアミノ、ジアルキルイミドイルアミノ、テトラアルキルアンモニウム、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、アルキルヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アルキルヘテロシクリルカルボニルアミノ、アシルアミノ、アミジノ、モノアルキルアミジノ、ジアルキルアミジノ、グアニジノ、アルキルグアニジノ、ジアルキルグアニジノ、カルバモイルアミノ、チオカルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、チオカルバモイルアミノ、アルキルチオカルバモイルアミノ、ニトロ、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、アジド、シアノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルホニアミド、スルファモイルオキシ、アルキルスルファモイルオキシ、アルキルスルホニルオキシ又はスルホ、スルホキシ、カルボキサミド、N-モノアルキルカルボキサミド、N,N-ジアルキルカルボキサミド又はカルボキシであり得、ここで、その置換基は互いに独立して、1又は複数ヶ所にあり、それらのアルキル成分は1～6の炭素原子を含み、ヘテロ環成分は一環又は二環であって、その1又は複数が酸素、硫黄及び窒素を含む群から選択される3～10の環原子を含む)の化合物又はその医薬として許容される塩、エステル及びアミド誘導体。

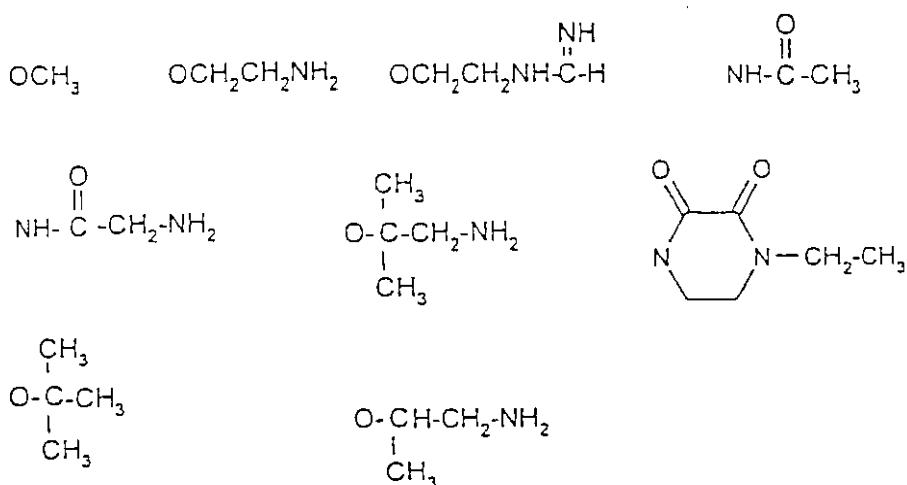
【請求項2】 R<sup>1</sup> が水素、ヒドロキシメチル又は1-ヒドロキシエチルであり、R<sup>2</sup> が水素又はメチルであり、そしてR<sup>3</sup> が、置換された又は置換されていない次の基：アルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、アシルオキシ、カルバモイルオキシ、N-ヘテロシクリル、アシルアミノ、カルバモイルアミノ、イミドイルアミノを含む群から選択され、ここで先のアルキル、アシル、チオアシル、又はイミドイル分子部分は1～3の炭素原子を含み、ヘテロシクリル成分は一環であってその1又は複数が酸素、硫黄及び窒素を含む群から選択される3～6の環原子を含み、ここで先の基R<sup>3</sup>の置換基は、アルキル、アシル、チオアシル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アミノアルコキシ、アミジノアルコキシ、グアニジノアルコキシ、アシルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アルキルヘテロシクリルオキシ、ヒドロキシアルキルヘテロシクリルオキシ、アミノアルキルヘテロシクリルオキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、カルバモイルオキシ、アルキルカルバモイルオキシ、ジアルキルカルバモイルオキシ、チオカルバモイル、アルキルチオカルバモイル、

ジアルキルチオカルバモイル、チオカルバモイルオキシ、アルキルチオカルバモイルオキシ、ジアルキルチオカルバモイルオキシ、メルカブト、アルキルチオ、ヒドロキシアルキルチオ、アミノアルキルチオ、モノアルキルアミノアルキルチオ、ジアルキルアミノアルキルチオ、アミジノアルキルチオ、アシルチオ、ヘテロシクリルチオ、アルキルヘテロシクリルチオ、ヒドロキシアルキルヘテロシクリルチオ、アミノアルキルヘテロシクリルチオ、カルバモイルチオ、モノアルキルカルバモイルチオ、ジアルキルカルバモイルチオ、チオカルバモイルチオ、アルキルチオカルバモイルチオ、ジアルキルカルバモイルチオ、アミノ、モノアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ、アミノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、オキソ、オキシミノ、又はアルキルイミノ、イミドイルアミノ、アルキルイミドイルアミノ、ジアルキルイミドイルアミノ、テトラアルキルアンモニウム、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、アルキルヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アルキルヘテロシクリルカルボニルアミノ、アシルアミノ、アミジノ、モノアルキルアミジノ、ジアルキルアミジノ、グアニジノ、アルキルグアニジノ、ジアルキルグアニジノ、カルバモイルアミノ、チオカルバモイルアミノ、アルキルチオカルバモイルアミノ、チオカルバモイルアミノ、アルキルチオカルバモイルアミノ、ニトロ、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、アジド、シアノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルホンアミド、スルファモイルオキシ、アルキルスルファモイルオキシ、アルキルスルホニルオキシ又はスルホ、スルホキシ、カルボキサミド、N-モノアルキルカルボキサミド、N,N-ジアルキルカルボキサミド又はカルボキシであり得、ここで、その置換基は互いに独立して、1又は複数ヶ所にあり、それらのアルキル成分は1~6の炭素原子を含み、ヘテロ環成分は一環であって、その1又は複数が酸素、硫黄及び窒素を含む群から選択される3~6の環原子を含むことを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 R<sup>1</sup> が水素、ヒドロキシエチル又は1-ヒドロキシエチルであり、R<sup>2</sup> が水素又はメチルであり、そしてR<sup>3</sup> が、置換された次の基：アルコキシ、アシルアミノ、N-ヘテロシクリル及びイミドイルアミノを含む基から選択され、ここで先のアルキル、アシル又はイミドイル分子部分は1~3の炭素原子を含み、ヘテロシクリル成分は一環であってその1又は複数が酸素、硫黄及び窒素を含む群から選択される3~6の環原子を含み、ここで先のR<sup>3</sup> の置換基は、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミジノ及びグアニジノのような塩基性基であり、ここでアルキル、アミジノ及びイミドイル部分は1~3の炭素原子を含むことを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項4】 R<sup>1</sup> が1-ヒドロキシエチルであり、R<sup>2</sup> がメチルであり、そしてR<sup>3</sup> が、

【化2】



を含む群から選択されることを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】 抗細菌に有効な量の請求項 1 ~ 4 のいずれか一に記載の少なくとも 1 の化合物と、医薬として許容される担体又は希釈剤と、を含む医薬組成物。

【請求項 6】 請求項 5 に記載の組成物を調製するための方法であって、抗細菌に有効な量の請求項 1 ~ 4 のいずれか一に記載の少なくとも 1 の化合物を医薬として許容される担体又は希釈剤に組み込むことを含む方法。

【請求項 7】 有効量の請求項 1 ~ 4 のいずれか一に記載の少なくとも 1 の化合物を含む、必要な患者において細菌を阻害するための医薬組成物であって、該患者に投与される、前記組成物。

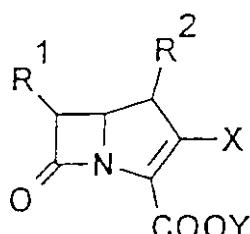
【請求項 8】 - ラクタマーゼ阻害のための有効量の請求項 1 ~ 4 のいずれか一に記載の少なくとも 1 の化合物と、慣用的な - ラクタム抗生物質と、医薬として許容される担体又は希釈剤と、を含む医薬組成物。

【請求項 9】 請求項 8 に記載の組成物を調製するための方法であって、有効量の請求項 1 ~ 4 のいずれか一に記載の少なくとも 1 の化合物及び慣用的な - ラクタム抗生物質を医薬として許容される担体又は希釈剤に組み込むことを含む方法。

【請求項 10】 有効量の請求項 1 ~ 4 のいずれか一に記載の少なくとも 1 の化合物及び慣用的な - ラクタム抗生物質を含む、必要な患者において - ラクタマーゼを阻害するための医薬組成物であって、該患者に投与される、前記組成物。

【請求項 11】 請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物を調製するための方法であって、式：

【化 3】



(式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は請求項 1 に定義される通りであり、X は脱離基であり、そして Y は慣用的なカルボキシ保護基である) の化合物に、式：

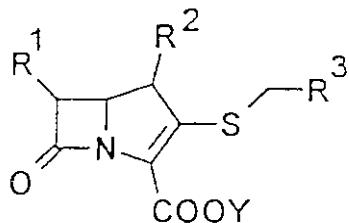
【化 4】



(式中、R<sup>3</sup> は請求項 1 に定義される通りである) 又はその有機もしくは無機塩を反応させることを含む方法。

【請求項 12】 請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物を調製するための方法であって、式：

【化 5】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は請求項1に定義される通りであり、そしてYは慣用的なカルボキシ保護基である)の化合物に脱保護化剤を反応させることを含む方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0050

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0050】

その混合物を室温で一晩、攪拌した。ろ過により不溶性材料を除去し、そのろ液を真空中でエバポレートしてオレンジ色の液体を残した。それを、短い経路の蒸留装置及び安全シールドを用いて高い真空(0.003 mbar)(0.002 mmHg)で蒸留した。純粋な(2-アジドエトキシ)メチルチオールアセテート、b.p. 80~90 / 0.003 mbar(0.002 mmHg)を65%の収率でうすい黄色の液体として得た。NMR-スペクトル(CDC1<sub>3</sub>) : 2.38(s, 3H), 3.36(m, 2H), 3.61(m, 2H), 5.10(s, 2H) ppm.

0の0.20NのNaOH(121mL, 24.2mmol)水溶液に、テトラヒドロフラン(5mL)中の(2-アジドエトキシ)メチルチオールアセテート(848mg, 4.84mmol)を攪拌しながら滴下して加えた。その反応混合物を15分、0で攪拌した。得られた溶液をエーテル(100mL)で洗い、次に1.0N HCl水溶液(19.4mL)でpH6に0で酸性にした。次にその水溶液をエーテルの部分(50mL)で2回、抽出した。その組み合わせたエーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を真空(17mbar)(13mmHg)下で除去した。得られた粗生成物をヘキサン-エーテル(9:1)を用いてシリカゲル(200.63μm, 23g)でクロマトグラフィにかけて17mbar(13mmHg)で乾燥させた後、47%収率で無色の標題化合物を供した。NMR-スペクトル(CDC1<sub>3</sub>) : 2.0(t, 2H, =10Hz), 3.4(t, 2H, J=6Hz), 3.7(t, 2H, J=6Hz), 4.8(d, 2H, J=10Hz) ppm.

実施例3

(2-アジド-1,1-ジメチルエトキシ)メタンチオール

乾燥テトラセドロフラン(5mL)中の水素化ナトリウム(310mg, 13mmol)の攪拌懸濁液に、0で、乾燥THF(2mL)中の1-アジド-2-メチル-2-プロパノール(1.15g, 10mmol)の溶液を加えた。水素発生が止まった時に、そのうすい黄色の溶液に、乾燥ヘキサメチル亜リン酸トリアミド(3mL)及びクロロメチルメチルエーテル(1.14mL, 15mmol)を0で加え、その反応混合物を室温で一晩、攪拌した。その反応混合物を10%NaCl水溶液(40mL)に注ぎ、2部のエーテル(150及び50mL)で2回、抽出した。その組み合わせたエーテル層を10%NaCl(50mL)及び飽和NaCl(50mL)で2回洗った。そのエーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、その溶媒を真空(17mbar)(13mmHg)で除去し、ホルムアルデヒド(C2-アジド-1,1-ジメチルエチル)メチルアセタール(1.41g, 89%)を生成した。NMR-スペクトル(CDC1<sub>3</sub>) : 1.28(s, 6H), 3.22(s, 2H), 3.39(s, 3H), 4.74(s, 2H) ppm.

乾燥メチレンクロライド (5 mL) 中のホルムアルデヒド (C 2 - アジド - 1, 1 - ジメチルエチル) メチルアセタール (1.35 g, 8.47 mmol) の搅拌溶液に、1 M 三塩化ホウ素溶液 (3.64 mL, 3.64 mmol) を 0 で加えた。その反応混合物を室温で 3 時間、搅拌して、(2 - アジド - 1, 1 - ジメチルエチル) クロロメチルエーテルの溶液を供した。NMR - スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) : 1.36 (s, 6 H), 3.24 (ABq, 2 H), 5.60 (s, 2 H) ppm.

乾燥メチレンクロライド (8 mL) 中の粉末化固体チオ酢酸カリウムの懸濁液に 0 で、上述の (2 - アジド - 1, 1 - ジメチルエチル) クロロメチルエーテル (1.23 g, 7.53) を含む溶液 (8.0 mL) を搅拌しながら加え、得られた懸濁液を室温で一晩、搅拌した。得られた混合物をメチレンクロライド (8.0 mL) で希釈し、3 部 (各々 3.0 mL) の水で 3 回、及び飽和 NaCl (3.0 mL) で 1 回、洗った。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を真空 (17 mbar) (13 mmHg) で除去して粗 (2 - アジド - 1, 1 - ジメチルエトキシ) メチルチオアセテート (1.30 g, 85%) を供した。それを、ヘキサン - エーテル (4 : 1) を用いてシリカゲル (40 - 60 μm) でのカラムクロマトグラフィーにより精製して無色の液体として純粋な (2 - アジド - 1, 1 - ジメチルエトキシ) メチルチオールアセテート (0.81 g, 53%) を生成した。NMR - スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) : 1.28 (s, 6 H), 2.37 (s, 3 H), 3.21 (s, 2 H), 5.02 (s, 2 H) ppm.

水酸化ナトリウムの搅拌した 0.1 N 溶液 (2.5 mL, 2.5 mmol) に、0 で、THF (0.5 mL) に溶かした (2 - アジド - 1, 1 - ジメチルエトキシ) メチルチオールアセテート (102 mg, 0.5 mmol) を加えた。その反応混合物を 0 で 90 分、搅拌した。その溶液をエーテル (1.5 mL) で洗い、次に 0 で 1 N HCl (1.8 mL, 1.8 mmol) で pH 6 ~ 7 に酸性化した。その溶液を 0 で 30 分搅拌し、次に分離じょうごに移した。3 分振とうした後、その有機層を収集し、その水性層をエーテルの部分 (8 mL) で 2 回、再び抽出した。その組み合わせたエーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を真空下で除去し (17 mbar) (13 mmHg)、うすい黄色の液体として標題化合物を生成した (67 mg, 83%)。NMR - スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) : 1.28 (s, 6 H), 2.18 (t, 1 H, J = 10 Hz), 3.23 (s, 2 H), 4.73 (d, 2 H, J = 10 Hz) ppm.

#### 実施例 4

N - (メルカプトメチル) - アセトアミド

N - (ヒドロキシメチル) - アセトアミド (13.4 g, 0.15 mol) 及びチオール酢酸 (14.3 g, 0.188 mol) を 3 日間、40 に加熱した。得られた混合物を、トルエン - 酢酸エチル 4 : 1 及び 1 : 1 でシリカゲル (63 ~ 200 μm, 700 g) でクロマトグラフィーにかけて、純粋な結晶性アセトアミドメチルチオアセテート (14.2 g, 64%) , m.p. 93 ~ 94 を供した。

#### 【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0052

【補正方法】変更

【補正の内容】

#### 【0052】

CDCl<sub>3</sub> (4 mL) 中の粗 2 - アジド - N - (クロロメチル) - アセトアミド (715 mg) の溶液に、チオ酢酸カリウム (520 mg, 4.6 mmol) を 0 で加え、その懸濁液を室温で一晩、搅拌した。その混合物をクロロホルム (50 mL) で希釈し、次にその溶液を水の部分 (15 mL) で及びブライン (10 mL) で 2 回、洗った。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、その溶媒を真空下でエバボレートして非結晶性の固体 (530 mg) を残した。それをトルエン - 酢酸エチル (2 : 1) を用いてシリカゲル (63 ~ 200 μm) でクロマトグラフィーにかけて、400 mg (56%) の純粋な (2 - アジドアセトアミド) メチルチオールアセテートを供した。NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) : 2.4 (s

, 3 H), 4.0 (s, 2 H), 4.7 (d, 2 H,  $J = 7$  Hz), 7.2 (broad signal, 1 H) ppm.

純粋な(2-アジドアセトアミド)メチルチオールアセテート(56 mg, 0.28 mmol)を乾燥メタノール(0.6 mL, 1, 1 mmol)中の1.8 N HClに溶かし、その溶液を乾燥メタノール中の2.2 Nのナトリウムメトキシド(0.46 mL, 1.03 mmol)で中和した(pH: 6)。その沈殿した塩化ナトリウムをろ過により除去し、そのろ液をDMF-d<sub>6</sub>(0.7 mL)で希釈し、次にメタノールを真空し(20 mbar)(15 mmHg)で除去し、そして最後に高い真空(0.0013 mbar)(0.0013 mmHg)で除去した。

#### 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

【補正の内容】

#### 【0053】

DMF-d<sub>6</sub>溶液を-80に維持した。NMRスペクトル分析は、標題化合物(収率56%、内部標準として10 μLのベンゼンで測定)を示した。NMRスペクトル(DMF-d<sub>6</sub>) : 2.9 (broad signal, 1 H), 3.95 (s, 2 H), 4.38 (dd, 2 H), 8.9 (broad signal, 1 H) ppm.

#### 実施例6

1-エチル-4-(メルカブトメチル)-ピペラジン-2,3-ジオン

30%(メタノール無含有)ホルムアルデヒド(15 mmol)中の1-エチルピペラジン-2,3-ジオン(2.13 g, 15 mmol)の溶液に、水酸化カリウム(150 mg, 2.7 mmol)を加え、その混合物を50で7日間攪拌した。それを5 Nの塩酸水溶液(50 μL)でpH: 7に中和した。その混合物を15 mmでエバボレートし、次に高い真空(0.0013 mbar)(0.0013 mmHg)で乾燥させて1-エチル-4-(メドロキシメチル)-ピペラジン-2,3-ジオンを無色の固体として供した(100%)。NMRスペクトル(CDC<sub>13</sub>) : 1.15 (broad signal, 1 H), 1.15 (t, 3 H,  $J = 7$  Hz), 3.47 (q, 2 H,  $J = 7$  Hz), 3.54 (m, 2 H), 3.68 (m, 2 H), 4.88 (s, 2 H) ppm.

1-エチル-4-(ヒドロキシメチル)-ピペラジン-2,3-ジオン(156 mg, 0.906 mmol)に、オキサリルクロライド(78 mL, 0.906 mmol)を-10で加えた。その混合物を-10で2時間、攪拌した。30分後にガスの発生が止まった。その反応混合物を高い真空で乾燥させて1-(クロロメチル)-4-エチル-ピペラジン-2,3-ジオン(100%)を供した。NMRスペクトル(CDC<sub>13</sub>) : 1.15 (t, 3 H,  $J = 7$  Hz), 3.47 (q, 2 H,  $J = 7$  Hz), 3.65 (broad signal, 4 H), 5.30 (s, 2 H) ppm.

CDC<sub>13</sub>(1 mL)中の粗1-(クロロメチル)-4-エチル-ピペラジン-2,3-ジオン(170 mg, 0.9 mmol)の溶液に、固体チオ酢酸カリウム(123 mg, 1.08 mmol)を0で攪拌しながら加えた。その反応混合物を室温で一晩、攪拌した。その混合物を遠心し、その上清溶液を収集した。その残留固体(KC1)をCDC<sub>13</sub>(2 mL)で洗い、その有機溶液を組み合わせて、その溶媒を真空下で除去した。その残留物をクロロホルム-メタノール(19:1)を用いてシリカゲル(6 g, 63~200 μm)でのクロマトグラフィーにかけて1-(アセチルチオメチル)-4-エチル-ピペラジン-2,3-ジオンを白色固体として供した(全収率44%)。NMRスペクトル(CDC<sub>13</sub>) : 1.22 (t, 3 H,  $J = 7$  Hz), 2.44 (s, 3 H), 3.48 (q, 2 H,  $J = 7$  Hz), 3.43.7 (m, 4 H), 4.95 (s, 2 H) ppm.

1-(アセチルチオメチル)-4-エチル-ピペラジン-2,4-ジオン(74 mg, 0.32 mmol)をメタノール中の1.95 N HCl(0.56 mL, 1.2 mmol)に溶かし、その溶液を室温で6時間、攪拌した。その混合物を0で乾燥メタノール中の2.24 Nナトリウムメトキシド(0.54 mL, 1.2 mmol)でpH=6に中和した。沈殿した塩化

ナトリウムをろ過により除去し、そのろ液を真空でエバポレートして、その残留物を(0.0013 mbar) (0.001 mmHg)で乾燥させた。それをクロロホルム-メタノール(19:1)を用いてシリカゲル(2.0g, 63~200μm)でクロマトグラフィーにかけて標題化合物を無色の固体として供した(収率80%)。NMR-スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) : 1.23(t, 3H, J=7Hz), 2.43(broad signal, 1H), 3.55(q, 2H, J=7Hz), 3.67(broad s, 4H), 4.60(broad s, 2H) ppm.

## 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0057

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0057】

乾燥ジメチルホルムアミド(15mL)中のp-ニトロベンジル(4R, 5R, 6S)-3-(ジフェニルオキシホスフィノイルオキシ)-6-((1R)-ヒドロキシエチル)-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート(892mg, 1.5mmol)の溶液に、-50で、CDCl<sub>3</sub>(3mL)中のメトキシメタンチオール(152mg, 1.95mmol)の溶液、及び次にジイソプロピルエチルアミン(334μL, 1.95mmol)を加えた。その反応混合物を0にさせた。0で2時間の後、その反応混合物を酢酸エチル(300mL)で希釈し、その溶液を室温で5分、放置した。この溶液を次に10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(125mL)、3部の水(各々100mL)及びブライン(100mL)で洗った。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、その溶媒を真空下で除去した。その残留物トルエン:酢酸エチル(2:1)及び(1:1)を用いてシリカゲル(50g, 63~200μm)でクロマトグラフィーにかけて標題化合物を、うすい黄色の非結晶性固体として供した(収率78%)。IRスペクトル(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : 3600, 3050, 2900, 1770, 1710, 1605, 1520, 1345, 1210, 1135, 1080 cm<sup>-1</sup>.

カリウム(4R, 5S, 6S)-6-((1R)-ヒドロキシエチル)-3-(メトキシメチルチオ)-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート

酢酸エチル(30mL)及び水(12mL)中のKHCO<sub>3</sub>(85mg, 0.85mmol)の2相混合物中で0で予め水素化した炭素上10%パラジウム(750mg)に、酢酸エチル(10mL)中のp-ニトロベンジル(4R, 5S, 6S)-6-((1R)-ヒドロキシエチル)-3-(メトキシメチルチオ)-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート(479mg, 1.13mmol)をシリングにより加えた。次にその混合物を環境圧で0で水素化した。70分後、水素の取込み(70mL)は極めてゆっくりになった。更なる触媒(150mg)を加え、水素化を更に100分続けた。更なる水素(50mL)を消費した。その触媒をろ過により除去し、酢酸エチル(5mL)及び水(2mL)で洗い、そのろ液を分離じょうごに移した。その水性層を収集し、有機層を水(3mL)中のKHCO<sub>3</sub>(28mg, 0.28mmol)の溶液で抽出した。その組み合わせた水溶液をエバポレートして残った酢酸エチルを除去し、次に高い真空(0.0013 mbar) (0.001 mmHg)下で-30で凍結乾燥させて純粋な標題化合物を、白色粉末として供した(収率50%)。UV-スペクトル(水中) <sub>max</sub> = 292 nm (ε = 8000)。NMRスペクトル(D<sub>2</sub>O)(int. standard Me<sub>3</sub>Si CD<sub>2</sub>COONa) : 1.21(d, 3H, J=7Hz), 1.31(d, 3H, J=6Hz), 3.43(s, 3H), 3.45(m, 1H), 3.52(m, 1H), 4.24.3(m, 2H), 4.76 and 5.03(ABq, J=8Hz, -CH<sub>2</sub>-O) ppm.

## 実施例8

(4R, 5S, 6S)-3-((2-アミノエトキシ)メチルチオ)-((1R)-ヒ

ドロキシエチル) - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 0 ] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸 ( I b )

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 1】

( 4 R , 5 S , 6 S ) - 3 - ( ( 2 - アミノエトキシ ) メチルチオ ) - 6 - ( ( 1 R ) - ヒドロキシエチル ) - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 0 ] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸 ( 双性イオン型 )

炭素上 10 % パラジウム ( 700 mg ) を酢酸エチル ( 30 mL ) 及び水 ( 15 mL ) の 2 相混合物中で 0 °C で予め水素化し、酢酸エチル ( 10 mL ) 中の p - ニトロベンジル ( 4 R , 5 S , 6 S ) - 3 - ( ( 2 - アジドエトキシ ) メチルチオ ) - 6 - ( ( 1 R ) - ヒドロキシエチル ) - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 0 ] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボキシレート ( 422 mg , 0 . 884 mmol ) を 0 °C でシリングにより加えた。 0 °C 及び環境圧での 65 分の水素化分解の後、水素の摂取 ( 70 mL ) はゆっくりになった。更なる触媒 ( 100 mg ) を加え、水素化を更に 75 分、 0 °C で続けた。更なる水素 ( 35 mL ) を吸収させた。その触媒をろ過により除去し、酢酸エチル ( 5 mL ) 及び水 ( 3 mL ) で洗い、そのろ液を分離じょうごに移した。その水性層を収集し、その有機層を冷水 ( 3 mL ) で抽出した。その組み合わせた水溶液をエバポレートして残留酢酸エチルを除き、高真空 ( 0 . 0013 mbar ) ( 0 . 001 mmHg ) 下で -30 °C で凍結乾燥させて標題化合物を白色粉末として 68 % 収率で供した。 UV スペクトル ( 水中 ) :  $\lambda_{\text{max}}$  292 nm (  $\epsilon = 8000$  ) . NMR スペクトル (  $\text{D}_2\text{O}$  ) ( internal standard  $\text{Me}_3\text{SiCD}_2\text{CD}_2\text{COONa}$  ) : 1 . 21 ( d , 3 H ,  $J = 7\text{Hz}$  ) , 1 . 30 ( d , 3 H ,  $J = 6\text{Hz}$  ) , 3 . 23 ( m , 2 H ) , 3 . 48 ( dd , 1 H ) , 3 . 55 ( m , 1 H ) 3 . 70 and 3 . 93 ( 2 m , 2 H ) , 4 . 26 ( complex singlet , 2 H ) , 4 . 78 and 5 . 17 ( ABq , 2 H ,  $J = 11\text{Hz}$  , S -  $\text{CH}_2\text{-O}$  ) ppm .

実施例 9

( 4 R , 5 S , 6 S ) - 3 - ( ( 2 - ( ホルムイミドイルアミノ ) エトキシ ) メチルチオ ) - ( ( 1 R ) - ヒドロキシエチル ) - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 0 ] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸 ( I c ) ( 双性イオン型 )