

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-7366

(P2020-7366A)

(43) 公開日 令和2年1月16日(2020.1.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 471/08 (2006.01)</b>	C07D 471/08 CSP	4C065
<b>A61K 31/439 (2006.01)</b>	A61K 31/439	4C086
<b>A61K 31/43 (2006.01)</b>	A61K 31/43	
<b>A61K 31/496 (2006.01)</b>	A61K 31/496	
<b>A61K 31/431 (2006.01)</b>	A61K 31/431	

審査請求 有 請求項の数 22 O L (全 83 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-171587 (P2019-171587)	(71) 出願人	000006091 Meiji Seikaファルマ株式会社 東京都中央区京橋2丁目4番16号
(22) 出願日	令和1年9月20日 (2019.9.20)	(74) 代理人	110001508 特許業務法人 津国
(62) 分割の表示	特願2015-541603 (P2015-541603) の分割	(72) 発明者	阿部 隆夫 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 Meiji Seikaファルマ株式会社 内
原出願日	平成26年10月8日 (2014.10.8)	(72) 発明者	古内 剛 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 Meiji Seikaファルマ株式会社 内
(31) 優先権主張番号	特願2013-211242 (P2013-211242)		
(32) 優先日	平成25年10月8日 (2013.10.8)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	日本国 (JP)		

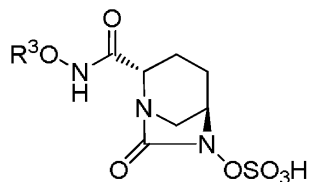
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジアザビシクロオクタン誘導体の結晶とその製造法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】ジアザビシクロオクタン誘導体の結晶化に影響しない高純度の化合物の溶液を供給するための一連の製造法と安定性の良い結晶の製造法に関する。

【解決手段】下記式(VII)、特に式(VII-1)で示されるジアザビシクロオクタン誘導体の結晶とその製造法を提供する。



VII

VII-1: R<sup>3</sup>=-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

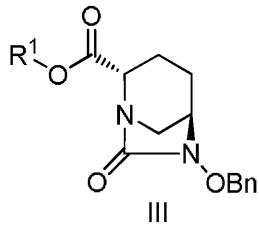
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 ( I I I ) :

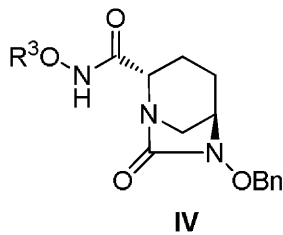
【化 7 6】



10

で示される化合物を、化合物 :  $R^3 ONH_2$  と反応させて下記式 ( I V ) :

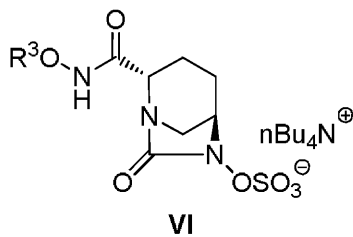
【化 7 7】



20

で示される化合物とし、水素雰囲気化にパラジウム炭素触媒と処理し、同時または連続して含水溶媒中で触媒量の塩基存在下に三酸化硫黄 - トリメチルアミン錯体により硫酸化反応に付し、硫酸水素テトラブチルアンモニウムで処理し、下記式 ( V I ) :

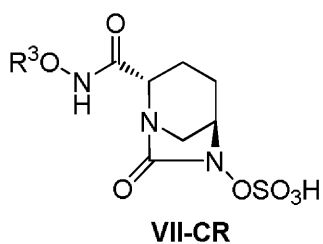
【化 7 8】



30

で示される化合物とした後、側鎖  $R^3 ONHC(=O)-$  が保護基を有する場合、酸により当該保護基を除去、続いて反応液に貧溶媒を加えて粗生成物を沈殿化し、下記式 ( V I I - C R ) :

【化 7 9】

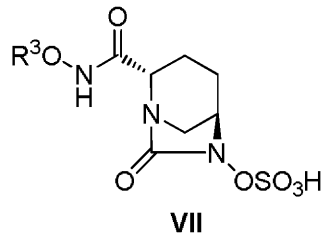


40

で示される粗の化合物とした後、式 ( V I I - C R ) で示される粗の化合物と氷冷した緩衝液を交互に加えて pH 4 ~ 5 . 5 の溶液とし、必要に応じて合成吸着剤による脱塩後に濃縮し、温調後に必要に応じて接種、貧溶媒を加えて、結晶化することによる下記式 ( V I I ) :

50

## 【化 8 0】

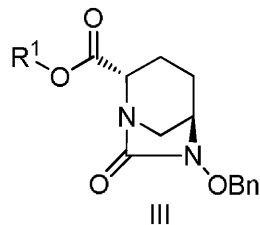


(上記各式中、OBnはベンジルオキシ、 $R^1$ は2,5-ジオキソピロリジン-1-イル、1,3-ジオキソ-3a,4,7,7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル、1,3-ジオキソヘキサヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル、または3,5-ジオキソ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]デカ-8-エン-4-イル、 $R^3$ は $C_{1-6}$ アルキルまたはヘテロシクリルを示す。 $R^3$ は0から5個の $R^4$ で修飾されていても良く、 $R^4$ は連続して置換されてもよい。ここで $R^4$ は $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロシクリル、 $R^5$ ( $R^6$ )N-、または保護基である。また、 $R^5$ と $R^6$ は各々独立して水素または $C_{1-6}$ アルキルを示すか、あるいは一緒になってヘテロシクリルを形成する。さらに、 $R^3$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は任意の位置で閉環することができる。)で示される化合物の製造法。

## 【請求項 2】

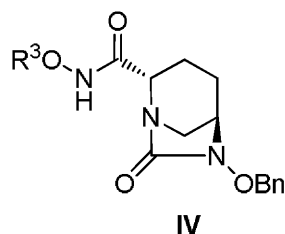
下記式(III)：

## 【化 8 1】



で示される化合物を、化合物： $R^3ONH_2$ と反応させることによる下記式(IV)：

## 【化 8 2】



(上記各式中、 $R^1$ 、 $R^3$ およびOBnは、請求項1に記載のとおりである)で示される化合物の製造法。

## 【請求項 3】

下記式(IV)：

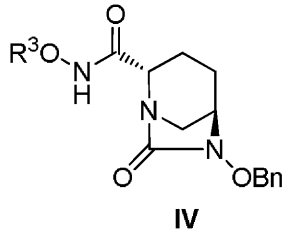
10

20

30

40

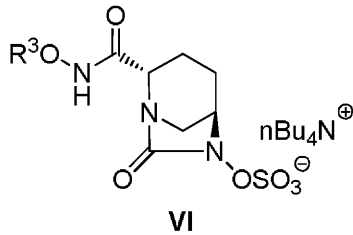
## 【化 8 3】



で示される化合物を、水素雰囲気化にパラジウム炭素触媒と処理し、同時または連続して含水溶媒中で触媒量の塩基存在下に三酸化硫黄 - トリメチルアミン錯体により硫酸化反応に付し、硫酸水素テトラブチルアンモニウムで処理することによる、下記式 (VI) :

10

## 【化 8 4】



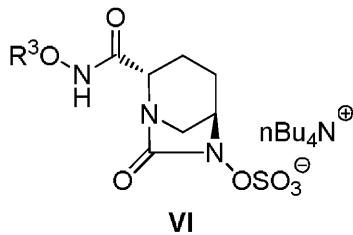
20

(上記各式中、R<sup>3</sup>およびOBnは、請求項1に記載のとおりである)  
で示される化合物の製造法。

## 【請求項 4】

下記式 (VI) :

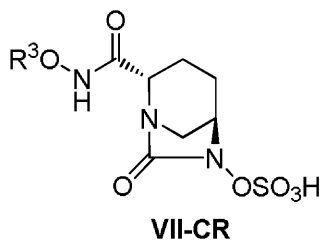
## 【化 8 5】



30

で示される化合物を、側鎖 R<sup>3</sup>ONHC(=O)- が保護基を有する場合、酸により当該保護基を除去、続いて反応液にエステル系貧溶媒を加えて粗生成物を沈殿化することによる、下記式 (VII-CR) :

## 【化 8 6】



40

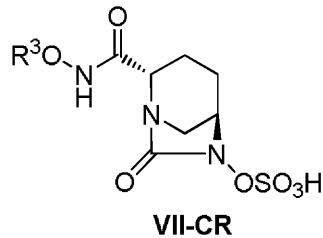
(上記各式中、R<sup>3</sup>は、請求項1に記載のとおりである)  
で示される粗の化合物の製造法。

## 【請求項 5】

下記式 (VII-CR) :

50

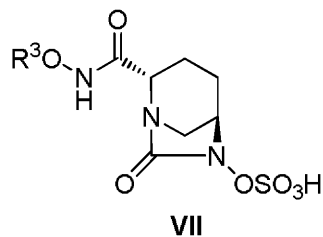
## 【化 8 7】



で示される粗の化合物と氷冷した緩衝液を交互に加えて pH 4 ~ 5 . 5 の溶液とし、必要に応じて合成吸着剤による脱塩後に濃縮し、温調後に必要に応じて接種、アルコール系貧溶媒を加えて、結晶化することによる下記式 ( V I I ) :

10

## 【化 8 8】



20

( 上記各式中、 $R^3$  は、請求項 1 に記載のとおりである )  
で示される化合物の製造法。

## 【請求項 6】

式 ( I V )、( V I )、( V I I - C R )、( V I I ) にて  $R^3$  が、  
2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) エチル、  
2 - アミノエチル、  
2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル、  
2 - ( メチルアミノ ) エチル、  
2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) ( イソプロピル ) アミノ ) エチル、  
2 - ( イソプロピルアミノ ) エチル、  
2 - ( ジメチルアミノ ) エチル、  
( 2 S ) - 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) プロピル、  
( 2 S ) - 2 - ( アミノ ) プロピル、  
( 2 R ) - 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) プロピル、  
( 2 R ) - 2 - ( アミノ ) プロピル、  
3 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) プロピル、  
3 - ( アミノ ) プロピル、  
( 2 S ) - tert - ブトキシカルボニルアゼチジン - 2 - イルメチル、  
( 2 S ) - アゼチジン - 2 - イルメチル、  
( 2 R ) - tert - ブトキシカルボニルピロリジン - 2 - イルメチル  
( 2 R ) - ピロリジン - 2 - イルメチル  
( 3 R ) - tert - ブトキシカルボニルピペリジン - 3 - イルメチル、  
( 3 R ) - ピペリジン - 3 - イルメチル、  
( 3 S ) - tert - ブトキシカルボニルピロリジン - 3 - イル、  
( 3 S ) - ピロリジン - 3 - イル、  
1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) アゼチジン - 3 - イル、  
アゼチジン - 3 - イル、  
から選ばれる化合物の請求項 1 ~ 5 いずれか記載の製造法。

30

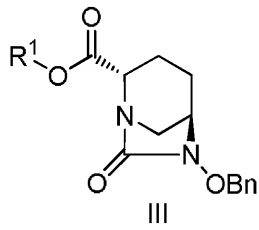
40

## 【請求項 7】

50

下記式 ( I I I ) :

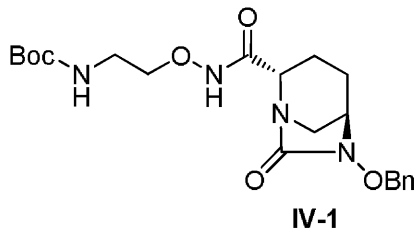
【化 8 9】



10

で示される化合物を、塩基存在下 *tert*-ブチル 2-(アミノオキシ)エチルカーバメートと反応させて下記式 ( I V - 1 ) :

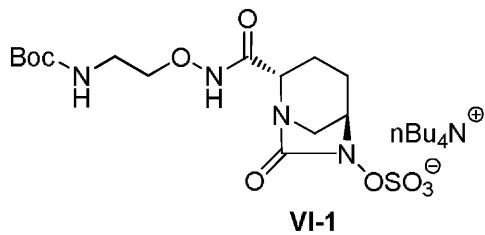
【化 9 0】



20

で示される化合物とし、水素雰囲気化にパラジウム炭素触媒と処理し、同時または連続して含水溶媒中で触媒量の塩基存在下に三酸化硫黄-トリメチルアミン錯体により硫酸化反応に付し、硫酸水素テトラブチルアンモニウムと処理し、下記式 ( V I - 1 ) :

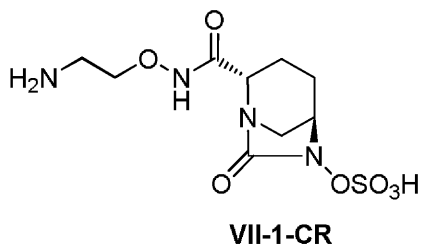
【化 9 1】



30

で示される化合物とした後、トリフルオロ酢酸により *tert*-ブトキシカルボニル ( B o c ) 基を除去、続いて反応液に酢酸エチルを滴下することにより粗生成物を沈殿化し、下記式 ( V I I - 1 - C R ) :

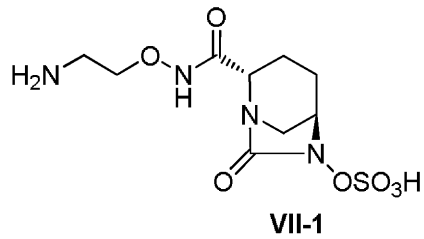
【化 9 2】



40

で示される粗の化合物とした後、式 ( V I I - 1 - C R ) で示される粗の化合物と氷冷した磷酸緩衝液を交互に加えて pH 4 ~ 5 . 5 の溶液とし、必要に応じて合成吸着剤による脱塩後に濃縮し、温調後に必要に応じて接種、イソプロパノールを加えて結晶化することによる下記式 ( V I I - 1 ) :

【化 9 3】



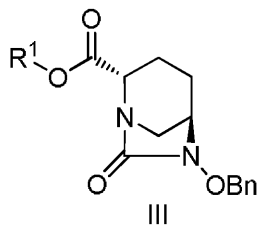
(上記各式中、 $R^1$ およびOBnは、請求項1に記載のとおりである)  
 で示される化合物の製造法。

10

【請求項 8】

下記式 (III) :

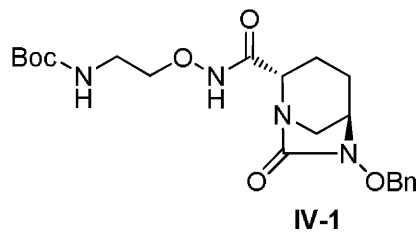
【化 9 4】



20

で示される化合物を、塩基存在下 tert - ブチル 2 - (アミノオキシ) エチルカーバ  
 メートと反応させることによる下記式 (IV - 1) :

【化 9 5】



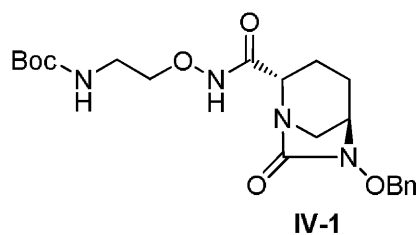
30

(上記各式中、 $R^1$ およびOBnは、請求項1に記載のとおりである)  
 で示される化合物の製造法。

【請求項 9】

下記式 (IV - 1) :

【化 9 6】



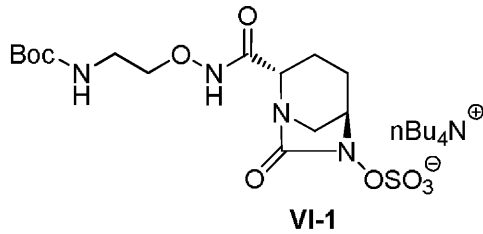
40

で示される化合物を、水素雰囲気化にパラジウム炭素触媒と処理し、同時または連続して  
 含水溶媒中で触媒量の塩基存在下に三酸化硫黄 - トリメチルアミン錯体により硫酸化反応  
 に付し、硫酸水素テトラブチルアンモニウムと処理することによる、下記式 (VI - 1)

:

50

【化 9 7】



VI-1

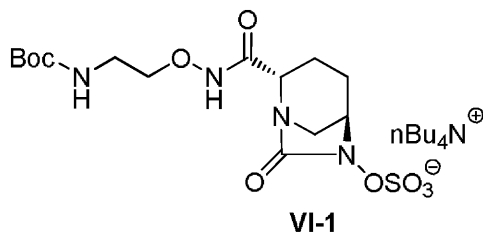
(上記各式中、O B nは、請求項 1 に記載のとおりである)  
 で示される化合物の製造法。

10

【請求項 1 0】

下記式 ( V I - 1 ) :

【化 9 8】

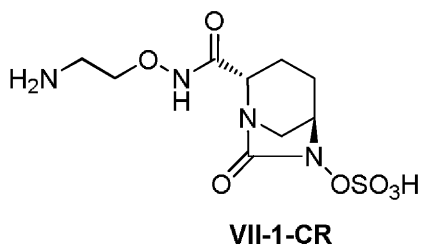


VI-1

20

で示される化合物を、トリフルオロ酢酸により tert - ブトキシカルボニル ( B o c )  
 基を除去、続いて反応液に酢酸エチルを滴下することにより粗生成物を沈殿化すること  
 による、下記式 ( V I I - 1 - C R ) :

【化 9 9】



VII-1-CR

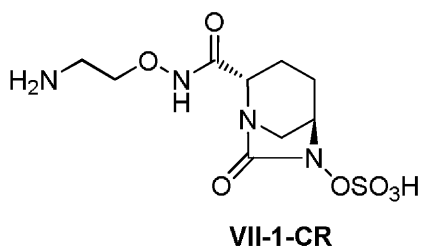
30

で示される粗の化合物の製造法。

【請求項 1 1】

下記式 ( V I I - 1 - C R ) :

【化 1 0 0】

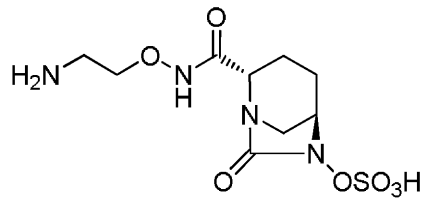


VII-1-CR

40

で示される粗の化合物と氷冷した磷酸緩衝液を交互に加えて p H 4 ~ 5 . 5 の溶液とし、  
 必要に応じて合成吸着剤による脱塩後に濃縮し、温調後に必要に応じて接種、イソプロパ  
 ノールを加えて結晶化することによる下記式 ( V I I - 1 ) :

## 【化 1 0 1】



VII-1

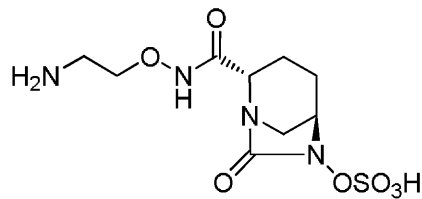
で示される化合物の製造法。

10

## 【請求項 1 2】

粉末 X 線回析図形において面間隔 (d) 7.34、5.66、5.53、5.30、5.02、4.66、4.37、4.28、4.06、3.68、3.62、3.47、3.36、3.30、3.16、3.11、3.03、2.99、及び 2.50 に特徴的なピークを有する式 (VII-1) :

## 【化 1 0 2】



VII-1

20

で示される化合物の I 形結晶。

## 【請求項 1 3】

上記式請求項 1 2 記載の I 形結晶を製造する、請求項 1 から 1 1 いずれか記載の製造法。

## 【請求項 1 4】

式 (VII-1) で示される化合物の溶液を 20 ~ 25 に温調し、I 形結晶を接種、攪拌後にさらにイソプロパノールを加えることによる、請求項 1 2 記載の I 形結晶の製造法。

30

## 【請求項 1 5】

場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物製造のための、請求項 1 2 記載の I 形結晶の使用。

## 【請求項 1 6】

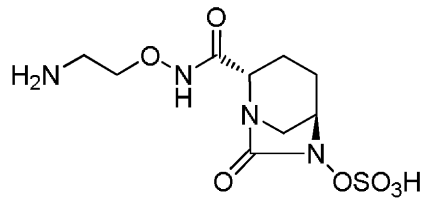
アンピシリン、アモキシシリン、ピペラシリン、チカルシリン、フロモキシセフ、セフトキシム、セフトリアキソン、セフトジジム、セフェピム、セフトロリン、セフトロザン、イミペネム、メロペネム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、アズトレオナムからなる群より選択される  $\beta$ -ラクタム系抗生物質と、場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物製造のための、請求項 1 2 記載の I 形結晶の使用。

40

## 【請求項 1 7】

粉末 X 線回析図形において面間隔 (d) 9.46、5.62、5.23、5.10、5.00、4.91、4.67、4.45、4.29、3.96、3.78、3.71、3.52、3.24、3.18、3.10、3.02、2.88、2.81、2.77、2.67、2.50、及び 2.45 に特徴的なピークを有する式 (VII-1) :

## 【化 1 0 3】



VII-1

で示される化合物の I I 形結晶。

## 【請求項 1 8】

請求項 1 7 記載の I I 形結晶を製造する、請求項 1 から 1 1 いずれか記載の製造法。

## 【請求項 1 9】

式 ( V I I - 1 ) で示される化合物の溶液を 1 0 ~ 1 5 に温調し、イソプロパノールを加えて攪拌することによる、請求項 1 7 記載の I I 形結晶の製造法。

## 【請求項 2 0】

場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物製造のための、請求項 1 7 記載の I I 形結晶の使用。

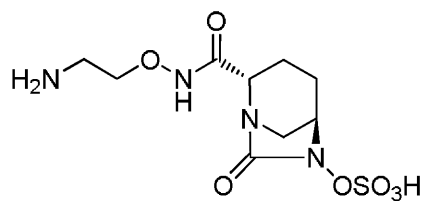
## 【請求項 2 1】

アンピシリン、アモキシシリン、ピペラシリン、チカルシリン、フロモキシセフ、セフトキシム、セフトリアキソン、セフトジジム、セフェピム、セフトアロリン、セフトロザン、イミペネム、メロペネム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、アズトレオナムからなる群より選択される  $\beta$ -ラクタム系抗生物質と、場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物製造のための、請求項 1 7 記載の I I 形結晶の使用。

## 【請求項 2 2】

粉末 X 線回析図形において面間隔 ( d ) 8 . 3 2、6 . 1 0、5 . 9 8、5 . 5 1、5 . 1 6、5 . 0 7、4 . 8 5、4 . 7 0、4 . 6 1、4 . 3 5、4 . 2 0、4 . 0 6、4 . 0 0、3 . 9 5、3 . 7 7、3 . 7 3、3 . 6 5、3 . 4 2、3 . 3 9、3 . 3 6、3 . 2 6、3 . 2 3、3 . 1 3、3 . 0 9、2 . 9 9、2 . 8 1、及び 2 . 5 2 に特徴的なピークを有する式 ( V I I - 1 ) :

## 【化 1 0 4】



VII-1

で示される化合物の I I I 形結晶。

## 【請求項 2 3】

請求項 2 2 記載の I I I 形結晶を製造する、請求項 1 から 1 1 いずれか記載の製造法。

## 【請求項 2 4】

式 ( V I I - 1 ) で示される化合物の溶液を 2 0 ~ 2 5 に温調し、I I I 形結晶を接種、イソプロパノールを加えて攪拌することによる、請求項 2 2 記載の I I I 形結晶の製造法。

## 【請求項 2 5】

場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物製造のための、請求項 2 2 記載の I I I 形結晶の使用。

## 【請求項 2 6】

アンピシリン、アモキシシリン、ピペラシリン、チカルシリン、フロモキシセフ、セフト

10

20

30

40

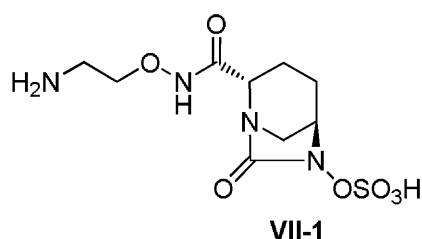
50

タキシム、セフトリアキソン、セフトラジジム、セフェピム、セフトロリン、セフトロザン、イミペネム、メロペネム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、アズトレオナムからなる群より選択される - ラクタム系抗生物質と、場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物製造のための、請求項 22 記載の III 形結晶の使用。

【請求項 27】

粉末 X 線回析図形において面間隔 (d) 7.88、6.41、5.20、4.67、4.50、4.02、3.81、3.75、3.70、3.62、3.38、3.23、3.20、及び 2.74 に特徴的なピークを有する式 (VII-1)：

【化 105】



10

で示される化合物の IV 形結晶。

【請求項 28】

請求項 27 記載の IV 形結晶を製造する、請求項 1 から 11 いずれか記載の製造法。

20

【請求項 29】

式 (VII-1) で示される化合物の溶液を 20 ~ 25 に温調し、メタノールを加えて攪拌することによる、請求項 27 記載の IV 形結晶の製造法。

【請求項 30】

請求項 12、17、または 22 記載の I、II、または III 形結晶を、メタノール、エタノールまたはイソプロパノール中で攪拌することによる、請求項 27 記載の IV 形結晶の製造法。

【請求項 31】

場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物製造のための、請求項 27 記載の IV 形結晶の使用。

30

【請求項 32】

アンピシリン、アモキシシリン、ピペラシリン、チカルシリン、フロモキシセフ、セフトタキシム、セフトリアキソン、セフトラジジム、セフェピム、セフトロリン、セフトロザン、イミペネム、メロペネム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、アズトレオナムからなる群より選択される - ラクタム系抗生物質と、場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物製造のための、請求項 27 記載の IV 形結晶の使用。

【請求項 33】

場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物製造のための、請求項 12、17、22、または 27 記載の I、II、III、または IV 形結晶の混合物の使用。

40

【請求項 34】

アンピシリン、アモキシシリン、ピペラシリン、チカルシリン、フロモキシセフ、セフトタキシム、セフトリアキソン、セフトラジジム、セフェピム、セフトロリン、セフトロザン、イミペネム、メロペネム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、アズトレオナムからなる群より選択される - ラクタム系抗生物質と、場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物製造のための、請求項 12、17、22、または 27 記載の I、II、III、または IV 形結晶の混合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は式(VII)、特に式(VII-1)で示されるジアザピシクロオクタン誘導体の結晶とその製造法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

特許4515704(特許文献1)にて新規な複素環化合物、製造法及びそれらの医薬用途について示され、代表的化合物としてナトリウム トランス-7-オキソ-6-(スルホオキシ)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキサミド(NXL104)を開示している。中間体である特定のピペリジン誘導体についても特開2010-138206(特許文献2)と特表2010-539147(特許文献3)にて製造法が示され、さらにWO2011/042560(特許文献4)にてNXL104とその結晶体の製造法を開示している。

10

【0003】

また、特許5038509(特許文献5)では(2S,5R)-7-オキソ-N-(ピペリジン-4-イル)-6-(スルホオキシ)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキサミド(MK7655)が示され、特開2011-207900(特許文献6)とWO2010/126820(特許文献7)にて特定のピペリジン誘導体とMK7655の製造法を開示している。

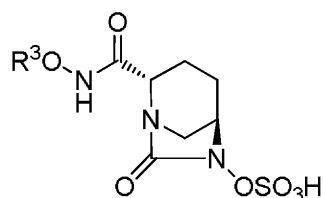
【0004】

本発明者らも特願2012-122603(特許文献8)にて下記式(VII)で示される新規なジアザピシクロオクタン誘導体について開示している。

20

【0005】

【化1】



VII

VII-1: R<sup>3</sup>=-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

30

(上記式中、R<sup>3</sup>は後述するものと同様である)

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

- 【特許文献1】日本特許第4515704号明細書
- 【特許文献2】日本特許公開2010-138206号明細書
- 【特許文献3】日本特許公表2010-539147号明細書
- 【特許文献4】国際公開第WO2011/042560号
- 【特許文献5】日本特許第5038509号明細書
- 【特許文献6】日本特許公開2011-207900号明細書
- 【特許文献7】国際公開第WO2010/126820号
- 【特許文献8】日本特許出願2012-122603号明細書

40

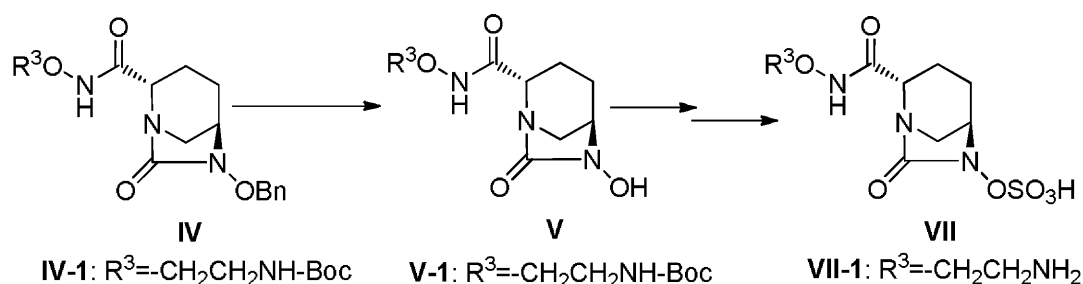
【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

## 【化2】

Scheme 1



10

(上記式中、R<sup>3</sup>は後述するものと同様、OBnはベンジルオキシ、Bocはtert-ブトキシカルボニルである)

## 【0008】

上記式(VII)、特に式(VII-1)で示される(2S, 5R)-N-(2-アミノエトキシ)-7-オキソ-6-(スルホオキシ)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキサミドの工業化検討を進めるに伴い、1; 非晶質形態の医薬原体(API)、特に凍結乾燥品は製造上取り扱いにくく安定性も確保しにくいため安定な結晶形態での供給が必要であること、2; 側鎖R<sup>3</sup>ONHC(=O)-基中の保護基を脱保護した後に得られる酸を含有する粗の医薬原体の単離とその安定pH領域への調整手順の確立が必要であること、3; 式(V)で示される化合物の硫酸化では側鎖R<sup>3</sup>ONHC(=O)-基も硫酸化される過反応を制御し、収率向上、副生成物混入を回避することが必要であること、4; 上記式(V)で示される化合物は溶液中の安定性、特に反応溶媒濃縮中の安定性が低いうえに単離ロスも無視し得るものではないこと、5; 上記式(IV)で示される化合物の収率も満足できるものではないこと、など種々の製造上の課題が指摘された。特に、酸を含有する粗の式(VII-1-CR)で示される化合物の単離・pH調整から式(VII-1)で示される化合物の結晶化に至る工程は、化合物の安定性、高溶解度と分解物や混入物の影響が複合的要因となり非常に困難であった。

20

## 【課題を解決するための手段】

30

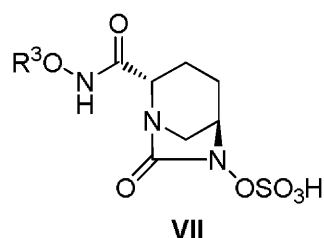
## 【0009】

発明者らは、上記式(VII)で示される化合物の製造法を詳細に検討し、式(VII)で示される化合物の結晶化に影響しない高純度の式(VII)で示される化合物の溶液を供給するための一連の製造法と安定性の良い結晶の製造法を確立した。

## 【0010】

すなわち、(1)本発明は下記式(VII)：

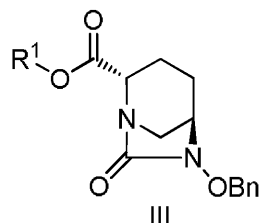
## 【化3】



40

で示される化合物の製造法であって、下記式(III)：

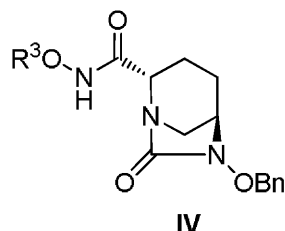
## 【化 4】



で示される化合物を、化合物： $R^3ONH_2$  と反応させて下記式（IV）：

10

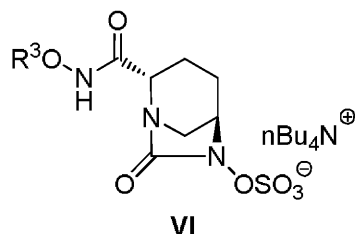
## 【化 5】



で示される化合物とし、水素雰囲気化にパラジウム炭素触媒と処理し、同時または連続して含水溶媒中で触媒量の塩基存在下に三酸化硫黄 - トリメチルアミン錯体により硫酸化反応に付し、硫酸水素テトラブチルアンモニウムで処理し、下記式（VI）：

20

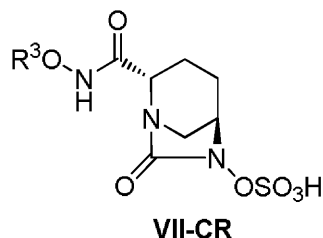
## 【化 6】



30

で示される化合物とした後、側鎖  $R^3ONHC(=O)-$  が保護基を有する場合、酸により当該保護基を除去、続いて反応液に貧溶媒を加えて粗生成物を沈殿化し、下記式（VII-CR）：

## 【化 7】



40

（上記各式中、OBn はベンジルオキシ、 $R^1$  は 2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル、1, 3 - ジオキソ - 3a, 4, 7, 7a テトラヒドロ - 1H - イソインドール - 2 (3H) - イル、1, 3 - ジオキソヘキサヒドロ - 1H - イソインドール - 2 (3H) - イル、または 3, 5 - ジオキソ - 4 - アザトリシクロ[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]デカ - 8 - エン - 4 - イル、 $R^3$  は  $C_{1-6}$  アルキルまたはヘテロシクリルを示す。 $R^3$  は 0 から 5 個の  $R^4$  で修飾されていても良く、 $R^4$  は連続して置換されてもよい。ここで  $R^4$  は  $C_{1-6}$  アルキル、ヘテロシクリル、 $R^5 (R^6) N -$ 、または保護基である。また、 $R^5$  と  $R^6$

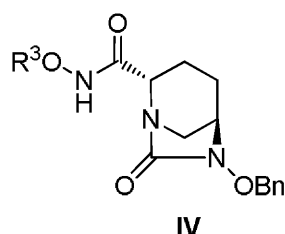
50

は各々独立して水素または  $C_{1-6}$  アルキルを示すか、あるいは一緒になってヘテロシクルを形成する。さらに、 $R^3$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  は任意の位置で閉環することができる。) で示される粗の化合物とした後、式 (VII-CR) で示される粗の化合物と氷冷した緩衝液を交互に加えて pH 4 ~ 5.5 の溶液とし、必要に応じて合成吸着剤による脱塩後に濃縮し、温調後に必要に応じて接種、貧溶媒を加えて、結晶化することを特徴とする、製造法に関する。

【0011】

また、(2) 本発明の別の態様によれば、下記式 (IV) :

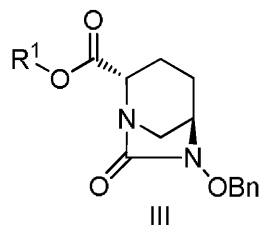
【化8】



10

で示される化合物の製造法であって下記式 (III) :

【化9】



20

(上記各式中、 $R^1$ 、 $R^3$  および OBn は、上記のとおりである)

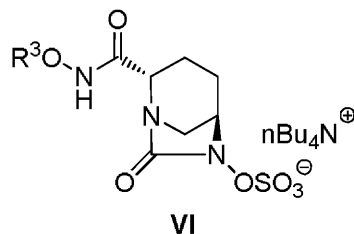
で示される化合物を、化合物： $R^3ONH_2$  と反応させることを特徴とする、製造法に関する。

30

【0012】

また、(3) 本発明の別の態様によれば、下記式 (VI) :

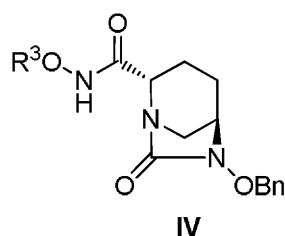
【化10】



40

で示される化合物の製造法であって、下記式 (IV) :

【化11】



50

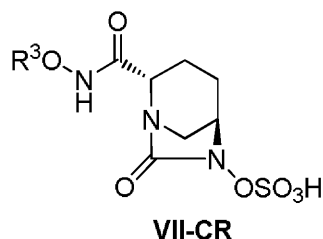
(上記各式中、 $R^3$ およびOBnは、上記のとおりである)

で示される化合物を、水素雰囲気化にパラジウム炭素触媒と処理し、同時または連続して含水溶媒中で触媒量の塩基存在下に三酸化硫黄 - トリメチルアミン錯体により硫酸化反応に付し、硫酸水素テトラブチルアンモニウムで処理することを特徴とする、製造法に関する。

【0013】

また、(4)本発明の別の態様によれば、下記式(VII-CR)：

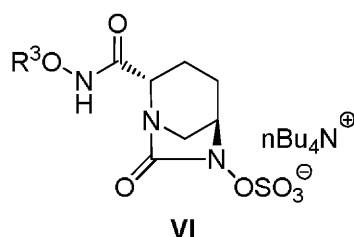
【化12】



10

で示される粗の化合物の製造法であって、下記式(VI)：

【化13】



20

(上記各式中、 $R^3$ は、上記のとおりである)

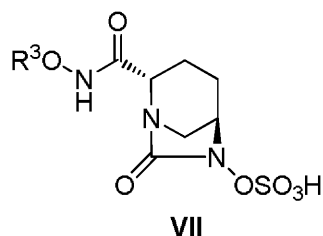
で示される化合物を、側鎖 $R^3ONHC(=O)-$ が保護基を有する場合、酸により当該保護基を除去、続いて反応液にエステル系貧溶媒を加えて粗生成物を沈殿化することを特徴とする、製造法に関する。

30

【0014】

また、(5)本発明の別の態様によれば、下記式(VII)：

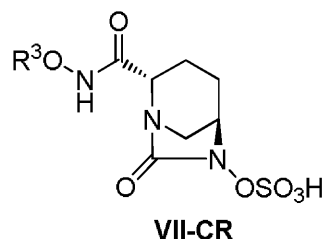
【化14】



40

で示される化合物の製造法であって、下記式(VII-CR)：

## 【化 1 5】



(上記各式中、 $R^3$ は、上記のとおりである)

10

で示される粗の化合物と氷冷した緩衝液を交互に加えてpH 4 ~ 5.5の溶液とし、必要に応じて合成吸着剤による脱塩後に濃縮し、温調後に必要に応じて接種、アルコール系貧溶媒を加えて、結晶化することを特徴とする、製造法に関する。

## 【0015】

また、(6)本発明の別の態様によれば、上記式(IV)、(VI)、(VII-CR)、(VII)にて $R^3$ が、

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル、

2-アミノエチル、

2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)エチル、

2-(メチルアミノ)エチル、

2-((tert-ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ)エチル、

2-(イソプロピルアミノ)エチル、

2-(ジメチルアミノ)エチル、

(2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル、

(2S)-2-(アミノ)プロピル、

(2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル、

(2R)-2-(アミノ)プロピル、

3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル、

3-(アミノ)プロピル、

(2S)-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-2-イルメチル、

(2S)-アゼチジン-2-イルメチル、

(2R)-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-イルメチル

(2R)-ピロリジン-2-イルメチル

(3R)-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-3-イルメチル、

(3R)-ピペリジン-3-イルメチル、

(3S)-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル、

(3S)-ピロリジン-3-イル、

1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル、

アゼチジン-3-イル、

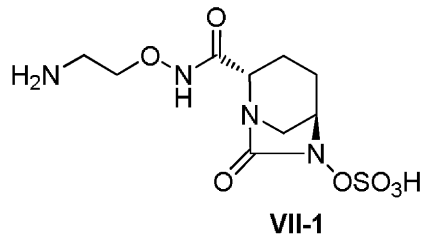
から選ばれる化合物の製造法であって、(1)~(5)いずれか記載の方法であることを特徴とする、製造法に関する。

40

## 【0016】

また、(7)本発明の別の態様によれば、本発明は下記式(VII-1)：

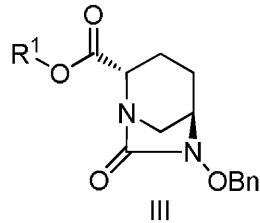
## 【化 1 6】



で示される化合物の製造法であって、下記式 ( I I I ) :

10

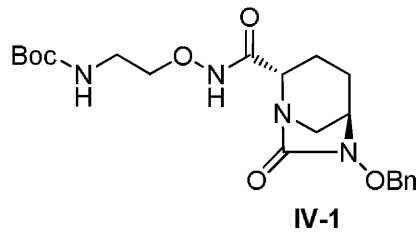
## 【化 1 7】



で示される化合物を、塩基存在下 tert - ブチル 2 - ( アミノオキシ ) エチルカーバ 20  
 メートと反応させて下記式 ( I V - 1 ) :

20

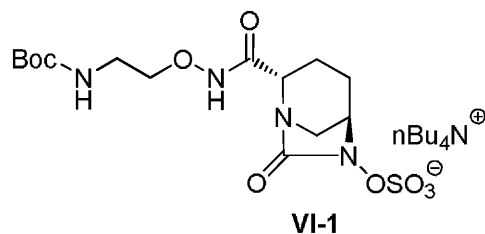
## 【化 1 8】



30

で示される化合物とし、水素雰囲気化にパラジウム炭素触媒と処理し、同時または連続し  
 て含水溶媒中で触媒量の塩基存在下に三酸化硫黄 - トリメチルアミン錯体により硫酸化反  
 応に付し、硫酸水素テトラブチルアンモニウムと処理し、下記式 ( V I - 1 ) :

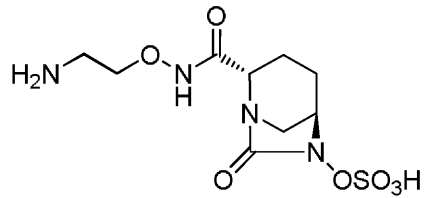
## 【化 1 9】



40

で示される化合物とした後、トリフルオロ酢酸により tert - ブトキシカルボニル ( B  
 oc ) 基を除去、続いて反応液に酢酸エチルを滴下することにより粗生成物を沈殿化し、  
 下記式 ( V I I - 1 - C R ) :

【化20】



VII-1-CR

(上記各式中、 $R^1$  および  $OBn$  は、上記のとおりである)

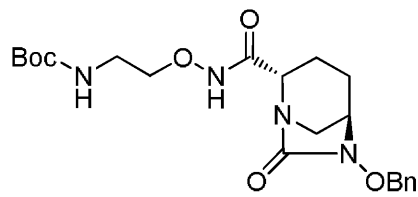
10

で示される粗の化合物とした後、式(VII-1-CR)で示される粗の化合物と氷冷した燐酸緩衝液を交互に加えてpH4~5.5の溶液とし、必要に応じて合成吸着剤による脱塩後に濃縮し、温調後に必要に応じて接種、イソプロパノールを加えて結晶化することを特徴とする、製造法に関する。

【0017】

また、(8)本発明の別の態様によれば、下記式(IV-1)：

【化21】

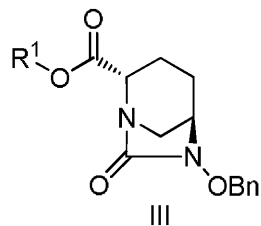


IV-1

20

で示される化合物の製造法であって、下記式(III)：

【化22】



III

30

(上記各式中、 $R^1$  および  $OBn$  は、上記のとおりである)

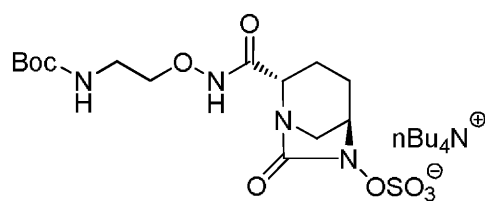
で示される化合物を、塩基存在下tert-ブチル2-(アミノオキシ)エチルカーバメートと反応させることを特徴とする、製造法に関する。

【0018】

また、(9)本発明の別の態様によれば、下記式(VI-1)：

40

【化23】

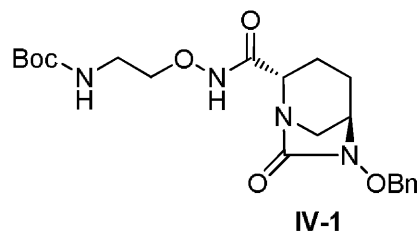


VI-1

で示される化合物の製造法であって、下記式(IV-1)：

50

## 【化 2 4】



(上記各式中、OBnは、上記のとおりである)

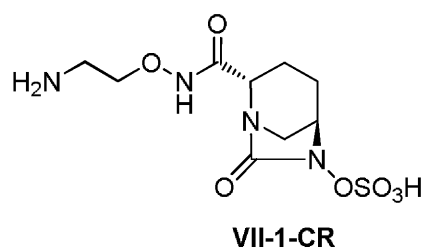
10

で示される化合物を、水素雰囲気化にパラジウム炭素触媒と処理し、同時または連続して含水溶媒中で触媒量の塩基存在下に三酸化硫黄 - トリメチルアミン錯体により硫酸化反応に付し、硫酸水素テトラブチルアンモニウムと処理することを特徴とする、製造法に関する。

## 【0019】

また、(10)本発明の別の態様によれば、下記式(VII-1-CR)：

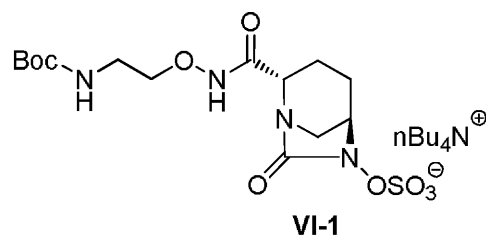
## 【化 2 5】



20

で示される粗の化合物の製造法であって、下記式(VI-1)：

## 【化 2 6】



30

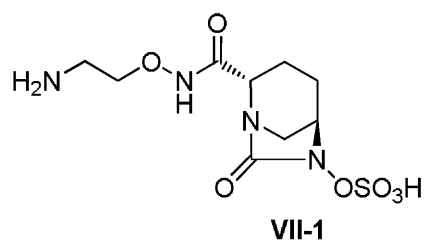
で示される化合物を、トリフルオロ酢酸によりtert-ブトキシカルボニル(Boc)基を除去、続いて反応液に酢酸エチルを滴下することにより粗生成物を沈殿化することを特徴とする、製造法に関する。

## 【0020】

また、(11)本発明の別の態様によれば、下記式(VII-1)：

40

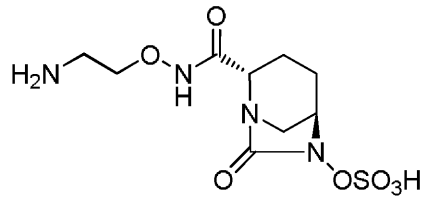
## 【化 2 7】



で示される化合物の製造法であって、下記式(VII-1-CR)：

50

## 【化 2 8】



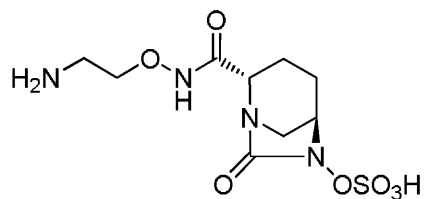
VII-1-CR

で示される粗の化合物と氷冷した磷酸緩衝液を交互に加えて pH 4 ~ 5.5 の溶液とし、必要に応じて合成吸着剤による脱塩後に濃縮し、温調後に必要に応じて接種、イソプロパノールを加えて結晶化することを特徴とする、製造法に関する。 10

## 【0021】

また、(12) 本発明の別の態様によれば、式(VII-1)：

## 【化 2 9】



VII-1

で示される化合物であって、粉末 X 線回析図形において面間隔 (d) 7.34、5.66、5.53、5.30、5.02、4.66、4.37、4.28、4.06、3.68、3.62、3.47、3.36、3.30、3.16、3.11、3.03、2.99、及び 2.50 に特徴的なピークを有する I 形結晶に関する。 20

## 【0022】

また、(13) 本発明の別の態様によれば、(12) 記載の I 形結晶の製造法であって、(1) ~ (11) いずれか記載の方法であることを特徴とする、製造法に関する。 30

## 【0023】

また、(14) 本発明の別の態様によれば、(12) 記載の I 形結晶の製造法であって、上記式(VII-1)で示される化合物の溶液を 20 ~ 25 に温調し、I 形結晶を接種、攪拌後にさらにイソプロパノールを加えることを特徴とする、製造法に関する。

## 【0024】

また、(15) 本発明の別の態様によれば、(12) 記載の I 形結晶の、場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物製造のための使用に関する。

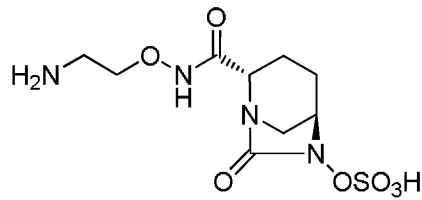
## 【0025】

また、(16) 本発明の別の態様によれば、(12) 記載の I 形結晶の、アンピシリン、アモキシシリン、ピペラシリン、チカルシリン、フロモキシセフ、セフトキシム、セフトリアキソン、セフトジジム、セフェピム、セフトロリン、セフトロザン、イミペネム、メロペネム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、アズトレオナムからなる群より選択される  $\beta$ -ラクタム系抗生物質と、場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物製造のための使用に関する。 40

## 【0026】

また、(17) 本発明の別の態様によれば、式(VII-1)：

## 【化 3 0】



VII-1

で示される化合物であって、粉末 X 線回析図形において面間隔 (d) 9.46、5.62、5.23、5.10、5.00、4.91、4.67、4.45、4.29、3.96、3.78、3.71、3.52、3.24、3.18、3.10、3.02、2.88、2.81、2.77、2.67、2.50、及び 2.45 に特徴的なピークを有する I I 形結晶に関する。

## 【0027】

また、(18) 本発明の別の態様によれば、(17) 記載の I I 形結晶の製造法であって、(1) ~ (11) いずれか記載の方法であることを特徴とする、製造法に関する。

## 【0028】

また、(19) 本発明の別の態様によれば、(17) 記載の I I 形結晶の製造法であって、上記式 (VII-1) で示される化合物の溶液を 10 ~ 15 に温調し、イソプロパノールを加えて攪拌することを特徴とする、製造法に関する。

## 【0029】

また、(20) 本発明の別の態様によれば、(17) 記載の I I 形結晶の、場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物製造のための使用に関する。

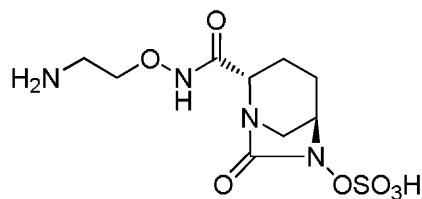
## 【0030】

また、(21) 本発明の別の態様によれば、(17) 記載の I I 形結晶の、アンピシリン、アモキシシリン、ピペラシリン、チカルシリン、フロモキシセフ、セフォタキシム、セフトリアキソン、セフトジジム、セフェピム、セフトロリン、セフトロザン、イミペネム、メロペネム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、アズトレオナムからなる群より選択される  $\beta$ -ラクタム系抗生物質と、場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物製造のための使用に関する。

## 【0031】

また、(22) 本発明の別の態様によれば、式 (VII-1) :

## 【化 3 1】



VII-1

で示される化合物であって、粉末 X 線回析図形において面間隔 (d) 8.32、6.10、5.98、5.51、5.16、5.07、4.85、4.70、4.61、4.35、4.20、4.06、4.00、3.95、3.77、3.73、3.65、3.42、3.39、3.36、3.26、3.23、3.13、3.09、2.99、2.81、及び 2.52 に特徴的なピークを有する I I I 形結晶に関する。

## 【0032】

また、(23) 本発明の別の態様によれば、(22) 記載の I I I 形結晶の製造法であって、(1) ~ (11) いずれか記載の方法であることを特徴とする、製造法に関する。

## 【0033】

また、(24)本発明の別の態様によれば、(22)記載のIII形結晶の製造法であって、上記式(VII-1)で示される化合物の溶液を20~25に温調し、III形結晶を接種、イソプロパノールを加えて攪拌することを特徴とする、製造法に関する。

## 【0034】

また、(25)本発明の別の態様によれば、(22)記載のIII形結晶の、場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物製造のための使用に関する。

## 【0035】

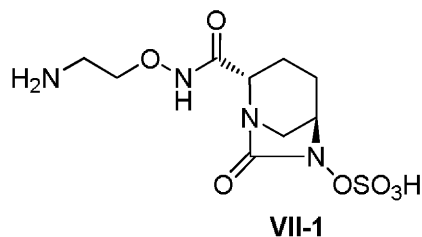
また、(26)本発明の別の態様によれば、(22)記載のIII形結晶の、アンピシリン、アモキシシリン、ピペラシリン、チカルシリン、フロモキシム、セフトリアキソン、セフトロロザン、イミペネム、メロペネム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、アズトレオナムからなる群より選択されるβ-ラクタム系抗生物質と、場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物製造のための使用に関する。

10

## 【0036】

また、(27)本発明の別の態様によれば、式(VII-1)：

## 【化32】



20

で示される化合物であって、粉末X線回析図形において面間隔(d)7.88、6.41、5.20、4.67、4.50、4.02、3.81、3.75、3.70、3.62、3.38、3.23、3.20、及び2.74に特徴的なピークを有するIV形結晶に関する。

## 【0037】

また、(28)本発明の別の態様によれば、(27)記載のIV形結晶の製造法であって、(1)~(11)いずれか記載の方法であることを特徴とする、製造法に関する。

30

## 【0038】

また、(29)本発明の別の態様によれば、(27)記載のIV形結晶の製造法であって、上記式(VII-1)で示される化合物の溶液を20~25に温調し、メタノールを加えて攪拌することを特徴とする、製造法に関する。

## 【0039】

また、(30)本発明の別の態様によれば、(27)記載のIV形結晶の製造法であって、(12)、(17)、または(22)記載のI、II、またはIII形結晶をメタノール、エタノールまたはイソプロパノール中で攪拌することを特徴とする、製造法に関する。

40

## 【0040】

また、(31)本発明の別の態様によれば、(27)記載のIV形結晶の、場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物製造のための使用に関する。

## 【0041】

また、(32)本発明の別の態様によれば、(27)記載のIV形結晶の、アンピシリン、アモキシシリン、ピペラシリン、チカルシリン、フロモキシム、セフトリアキソン、セフトロロザン、イミペネム、メロペネム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、アズトレオナムからなる群より選択されるβ-ラクタム系抗生物質と、場合によっては医学的に許容される担体を含んで

50

なる医薬組成物製造のための使用に関する。

【0042】

また、(33)本発明の別の態様によれば、(12)、(17)、(22)、または(27)記載のI、II、III、またはIV形結晶の混合物の、場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物製造のための使用に関する。

【0043】

また、(34)本発明の別の態様によれば、(12)、(17)、(22)、または(27)記載のI、II、III、またはIV形結晶の混合物の、アンピシリン、アモキシシリン、ピペラシリン、チカルシリン、フロモキシム、セフトリアキソン、セフトジジム、セフェピム、セフトロリン、セフトロザン、イミペネム、メロペネム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、アズトレオナムからなる群より選択されるβ-ラクタム系抗生物質と、場合によっては医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物製造のための使用に関する。

10

【発明の効果】

【0044】

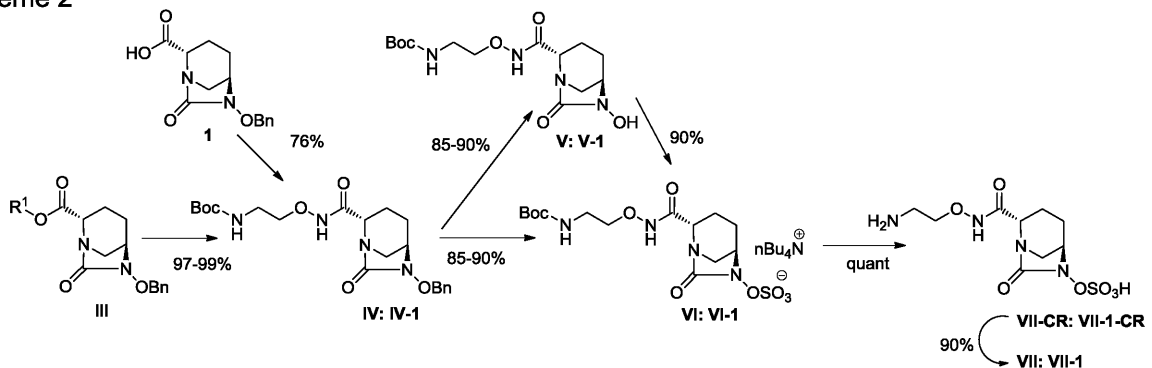
本発明の一連の製造法により、上記式(VII)で示される化合物の結晶、特に式(VII-1)で示される化合物とその安定性の良い結晶を再現性良く高収率で製造することができる。

【0045】

【化33】

20

Scheme 2



30

【0046】

式(VII)で示される化合物の結晶化を直接阻害する因子として一連の工程で副成する分解物の次工程への持ち込みとpH調整時の式(VII)で示される化合物の分解があったが、今回確立された式(VI)で示される化合物と式(VII-CR)で示される化合物の製造法、さらに酸を含有する式(VII-CR)で示される化合物の単離・中和・脱塩の一連の手順により式(VII)で示される化合物の分解を完全に抑制し、結晶化可能な高純度の上記式(VII)で示される化合物の溶液を高収率で得られる。

【0047】

上記式(VII)で示される化合物、特にR<sup>1</sup>が2,5-ジオキソピロリジン-1-イル、1,3-ジオキソ-3a,4,7,7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル、1,3-ジオキソヘキサヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル、または3,5-ジオキソ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]デカ-8-エン-4-イルで示される化合物は、式(VI)で示される化合物を上記式(1)で示される化合物から合成するよりも高純度かつ高収率で与える。

40

【0048】

溶液中で不安定な上記式(V)で示される化合物はスケールを上げるに伴い収率が低下する傾向があったが、式(VI)で示される化合物からワンポットまたは連続反応により式(VI)で示される化合物に導くことにより、式(V)で示される化合物の濃縮中の分解物の生成、単離ロスによる収率低下、さらに硫酸化工程における過反応物の混入が回避

50

された。式(IV)で示される化合物の脱ベンジル化反応の溶媒としてはアルコール系溶媒が優れているが、次工程の硫酸化で一般的に用いられる三酸化硫黄-ピリジン錯体はアルコール系溶媒では失活し適用できない。今回見出された三酸化硫黄-トリメチルアミン錯体はアルコール系溶媒中での安定性に優れ、硫酸化反応をワンポットまたは連続して実施出来る。

【0049】

式(VII-CR)で示される化合物の製造工程にて、反応液中に吸湿性の低いエステル系溶媒またはエーテル系溶媒に代表される貧溶媒による沈殿化、特に汎用性のある酢酸エチルによる沈殿化により、吸湿性が低く分解物の少ない取扱いやすい固体として式(VII-CR)で示される化合物を再現性よく製造できる。中和工程に影響する酸成分の混入比率も湿状固体を懸濁洗浄することで10~30モル%と次工程の許容範囲に収まり、HPLCエリア面積比も99%以上と高純度に管理できる。

10

【0050】

本発明で得られる式(VII-1)で示される化合物の結晶形は、含水溶媒中の懸濁条件下での長時間の攪拌または固体状態における40安定性試験において結晶形の転移は観察されていない。さらに、式(VII-1)で示される化合物のIII形結晶をXRD-DSC実験に付し、60%RH、160まで加熱、次いで63まで放冷したところ、約145付近で無水結晶に転移後そのまま推移し、放冷後約90付近でIII形結晶に戻った。これらの知見から式(VII-1)で示される化合物の結晶形、特にIII形結晶は通常条件にて安定形である。

20

【0051】

式(VII-1)で示される化合物の非晶体とI、II、III、及びIV形結晶の水分、類縁物質総量、及び含量の経時変化を40(75%RH)条件下に同時比較したところ、下記表1に示されるように非晶体の類縁物質総量は実験開始時0.5%に対して1ヶ月で6.6%、3ヶ月で12.3%と著しく増加し、含量も開始時99.4%に対して1ヶ月で93.3%、3ヶ月で87.5%と劣化した。一方、I、II、III、及びIV形結晶の類縁物質総量は実験開始時0.0~0.1%に対して1ヶ月で0.0%、3ヶ月で0.0~0.5%と変化なく、含量も実験開始時99.8~99.9%に対して1ヶ月で99.8~100.0%、3ヶ月で99.3~99.9%、またI、II、III、及びIV形結晶の水分は実験開始時5.3~5.7%、0.1%に対し3ヶ月、1ヶ月で5.5~5.9%、0.1%と変化なく安定であった。

30

【0052】

【表1】

保存条件：40°C/75%RH、気密容器

結晶形	開始時			1ヶ月			3ヶ月		
	水分(%)	総類縁(%)	含量(%)	水分(%)	総類縁(%)	含量(%)	水分(%)	総類縁(%)	含量(%)
非晶体	1.3	0.5	99.4	3.3	6.6	93.3	3.8	12.3	87.5
I形	5.4	0.1	99.9	5.4	0.0	99.9	5.6	0.1	99.8
II形	5.7	0.1	99.8	5.6	0.0	99.8	5.9	0.5	99.3
III形	5.3	0.0	99.9	5.3	0.0	100.0	5.5	0.0	99.9
IV形	0.1	0.0	99.9	0.1	0.0	99.8	NT	NT	NT

40

【0053】

さらに、III形結晶の原薬包装容器中の接触安定性を継時的に見たところ、下記表2、表3に示されるように実験開始時に含量、類縁物質総量、水分は99.9%、0.09%、5.20%に対して、40(75%RH、3ヶ月)は99.9%、0.06%、5.29%、60(1ヶ月)は99.9%、0.04%、5.08%と、変化なく安定である。

【0054】

## 【表 2】

内袋：一重低密度ポリエチレン袋・ナイロン製結束バンド  
 保存条件：40°C/75%RH 外袋：一重アルミラミネート袋・ヒートシール

検査項目	開始時	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
類縁物質総量(%)	0.09	0.07	0.04	0.06
水分(%)	5.20	5.51	5.27	5.29
含量(%)	99.9	99.9	99.9	99.9

## 【0055】

## 【表 3】

内袋：一重低密度ポリエチレン袋・ナイロン製結束バンド

保存条件：60°C 外袋：一重アルミラミネート袋・ヒートシール

検査項目	開始時	2週間	4週間
類縁物質総量(%)	0.09	0.02	0.04
水分(%)	5.20	5.20	5.08
含量(%)	99.9	99.9	99.9

## 【図面の簡単な説明】

## 【0056】

【図 1】 I 形結晶の粉末 X 線結晶回析である。

【図 2】 II 形結晶の粉末 X 線結晶回析である。

【図 3】 III 形結晶の粉末 X 線結晶回析である。

【図 4】 IV 形結晶の粉末 X 線結晶回析である。

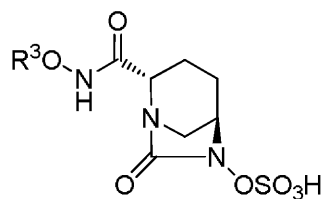
【発明を実施するための形態】

## 【0057】

上述したように本発明は、上記式 (VII) で示される化合物、特に式 (VII-1) で示される化合物の安定性の良い結晶とその製造法を提供する。

## 【0058】

## 【化 3 4】



VII

VII-1: R<sup>3</sup>=-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

(上記式 (VII) 中、R<sup>3</sup> は C<sub>1</sub> - 6 アルキルまたはヘテロシクリルを示す。R<sup>3</sup> は 0 から 5 個の R<sup>4</sup> で修飾されていても良く、R<sup>4</sup> は連続して置換されてもよい。ここで R<sup>4</sup> は C<sub>1</sub> - 6 アルキル、ヘテロシクリル、R<sup>5</sup> (R<sup>6</sup>) N -、または保護基である。また、R<sup>5</sup> と R<sup>6</sup> は各々独立して水素または C<sub>1</sub> - 6 アルキルを示すか、あるいは一緒になってヘテロシクリルを形成する。さらに、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は任意の位置で閉環することができる。)

## 【0059】

以下に、結晶形態の式 (VII) で示される化合物の製造法について詳細に説明するが、本発明は提示した具体例の範囲に限定されるものではない。

## 【0060】

「C<sub>1</sub> - 6 アルキル」とは炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を示し、鎖状、分岐状、環状でもよい。

10

20

30

40

50

## 【0061】

「ヘテロシクリル」とは、環員として窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選択されるヘテロ原子を合わせて1～3個有する3～7員の単環性複素飽和環または非芳香環のことを示す。

## 【0062】

「 $R^5(R^6)N-$ 」とは、 $R^5$ と $R^6$ により置換されたアミノ、すなわちアミノ、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノまたはジ $C_{1-6}$ アルキルアミノを示すか、あるいは $R^5$ と $R^6$ が窒素原子と一緒にあって形成するヘテロシクリルを示す。

## 【0063】

「修飾」とは $R^3$ 中の水素を $R^4$ にて置換、結合することである。

10

## 【0064】

「 $R^3$ は、0から5個の $R^4$ で修飾されていても良く、 $R^4$ は連続して置換されてもよい。」とは、 $R^3$ を修飾している $R^4$ を、 $R^4$ でさらに修飾してもいいことを表し、 $R^3-(R^4)_0-5$ 、 $R^3-(R^4-R^4_0-4)$ 、 $R^3-(R^4-R^4_0-3)_2$ 、 $R^3-(R^4-R^4_0-2)_3$ 、 $R^3-(R^4-R^4_0-1)_4$ 、などが挙げられる。

## 【0065】

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

20

## 【0066】

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

30

## 【0067】

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

40

50

1, 4 - オキサジンなどが挙げられ、好ましくはアゼチジン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、ピペリジン、テトラヒドロ - 2 H - ピラン、イミダゾリジン、1, 3 - オキサゾリジン、1, 3 - チアゾリジン、ヘキサヒドロピリダジン、ピペラジン、モルホリン、1, 2 - オキサジナン、アゼパン、1, 4 - ジアゼパンまたは1, 2 - オキサゼパンである。ここで上記具体例には保護基、例えば tert - ブトキシカルボニル (Boc) が結合したのもも包含されることは言うまでもない。

【0068】

「 $R^5 (R^6) N -$ 」の具体的な例としては、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、tert - ブチルアミノ、s - ブチルアミノ、イソブチルアミノ、ペンチルアミノ、1, 1 - ジメチルプロピルアミノ、1, 2 - ジメチルプロピルアミノ、ネオペンチルアミノ、1 - メチルブチルアミノ、2 - メチルブチルアミノ、イソペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、N, N - ジメチルアミノ、N, N - ジエチルアミノ、N, N - ジプロピルアミノ、N, N - ジ (イソプロピル) アミノ、N, N - ジブチルアミノ、N, N - ジ (tert - ブチル) アミノ、N, N - ジ (s - ブチル) アミノ、N, N - ジ (イソブチル) アミノ、N, N - ジペンチルアミノ、N, N - ジ (1, 1 - ジメチルプロピル) アミノ、N, N - ジ (1, 2 - ジメチルプロピル) アミノ、N, N - ジ (ネオペンチル) アミノ、N, N - ジ (1 - メチルブチル) アミノ、N, N - ジ (2 - メチルブチル) アミノ、N, N - ジ (イソペンチル) アミノまたはN, N - ジ (ヘキシル) アミノなどが挙げられ、好ましくはアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、N, N - ジメチルアミノまたはN, N - ジエチルアミノである。ここで上記具体例には保護基、例えば tert - ブトキシカルボニル (Boc) が結合したのもも包含されることは言うまでもない。

10

20

【0069】

$R^5 (R^6) N -$  の  $R^5$  と  $R^6$  が結合し、ヘテロシクリルを形成した場合の具体的な例には、アゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イルまたはアゼパン - 1 - イルが挙げられる。ここで上記具体例には保護基として例えば tert - ブトキシカルボニル (Boc) の結合したものが包含されることは言うまでもない。

「 $R^3$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  は任意の位置で閉環することができる」とは、 $R^3$  が  $C_{1-6}$  アルキルを示し、かつ  $R^3$  を修飾する  $R^4$ 、すなわち  $R^5 (R^6) N -$  に含まれる  $R^5$  または  $R^6$  が  $C_{1-6}$  アルキルを示す場合に、 $R^3$  および  $R^5$  または  $R^6$  が一緒になって、3 ~ 7 員の飽和環を形成することができることを意味する。

30

【0070】

続いて、 $R^3 O -$  を形成する  $C_{1-6}$  アルキルとヘテロシクリルに  $R^4$  で規定する置換基が修飾した場合の具体例をさらに詳細に代表例を挙げて説明するが、例示した具体例の範囲に留まるものではないことは言うまでもない。

【0071】

「 $C_{1-6}$  アルキル」に、 $R^5 (R^6) N -$  の代表例のアミノ ( $H_2 N -$ ) が修飾した具体的な例には、2 - アミノエチル、2 - アミノプロピル、3 - アミノプロピル、2 - アミノ - 1 - メチルエチル、2 - アミノブチル、3 - アミノブチル、4 - アミノブチル、2 - アミノ - 1, 1 - ジメチルエチル、2 - アミノ - 1 - メチルプロピル、または3 - アミノ - 2 - メチルプロピルなどが挙げられる。ここで上記具体例には保護基、例えば  $R^5 O C O -$  に包含される tert - ブトキシカルボニル (Boc) が結合したのもも包含されることは言うまでもない。

40

【0072】

ヘテロシクリルに  $C_{1-6}$  アルキルの代表例のメチルが修飾した場合の具体的な例には、1 - メチルアゼチジン、3 - メチルアゼチジン、1 - メチルピロリジン、3 - メチルピロリジン、1 - メチルイミダゾリジン、3 - メチルオキサゾリジン、1 - メチルピラゾリジン、1 - メチルピペリジン、4 - メチルピペリジン、2 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン、4 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン、1 - メチルピペラジン、1, 4 - ジメチルピペラジン、4 - メチルモルホリン、4 - メチル - チオモルホリン、1 - メチルアゼ

50

パン、1-メチル-1,4-ジアゼパンまたは1,4-ジメチル-1,4-ジアゼパンなどが挙げられる。ここで上記具体例には保護基、例えばtert-ブトキシカルボニル(Boc)が結合したのもも含まれることは言うまでもない。

【0073】

ヘテロシクリルにR<sup>5</sup>(R<sup>6</sup>)N-の代表例のアミノ(H<sub>2</sub>N-)が修飾した具体的な例には、3-アミノアゼチジン、3-アミノピロリジン、3-アミノ-テトラヒドロフラン、3-アミノ-テトラヒドロチオフェン、4-アミノピラゾリジン、4-アミノピペリジン、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-チオピラン、4-アミノ-ヘキサヒドロピリダジン、4-アミノ-1,2-オキサゾリジン、4-アミノ-1,2-オキサジナン、4-アミノアゼパン、4-アミノオキセパンまたは6-アミノ-1,4-ジアゼパンなどが挙げられる。ここで上記具体例には保護基、例えばtert-ブトキシカルボニル(Boc)が結合したのもも含まれることは言うまでもない。

10

【0074】

C<sub>1-6</sub>アルキルの代表例のメチルまたはエチルに、ヘテロシクリルが修飾した具体的な例には、アゼチジン-2-イルメチル、アゼチジン-3-イルメチル、ピロリジン-2-イルメチル、ピロリジン-3-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イルメチル、テトラヒドロチオフェン-3-イルメチル、ピラゾリジン-4-イルメチル、1,2-オキサゾリジン-3-イルメチル、ピペリジン-2-イルメチル、ピペリジン-3-イルメチル、ピペリジン-4-イルメチル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルメチル、ヘキサヒドロピリダジン-4-イルメチル、ピペラジン-2-イルメチル、1,2-オキサジナン-3-イルメチル、モルホリン-2-イルメチル、モルホリン-3-イルメチル、チオモルホリン-2-イルメチル、チオモルホリン-3-イルメチル、アゼパン-2-イルメチル、アゼパン-4-イルメチル、オキセパン-2-イルメチル、オキセパン-4-イルメチル、1,4-ジアゼパン-2-イルメチル、1,4-ジアゼパン-6-イルメチル、2-(アゼチジン-1-イル)エチル、2-(ピロリジン-1-イル)エチル、2-(ピラゾリジン-1-イル)エチル、2-(ピペリジン-1-イル)エチル、2-(ヘキサヒドロピリダジン-1-イル)エチル、2-(ピペラジン-1-イル)エチル、2-(モルホリン-4-イル)エチル、2-(チオモルホリン-4-イル)エチル、2-(1,2-オキサゾリジン-2-イル)エチル、2-(1,2-オキサジナン-2-イル)エチル、2-(アゼパン-1-イル)エチル、または2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)エチルなどが挙げられる。ここで上記具体例には保護基、例えばtert-ブトキシカルボニル(Boc)が結合したのもも含まれることは言うまでもない。

20

30

【0075】

本発明により供される化学式(IV)、(VI)、(VII-CR)、(VII)で示される化合物の具体的な例としては、

tert-ブチル {2-[( {[ (2S, 5R) - 6-ベンジルオキシ - 7-オキソ - 1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2-イル ]カルボニル }アミノ)オキシ]エチル}カーバメート、

40

テトラブチルアンモニウム tert-ブチル {2-[( {[ (2S, 5R) - 7-オキソ - 6-(スルホオキシ) - 1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2-イル ]カルボニル }アミノ)オキシ]エチル}カーバメート、

(2S, 5R) - N - (2-アミノエトキシ) - 7-オキソ - 6-(スルホオキシ) - 1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 2-カルボキサミド、

tert-ブチル {2-[( {[ (2S, 5R) - 6-ベンジルオキシ - 7-オキソ - 1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2-イル ]カルボニル }アミノ)オキシ]エチル}(メチル)カーバメート、

テトラブチルアンモニウム tert-ブチル {2-[( {[ (2S, 5R) - 7-オキソ - 6-(スルホオキシ) - 1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2-イル

50

]カルボニル}アミノ)オキシ]エチル}(メチル)カーバメート、  
 (2S, 5R) - N - [2 - (メチルアミノ)エトキシ] - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 2 - カルボキサミド、  
 tert - ブチル {2 - [(2S, 5R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2 - イル]カルボニル}アミノ)オキシ]エチル}(プロパン - 2 - イル)カーバメート、  
 テトラブチルアンモニウム tert - ブチル {2 - [(2S, 5R) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2 - イル]カルボニル}アミノ)オキシ]エチル}(プロパン - 2 - イル)カーバメート、  
 (2S, 5R) - 7 - オキソ - N - [2 - (プロパン - 2 - イルアミノ)エトキシ] - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 2 - カルボキサミド、  
 (2S, 5R) - 6 - ベンジルオキシ - N - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 2 - カルボキサミド、  
 テトラブチルアンモニウム (2S, 5R) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 2 - カルボキサミド、  
 (2S, 5R) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 2 - カルボキサミド、  
 tert - ブチル {(2S) - 1 - [(2S, 5R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2 - イル]カルボニル}アミノ)オキシ]プロパン - 2 - イル}カーバメート、  
 テトラブチルアンモニウム tert - ブチル {(2S) - 1 - [(2S, 5R) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2 - イル]カルボニル}アミノ)オキシ]プロパン - 2 - イル}カーバメート、  
 (2S, 5R) - N - {(2S) - 2 - アミノプロピル]オキシ} - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 2 - カルボキサミド、  
 tert - ブチル {(2R) - 1 - [(2S, 5R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2 - イル]カルボニル}アミノ)オキシ]プロパン - 2 - イル}カーバメート、  
 テトラブチルアンモニウム tert - ブチル {(2R) - 1 - [(2S, 5R) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2 - イル]カルボニル}アミノ)オキシ]プロパン - 2 - イル}カーバメート、  
 (2S, 5R) - N - {(2R) - 2 - アミノプロピル]オキシ} - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 2 - カルボキサミド、  
 tert - ブチル {3 - [(2S, 5R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2 - イル]カルボニル}アミノ)オキシ]プロピル}カーバメート、  
 テトラブチルアンモニウム tert - ブチル {3 - [(2S, 5R) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2 - イル]カルボニル}アミノ)オキシ]プロピル}カーバメート、  
 (2S, 5R) - N - (3 - アミノプロポキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 2 - カルボキサミド、  
 tert - ブチル (2S) - 2 - {(2S, 5R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2 - イル]カルボニル}アミノ)オキシ]メチル}アゼチジン - 1 - カルボキシレート、  
 テトラブチルアンモニウム tert - ブチル (2S) - 2 - {(2S, 5R) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクト

- 2 - イル]カルボニル}アミノ)オキシ]メチル}アゼチジン - 1 - カルボキシレート、  
 (2S, 5R) - N - [(2S) - アゼチジン - 2 - イルメトキシ] - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 2 - カルボキサミド、  
 tert - ブチル (2R) - 2 - {[ ( { [ (2S, 5R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2 - イル]カルボニル}アミノ)オキシ]メチル}ピロリジン - 1 - カルボキシレート、  
 テトラブチルアンモニウム tert - ブチル (2R) - 2 - {[ ( { [ (2S, 5R) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2 - イル]カルボニル}アミノ)オキシ]メチル}ピロリジン - 1 - カルボキシレート  
 10、  
 (2S, 5R) - 7 - オキソ - N - [(2R) - ピロリジン - 2 - イルメトキシ] - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 2 - カルボキサミド、  
 tert - ブチル (3R) - 3 - {[ ( { [ (2S, 5R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2 - イル]カルボニル}アミノ)オキシ]メチル}ピペリジン - 1 - カルボキシレート、  
 テトラブチルアンモニウム tert - ブチル (3R) - 3 - {[ ( { [ (2S, 5R) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2 - イル]カルボニル}アミノ)オキシ]メチル}ピペリジン - 1 - カルボキシレート  
 20、  
 (2S, 5R) - 7 - オキソ - N - [(3R) - ピペリジン - 3 - イルメトキシ] - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 2 - カルボキサミド、  
 tert - ブチル (3S) - 3 - [( { [ (2S, 5R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2 - イル]カルボニル}アミノ)オキシ]ピロリジン - 1 - カルボキシレート、  
 テトラブチルアンモニウム tert - ブチル (3S) - 3 - [( { [ (2S, 5R) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2 - イル]カルボニル}アミノ)オキシ]ピロリジン - 1 - カルボキシレート、  
 (2S, 5R) - 7 - オキソ - N - [(3S) - ピロリジン - 3 - イルオキシ] - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 2 - カルボキサミド  
 30、  
 tert - ブチル 3 - {[ ( { [ (2S, 5R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2 - イル]カルボニル}アミノ)オキシ]メチル}アゼチジン - 1 - カルボキシレート、  
 テトラブチルアンモニウム tert - ブチル 3 - {[ ( { [ (2S, 5R) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2 - イル]カルボニル}アミノ)オキシ]メチル}アゼチジン - 1 - カルボキシレート、  
 (2S, 5R) - N - (アゼチジン - 3 - イルメトキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 2 - カルボキサミド、  
 から選ばれる化合物であり、下記化合物群が挙げられる。  
 【0076】

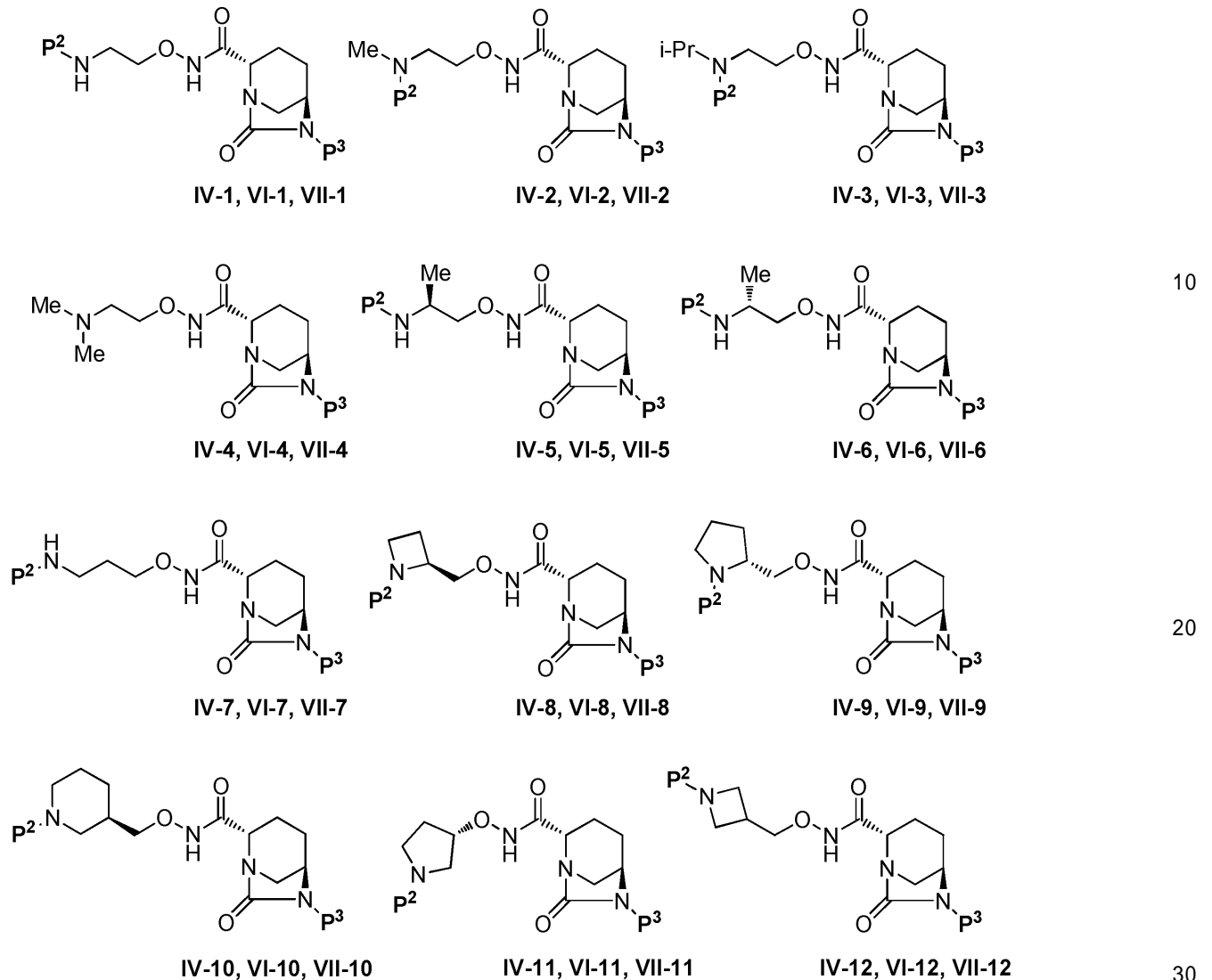
10

20

30

40

## 【化 3 5】



(上記式中、 $P^2$ はtert-ブトキシカルボニル(Boc)などの保護基または水素、 $P^3$ はベンジルオキシ(OBn)、テトラブチルアンモニウムスルホオキシ、またはスルホオキシを示す。)

## 【0077】

最も好ましくは、tert-ブチル {2-[(2S,5R)-6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-2-イル]カルボニル}アミノ)オキシ]エチル}カーバメート、  
 テトラブチルアンモニウム tert-ブチル {2-[(2S,5R)-7-オキソ-6-(スルホオキシ)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-2-イル]カルボニル}アミノ)オキシ]エチル}カーバメート、  
 (2S,5R)-N-(2-アミノエトキシ)-7-オキソ-6-(スルホオキシ)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキサミド、  
 であり、上記式(IV-1)、(VI-1)、(VII-1 CR)、(VII-1)で示される。

## 【0078】

本発明により提供される化合物は -ラクタマーゼ阻害剤であり、 -ラクタム系抗菌剤の同酵素による分解を阻止する作用を示す。従って、本発明により提供される医薬は -ラクタム系抗菌剤と併用使用することが前提となる。

本発明により提供される医薬は、式(VII)で表される化合物および医学的に許容さ

10

20

30

40

50

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

【0079】

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

【0080】

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

【0081】

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

【0082】

静脈投与用の粉末形態の医薬組成物は、医薬原体である本発明の化合物とβ-ラクタム系抗生物質とを無菌化工程を経て、密封バイアルに分注することで製造される。

【0083】

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

【0084】

ペニシリン類の具体的な例としては、ベンジルペニシリン、フェネチシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、アンピシリン、シクラシリン、アモキシシリン、タランピシリン、パカンピシリン、レナンピシリン、アスポキシリン、ピペラシリン、スルベニシリン、ピブメシリナム、スルタミシリン、フェノキシメチルペニシリン、カルベニシリン、アジドシリン、プロピシリン、エピシリン、チカルシリン、ピルベニシリン、アズロシリン、メズロシリン、並びに他の公知のペニシリンなどが挙げられる。

【0085】

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

【0086】

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

【0087】

10

20

30

40

50

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

【0088】

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

10

【0089】

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

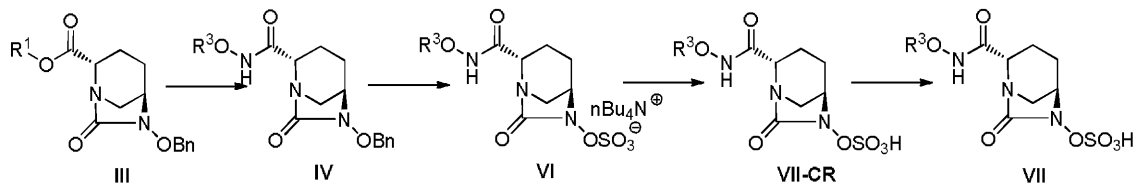
【0090】

以下に、本発明で提供する下記式（VII）で示される化合物と、その結晶の製造法について順次説明する。

20

【0091】

【化36】



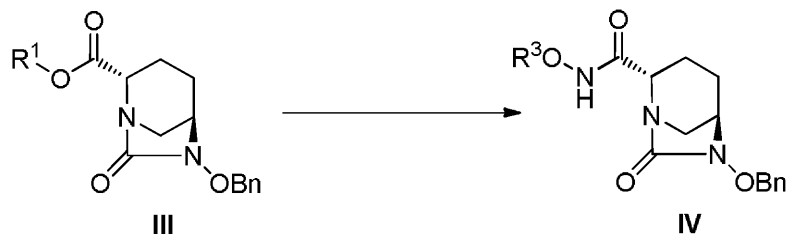
30

（上記式（III）、（IV）、（VI）、（VII-CR）、（VII）中、OBn、 $R^1$  及び  $R^3$  は上述されたものと同様である。）

【0092】

下記式（III）：

【化37】



40

（上記式（IV）中、OBn、 $R^1$  及び  $R^3$  は上述されたものと同様である。）

で示される化合物から式（IV）で示される化合物とする工程は以下のように実施される。

【0093】

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

50

キサン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンであり、単独あるいは混合し用いられる。

【0094】

反応で用いられる化合物： $R^3ONH_2$ は、 $R^3$ の具体例で例示したものから選ばれ、式(III)で示される化合物に対し、1~2当量の範囲で用いられ、好ましくは1~1.3当量である。

【0095】

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

10

【0096】

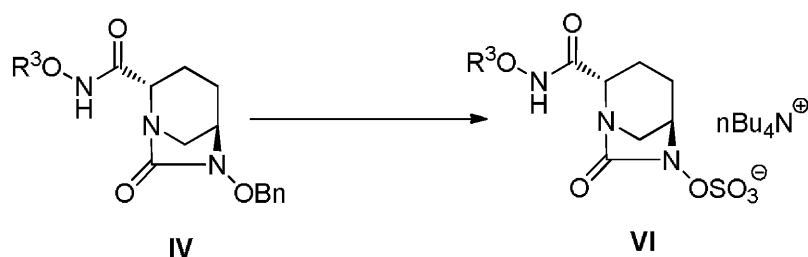
式(IV)で示される化合物は、反応完了後に反応液を適当な溶媒で希釈し、順次、水、希釈した酸、塩基水溶液(例えば希塩酸、硫酸1水素カリウム、クエン酸や重曹水、飽和食塩水など)にて洗浄、溶媒を濃縮することで単離することができる。希釈に用いられる有機溶媒としては、ジエチルエーテル、酢酸エチル、酢酸ブチル、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルムが挙げられ、好ましくは酢酸エチルである。生成物は通常の後処理操作と精製操作で単離されるが、後処理のみで次工程に供することもできる。

20

【0097】

下記式(IV)：

【化38】



30

で示される化合物を上記式(VI)で示される化合物とする工程は以下のように実施される。

【0098】

反応に用いられる溶媒には、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリルが挙げられ、単独あるいは混合し用いられる。脱ベンジル化反応と硫酸化を同時に実施する場合は含水溶媒が好ましく、連続して行う場合は硫酸化時の加水が好ましい。加水量は、溶媒の50~200vol%の範囲であり、好ましくは75~125vol%である。

40

【0099】

パラジウム炭素の量は、式(IV)で示される化合物に対し、5~100wt%の範囲で用いられ、好ましくは5~30wt%である。

水素化分解に用いられる水素の供給源は水素ガスであり、水素圧は大気圧~1MPaの範囲で選ばれ、好ましくは大気圧~0.5MPaである。水素の供給量は少なくとも化学量論以上の量が用いられる。

【0100】

50

水素化分解の反応温度は10～50の範囲、好ましくは20～30の範囲である。反応時間は0.5～3時間の範囲、好ましくは0.5～2時間の範囲で実施される。

【0101】

硫酸化試薬として用いる三酸化硫黄-トリメチルアミン錯体は、式(IV)で示される化合物に対して1～2当量の範囲で用いられ、好ましくは1～1.3当量用いられる。

【0102】

硫酸化に用いられる塩基には、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、燐酸水素二ナトリウム、が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンであり、式(IV)で示される化合物に対し0.1～1当量、好ましくは0.1～0.3当量の範囲で用いることができる。

10

【0103】

硫酸化の反応温度は0～50の範囲、好ましくは15～30である。反応時間は12～48時間の範囲、好ましくは12～24時間の範囲で実施される。

【0104】

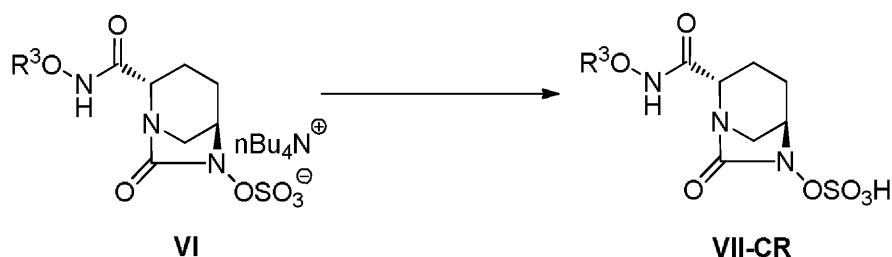
反応完了後、触媒等の不溶物をろ過、溶媒濃縮した濃縮液を、燐酸二水素ナトリウム水溶液に投入し、次いで水溶液に1～3モル当量の硫酸水素テトラブチルアンモニウムを加え、酢酸エチル等の有機溶媒により抽出、溶媒濃縮することにより式(VI)で示される化合物を得ることができる。得られた式(VI)で示される化合物は、単離精製することなく濃縮溶液として次工程に用いることができる。

20

【0105】

下記式(VI)：

【化39】



30

で示される化合物を上記式(VII-CR)で示される化合物とする工程は以下のように実施される。

【0106】

R<sup>3</sup>O-NHC(=O)-基中に場合により含まれる保護基、特にtert-ブトキシルカルボニル(Boc)基を脱保護する工程で用いられる溶媒には酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、2,2,2-トリフルオロエタノールなどが挙げられ、好ましくはジクロロメタンまたは酢酸エチルで、単一、または混合して用いられる。用いられる溶媒量は式(VI)で示される化合物の正味量に対して2～10vol/wtの範囲で用いられ、好ましくは2～6vol/wtである。

40

【0107】

脱保護で用いられる酸には、塩酸、硫酸、燐酸、蟻酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、クロロメタンスルホン酸、テトラフルオロホウ酸などが挙げられ、好ましくはトリフルオロ酢酸である。酸は式(VI)で示される化合物の正味量に対し2～10vol/wtの範囲で用いられ、好ましくは2～6vol/wtである。酸の添加は-50～0の範囲で実施され、好ましくは-20～0の範囲である。反応温度は-5～20の範囲、好ましくは-5～5である。反応時間は0.5～5時間の範囲、好ましくは0.5～3時間の範囲で実施される。

【0108】

50

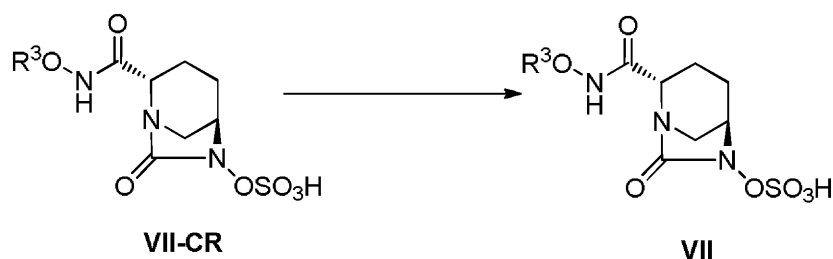
脱保護完了後、反応液を冷却し貧溶媒を加えて式(VII-CR)で示される化合物とする工程は以下のように実施される。用いられる貧溶媒は、エーテル系貧溶媒またはエステル系貧溶媒が挙げられ、好ましくはエステル系貧溶媒、例えば酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチルなどが挙げられ、さらに好ましくは酢酸エチルである。用いられる量は、反応液量に対して1~3倍量、好ましくは1.5~2倍量用いられる。貧溶媒は、予め-5~5℃に冷却し、分割あるいは滴下により反応液に加えられる。貧溶媒の添加完了後、さらに攪拌する。沈殿をろ取し、必要に応じて数回懸濁洗浄を行い、得られた湿状固体を真空乾燥に付し、品温が室温となるまで10時間以上乾燥して式(VII-CR)で示される化合物を得ることができる。

【0109】

10

下記式(VII-CR)：

【化40】



20

で示される化合物を上記式(VII)で示される化合物とする工程は以下のように実施される。

【0110】

上記式(VII-CR)で示される化合物のpH調整に用いられる緩衝液としてはpH6.5の燐酸緩衝液が好ましい。濃度は、上記式(VII-CR)で示される化合物中に残存するトリフルオロ酢酸の量により変動するが、0.1~0.5Mの範囲で選択され、好ましくは0.2Mである。全体使用量は(VII-CR)で示される化合物で示される化合物の正味量に対し、10~50vol/wtの範囲で用いられる。

【0111】

30

pHの調整は予め5~7vol/wtの燐酸緩衝液を0~10℃に冷却し、式(VII-CR)で示される化合物と冷却した燐酸緩衝液をpH4~5.5、好ましくはpH4.2~4.8の間になるように交互に少しずつ添加溶解、最終的にpH4.6に調整、次いで全体量が式(VII-CR)で示される化合物の力価に対して25vol/wtを下回る場合は25vol/wtまで水を加えて希釈し、液温15℃以下で20vol/wtまで減圧濃縮する。さらに水溶液のpHを0.2M燐酸水素二ナトリウム水溶液にてpH5.4とし、水で希釈して36vol/wtの水溶液とすることで実施される。

【0112】

上記pH調整後の水溶液の脱塩は必要に応じて合成吸着剤を用いたカラム精製により実施される。合成吸着剤は三菱化成ダイヤイオンHP-20またはセパビーズSP-207などが用いられ、好ましくはセパビーズSP-207である。合成吸着剤量は式(VII-CR)で示される化合物の力価に対して55~65vol/wtの範囲で用いられる。上記、水溶液を合成吸着剤に吸着し、水65~70vol/wtにて脱塩、10%イソプロパノール150~200vol/wtにて溶出することで実施される。活性フラクションは20~25vol/wtの範囲に収まる。得られた活性フラクションを液温20℃以下で5~7vol/wtまで減圧濃縮した濃縮液を用いて結晶化を実施する。

40

【0113】

結晶多形は、溶媒和または無水であっても良い(例えば無水物、一水和物、二水和物)。式(VII-1)で示される化合物の結晶多形には、I、II、III、及びIV形結晶が存在する。IとIII形結晶は、0~35℃、好ましくは20~25℃の室温で、よ

50

り好ましくは種結晶の接種により結晶化し、I I形結晶は15 以下の冷却と貧溶媒添加による過飽和条件で種結晶無しで結晶化することができる。I V形結晶は、式(V I I - 1)で示される化合物の溶解性の良いアルコール系溶媒、例えばメタノールを貧溶媒として室温で結晶化させるか、I ~ III形結晶をアルコール溶媒中で脱水条件下に再結晶することにより得られる。

I、I I、及びI I I形結晶は、D S C、含水イソプロパノールへの溶解度、粉末X線回析図形の面間隔パターンで区別される。含水イソプロパノールへの溶解度はI形結晶が最も低く、I IとI I I形結晶は同程度である。

#### 【0114】

上記式(V I I)で示される化合物の結晶化は以下のように実施される。初期薬液量は最も溶解度の低い結晶形が十分溶解し得る濃度に調整する。式(V I I - 1)で示される化合物では10 ~ 30%、好ましくは10 ~ 20%の範囲である。接種が好ましい結晶形は事前に種結晶を用意する。I形結晶の種結晶は室温にて取得され、I I I形結晶の種結晶は15 ~ 25%の範囲の濃度にて継代結晶化を繰り返すことで混入無く得ることができる。種結晶の量は0.01 ~ 20%、好ましくは0.01 ~ 2%用いられる。

#### 【0115】

用いられる貧溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフランが挙げられるが、好ましくはアルコール系貧溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールが挙げられる。貧溶媒の量は単離ロスが1%以下となるように溶解度から調整する。式(V I I - 1)で示される化合物では初期薬液量に対して1 ~ 10倍量、好ましくは6 ~ 7倍量用いられる。貧溶媒を添加するタイミングは、I形結晶は接種後の混合物がスラリー状態になってから、I IとI I I形結晶は接種後直ちに、I V形結晶は未接種で滴下するものである。

I V形結晶に関しては、水溶液とせずI、I I、またはI I I形結晶をメタノール、エタノール、またはイソプロパノール中で懸濁攪拌することにより得ることもできる。

#### 【0116】

薬液の温度調節は所望の結晶多形をコントロールするうえで重要な因子であり、設定温度における結晶多形の析出速度を参考に決定する。式(V I I - 1)で示される化合物では、I、I I I、I V形結晶が20 ~ 25 の範囲で、I I形結晶は15 以下に管理する。また、水溶液からではなくI、I I、またはI I I形結晶を溶媒中で懸濁攪拌するI V形結晶の場合は、I、I I、またはI I I形結晶の溶媒への溶解度に併せ20 ~ 100 の範囲で、好ましくは20 ~ 65 の範囲で管理する。

攪拌時間は析出速度に依存するが、1 ~ 24時間、好ましくは1 ~ 15時間攪拌する。

析出した結晶は通常の濾過、洗浄、通気乾燥または真空乾燥することで、結晶形態の式(V I I)で示される化合物を得ることができる。溶媒和した結晶の場合は、品温、乾燥減量、加湿限定真空乾燥、加湿通気乾燥等の管理手段により過乾燥を回避する。

#### 【実施例】

#### 【0117】

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

#### 【0118】

##### 参考例1

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

##### 工程1

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

2 M 塩化水素 - メタノール溶液(12.8 L)に市販の(2 S, 5 S) - 5 - ヒドロキシピペリジン - 2 - カルボン酸(プレラベルH P L C含量84%、正味912.22 g、洗い込み2 M 塩化水素 - メタノール 3.1 L)を加え、3時間還流した(内温63 ~ 67 )。反応液を冷却後、1, 4 - ジオキサン(12.8 L)を加えて溶媒を減圧留

10

20

30

40

50

去した。残渣(4.1 kg)に酢酸エチル(18.3 L)と氷冷44%炭酸カリウム水溶液(23.7 L)を加えて有機層を分層し、水層をさらに酢酸エチル(3×18.3 L)で抽出した。50%炭酸カリウム水溶液(7.3 L)を各々の有機層にて分液、有機層を併せて無水炭酸カリウム(2.37 kg)で乾燥、ろ過、溶媒を減圧留去した。残渣をトルエン(9.1 L)に溶解し、活性炭9.2 gを加えて30分間攪拌、ろ過、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル(9.1 L)にて置換濃縮して淡黄色油状の標題化合物1130 gを得た(プレラベルHPLC含量78.9%、正味891.57 g、収率89%)。

#### 【0119】

##### 工程2

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

メチル(2S, 5S)-5-ヒドロキシピペリジン-2-カルボキシレート(プレラベルHPLC含量78.8%、正味459.48 g)の脱水酢酸エチル溶液(7.4 L)を-40に冷却し、トリエチルアミン(1300 g)を加え、次いでトリフルオロ酢酸無水物(1349 g、洗い込み脱水酢酸エチル100 mL)を-40~-12にて30分間で滴下した。滴下終了後15分で-2に昇温し75分間攪拌、更に混合物に水(1277 mL)を加え25にて1時間攪拌した。混合物を水(8.4 L)に投入(酢酸エチル4.5 Lで洗い込み)、更に酢酸エチル(2×9.8 L)にて抽出、合併有機層を1M塩酸(8.5 L)、飽和重曹水(8.5 L)、飽和食塩水(8.5 L)にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム(1.8 kg)で乾燥、濾過した。有機層の溶媒を減圧留去した後、残渣に酢酸エチル(3.6 L)を加えて置換濃縮し、残渣を真空乾燥し標題化合物793.4 gを得た(HPLC含量81.5%、正味648.66 g、収率88%)。

#### 【0120】

##### 工程3

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

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

#### 【0121】

##### 工程4

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

メチル(2S, 5R)-5-(ベンジルオキシアミノ)-1-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)ピペリジン-2-カルボキシレート(HPLC含量70.13%、正味673.20 g)を酢酸エチル(4.8 L)で希釈、活性炭48 gを投入し、1時間攪拌、混合物を濾過し酢酸エチル2 Lにて洗浄した。濾液を酢酸エチル4.7 Lで希釈、室温で1M塩化水素-酢酸エチル溶液(2.7 L)を添加して15分攪拌、次いでヘキサン28.6 Lを投入し、0に冷却した。3時間攪拌した後、結晶を濾過し、ヘキサン/酢

10

20

30

40

50

酸エチル = 4 / 1 ( 3 L ) にて洗浄後、真空乾燥して標題化合物 7 2 4 . 0 g を得た ( H P L C 含量 9 1 . 7 2 % 、 収率 9 0 % ) 。

【 0 1 2 2 】

工程 5

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

メチル ( 2 S , 5 R ) - 5 - ( ベンジルオキシアミノ ) - 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) ピペリジン - 2 - カルボキシレート 塩酸塩 ( H P L C 含量 9 2 . 0 1 % 、 正味 7 3 2 . 2 5 g ) を 2 M 塩化水素 - メタノール溶液 ( 1 5 L ) に溶解、2 7 時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却、3 L まで減圧濃縮した。混合物をメタノール 2 . 7 L で希釈し、次いで酢酸エチル 1 6 . 3 L を加え 1 時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、酢酸エチル ( 3 x 1 . 1 L ) にて洗浄、真空乾燥して標題化合物 5 7 2 . 0 g を得た ( H P L C 含量 9 8 . 0 6 % 、 収率 9 2 % ) 。

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

【 0 1 2 3 】

参考例 2

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

工程 1

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

メチル ( 2 S , 5 R ) - 5 - ( ベンジルオキシアミノ ) ピペリジン - 2 - カルボキシレート , 二塩酸塩 ( 参考例 1 、 1 . 3 1 9 g ) に酢酸エチル ( 2 0 m L ) 、 5 0 % 炭酸カリウム水溶液 ( 2 0 m L ) を加えて分液し、水層を酢酸エチル ( 1 5 m L ) にて 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、減圧濃縮、終夜真空乾燥し、標題化合物を 9 7 5 m g 得た ( 収率 9 4 % ) 。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 1.25-1.35 ( m, 1H ), 1.49-1.59 ( m, 1H ), 1.89-2.11 ( m, 2 H ), 2.45 ( t, J = 11.7 Hz, 1H ), 2.96-3.03 ( m, 1H ), 3.28-3.39 ( m, 2H ), 3.72 ( s, 3H ), 4.68 ( s, 2H ), 7.26-7.35 ( m, 5H ); MS m/z 265 [ M + H ]<sup>+</sup>。

【 0 1 2 4 】

工程 2

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

メチル ( 2 S , 5 R ) - 5 - ( ベンジルオキシアミノ ) ピペリジン - 2 - カルボキシレート ( 1 . 1 5 4 g 、 4 . 3 7 m m o l ) に脱水アセトニトリル ( 1 9 8 m L ) を加え、氷冷した。5 以下でトリエチルアミン ( 1 . 6 0 m L ) 、 ジホスゲン ( 0 . 3 8 9 m L ) を順次滴下し、2 で 2 0 分攪拌した。次いで、反応液に 4 - ジメチルアミノピリジン ( 7 0 . 0 m g ) を加え、室温にて 1 0 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルによる置換濃縮を 3 回行った後、溶液を 3 0 m L まで濃縮した。ここに酢酸エチル ( 2 0 m L ) 、 水 ( 4 0 m L ) を加え、分液し、分離した水層を酢酸エチル ( 3 0 m L ) にて 2 回抽出した。併せた有機層を 5 % クエン酸水溶液 ( 4 0 m L ) 、 6 . 5 % 重曹水 ( 3 0 m L ) 、 5 % 食塩水 ( 3 0 m L ) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、減圧濃縮した。得られた残渣 1 . 1 6 g を酢酸エチル ( 5 . 5 m L ) で希釈し、n - ヘキサン ( 1 1 m L ) を加え、種晶を接種し結晶化させた。更に n - ヘキサン ( 4 9 m L ) を加え、0 にて 1 時間攪拌後、結晶を濾過し、n - ヘキサン ( 6 0 m L ) にて洗浄後、真空乾燥し無色結晶性粉末の標題化合物を 8 8 2 . 3 m g 得た ( 収率 7 1 % ) 。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 1.65-1.70 ( m, 1H ), 2.03-2.12 ( m, 3H ), 2.90 ( d, J = 12

.0 Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 4.12 (dd, J = 4.6&4.4 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H); MS m/z 291 [M+H]<sup>+</sup>.

【0125】

工程3

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

メチル (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキシレート (809.0 mg, 2.79 mmol) にテトラヒドロフラン (8 mL)、水 (3.6 mL) を加え、0.5 M 水酸化リチウム水溶液 (6.41 mL) を 4.9 以下で 10 分かけて滴下した。反応液を 2 で 2 時間攪拌後、水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (25 mL) にて洗浄した。分離した水層に酢酸エチル (15 mL) を加え、1 M 塩酸水溶液にて水層を pH 4.0 に調整し、酢酸エチルで 2 回抽出した (酢酸エチル: トータル 65 mL)。分離した水層を 1 M 塩酸水溶液で pH 3.4 に調整し、酢酸エチルで 1 回抽出後、水層を pH 2.4 に調整し、酢酸エチル抽出を 2 回行った。計 5 回の酢酸エチル抽出液 (175 mL) を飽和食塩水 (40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過後、減圧濃縮した。得られた残渣 759.1 mg を酢酸エチル (5 mL) で希釈し、n - ヘキサン (3 mL) を加え、種晶を接種し結晶化させた。更に酢酸エチル / n - ヘキサン (5 / 3) 溶液 (8 mL) を加えて攪拌後、n - ヘキサン (20 mL) を加え、4 で 14 時間攪拌した。結晶を濾過し、n - ヘキサン (55 mL) にて洗浄後、真空乾燥し無色結晶性粉末の標題化合物を 633.6 mg 得た (収率 82%)。

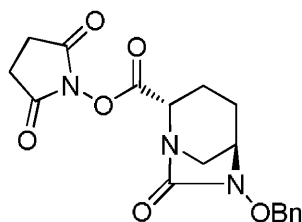
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.67 (m, 1H), 2.04-2.26 (m, 3H), 2.85 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.91 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 5H); MS m/z 277 [M+H]<sup>+</sup>.

【0126】

参考例3

2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキシレート

【化41】



工程1

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

メチル (2S, 5R) - 5 - (ベンジルオキシアミノ) ピペリジン - 2 - カルボキシレート, 二塩酸塩 (参考例1, 65.4 g, 200 mmol) を水 (400 mL)、1, 4 - ジオキサン (270 mL) に溶解し、氷冷して 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (132 mL) を加えて 1 時間攪拌した。反応液に 5 M 塩酸 (12 mL)、炭酸カリウム (27.6 g)、ジ - tert - ブチルジカーボネート (48 g) を加え、室温に昇温し終夜攪拌した。反応液を濃縮した水溶液を酢酸エチルで洗浄し、クエン酸・一水和物にて pH 3.3 に調整、酢酸エチル (500 mL) で 2 回抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、溶媒を減圧濃縮、さらに酢酸エチルで置換濃縮し、標題化合物 68.7 g を得た (定量的)。本化合物は精製することなく次工程に用いられた。一部を酢

酸エチル/ヘキサンより結晶化しその構造を確認した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.46 (s, 9H), 1.50-1.72 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.76 (d,  $J = 11.5$  Hz), 4.70 (d,  $J = 11.5$  Hz), 4.85-4.92 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 5H); MS  $m/z$  351  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0127】

工程 2

2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキシレート

(2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ)アミノ) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 2 - カルボン酸 (参考例 3 の工程 1、700 mg、2 mmol) を脱水テトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、-20 に冷却した。混合物にクロロギ酸イソブチル (300 mg) とトリエチルアミン (444 mg) を順次滴下し 15 分間撹拌した。反応液に 1 - ヒドロキシピロリジン - 2, 5 - ジオン (253 mg) を加え 30 分間撹拌し、室温でさらに 30 分間撹拌した。反応液を酢酸エチル (35 mL) で希釈し、10% クエン酸 (10 mL)、飽和重曹水 (10 mL)、飽和食塩水 (10 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、溶媒を減圧留去して残渣 985 mg を得た。本残渣全量を脱水クロロホルム (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (303 mg) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (237 mg) を加え 30 分間撹拌し、メタノール (0.1 mL) を加えて 30 分間撹拌した。次いでメタンスルホン酸 (1.3 mL) のジクロロメタン (4.0 mL) 溶液を滴下しさらに 30 分間撹拌した。混合物を氷冷 1 M 炭酸水素カリウム水溶液 (2.4 g / 20 mL) に滴下し 30 分間撹拌、クロロホルム (10 mL) を加えて分層、有機層を 1 M 塩酸 (10 mL)、飽和重曹水 (10 mL)、飽和食塩水 (10 mL) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣に接種し、固体にヘキサン/酢酸エチル (1/2、3 mL) を加え撹拌し、濾過、ヘキサン/酢酸エチル (1/1、3 mL)、ヘキサン (3 mL) で順次洗浄し、結晶の標題化合物 556 mg を得た (収率 75%)。

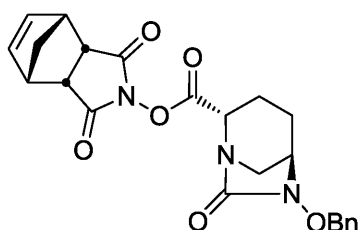
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.70-1.77 (m, 1H), 2.04-2.27 (m, 3H), 2.80-2.90 (m, 4H), 3.09-3.19 (m, 2H), 3.35 (br. s., 1H), 4.48 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.92 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 5.07 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 5H); MS  $m/z$  374  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0128】

参考例 4

(1R, 2S, 6R, 7S) - 3, 5 - ジオキソ - 4 - アザトリシクロ [5.2.1.0<sup>2,6</sup>] デカ - 8 - エン - 4 - イル (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキシレート

【化 4 2】



(2S, 5R) - 5 - ((ベンジルオキシ)アミノ) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 2 - カルボン酸 (参考例 3 の工程 1、14.0 g、41.09 mmol) を脱水テトラヒドロフラン (200 mL) に溶解し、-20 付近に冷却した。混合物にクロロギ酸イソブチル (6.11 g)、次いでトリエチルアミン (8.86 g) を滴下し同温で 15 分間撹拌した。次に反応液に (1R, 2S, 6R, 7S) - 4 - ヒドロキシ - 4 - アザトリシクロ [5.2.1.0<sup>2,6</sup>] デカ - 8 - エン - 3, 5 - ジオン (7.87 g) を加え同温で 30 分間、さらに室温で 30 分間撹拌した。反応液を酢酸エチ

ル (700 mL) で希釈し、氷冷 10% クエン酸 (200 mL)、飽和重曹水 (200 mL)、飽和食塩水 (200 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。溶媒を減圧留去し再度酢酸エチルにて置換濃縮して得られた残渣 25.1 g (正味収率 92%) 全量を脱水クロロホルム (180 mL) に溶解し、トリエチルアミン (5.5 g) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (4.29 g) を加え 30 分間攪拌し、次いでメタノール (1 mL) を加えて 30 分間攪拌した。反応液にメタンスルホン酸 (23.5 mL) のジクロロメタン (30 mL) 溶液を滴下し更に 30 分間攪拌した。混合物を氷冷 1 M 炭酸水素カリウム水溶液 (43.5 g / 200 mL) に滴下し 30 分間攪拌、クロロホルム (100 mL) を加えて分層、有機層を 1 M 塩酸 (200 mL)、飽和重曹水 (200 mL)、飽和食塩水 (200 mL) で順次洗浄した。各水層はクロロホルム (100 mL) で順次逆抽出した。有機層を併せて無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をクロロホルム (70 mL) に溶解しヘキサン (100 mL) を加えて 30 分間攪拌晶析、更にヘキサン (100 mL) を加えて 1 時間攪拌した。結晶をろ取乾燥して、標題化合物 15.4 g を得た (含量 100%、収率 88%)。HPLC: COSMOSIL 5C18 MS-II 4.6X150mm, 35, 0.02M TFA/CH<sub>3</sub>CN = 50/50, 1.0mL/min, UV 210nm, RT 7.1min; 鏡像異性体過剰率 99.9% ee 以上: CHIRALPAK AD-H, 4.6x150mm, 40, Hexane/EtOH=1/1, UV210nm, 1mL/min, RT 37.3min (cf. enantiomer 16.5min); Mp 196; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup>+12.686 (c 0.885, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.78 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.01-2.26 (m, 3H), 3.04-3.17 (m, 2H), 3.32 (m, 3H), 3.45 (br.s., 2H), 4.41 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.19 (br.s., 2H), 7.33-7.46 (m, 5H); MS m/z 438 [M+H]<sup>+</sup>.

10

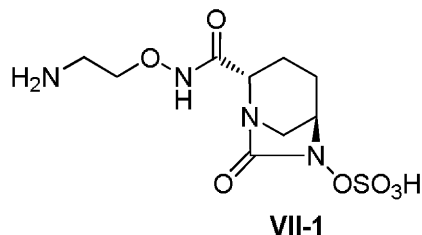
20

【0129】

参考例 5

(2S, 5R) - N - (2 - アミノエトキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキサミド (VII-1)

【化 43】



30

工程 1

tert - ブチル { 2 - [ ( { [ (2S, 5R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクト - 2 - イル ] カルボニル } アミノ ) オキシ ] エチル } カーバメート (IV-1)

(2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボン酸 (4.30 g、15.56 mmol) の脱水酢酸エチル (47 mL) 溶液を -30 に冷却し、クロロギ酸イソブチル (2.17 g、洗い込み脱水酢酸エチル 1 mL)、トリエチルアミン (1.61 g、洗い込み脱水酢酸エチル 1 mL)、を順次滴下し、-30 にて 1 時間攪拌した。反応液に tert - ブチル 2 - (アミノオキシ) エチルカーバメート (3.21 g) の脱水酢酸エチル (4 mL) 溶液を加え (洗い込み脱水酢酸エチル 1 mL)、0 まで 1.5 時間かけて昇温、さらに終夜攪拌した。混合物を 8% クエン酸水溶液 (56 mL)、飽和重曹水 (40 mL)、飽和食塩水 (40 mL) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、5 mL まで濃縮、さらにエタノール (10 mL) で 6 mL まで置換濃縮した。得られた溶液にエタノール (3 mL)、ヘキサン (8 mL) を加え氷冷、接種し 15 分間攪拌した。混合物にヘキサ

40

50

ン ( 7 5 m L ) を 2 時 間 か け て 滴 下 し 終 夜 攪 拌 し た 。 析 出 結 晶 を ろ 取 、 ヘ キ サ ン で 洗 浄 、 真 空 乾 燥 し て 標 題 化 合 物 5 . 4 9 g を 得 た ( 正 味 4 . 9 8 g 、 収 率 7 4 % ) 。

HPLC : COSMOSIL 5C18 MS-II 4.6X150mm, 33.3mM phosphate buffer/MeCN = 50/50, 1.0mL/min, UV210nm, RT 4.4 min; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.44 (s, 9H), 1.56-1.70 (m, 1H), 1.90-2.09 (m, 2H), 2.25-2.38 (m, 1H), 2.76 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.03 (br.d., J = 11.6 Hz, 1H), 3.24-3.47 (m, 3H), 3.84-4.01 (m, 3H), 4.90 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.44 (br.s., 1H), 7.34-7.48 (m, 5H), 9.37 (br.s., 1H); MS m/z 435 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 3 0 】

工 程 2

t e r t - ブ チ ル { 2 - [ ( { [ ( 2 S , 5 R ) - 6 - ヒ ド ロ キ シ - 7 - オ キ ソ - 1 , 6 - ジ ア ザ ビ シ ク ロ [ 3 . 2 . 1 ] オ ク ト - 2 - イ ル ] カ ル ボ ニ ル } ア ミ ノ ) オ キ シ ] エ チ ル } カ ー バ メ ー ト ( V - 1 )

t e r t - ブ チ ル { 2 - [ ( { [ ( 2 S , 5 R ) - 6 - ベ ン ジ ル オ キ シ - 7 - オ キ ソ - 1 , 6 - ジ ア ザ ビ シ ク ロ [ 3 . 2 . 1 ] オ ク ト - 2 - イ ル ] カ ル ボ ニ ル } ア ミ ノ ) オ キ シ ] エ チ ル } カ ー バ メ ー ト ( 3 . 9 1 g 、 9 . 0 1 m m o l ) の メ タ ノ ー ル 溶 液 ( 8 0 m L ) に 、 1 0 % パ ラ ジ ウ ム 炭 素 触 媒 ( 5 0 % 含 水 、 8 0 3 m g ) を 加 え 、 水 素 雰 囲 気 下 、 4 5 分 間 攪 拌 し た 。 反 応 液 を セ ラ イ ト 濾 過 し 、 減 圧 濃 縮 後 、 標 題 化 合 物 を 3 . 1 1 g 得 た ( 定 量 的 ) 。

HPLC : COSMOSIL 5C18 MS-II 4.6X150mm, 33.3mM phosphate buffer/MeCN = 75/25, 1.0mL/min, UV210nm, RT 3.9 min; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.44 (s, 9H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.86-1.99 (m, 1H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.22 (br.dd., J = 15.0, 7.0 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.12 (br.d., J = 12.0 Hz, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 3H); MS m/z 345 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 3 1 】

工 程 3

テ ト ラ ブ チ ル ア ン モ ニ ウ ム t e r t - ブ チ ル { 2 - [ ( { [ ( 2 S , 5 R ) - 7 - オ キ ソ - 6 - ( ス ル ホ オ キ シ ) - 1 , 6 - ジ ア ザ ビ シ ク ロ [ 3 . 2 . 1 ] オ ク ト - 2 - イ ル ] カ ル ボ ニ ル } ア ミ ノ ) オ キ シ ] エ チ ル } カ ー バ メ ー ト ( V I - 1 )

t e r t - ブ チ ル { 2 - [ ( { [ ( 2 S , 5 R ) - 6 - ヒ ド ロ キ シ - 7 - オ キ ソ - 1 , 6 - ジ ア ザ ビ シ ク ロ [ 3 . 2 . 1 ] オ ク ト - 2 - イ ル ] カ ル ボ ニ ル } ア ミ ノ ) オ キ シ ] エ チ ル } カ ー バ メ ー ト ( 3 . 0 9 g 、 8 . 9 7 m m o l ) の ジ ク ロ ロ メ タ ン ( 8 0 m L ) 溶 液 に 、 2 , 6 - ル チ ジ ン ( 3 . 2 0 m L ) 、 三 酸 化 イ オ ウ - ピ リ ジ ン 錯 体 ( 3 . 5 8 g ) を 加 え 、 室 温 で 終 夜 攪 拌 し た 。 反 応 液 を 半 飽 和 重 曹 水 に あ け 、 水 層 を ク ロ ロ ホ ル ム に て 洗 浄 後 、 水 層 に 硫 酸 水 素 テ ト ラ ブ チ ル ア ン モ ニ ウ ム ( 3 . 4 7 g ) と ク ロ ロ ホ ル ム ( 3 0 m L ) を 加 え 、 1 0 分 間 攪 拌 し た 。 水 層 を ク ロ ロ ホ ル ム で 抽 出 後 、 得 ら れ た 有 機 層 を 無 水 硫 酸 ナ ト リ ウ ム に て 乾 燥 、 濾 過 後 、 減 圧 濃 縮 し 標 題 化 合 物 5 . 4 6 g を 得 た ( 収 率 9 1 % ) 。

HPLC : COSMOSIL 5C18 MS-II 4.6X150mm, 33.3mM phosphate buffer/MeCN = 80/20, 1.0mL/min, UV210nm, RT 2.0 min; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 12H), 1.37-1.54 (m, 8H), 1.45 (s, 9H), 1.57-1.80 (m, 9H), 1.85-1.98 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.83 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.20-3.50 (m, 11H), 3.85-3.99 (m, 3H), 4.33-4.38 (m, 1H), 5.51 (br.s., 1H), 9.44 (br.s., 1H); MS m/z 425 [M-Bu<sub>4</sub>N+2H]<sup>+</sup>.

【 0 1 3 2 】

工 程 4

( 2 S , 5 R ) - N - ( 2 - ア ミ ノ エ ト キ シ ) - 7 - オ キ ソ - 6 - ( ス ル ホ オ キ シ ) - 1 , 6 - ジ ア ザ ビ シ ク ロ [ 3 . 2 . 1 ] オ ク タ ン - 2 - カ ル ボ キ サ ミ ド ( V I I - 1 )

テ ト ラ ブ チ ル ア ン モ ニ ウ ム t e r t - ブ チ ル { 2 - [ ( { [ ( 2 S , 5 R ) - 7 - オ キ ソ - 6 - ( ス ル ホ オ キ シ ) - 1 , 6 - ジ ア ザ ビ シ ク ロ [ 3 . 2 . 1 ] オ ク ト - 2 - イ

10

20

30

40

50

ル]カルボニル}アミノ)オキシ]エチル}カーバメート(5.20g、7.82mmol)のジクロロメタン(25mL)溶液に、氷冷下トリフルオロ酢酸(25mL)を加え、0℃にて1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、重曹水にてpH7に調整し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(水)を行い、凍結乾燥後、標題化合物を1.44g得た(収率57%)。

HPLC: COSMOSIL 5C18 MS-II 4.6X150mm, 33.3mM phosphate buffer/MeCN = 99/1, 1.0mL/min, UV210nm, RT 3.1 min;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 1.66-1.76 (m, 1H), 1.76-1.88 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 3.02(d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.18 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 7.8, 2.2 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.07 (dd, J = 6.4&3.2 Hz, 1H); MS m/z 325 [M+H] $^+$ .

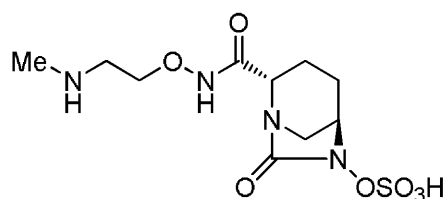
10

【0133】

参考例6

(2S, 5R) - N - [2 - (メチルアミノ)エトキシ] - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 2 - カルボキサミド (VII-2)

【化44】



VII-2

20

工程1

tert - ブチル {2 - [(2S, 5R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2 - イル]カルボニル}アミノ)オキシ]エチル}(メチル)カーバメート (IV-2)

参考例5と同様の手法にて、(2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 2 - カルボン酸(390mg、1.41mmol)とtert - ブチル (2 - (アミノオキシ)エチル)(メチル)カーバメート(436mg)より得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物347.8mgを得た(収率55%)。

30

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.46 (s, 9H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.88-2.07 (m, 2H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.70-3.08 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.23-3.41 (m, 2H), 3.51-3.68 (m, 1H), 3.83-4.10 (m, 3H), 4.90 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.32-7.47 (m, 5H), 10.11 (br s, 1H); MS m/z 449 [M+H] $^+$ .

【0134】

工程2

tert - ブチル {2 - [(2S, 5R) - 6 - ヒドロキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクト - 2 - イル]カルボニル}アミノ)オキシ]エチル}(メチル)カーバメート (V-2)

40

参考例5と同様の手法にて、上記工程1の化合物全量より標題化合物を得た(定量的)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 1.46 (s, 9H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 1H), 2.01-2.13 (m, 1H), 2.14-2.28 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 3.04 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.08-3.18 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.92-4.05 (m, 2H); MS m/z 359 [M+H] $^+$ .

【0135】

工程3

50

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

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

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 12H), 1.36-1.53 (m, 8H), 1.47 (s, 9H), 1.57-1.77 (m, 9H), 1.83-1.98 (m, 1H), 2.13-2.25 (m, 1H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.82-2.96 (m, 4H), 3.22-3.42 (m, 11H), 3.60-4.08 (m, 3H), 4.34 (br.s., 1H), 10.15 (br.s., 1H); MS  $m/z$  437  $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$ .

10

【 0 1 3 6 】

上記テトラブチルアンモニウム塩全量をトリフルオロ酢酸により脱保護し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物 1 4 9 . 4 mg を得た (3 工程収率 5 7 % )。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 1.73-1.97 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 3.09 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.21-3.32 (m, 3H), 4.04 (dd,  $J = 7.5, 2.0$  Hz, 1H), 4.10-4.23 (m, 3H); MS  $m/z$  337  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

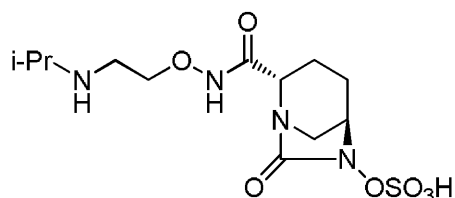
【 0 1 3 7 】

参考例 7

20

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

【 化 4 5 】



VII-3

30

工程 1

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

(2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 2 - カルボン酸 ( 4 1 4 mg、1 . 5 0 mmol ) の脱水ジクロロメタン ( 1 4 . 1 mL ) 溶液をアルゴン雰囲気下 0 に冷却し、クロロギ酸イソブチル ( 2 4 5 . 9 mg )、次いでトリエチルアミン ( 1 9 7 mg ) を順次加え 3 0 分攪拌した。この反応混合物に tert - ブチル ( 2 - (アミノオキシ)エチル) (イソプロピル)カーバメート ( 5 9 6 mg ) を滴下し、投入終了後に室温へと昇温し一時間攪拌した。この反応混合物を 0 . 5 M 塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - に付し、標題化合物 5 7 8 . 4 mg を得た (収率 8 1 % )。

40

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.15 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.89-2.07 (m, 2H), 2.25-2.37 (m, 1H), 2.73-2.90 (m, 1H), 2.98-3.08 (m, 1H), 3.22-3.38 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 1H), 3.83-4.06 (m, 4H), 4.90 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 5.06 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 7.35-7.46 (m, 5H), 10.29 (br.s., 1H); MS  $m/z$  477  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

50

## 【 0 1 3 8 】

## 工程 2

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

参考例 5 と同様の手法にて、上記工程 1 の化合物全量より、標題化合物を得た ( 定量的 ) 。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) 1.09-1.23 ( m, 6H ), 1.46 ( s, 9H ), 1.73-2.27 ( m, 4H ), 3.06 ( d,  $J = 11.6$  Hz, 1H ), 3.08-3.50 ( m, 4H ), 3.64-3.73 ( m, 1H ), 3.79-3.98 ( m, 3H );  $\text{MS m/z}$  387  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

## 【 0 1 3 9 】

## 工程 3

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

参考例 5 と同様の手法にて、上記工程 2 の化合物全量より、テトラブチルアンモニウム

tert - ブチル { 2 - [ ( { [ ( 2 S , 5 R ) - 7 - オキソ - 6 - ( スルホオキシ ) - 1 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 2 - イル ] カルボニル } アミノ ) オキシ ] エチル } ( プロパン - 2 - イル ) カーバメートを得た ( 定量的 ) 。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.01 ( d,  $J = 7.4$  Hz, 12H ), 1.10-1.20 ( m, 6H ), 1.33-1.77 ( m, 17H ), 1.46 ( s, 9H ), 1.84-1.97 ( m, 1H ), 2.12-2.25 ( m, 1H ), 2.28-2.40 ( m, 1H ), 2.79-2.95 ( m, 1H ), 3.17-3.45 ( m, 9H ), 3.50-3.67 ( m, 1H ), 3.80-4.07 ( m, 5H ), 4.34 ( br. s., 1H ), 10.36 ( br. s., 1H );  $\text{MS m/z}$  465  $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$ .

20

## 【 0 1 4 0 】

上記テトラブチルアンモニウム塩全量をトリフルオロ酢酸により脱保護し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物 2 5 2 . 1 m g を得た ( 3 工程収率 5 7 % ) 。

$^1\text{H NMR}$  ( 500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  ) 1.28 ( d,  $J = 6.5$  Hz, 6H ), 1.74-1.83 ( m, 1H ), 1.85-1.96 ( m, 1H ), 1.98-2.14 ( m, 2H ), 3.11 ( d,  $J = 12.5$  Hz, 1H ), 3.22-3.30 ( m, 3H ), 3.40 ( quint,  $J = 6.5$  Hz, 1H ), 4.01 ( br d,  $J = 5.5$  Hz, 1H ), 4.09-4.18 ( m, 3H );  $\text{MS m/z}$  367  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

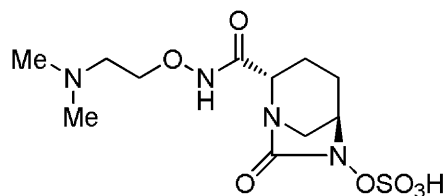
30

## 【 0 1 4 1 】

## 参考例 8

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

## 【 化 4 6 】



VII-4

40

## 工程 1

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

( 2 S , 5 R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - オキソ - 1 , 6 - ジアザピシクロ [ 3

50

． 2 ． 1 ] オクタン - 2 - カルボン酸 ( 5 5 3 m g 、 2 ． 0 0 m m o l ) の脱水ジクロロメタン ( 1 0 m L ) 溶液をアルゴン雰囲気下 0 ℃ に冷却し、クロロギ酸イソブチル ( 2 8 9 μ L 、 2 ． 2 0 m m o l ) を滴下した。次いで、トリエチルアミン ( 2 9 3 μ L ) を加え 3 0 分攪拌することで、反応系内に混合酸無水物を調製した。この反応混合物に 2 - ( アミノオキシ ) - N , N - ジメチルエタナミン 2 塩酸塩 ( 5 9 1 m g ) とトリエチルアミン ( 9 3 0 μ L ) を脱水ジクロロメタン ( 7 ． 0 m L ) で洗いこみながらゆっくりと加え、そのままの温度で一時間攪拌した。この反応混合物を濾過後、残渣をメタノールで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタンと水に溶解し、ジクロロメタンで抽出した有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - ( アミノシリカ、クロロホルム / メタノール = 1 0 / 1 ) に付し、無色油状の標題化合物 2 9 1 ． 1 m g を得た。(収率 4 0 %)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.45-1.85 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.60 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 2.81 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 2.97 (br.d.,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.92-4.07 (m, 3H), 4.90 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 5.05 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 7.35-7.48 (m, 5H); MS  $m/z$  363  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【 0 1 4 2 】

工程 2

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

参考例 5 と同様の手法にて、上記工程 1 の化合物全量より、標題化合物を得た ( 定量的 ) 。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.74-1.84 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.67-2.74 (m, 2H), 3.07 (br.d.,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.12 (br.d.,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.83 (br.d.,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.96-4.06 (m, 2H); MS  $m/z$  273  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【 0 1 4 3 】

工程 3

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

参考例 5 と同様の手法にて得られた反応混合物をクロロホルムで希釈、水洗してピリジニウム ( 2 S , 5 R ) - N - [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エトキシ ] - 7 - オキソ - 6 - ( スルホオキシ ) - 1 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 2 - カルボキサミドを得、飽和重曹水にて中和した後にオクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィ - 精製後、標題化合物 1 3 0 ． 7 m g を得た ( 2 工程収率 4 3 % ) 。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 1.68-1.84 (m, 2H), 1.86-2.04 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 3.09-3.17 (m, 2H), 3.17-3.29 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.02-4.13 (m, 3H); MS  $m/z$  353  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【 0 1 4 4 】

参考例 9

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

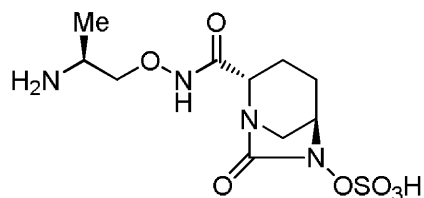
10

20

30

40

## 【化 4 7】



VII-5

## 工程 1

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

参考例 7 と同様の手法にて、( 2 S , 5 R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - オキソ - 1 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 2 - カルボン酸 ( 4 1 4 m g 、 1 . 5 0 m m o l ) と、( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( アミノオキシ ) プロパン - 2 - イル ) カーバメート ( 5 5 0 m g ) より得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 5 8 5 . 6 m g を得た ( 収率 8 7 % ) 。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.17 ( d, J = 6.4 Hz, 3H ), 1.44 ( s, 9H ), 1.55-1.70 ( m, 1H ), 1.90-2.10 ( m, 2H ), 2.26-2.34 ( m, 1H ), 2.80 ( d, J = 12.0 Hz, 1H ), 3.06 ( br. d., J = 12.0 Hz, 1H ), 3.27-3.34 ( m, 1H ), 3.64-3.74 ( m, 1H ), 3.86-3.98 ( m, 3H ), 4.81 ( br. d., J = 7.6 Hz, 1H ), 4.90 ( d, J = 11.6 Hz, 1H ), 5.05 ( d, J = 11.6 Hz, 1H ), 7.34-7.45 ( m, 5H ), 9.68 ( br. s., 1H ); MS m/z 449 [M+H] $^+$ .

## 【 0 1 4 5 】

## 工程 2

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

参考例 5 と同様の手法にて、上記工程 1 の化合物全量より、標題化合物を得た ( 定量的 ) 。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) 1.16 ( d, J = 6.4 Hz, 3H ), 1.44 ( s, 9H ), 1.74-1.84 ( m, 1H ), 1.86-1.98 ( m, 1H ), 2.03-2.12 ( m, 1H ), 2.21 ( br. dd., J = 15.2, 6.8 Hz, 1H ), 3.06 ( d, J = 12.0 Hz, 1H ), 3.14 ( br. d., J = 12.0 Hz, 1H ), 3.68-3.72 ( m, 1H ), 3.74-3.87 ( m, 4H ); MS m/z 359 [M+H] $^+$ .

## 【 0 1 4 6 】

## 工程 3

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

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

上記テトラブチルアンモニウム塩全量をトリフルオロ酢酸により脱保護し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物 1 1 7 . 1 m g を得た ( 3 工程収率 2 6 % ) 。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  ) 1.17 ( d, J = 6.8 Hz, 3H ), 1.66-1.89 ( m, 2H ), 1.91-2.08 ( m, 2H ), 3.02 ( d, J = 12.0 Hz, 1H ), 3.18 ( br. d., J = 12.0 Hz, 1H ), 3.47-3.58 ( m, 1H ), 3.82 ( dd, J = 11.8, 9.4 Hz, 1H ), 3.92-4.02 ( m, 2H ), 4.05-4.10 ( m, 1H ); MS

10

20

30

40

50

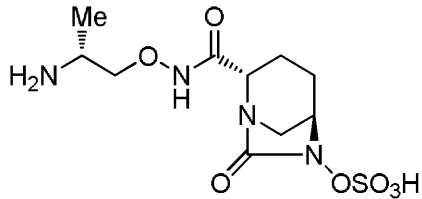
m/z 339 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 4 7 】

参考例 1 0

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

【 化 4 8 】



VII-6

10

工程 1

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

参考例 7 と同様の手法にて、( 2 S , 5 R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - オキソ - 1 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 2 - カルボン酸 ( 4 1 4 m g 、 1 . 5 0 m m o l ) と ( R ) - tert - ブチル ( 1 - ( アミノオキシ ) プロパン - 2 - イル ) カーバメート ( 5 6 9 m g ) より得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 6 2 5 m g を得た ( 収率 9 3 % ) 。

20

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 1.14 ( d, J = 6.4 Hz, 3H ), 1.43 ( s, 9H ), 1.53-1.70 ( m, 1H ), 1.90-2.06 ( m, 2H ), 2.28-2.36 ( m, 1H ), 2.79 ( d, J = 12.0 Hz, 1H ), 3.02 ( br. d., J = 12.0 Hz, 1H ), 3.28-3.33 ( m, 1H ), 3.56-3.68 ( m, 1H ), 3.84 ( dd, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H ), 3.92-4.04 ( m, 2H ), 4.66 ( br d, J = 8.0 Hz, 1H ), 4.91 ( d, J = 11.2 Hz, 1H ), 5.06 ( d, J = 11.2 Hz, 1H ), 7.35-7.45 ( m, 5H ), 9.94 ( br. s., 1H ); MS m/z 4 49 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【 0 1 4 8 】

工程 2

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

参考例 5 と同様の手法にて、上記工程 1 の化合物全量より、標題化合物を得た ( 定量的 ) 。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 1.15 ( d, J = 6.4 Hz, 3H ), 1.44 ( s, 9H ), 1.73-1.84 ( m, 1H ), 1.86-2.00 ( m, 1H ), 2.01-2.12 ( m, 1H ), 2.19-2.29 ( m, 1H ), 3.06 ( d, J = 11.6 Hz, 1H ), 3.10-3.20 ( m, 1H ), 3.67-3.72 ( m, 1H ), 3.73-3.92 ( m, 4H ); MS m/z 359 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【 0 1 4 9 】

工程 3

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

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

50

4 3 7 [ M - B u <sub>4</sub> N ] <sup>-</sup> .

【 0 1 5 0 】

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

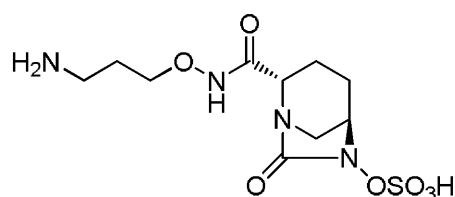
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.90-2.06 (m, 2H), 3.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.18 (br.d., J = 12.0 Hz, 1H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 11.8, 9.0 Hz, 1H), 3.94 (br.d., J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 11.8, 3.4 Hz, 1H), 4.06-4.10 (m, 1H); MS m/z 339 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 5 1 】

10

参考例 1 1

( 2 S , 5 R ) - N - ( 3 - アミノプロポキシ ) - 7 - オキソ - 6 - ( スルホオキシ ) - 1 , 6 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 2 - カルボキサミド ( V I I - 7 )  
【 化 4 9 】



VII-7

20

工程 1

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

参考例 5 と同様の手法にて、( 2 S , 5 R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - オキソ - 1 , 6 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 2 - カルボン酸 ( 3 9 0 m g 、 1 . 4 1 m m o l ) と t e r t - ブチル ( 3 - ( アミノオキシ ) プロピル ) カーバメート ( 7 3 0 m g ) より得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 3 9 8 . 1 m g を得た ( 収率 6 3 % ) 。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.44 (s, 9H), 1.50-1.67 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.88-2.07 (m, 2H), 2.28-2.37 (m, 2H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.01 (br.d., J = 11.0 Hz, 1H), 3.20-3.38 (m, 3H), 3.89-4.04 (m, 3H), 4.90 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.17 (br.s., 1H), 7.36-7.45 (m, 5H), 9.21 (br.s., 1H); MS m/z 449 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 5 2 】

工程 2

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

40

参考例 5 と同様の手法にて、上記工程 1 の化合物 ( 3 9 2 . 8 m g 、 8 7 6 μ m o l ) より、標題化合物を得た ( 定量的 ) 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.43 (s, 9H), 1.73-1.99 (m, 4H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.13-2.24 (m, 1H), 3.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.09-3.21 (m, 3H), 3.69 (br.s., 1H), 3.80-3.96 (m, 3H); MS m/z 359 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 5 3 】

工程 3

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

50

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

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.01 (t,  $J = 7.4$  Hz, 12H), 1.33-1.53 (m, 8H), 1.47 (s, 9H), 1.55-1.96 (m, 12H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.31-2.41 (m, 1H), 2.85 (br.d.,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.15-3.42 (m, 11H), 3.88-4.07 (m, 3H), 4.35 (br.s., 1H), 5.27 (br.s., 1H), 9.26 (br.s., 1H); MS  $m/z$  437  $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$ 。

【 0 1 5 4 】

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

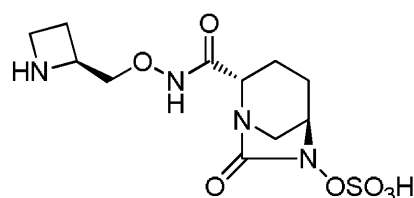
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 1.67-2.05 (m, 6H), 3.00-3.19 (m, 4H), 3.82-3.94 (m, 3H), 4.05-4.10 (m, 1H); MS  $m/z$  337  $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

【 0 1 5 5 】

参考例 12

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

【 化 5 0 】



VII-8

工程 1

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

参考例 8 と同様の手法にて、( 2 S , 5 R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - オキソ - 1 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 2 - カルボン酸 ( 553 mg 、 2.00 mmol ) と、( S ) - tert - ブチル 2 - ( ( アミノオキシ ) メチル ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 578 mg ) より得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 760.1 mg を得た ( 収率 83% ) 。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.46 (s, 9H), 1.56-1.70 (m, 1H), 1.88-2.07 (m, 3H), 2.23-2.34 (m, 2H), 2.84 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.02 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.28 (br.s., 1H), 3.77-4.03 (m, 4H), 4.06-4.15 (m, 1H), 4.37-4.48 (m, 1H), 4.89 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 7.34-7.44 (m, 5H), 10.63 (br.s., 1H); MS  $m/z$  461  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 5 6 】

工程 2

tert - ブチル ( 2 S ) - 2 - { [ ( { [ ( 2 S , 5 R ) - 6 - ヒドロキシ - 7 - オキソ - 1 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 2 - イル ] カルボニル } アミノ ) オキシ ] メチル } アゼチジン - 1 - カルボキシレート ( V - 8 )

参考例 5 と同様の手法にて、上記工程 1 の化合物 ( 699 mg 、 1.52 mmol ) より、標題化合物を得た ( 定量的 ) 。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 1.44 (s, 9H), 1.74-1.85 (m, 1H), 1.86-1.99 (m, 1H), 2

10

20

30

40

50

.02-2.14 (m, 1H), 2.16-2.40 (m, 3H), 3.06 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.10-3.17 (m, 1H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.75-3.93 (m, 3H), 4.01 (dd, J = 10.6, 10.6 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 10.6, 10.6 Hz, 1H), 4.37-4.47 (m, 1H); MS m/z 371 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 5 7 】

工程 3

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

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

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 12H), 1.30-2.10 (m, 19H), 1.46 (s, 9H), 2.12 -2.39 (m, 3H), 2.89 (br.d., J = 12.0 Hz, 1H), 3.23-3.39 (m, 9H), 3.76-3.93 (m, 3H), 3.95-4.06 (m, 1H), 4.08-4.18 (m, 1H), 4.33 (br.s., 1H), 4.37-4.50 (m, 1H); MS m/z 449 [M-Bu<sub>4</sub>N]<sup>-</sup>.

【 0 1 5 8 】

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

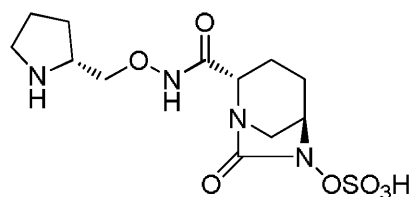
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) 1.71-1.83 (m, 1H), 1.84-1.97 (m, 1H), 1.98-2.16 (m, 2H), 2.36-2.49 (m, 1H), 2.50-2.61 (m, 1H), 3.10 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.92-4.12 (m, 5H), 4.25-4.36 (m, 1H), 4.68-4.77 (m, 1H); MS m/z 351 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 5 9 】

参考例 13

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

【 化 5 1 】



VII-9

工程 1

tert - ブチル (2R) - 2 - { [ ( { [ (2S, 5R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 2 - イル ] カルボニル } アミノ ) オキシ ] メチル } ピロリジン - 1 - カルボキシレート (IV - 9)

参考例 5 と同様の手法にて (2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 2 - カルボン酸 (390 mg、1.41 mmol) と、(R) - tert - ブチル 2 - ((アミノオキシ)メチル)ピロリジン - 1 - カルボキシレート (796 mg) より得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 336 mg を得た (収率 50%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.45 (s, 9H), 1.52-1.72 (m, 1H), 1.80-2.09 (m, 6H), 2.27-2.39 (m, 1H), 2.84 (br.d., J = 12.4 Hz, 1H), 2.96-3.08 (m, 1H), 3.28-3.44 (m, 3H), 3.60-3.86 (m, 2H), 3.89-4.06 (m, 1H), 4.14-4.29 (m, 1H), 4.90 (d, J = 11.

2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.32-7.47 (m, 5H), 10.56 (s, 1H); MS m/z 475 [M+H]<sup>+</sup>.

【0160】

工程 2

tert - ブチル (2R) - 2 - { [ ( { [ (2S, 5R) - 6 - ヒドロキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクト - 2 - イル ] カルボニル } アミノ ) オキシ ] メチル } ピロリジン - 1 - カルボキシレート (V - 9)

参考例 5 と同様の手法にて、上記工程 1 の化合物全量より、標題化合物を得た (定量的)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.46 (s, 9H), 1.73-2.27 (m, 8H), 3.06 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 3.24-3.40 (m, 2H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.73-4.12 (m, 4H); MS m/z 385 [M+H]<sup>+</sup>.

【0161】

工程 3

(2S, 5R) - 7 - オキソ - N - [ (2R) - ピロリジン - 2 - イルメトキシ ] - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキサミド (VII - 9)

参考例 5 と同様の手法にて、上記工程 2 の化合物全量より、テトラブチルアンモニウム tert - ブチル (2R) - 2 - { [ ( { [ (2S, 5R) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクト - 2 - イル ] カルボニル } アミノ ) オキシ ] メチル } ピロリジン - 1 - カルボキシレートを得た (定量的)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 12H), 1.34-1.51 (m, 8H), 1.46 (s, 9H), 1.55-1.78 (m, 10H), 1.80-2.01 (m, 4H), 2.11-2.23 (m, 1H), 2.29-2.42 (m, 1H), 2.88 (br. d., J = 11.2 Hz, 1H), 3.21-3.43 (m, 10H), 3.60-3.86 (m, 2H), 3.88-4.07 (m, 2H), 4.16-4.28 (m, 1H), 4.34 (br. s., 1H), 10.62 (br s, 1H); MS m/z 463 [M-Bu<sub>4</sub>N+2H]<sup>+</sup>.

【0162】

上記テトラブチルアンモニウム塩全量をトリフルオロ酢酸により脱保護し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物 77.4 mg を得た (3 工程収率 30%)。

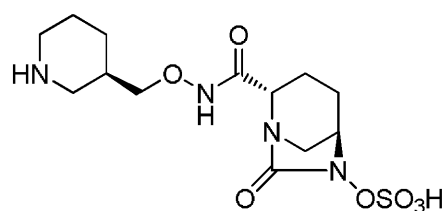
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) 1.66-2.18 (m, 8H), 3.14 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.23 (br. d., J = 12.8 Hz, 1H), 3.30 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.89 (ddd, J = 8.2, 8.2, 3.4 Hz, 1H), 3.92-4.01 (m, 2H), 4.09-4.18 (m, 2H); MS m/z 365 [M+H]<sup>+</sup>.

【0163】

参考例 14

(2S, 5R) - 7 - オキソ - N - [ (3R) - ピペリジン - 3 - イルメトキシ ] - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキサミド (VII - 10)

【化 52】



VII-10

工程 1

tert - ブチル (3R) - 3 - { [ ( { [ (2S, 5R) - 6 - ベンジルオキシ - 7

- オキソ - 1 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 2 - イル ] カルボニル } アミノ ) オキシ ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( I V - 1 0 )

参考例 8 と同様の手法にて、( 2 S , 5 R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - オキソ - 1 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 2 - カルボン酸 ( 3 9 0 m g 、 1 . 4 1 m m o l ) と、( R ) - t e r t - ブチル 3 - ( ( アミノオキシ ) メチル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 5 2 7 m g ) より得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 3 3 3 m g を得た ( 収率 4 8 % ) 。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.15-2.10 ( m, 8H ), 1.45 ( s, 9H ), 2.25-2.40 ( m, 1H ), 2.70-3.08 ( m, 4H ), 3.27-3.37 ( m, 1H ), 3.65-4.00 ( m, 5H ), 4.90 ( d, J = 11.2 Hz, 1H ), 5.05 ( d, J = 11.2 Hz, 1H ), 7.34-7.46 ( m, 5H ), 9.22 ( br. s., 1H ); MS m/z 489 [ M + H ]  $^+$ .

10

【 0 1 6 4 】

工程 2

t e r t - ブチル ( 3 R ) - 3 - { [ ( { [ ( 2 S , 5 R ) - 6 - ヒドロキシ - 7 - オキソ - 1 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 2 - イル ] カルボニル } アミノ ) オキシ ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( V - 1 0 )

参考例 5 と同様の手法にて、上記工程 1 の化合物全量より、標題化合物を得た ( 定量的 ) 。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) 1.24-1.37 ( m, 1H ), 1.40-1.56 ( m, 1H ), 1.45 ( s, 9H ), 1.64-1.73 ( m, 1H ), 1.75-2.00 ( m, 4H ), 2.03-2.13 ( m, 1H ), 2.15-2.26 ( m, 1H ), 2.65-2.95 ( m, 2H ), 3.06 ( d, J = 12.0 Hz, 1H ), 3.13 ( br. d., J = 12.0 Hz, 1H ), 3.67-3.91 ( m, 5H ), 4.01-4.08 ( m, 1H ); MS m/z 399 [ M + H ]  $^+$ .

20

【 0 1 6 5 】

工程 3

( 2 S , 5 R ) - 7 - オキソ - N - [ ( 3 R ) - ピペリジン - 3 - イルメトキシ ] - 6 - ( スルホオキシ ) - 1 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 2 - カルボキサミド ( V I I - 1 0 )

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

30

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.01 ( dd, J = 7.6&6.8 Hz, 12H ), 1.11-1.99 ( m, 23H ), 1.46 ( s, 9H ), 2.12-2.24 ( m, 1H ), 2.30-2.42 ( m, 1H ), 2.67-2.96 ( m, 3H ), 3.19-3.38 ( m, 9H ), 3.70-3.99 ( m, 5H ), 4.35 ( br. s., 1H ), 9.16 ( br. s., 1H ); MS m/z 477 [ M - \text{Bu}\_4\text{N} ]  $^-$ .

【 0 1 6 6 】

上記テトラブチルアンモニウム塩全量をトリフルオロ酢酸により脱保護し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物 1 0 6 m g を得た ( 3 工程収率 4 1 % ) 。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  ) 1.16-1.28 ( m, 1H ), 1.54-1.88 ( m, 5H ), 1.92-2.16 ( m, 3H ), 2.72 ( t, J = 12.2 Hz, 1H ), 2.81 ( ddd, J = 12.8&12.8&3.5 Hz, 1H ), 3.02 ( d, J = 12.0 Hz, 1H ), 3.15-3.28 ( m, 2H ), 3.37-3.44 ( m, 1H ), 3.70 ( dd, J = 10.3&7.6 Hz, 1H ), 3.79 ( dd, J = 10.3&5.0 Hz, 1H ), 3.88-3.94 ( m, 1H ), 4.06-4.10 ( m, 1H ); MS m/z 377 [ M - H ]  $^-$ .

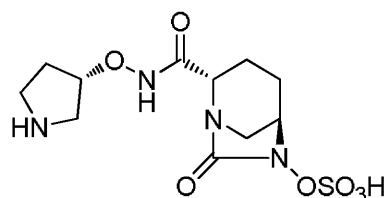
40

【 0 1 6 7 】

参考例 1 5

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

## 【化 5 3】



VII-11

## 工程 1

tert - ブチル (3S) - 3 - [ ( { [ (2S, 5R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクト - 2 - イル ] カルボニル } アミノ ) オキシ ] ピロリジン - 1 - カルボキシレート (IV - 11)

参考例 5 と同様の手法にて、(2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボン酸 (553 mg、2.00 mmol) と、(S) - tert - ブチル 3 - (アミノオキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (606 mg) より得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 920.4 mg を得た (定量的)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.46 (s, 9H), 1.61-1.68 (m, 1H), 1.89-2.09 (m, 3H), 2.15-2.19 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.75 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.95-3.06 (m, 1H), 3.31 (br s, 1H), 3.35-3.68 (m, 4H), 3.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.60 (br.d., J = 23.2 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.26-7.43 (m, 5H), 9.08 (br.d., J = 23.2 Hz, 1H); MS m/z 461 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0168】

## 工程 2

tert - ブチル (3S) - 3 - [ ( { [ (2S, 5R) - 6 - ヒドロキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクト - 2 - イル ] カルボニル } アミノ ) オキシ ] ピロリジン - 1 - カルボキシレート (V - 11)

参考例 5 と同様の手法にて、上記工程 1 の化合物 (869 mg、1.89 mmol) より、標題化合物を得た (定量的)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.47 (s, 9H), 1.75-2.12 (m, 4H), 2.13-2.25 (m, 2H), 3.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.13 (br.d., J = 12.0 Hz, 1H), 3.25-3.50 (m, 2H), 3.61 (br.d., J = 13.2 Hz, 1H), 3.70 (br.s., 1H), 3.86 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.32-4.38 (m, 1H), 4.54-4.62 (m, 1H); MS m/z 371 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0169】

## 工程 3

(2S, 5R) - 7 - オキソ - N - [ (3S) - ピロリジン - 3 - イルオキシ ] - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキサミド (VII - 11)

参考例 5 と同様の手法にて、上記工程 2 の化合物全量より、テトラブチルアンモニウム tert - ブチル (3S) - 3 - [ ( { [ (2S, 5R) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクト - 2 - イル ] カルボニル } アミノ ) オキシ ] ピロリジン - 1 - カルボキシレートを得た (定量的)。MS m/z 449 [M - Bu<sub>4</sub>N]<sup>-</sup>.

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

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 1.71-1.92 (m, 2H), 1.95-2.18 (m, 3H), 2.21-2.30 (m, 1H), 3.07 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.24 (br.d., J = 12.2 Hz, 1H), 3.31-3.45 (m, 3H), 3.51 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.99 (br.d., J = 6.0 Hz, 1H), 4.10-4.14 (m, 1H), 4.72-

10

20

30

40

50

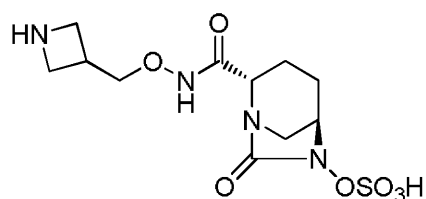
4.77 (m, 1H); MS m/z 349 [M-H]<sup>-</sup>.

【0170】

参考例 16

(2S, 5R) - N - (アゼチジン - 3 - イルメトキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキサミド (VII - 12)

【化54】



VII-12

10

工程 1

tert - ブチル 3 - { [ ( { [ (2S, 5R) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクト - 2 - イル ] カルボニル } アミノ ) オキシ ] メチル } アゼチジン - 1 - カルボキシレート (IV - 12)

参考例 8 と同様の手法にて、(2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボン酸 (553 mg、2.00 mmol) と、tert - ブチル 3 - ( (アミノオキシ) メチル ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (564 mg) より得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、標題化合物 699.7 mg を得た (収率 76%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.43 (s, 9H), 1.54-1.70 (m, 1H), 1.87-2.06 (m, 2H), 2.27-2.35 (m, 1H), 2.75 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.01 (br.d., J = 11.6 Hz, 1H), 3.32 (br.s., 1H), 3.68-3.76 (m, 2H), 3.94 (br.d., J = 7.6 Hz, 1H), 4.00-4.15 (m, 4H), 4.90 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H), 9.08 (br s, 1H); MS m/z 461 [M+H]<sup>+</sup>.

【0171】

工程 2

tert - ブチル 3 - { [ ( { [ (2S, 5R) - 6 - ヒドロキシ - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクト - 2 - イル ] カルボニル } アミノ ) オキシ ] メチル } アゼチジン - 1 - カルボキシレート (V - 12)

参考例 5 と同様の手法にて、上記工程 1 の化合物 (642 mg、1.39 mmol) より、標題化合物を得た (定量的)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.43 (s, 9H), 1.74-1.85 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.13 (br.d., J = 11.6 Hz, 1H), 3.68-3.82 (m, 3H), 3.83 (br.d., J = 6.8 Hz, 1H), 3.97-4.06 (m, 4H); MS m/z 371 [M+H]<sup>+</sup>.

【0172】

工程 3

(2S, 5R) - N - (アゼチジン - 3 - イルメトキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキサミド (VII - 12)

参考例 5 と同様の手法にて、上記工程 2 の化合物全量より、テトラブチルアンモニウム tert - ブチル 3 - { [ ( { [ (2S, 5R) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクト - 2 - イル ] カルボニル } アミノ ) オキシ ] メチル } アゼチジン - 1 - カルボキシレートを得た (定量的)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 12H), 1.37-1.51 (m, 8H), 1.46 (s

50

, 9H), 1.54-1.75 (m, 9H), 1.82-1.97 (m, 1H), 2.13-2.25 (m, 1H), 2.29-2.40 (m, 1H), 2.77-2.95 (m, 2H), 3.24-3.40 (m, 9H), 3.64-4.16 (m, 7H), 4.36 (br.s., 1H), 9.16 (br.s., 1H); MS m/z 449 [M-Bu<sub>4</sub>N]<sup>-</sup>.

## 【0173】

上記テトラブチルアンモニウム塩全量をトリフルオロ酢酸により脱保護し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、標題化合物164.7mgを得た(3工程収率34%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 1.65-1.89 (m, 2H), 1.92-2.06 (m, 2H), 3.06 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.10-3.22 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 5H), 4.07-4.14 (m, 3H); MS m/z 351 [M+H]<sup>+</sup>.

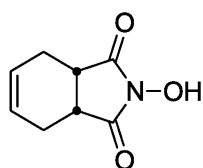
10

## 【0174】

## 参考例17

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

## 【化55】



20

## 【0175】

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

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.20-2.31 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 2H), 3.08-3.14 (m, 2H), 5.91 (dt, J = 0.9, 2.7 Hz, 2H); MS m/z 166 [M-H]<sup>-</sup>.

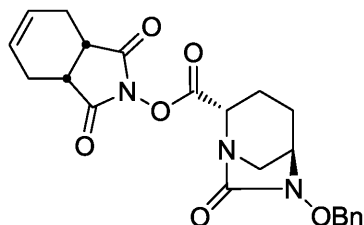
30

## 【0176】

## 参考例18

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

## 【化56】



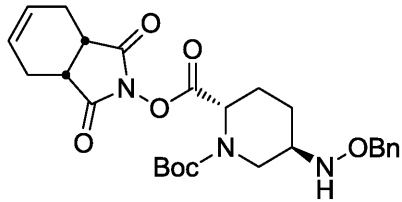
40

## 【0177】

## 工程1

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

## 【化 5 7】



## 【 0 1 7 8 】

(2S, 5R) - 5 - ( (ベンジルオキシ) アミノ ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 2 - カルボン酸 ( 参考例 3 の工程 1、3 . 5 0 4 g、1 0 m m o l ) を脱水テトラヒドロフラン ( 5 0 m L ) に溶解し、 - 2 0 付近に冷却した。混合物にクロロギ酸イソブチル ( 1 . 5 1 g )、次いでトリエチルアミン ( 2 . 1 7 g ) を滴下し同温で 1 5 分間攪拌した。次に反応液に ( 3 a R , 7 a S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 a、4、7、7 a テトラヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 ( 2 H ) - ジオン ( 参考例 1 7、1 . 8 4 g ) を加え同温で 3 0 分間、さらに室温で 3 0 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル ( 2 0 0 m L ) で希釈し、氷冷 1 0 % クエン酸 ( 6 0 m L )、飽和重曹水 ( 6 0 m L )、飽和食塩水 ( 6 0 m L ) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 ) に付し、無色泡状固体の標題化合物を 4 . 6 8 9 g 得た ( 収率 9 4 % )

10

20

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.47 (bs, 9H), 1.59-1.75 (m, 2H), 2.04-2.32 (m, 2H), 2.16-2.35 (m, 2H), 2.61 (d,  $J = 15.2$  Hz, 2H), 3.14-3.24 (m, 4H), 4.15-4.22 (m, 1H), 4.71 (q,  $J=11.6$  Hz, 2H), 5.03 (bs, 1H), 5.97 (bs, 2H), 7.26-7.38 (m, 5H); MS  $m/z$  500  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【 0 1 7 9 】

## 工程 2

上記工程 1 の化合物 ( 4 . 6 8 9 g、9 . 3 8 6 m m o l ) を脱水クロロホルム ( 5 0 m L ) に溶解し、トリエチルアミン ( 1 . 4 0 g ) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン ( 1 . 0 9 g ) を加え 0 . 5 時間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。混合物に氷冷下メタノール ( 0 . 2 5 5 m L ) を加え 3 0 分間攪拌した後、メタンスルホン酸 ( 8 . 8 9 g ) を加えて 3 0 分間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。混合物を氷冷 1 M 炭酸水素カリウム水溶液 ( 1 1 . 1 g / 1 0 0 m L ) に滴下し 0 . 5 時間攪拌、クロロホルム ( 3 0 m L ) を加えて分層、有機層を 1 M 塩酸 ( 7 0 m L )、飽和重曹水 ( 7 0 m L )、飽和食塩水 ( 7 0 m L ) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム ( 1 6 m L ) に溶解しヘキサン ( 2 4 m L ) を加えて 1 5 分間攪拌、さらにヘキサン ( 8 m L ) を加えて 1 5 分間攪拌熟成した。析出した固体をろ取、クロロホルム / ヘキサン ( 2 / 3 ) の混液で洗浄、減圧乾燥し、無色結晶性粉末の標題化合物 3 . 5 1 g を得た ( 収率 8 8 % )。

30

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 1.67-1.77 (m, 1H), 2.08 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 2.14-2.26 (m, 2H), 2.30 (d,  $J = 13.8$  Hz, 2H), 2.55-2.66 (m, 2H), 3.10-3.24 (m, 4H), 3.34 (bs, 1H), 4.45 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 5.06 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 5.97 (bs, 2H), 7.34-7.45 (m, 5H); MS  $m/z$  426  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40

## 【 0 1 8 0 】

## 参考例 1 9

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



希釈し、氷冷 10%クエン酸 (60 mL)、飽和重曹水 (60 mL)、飽和食塩水 (60 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) に付し、無色泡状固体の標題化合物 4.521 g 得た (収率 90%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.35-1.58 (m, 13H), 1.62 (bs, 1H), 1.76 (bs, 2H), 1.90 (bs, 4H), 1.95-2.15 (m, 2H), 3.00 (bs, 2H), 3.15-3.30 (m, 2H), 4.16-4.25 (m, 1H), 4.72 (q,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 5.30-5.53 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H); MS  $m/z$  502  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0185】

工程 2

上記工程 1 の化合物 (4.521 g、9.01 mmol) を脱水クロロホルム (50 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.350 g) を加えて氷冷した。混合物にトリホスゲン (1.043 g) を加え 0.5 時間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。混合物に氷冷下メタノール (0.245 mL) を加え 30 分間攪拌した後、メタンスルホン酸 (8.53 g) を加えて 30 分間攪拌し、TLC にて標題化合物への収束を確認した。混合物を氷冷 1M 炭酸水素カリウム水溶液 (10.668 g/90 mL) に滴下し 0.5 時間攪拌、クロロホルム (33 mL) を加えて分層、有機層を 1M 塩酸 (70 mL)、飽和重曹水 (70 mL)、飽和食塩水 (70 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル = 6/1) に付し、無色固体の標題化合物 3.106 g を得た (収率 81%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.50 (bs, 4H), 1.62 (bs, 1H), 1.68-1.84 (m, 1H), 1.91 (bs, 4H), 2.04-2.27 (m, 2H), 3.02 (bs, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.35 (bs, 1H), 4.47 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.92 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 5.07 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 5H); MS  $m/z$  428  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

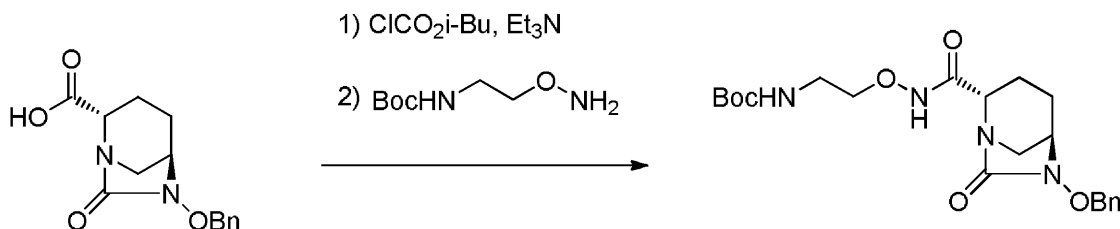
【0186】

実施例 1

tert-ブチル {2-[(2S, 5R)-6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-2-イル]カルボニル}アミノ}エチル}カーバメート (IV-1)

実施例 1 a

【化 61】



(2S, 5R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - オキソ - 1, 6 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボン酸 (4.80 kg、17.373 mol) の脱水酢酸エチル (62 L) 溶液を -30 に冷却し、クロロギ酸イソブチル (2.52 kg)、トリエチルアミン (1.85 kg)、を順次滴下し、-30 にて 15 分間攪拌した。反応液に tert-ブチル 2-(アミノオキシ)エチルカーバメートの脱水酢酸エチル溶液 (15 wt%、23.45 kg) を 30 分で加え (洗い込み脱水酢酸エチル 2 L)、0 まで 1 時間かけて昇温した。混合物を 8%クエン酸水溶液 (65 L)、5%重曹水 (60 L)、水 (60 L) で順次洗浄し、24 L まで濃縮した。濃縮液に酢酸エチル (24 L) を加え 24 L まで置換濃縮する操作を 2 回行い、得られた濃縮液に酢酸エチル (29 L)、ヘキサン (72 L) を加え、終夜攪拌した。混合物にヘキサン (82 L) を滴下し 2 時

10

20

30

40

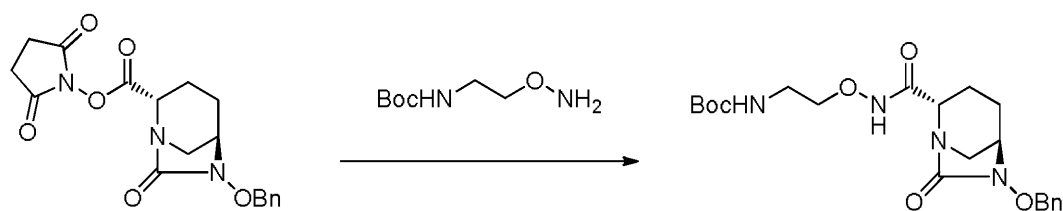
50

間攪拌した。析出結晶をろ取、ヘキサンで洗浄、真空乾燥して標題化合物 5.51 kg を得た（収率 76%）。このものの機器データは参考例 5 の工程 1 のものと一致した。

【0187】

実施例 1 b

【化 6 2】



10

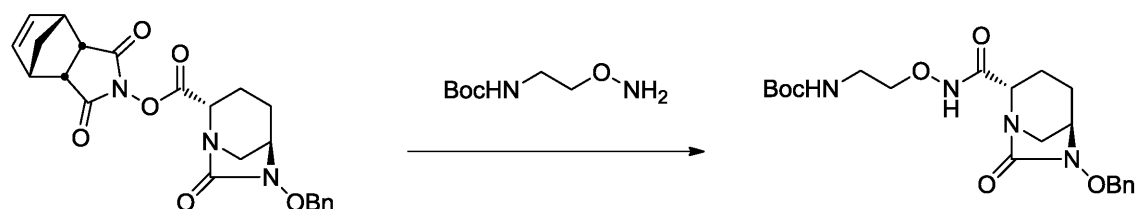
2,5-ジオキソピロリジン-1-イル (2S,5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート(参考例 3、373 mg、1 mmol) を脱水ジクロロメタン (5 mL) に溶解し、氷冷下に tert-ブチル 2-(アミノオキシ)エチルカーバメート (194 mg) の脱水ジクロロメタン (2 mL、洗い込み 1 mL) 溶液を加え、1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (65 mL) で希釈、10%クエン酸 (20 mL)、飽和重曹水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮して標題化合物 362 mg を得た（収率 83%）。このものの機器データは参考例 5 の工程 1 のものと一致した。

20

【0188】

実施例 1 c

【化 6 3】



30

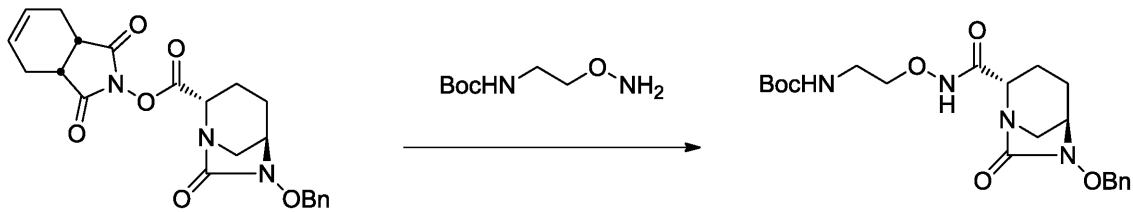
(1R,2S,6R,7S)-3,5-ジオキソ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]デカ-8-エン-4-イル (2S,5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート(参考例 4、49.7 g、113.6 mmol) を脱水酢酸エチル (650 mL) に懸濁し、室温で tert-ブチル 2-(アミノオキシ)エチルカーバメート (24.2 g) の脱水酢酸エチル (134 mL) 溶液とトリエチルアミン (13.8 g) を加え、2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (0.8 L) で希釈、氷冷 0.25 M 塩酸 (1 L)、飽和重曹水 (1 L)、水 (1 L) で順次洗浄、減圧濃縮して、標題化合物 48.08 g を得た（収率 98%、HPLC エリア面積比 99% 以上）。このものの機器データは参考例 5 の工程 1 のものと一致した。

40

【0189】

実施例 1 d

## 【化64】



## 【0190】

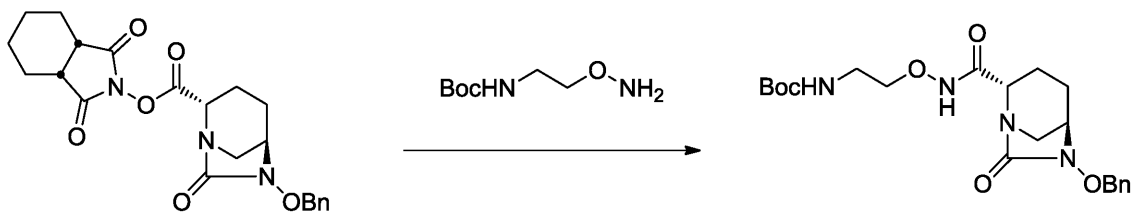
(3aR, 7aS)-1,3-ジオキソ-3a,4,7,7aテトラヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル(2S,5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート(参考例18、425mg、1mmol)を脱水クロロホルム(5mL)に溶解し、氷冷下tert-ブチル2-(アミノオキシ)エチルカーバメート(211mg)の脱水酢酸エチル溶液(1.41g)とトリエチルアミン(121mg)を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(75mL)で希釈、10%クエン酸水溶液(35mL)、飽和重曹水(35mL)、飽和食塩水(35mL)で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/2)に付し標題化合物481mgを得た(定量的)。このものの機器データは参考例5の工程1のものと同じとした。

10

## 【0191】

実施例1e

## 【化65】



20

## 【0192】

(3aR, 7aS)-1,3-ジオキソヘキサヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル(2S,5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート(参考例20、427mg、1mmol)を脱水クロロホルム(5mL)に溶解し、氷冷下tert-ブチル2-(アミノオキシ)エチルカーバメート(211mg)の脱水酢酸エチル溶液(1.41g)とトリエチルアミン(121mg)を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(75mL)で希釈、10%クエン酸水溶液(35mL)、飽和重曹水(35mL)、飽和食塩水(35mL)で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/2)に付し標題化合物418mgを得た(収率96%)。このものの機器データは参考例5の工程1のものと同じとした。

30

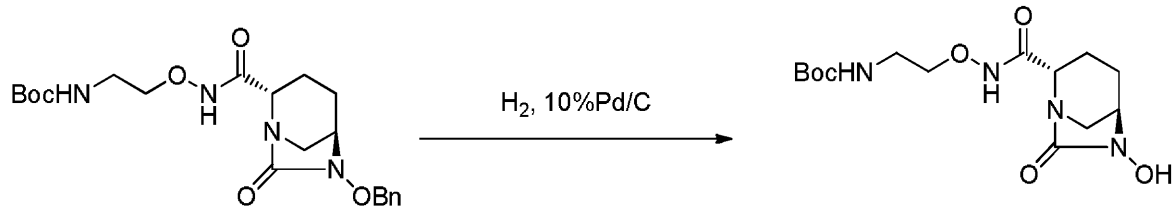
## 【0193】

実施例2

tert-ブチル{2-[(2S,5R)-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-2-イル]カルボニル}アミノ)オキシ]エチル}カーバメート(V-1)

40

## 【化 6 6】



tert - ブチル { 2 - [ ( { [ ( 2 S , 5 R ) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキシ  
- 1 , 6 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 2 - イル ] カルボニル } アミノ ) オキシ ] エチル } カーバメート ( I V - 1、5 . 5 2 k g、1 2 . 7 0 5 m o l ) のメタノール溶液 ( 8 5 L ) に、1 0 % パラジウム炭素触媒 ( 5 0 % 含水、0 . 5 5 k g ) を加え、水素加圧 ( 0 . 1 M P a ) 下、1 時間撹拌した。触媒を濾過し、固体をメタノール ( 2 5 L ) で洗浄した。ろ液を併せて、液温 1 0 以下で 3 9 L まで減圧濃縮した。濃縮液にアセトニトリル ( 4 4 L ) を加えて液温 1 0 以下で 3 9 L まで置換濃縮する操作を 2 回繰り返し、混合物を 0 に冷却して終夜撹拌した。析出結晶をろ取、アセトニトリル ( 2 4 L ) で洗浄、真空乾燥して標題化合物を 3 . 6 3 k g 得た ( 収率 8 3 % )。このものの機器データは参考例 5 の工程 2 のものと一致した。

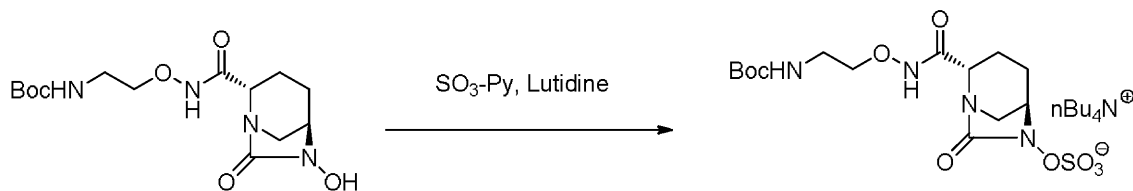
## 【 0 1 9 4】

## 実施例 3

テトラブチルアンモニウム tert - ブチル { 2 - [ ( { [ ( 2 S , 5 R ) - 7 - オキシ - 6 - ( スルホオキシ ) - 1 , 6 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 2 - イル ] カルボニル } アミノ ) オキシ ] エチル } カーバメート ( V I - 1 )

## 実施例 3 a

## 【化 6 7】

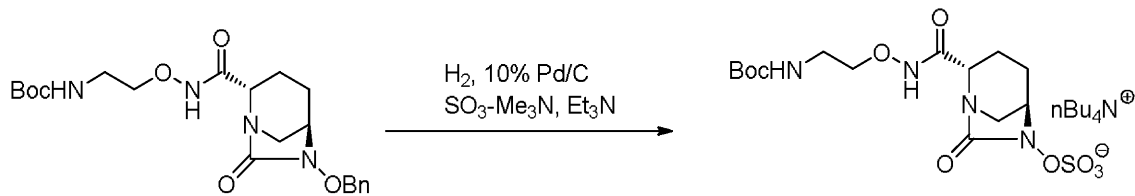


アセトニトリル ( 5 1 L ) に、水 ( 5 1 m L )、tert - ブチル { 2 - [ ( { [ ( 2 S , 5 R ) - 6 - ヒドロキシ - 7 - オキシ - 1 , 6 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 2 - イル ] カルボニル } アミノ ) オキシ ] エチル } カーバメート ( V - 1、3 . 5 3 k g、1 0 . 2 5 1 m o l )、三酸化イオウ - ピリジン錯体 ( 3 . 9 5 k g )、2 , 6 - ルチジン ( 2 . 2 1 k g ) を順次加え、3 5 ~ 4 5 で終夜撹拌した。混合物をろ過して不溶物を除き、固体をアセトニトリル ( 1 1 L ) で洗浄、ろ液を併せて 1 7 L まで濃縮した。濃縮液を 1 0 以下に冷却し、9 % 燐酸二水素ナトリウム水溶液 ( 6 0 L )、酢酸エチル ( 1 1 3 L ) で分層し、有機層を再度 9 % 燐酸二水素ナトリウム水溶液 ( 1 1 L ) で抽出した。得られた水層に酢酸エチル ( 1 1 3 L )、3 0 % 硫酸水素テトラブチルアンモニウムの水溶液 ( 1 2 . 8 7 k g )、3 7 % 燐酸二水素ナトリウム水溶液 ( 5 6 . 5 k g ) を加え、1 5 分間撹拌した。有機層を分層し、2 0 % 燐酸二水素ナトリウム水溶液 ( 6 0 L ) で洗浄、無水硫酸マグネシウム ( 2 . 5 k g ) にて乾燥、濾過後、減圧濃縮した。濃縮液中に析出した標題化合物の結晶は酢酸エチルで溶解して全液量を 2 0 L に調整し、標題化合物の酢酸エチル溶液 3 2 . 5 5 k g を得た ( 正味 6 . 2 5 k g、収率 9 2 % )。本溶液はさらに精製することなく次工程に付した。

## 【 0 1 9 5】

実施例 3 b tert - ブチル { 2 - [ ( { [ ( 2 S , 5 R ) - 6 - ベンジルオキシ - 7 - オキシ - 1 , 6 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 2 - イル ] カルボニル } ア

ミノ) オキシ] エチル} カーバメート (IV-1) からのワンポット合成  
【化68】

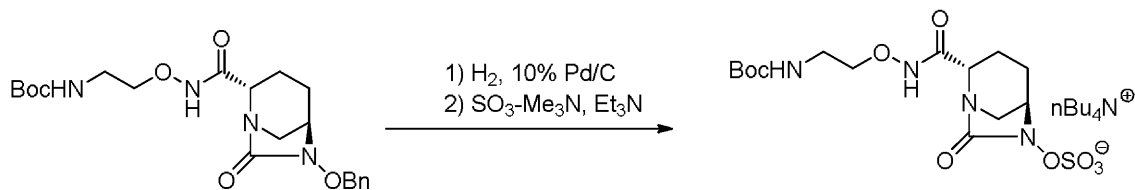


tert-ブチル {2-[(1S, 2S)-2-[(1S, 2S)-1-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-2-イル]カルボニル}アミノ)オキシ]エチル}カーバメート (IV-1、515 mg、1.16 mmol) のイソプロパノール (7 mL) 溶液に、水 (5 mL)、三酸化硫黄-トリメチルアミン錯体 (196 mg)、トリエチルアミン (0.0407 mL)、10%パラジウム炭素触媒 (53.3%含水、95.0 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて2時間撹拌した。10%パラジウム炭素触媒 (53.3%含水、63.5 mg) を追加し、水素雰囲気下、室温にて3時間撹拌後、アルゴン置換し、室温にて1時間撹拌した。反応液の触媒をセライト濾過し、イソプロパノール/水 (1/1、40 mL) で洗浄後、ミリポア濾過、イソプロパノール/水 (1/1、15 mL) で洗浄、イソプロパノールを減圧留去した。得られた水溶液に燐酸二水素ナトリウム (5.29 g)、酢酸エチル (20 mL)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (476 mg) を加え、室温にて10分間撹拌後、酢酸エチルにて2回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過、濃縮後、標題化合物 702 mg を得た (収率 91%)。

【0196】

実施例 3c tert-ブチル {2-[(1S, 2S)-2-[(1S, 2S)-1-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-2-イル]カルボニル}アミノ)オキシ]エチル}カーバメート (IV-1) からの連続合成

【化69】



tert-ブチル {2-[(1S, 2S)-2-[(1S, 2S)-1-ベンジルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-2-イル]カルボニル}アミノ)オキシ]エチル}カーバメート (IV-1、5.0 g、11.51 mmol) のイソプロパノール (80 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素触媒 (50%含水、0.5 g) を加え、水素雰囲気下2時間撹拌した。反応液の触媒をセライト濾過し、固体をイソプロパノール (15 mL) で洗浄、ろ液を併せ水 (47.5 mL)、三酸化硫黄-トリメチルアミン錯体 (1.8 g)、トリエチルアミン (0.237 g) を加え、25~30℃で24時間撹拌した。混合物を47 mLまで減圧濃縮し、燐酸二水素ナトリウム (11.87 g)、酢酸エチル (200 mL)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (4.688 g) を加えて10分間撹拌した。有機層を分層し、水層をさらに酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出、有機相を併せて硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。ろ液の有機溶媒を減圧濃縮し、標題化合物の酢酸エチル溶液を得た (正味 6.522 g、収率 85%)

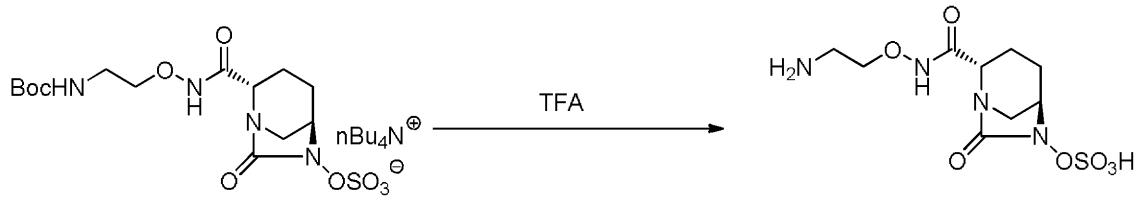
【0197】

実施例 4

(2S, 5R)-N-(2-アミノエトキシ)-7-オキソ-6-(スルホオキシ)-1

, 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 2 - カルボキサミド ( V I I - 1 C R )

【化 7 0】



10

#### 実施例 4 a

テトラブチルアンモニウム tert - ブチル { 2 - [ ( { [ ( 2 S , 5 R ) - 7 - オキソ - 6 - ( スルホオキシ ) - 1 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 2 - イル ] カルボニル } アミノ ) オキシ ] エチル } カーバメート ( V I - 1 , 7 8 8 g 、 正味 4 6 7 . 1 g 、 0 . 7 0 1 m o l ) のジクロロメタン ( 9 3 4 m L ) 溶液を窒素気流下にて - 2 0 に冷却し、トリフルオロ酢酸 ( 9 3 4 m L ) を 1 5 分間で滴下、0 に昇温して 1 時間攪拌した。反応液を - 2 0 に冷却しジイソプロピルエーテル ( 4 . 1 7 L ) を滴下し、混合物を - 6 に昇温して 1 時間攪拌した。沈殿をろ過、ジイソプロピルエーテル ( 2 x 1 L ) にて懸濁洗浄、湿固体を真空乾燥して標題化合物 3 4 2 . 0 8 g を得た ( 正味 2 2 2 . 3 5 g 、 収率 9 8 % 、 H P L C エリア面積比 9 6 . 1 % 、 C E / T F A 2 7 m o l % ) 。

20

【 0 1 9 8】

#### 実施例 4 b

テトラブチルアンモニウム tert - ブチル { 2 - [ ( { [ ( 2 S , 5 R ) - 7 - オキソ - 6 - ( スルホオキシ ) - 1 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 2 - イル ] カルボニル } アミノ ) オキシ ] エチル } カーバメート ( V I - 1 、 酢酸エチル溶液 1 5 . 6 0 k g 、 正味 2 . 9 8 k g ) を冷却し液温 0 以下で 9 L まで濃縮した。濃縮液にジクロロメタン ( 9 L ) を加え、窒素気流下で混合物を - 2 0 に冷却した。混合物にトリフルオロ酢酸 ( 1 6 . 5 L ) を - 5 以下にて約 1 時間で滴下、- 5 ~ 0 にて 1 時間攪拌した。反応液に 0 に冷却した酢酸エチルを 7 以下で分割添加し ( 4 x 8 . 3 L 、 2 4 . 6 L 、 合計 5 7 . 8 L ) 、 0 で終夜攪拌した。沈殿をろ過、酢酸エチル ( 1 3 . 5 L 、 9 L ) にて懸濁洗浄、終夜真空乾燥して標題化合物 1 . 7 4 k g を得た ( 正味 1 . 4 3 k g 、 収率 9 9 % 、 H P L C エリア面積比 9 9 . 1 % 、 C E / T F A 1 0 m o l % 、 G C / E t O A c 1 4 % ) 。

30

【 0 1 9 9】

#### 実施例 5

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

#### 実施例 5 a

0 . 5 M 酢酸緩衝液 ( p H 5 . 5 、 3 5 m L ) を氷冷し、( 2 S , 5 R ) - N - ( 2 - アミノエトキシ ) - 7 - オキソ - 6 - ( スルホオキシ ) - 1 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 2 - カルボキサミド ( V I I - 1 C R 、 3 6 g ) と冷却した 5 M 水酸化ナトリウム水溶液を交互に加えて p H を 5 . 5 に調整し、オクタデシルシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 3 . 6 L ) に付し、水で溶出した。活性フラクションを集め、水浴温度 3 5 にて減圧濃縮し、析出した結晶を終夜真空乾燥した。得られた結晶 2 . 1 0 g を粉碎した後、氷冷下にてイソプロパノール / 水 ( 1 9 / 1 、 1 3 m L ) を加え、0 にて 1 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、冷イソプロパノール / 水 ( 1 9 / 1 、 8 0 m L ) にて洗浄し、得られた結晶を真空ポンプして乾燥後、標題化合物 1 . 6 8 g を得た ( 収率 8 0 % ) 。 D S C 吸熱ピーク 1 1 1 。 6 0 % イソプロパノール水溶液への溶

40

50

解度；0.44% (10)、0.48% (20)。標題化合物は粉末X線回析図形において下記表4と図1に示すような特徴的なピークパターンを示した。なお、測定に際し粉末X線回析装置は株式会社リガクのRINT2100を用い、X線源としてはCuK1、管電圧40kV、管電流40mA、スキャンスピード4°/min、走査範囲は2=3から40°で測定した。

【0200】

【表4】

粉末X線データ		
I形結晶の粉末X線回析		
ピーク位置		相対強度
2θ	面間隔(d)	
(Cuka)	Å	I/I0
12.04	7.34	13
15.64	5.66	53
16.02	5.53	26
16.70	5.30	58
17.66	5.02	49
19.02	4.66	100
20.30	4.37	46
20.74	4.28	11
21.88	4.06	10
24.16	3.68	11
24.56	3.62	15
25.66	3.47	18
26.54	3.36	17
26.96	3.30	13
28.18	3.16	12
28.72	3.11	14
29.44	3.03	16
29.86	2.99	13
35.90	2.50	10

10

20

30

【0201】

実施例5b

(2S, 5R) - N - (2 - アミノエトキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 2 - カルボキサミド (VII - 1 CR、正味4.253g)を0.2M 燐酸緩衝液(pH6.5、73mL)に溶解しpH5.5とし、水(20mL)で希釈した。混合物を130mLまで濃縮、レジン精製(SP207、260mL)に付し、水(238mL)、10%イソプロパノール水溶液(780mL)にて溶出した。活性フラクションを集め、30mLまで減圧濃縮し、活性炭(精製白鷺、87mg)を投入し室温にて30分攪拌した。活性炭をメンブランフィルターでろ過、ろ液を凍結乾燥に付し、非晶質形態の(2S, 5R) - N - (2 - アミノエトキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 2 - カルボキサミド (VII - 1)を4.07g得た(収率95.7%)。本非晶質形態の化合物(0.2g)を水(0.8mL)に溶解し、室温でイソプロパノール(1.2mL)を加え、I形結晶(実施例5a、1mg)を接種して攪拌子で3時間攪拌、析出結晶を濾過、乾燥し標題化合物0.1gを得た(収率50%)。本結晶は粉末X線回析図形において実施例5aの結晶と同様のピークパターンを示した。

40

【0202】

実施例5c

(2S, 5R) - N - (2 - アミノエトキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン - 2 - カルボキサミド (VII - 1

50

C R、正味 2.113 g) と 0.2 M 燐酸緩衝液 (pH 6.5、73 mL) を交互に加え pH 4.6 に調整し、水 (27 mL) で希釈した。混合物を 80 mL まで減圧濃縮後、0.2 M 燐酸緩衝液 (pH 6.5、16 mL) で pH 5.4 とし、水 (48 mL) で希釈した。本混合物をレジジン精製 (SP207、240 mL) に付し、水 (276 mL)、10% イソプロパノール水溶液 (720 mL) にて溶出した。活性フラクションを集め、12 mL まで減圧濃縮し、活性炭 (精製白鷺、40 mg) を投入し室温にて 30 分搅拌した。活性炭をメンブランフィルターでろ過、水で 14 mL に希釈した。水溶液に I 形結晶 (実施例 5 b、6 mg) を接種し、室温で搅拌子にて搅拌して得られた懸濁液にイソプロパノール (84 mL) を 1 時間かけて滴下した。滴下終了後、3 時間搅拌、析出結晶を濾過、乾燥し標題化合物 1.834 g を得た (収率 86.8%)。水分: 5.37%, 脱水物換算含量 95.3%, HPLC エリア面積比 99.3%。本結晶は粉末 X 線回析図形において実施例 5 a の結晶と同様のピークパターンを示した。

10

## 【0203】

## 実施例 6

(2S, 5R) - N - (2 - アミノエトキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキサミド (VII - 1) の I I 形結晶

## 実施例 6 a

0.2 M 燐酸緩衝液 (pH 6.5、0.8 L) を 10 以下に冷却し、搅拌しながら (2S, 5R) - N - (2 - アミノエトキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキサミド (VII - 1 C R、正味 49.96 g) と冷却した 0.2 M 燐酸緩衝液 (pH 6.5) を交互に少量ずつ加えて pH が 4.2 ~ 5.5 の間で pH を調整、最終的に pH 5.5 に調整した。混合物を水で希釈 (全量 1.8 L)、液温 18 以下で 1.6 L まで減圧濃縮した。濃縮液を水で 1.8 L に希釈 (HPLC エリア面積比 96.7%)、レジジン (セパビーズ SP207、3 L) 精製に付し、水 (0.83 L) と 10% イソプロパノール水溶液で溶出して活性フラクションを集めた。活性フラクションを併せ (1.5 L)、液温 15 以下で 0.5 L まで減圧濃縮し、活性炭 (0.88 g) を加えて 30 分間搅拌した。活性炭をメンブランフィルターでろ過、水 (0.05 L x 2) で洗浄した。ろ液を併せ液温 15 以下で 0.2 L まで減圧濃縮し、液温を 10 ~ 15 に調整、混合物にイソプロパノール (0.25 L) を 10 分間で滴下し、1 時間搅拌後さらにイソプロパノール (0.6 L) を 15 分間で滴下した。混合物を 1 時間搅拌し析出した結晶をろ取、イソプロパノール (0.2 L) で洗浄、湿結晶の品温が 20 になるまで真空乾燥し標題化合物 44.69 g を得た (収率 85%、水分 5.9%、HPLC エリア面積比 100%)。DSC 吸熱ピーク 92。60% イソプロパノール水溶液への溶解度; 0.67% (10)、0.74% (20)。

20

30

## 【0204】

また、標題化合物は粉末 X 線回析図形において下記表 5 と図 2 に示すような特徴的なピークパターンを示した。なお、測定に際し粉末 X 線回析装置は株式会社リガクの RINT 2100 を使い、X 線源としては Cu K<sub>1</sub>、管電圧 40 kV、管電流 40 mA、スキャンスピード 4°/min、走査範囲は 2 = 3 から 40° で測定した。

40

## 【0205】

【表 5】

粉末X線データ

II形結晶の粉末X線回析

ピーク位置		相対強度
2θ	面間隔(d)	
(Cuka)	Å	I/I0
9.34	9.46	62
15.76	5.62	28
16.94	5.23	42
17.38	5.10	49
17.74	5.00	100
18.04	4.91	37
18.98	4.67	11
19.92	4.45	56
20.68	4.29	40
22.42	3.96	16
23.52	3.78	19
23.94	3.71	31
25.30	3.52	14
27.50	3.24	26
28.06	3.18	12
28.74	3.10	12
29.54	3.02	12
31.08	2.88	14
31.82	2.81	11
32.24	2.77	19
33.50	2.67	11
35.92	2.50	10
36.62	2.45	13

10

20

## 【0206】

実施例 6 b

30

(2S, 5R) - N - (2 - アミノエトキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキサミド (VII - 1) の II 形結晶の転移実験

実施例 6 a の結晶懸濁液を少量取り、攪拌子により室温 1 日攪拌し、析出結晶を集め、粉末 X 線結晶回析に付したところ、他の結晶形への転移は観察されなかった。

## 【0207】

実施例 7

40

(2S, 5R) - N - (2 - アミノエトキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキサミド (VII - 1) の III 形結晶

実施例 7 a

0.2 M 燐酸緩衝液 (pH 6.5、3.0 L) を 10 以下に冷却し、攪拌しながら (2S, 5R) - N - (2 - アミノエトキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキサミド (VII - 1 CR、正味 133.334 g) と冷却した 0.2 M 燐酸緩衝液 (pH 6.5、1.8 L) を交互に少量ずつ加えて pH が 5.1 ~ 5.5 の間で pH を調整、最終的に pH 5.3 に調整した。混合物を液温 18 以下で 3.6 L まで減圧濃縮した。濃縮液の pH を 0.2 M 燐酸緩衝液 (pH 6.5) で pH 5.5 に調整し、水で 4.8 L に希釈、レジン (セパピーズ SP207、7 L) 精製に付し、水 (7.2 L) と 10% イソプロパノール水溶液で溶出して活性フラクションを集めた。活性フラクションを併せ (3.1 L)、液温 1

50

5 以下で1.8 Lまで減圧濃縮し、活性炭(2.66 g)を加えて30分間攪拌した。活性炭をメンブランフィルターでろ過、水(0.39 L)で洗浄した。ろ液を併せ液温18 以下で0.6 Lまで減圧濃縮した。濃縮液の液温を20~25 に調整、イソプロパノール(0.77 L)を滴下後に、II形結晶(実施例6a、0.63 g)を接種し1時間攪拌した。混合物にさらにイソプロパノール(1.93 L)を1.5時間かけて滴下し、30分間攪拌した。析出した結晶をろ取、イソプロパノール(1 L)で洗浄、湿結晶の品温が20 になるまで真空乾燥しII形結晶を少量含む標題化合物127.3 gを得た(収率90%、水分5.3%、HPLCエリア面積比99.9%)。本工程で得られた結晶を種結晶と同様の工程を実施、さらに得られた結晶を次の種結晶とすることで粉末X線結晶回析で単一のIII形結晶の標題化合物を得た。DSC吸熱ピーク102。60%イソプロパノール水溶液への溶解度;0.76%(10 )、0.80%(20 )。

10

標題化合物は粉末X線回析図形において下記表6と図3に示すような特徴的なピークパターンを示した。なお、測定に際し粉末X線回析装置は株式会社リガクのRINT2100を用い、X線源としてはCuK<sub>1</sub>、管電圧40 kV、管電流40 mA、スキャンスピード4°/min、走査範囲は2 = 3から40°で測定した。

【0208】

【表6】

粉末X線データ

III形結晶の粉末X線回析

20

ピーク位置		相対強度
2θ	面間隔(d)	
(CuKa)	Å	I/I0
10.62	8.32	20
14.52	6.10	20
14.80	5.98	33
16.08	5.51	100
17.18	5.16	39
17.48	5.07	68
18.28	4.85	20
18.86	4.70	39
19.24	4.61	37
20.38	4.35	10
21.16	4.20	23
21.90	4.06	13
22.22	4.00	13
22.50	3.95	20
23.60	3.77	24
23.84	3.73	20
24.38	3.65	10
26.00	3.42	44
26.28	3.39	21
26.54	3.36	12
27.30	3.26	16
27.58	3.23	13
28.50	3.13	13
28.90	3.09	18
29.88	2.99	15
31.84	2.81	12
35.54	2.52	11

30

40

【0209】

実施例7b

50

0.2 M 燐酸緩衝液 (pH 6.5、7.2 L) を 10 以下に冷却し、攪拌しながら (2S, 5R) - N - (2 - アミノエトキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキサミド (VII - 1 CR、正味 1.2 kg) と氷冷した 0.2 M 燐酸緩衝液 (pH 6.5、3.5 L) を交互に少量ずつ加えて pH が 4.2 ~ 4.8 の間で pH を調整、最終的に pH 4.6 に調整した。混合物を水 (19.3 L) で希釈 (全量 30 L)、液温 18 以下で 24 L まで減圧濃縮した。濃縮液の pH を 0.2 M 燐酸緩衝液 (pH 6.5、2.4 L) で pH 5.4 に調整し (HPLC エリア面積比 98.5%)、水で 43.2 L に希釈、レジソ (セパビーズ SP 207、75 L) 精製に付し、水 (83 L) と 10% イソプロパノール水溶液で溶出して活性フラクションを集めた。活性フラクションを併せ (33 L)、液温 15 以下で 7.2 L まで濃縮し、活性炭 (24 g) を加えて 30 分間攪拌した。活性炭をメンブランフィルターでろ過、水 (0.4 L x 2) で洗浄した。ろ液を併せ、液温を 20 ~ 25 に調整、III 形結晶 (実施例 7a、3.6 g) を接種した。混合物にイソプロパノール (50.4 L) を 1 時間かけて滴下し、終夜攪拌した。析出した結晶をろ取、イソプロパノール (4.8 L) で洗浄、湿結晶の品温が 20 になるまで真空乾燥し標題化合物 1.17 kg を得た (収率 90%、水分 5.3%、HPLC エリア面積比 100%)。本結晶は粉末 X 線回析図形において実施例 7a の結晶と同様のピークパターンを示した。

10

## 【0210】

## 実施例 7c

(2S, 5R) - N - (2 - アミノエトキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキサミド (VII - 1) の III 形結晶の転移実験

20

実施例 7a の工程にて、接種直後とイソプロパノール滴下後の懸濁液を少量取り、それぞれ攪拌子により室温 1 日、4 日攪拌し、析出結晶を集め、粉末 X 線結晶回析に付したところ、他の結晶形への転移は観察されなかった。

## 【0211】

## 実施例 7d

(2S, 5R) - N - (2 - アミノエトキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキサミド (VII - 1) の III 形結晶の XRD - DSC 実験

30

実施例 7a の III 形結晶の加熱による結晶相の変化を XRD - DSC にて観察した。加熱、冷却条件は、60% RH 一定、昇降温速度 2 / min にて室温から 160 まで昇温し、63 まで冷却し、継時的に試料の DSC と XRD を測定した。なお、測定に際し粉末 X 線回析装置は株式会社リガクの Smart Lab と XRD - DSC を用い、X 線源としては CuK<sub>1</sub>、管電圧 45 kV、管電流 200 mA、スキャンスピード 80° / min、走査範囲は 2 = 5 から 35° で測定した。

## 【0212】

## 実施例 8

(2S, 5R) - N - (2 - アミノエトキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキサミド (VII - 1) の IV 形結晶

40

## 実施例 8a

実施例 7a の III 形結晶 0.20 g を水 2 mL に溶解させ、攪拌しながらメタノール (30 mL) を滴下し、20 - 25 で終夜静置した。混合物をろ過し、メタノール (2 x 2 mL) で洗浄、室温で終夜真空乾燥して標題化合物 0.13 g を得た (収率 68%)。

標題化合物は粉末 X 線回析図形において下記表 7 と図 4 に示すような特徴的なピークパターンを示した。なお、測定に際し粉末 X 線回析装置は株式会社リガクの RINT 2100 を用い、X 線源としては CuK<sub>1</sub>、管電圧 40 kV、管電流 40 mA、スキャンスピード 4° / min、走査範囲は 2 = 3 から 40° で測定した。

## 【0213】

50

【表 7】

粉末X線データ

IV形結晶の粉末X線回折

ピーク位置		相対強度
2θ	面間隔(d)	
(Cuka)	Å	I/I0
11.22	7.88	31
13.80	6.41	46
17.04	5.20	56
19.00	4.67	21
19.70	4.50	100
22.10	4.02	34
23.34	3.81	13
23.68	3.75	19
24.06	3.70	34
24.56	3.62	14
26.36	3.38	11
27.62	3.23	10
27.88	3.20	13
32.64	2.74	14

10

【0214】

20

実施例 8 b

実施例 7 a の III 形結晶 25 g にメタノール (200 mL) を加え、20 - 25 で 3.5 時間攪拌した。混合物をろ過し、メタノール (2 x 20 mL) で洗浄、室温で終夜真空乾燥して標題化合物 23 g を得た (収率 99%)。本結晶は粉末 X 線回折図形において実施例 8 a の結晶と同様のピークパターンを示した。

【0215】

実施例 8 c

実施例 7 a の III 形結晶 25 g にエタノール (200 mL) を加え、20 - 25 で 3.5 時間攪拌した。混合物をろ過し、エタノール (2 x 20 mL) で洗浄、室温で終夜真空乾燥して標題化合物 23 g を得た (収率 99%)。本結晶は粉末 X 線回折図形において実施例 8 a の結晶と同様のピークパターンを示した。

30

【0216】

実施例 8 d

(2S, 5R) - N - (2 - アミノエトキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキサミド (VII - 1) の IV 形結晶の転移実験

実施例 8 a ~ c の IV 形結晶を取り、イソプロパノール/水 (6/1) を加え 25 または 40 で 1 週間まで懸濁攪拌した。12 時間後、24 時間後 (1 日)、48 時間後 (2 日)、72 時間後 (3 日)、96 時間後 (4 日) 及び 168 時間後 (1 週間) にサンプルを取り、通気乾燥後に粉末 X 線回折に付したところ、いずれの攪拌時間においても他の結晶形への転移は観察されなかった。

40

【0217】

実施例 9 a

(2S, 5R) - N - (2 - アミノエトキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキサミド (VII - 1) の I ~ IV 形結晶の安定性評価

実施例 7 a の III 形結晶を水に溶解し凍結乾燥に付し、非晶体の (2S, 5R) - N - (2 - アミノエトキシ) - 7 - オキソ - 6 - (スルホオキシ) - 1, 6 - ジアザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2 - カルボキサミド (VII - 1) を得た。また、本非晶体の化合物と実施例 5 ~ 8 の I ~ IV 形結晶をそれぞれスクリュウ管に量り、各温湿度条

50

件下安定性試験を実施した。類縁物質、含量、水分測定法は以下のとおりである。結果を表 9 に示す。

【 0 2 1 8 】

類縁物質及び含量測定

被験物質を水に溶かして試料溶液とする。試料溶液 5  $\mu$ L につき、次の条件で J P 1 6 液体クロマトグラフィー < 2.01 > により試験を行い、個々の類縁物質の量 ( % ) と類縁物質総量 ( % ) 及び含量を求める。

【 0 2 1 9 】

試験条件

カラム：W a t e r s A t l a n t i s d c 1 8、5  $\mu$ m、4 . 6 x 2 5 0 m m

カラム温度：3 5 付近の一定温度

注入量：5  $\mu$ L

検出器：紫外吸光光度計 ( 測定波長：2 1 0 n m )

移動相 A：リン酸水素二アンモニウム 1 . 3 2 g を水 9 0 0 m L に溶かし、リン酸を加えて p H 3 . 0 に調整した後、水を加えて 1 0 0 0 m L とする。

移動相 B：液体クロマトグラフィー用アセトニトリル

勾配プログラム：移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて制御する。

【 表 8 】

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0~5	100	0
5~20	100→90	0→10
20~30	90	10

流量：1 . 0 m L / m i n

保持時間：約 6 . 5 m i n

測定時間：3 0 m i n

【 0 2 2 0 】

水分測定

本品約 2 0 m g を精密に量り、J P 1 6 水分測定法 < 2.48 > 電量滴定法により試験を行う。

【 0 2 2 1 】

【 表 9 】

保存条件：4 0 °C / 7 5 % R H、気密容器

結晶形	開始時			1ヶ月			3ヶ月		
	水分 (%)	総類縁 (%)	含量 (%)	水分 (%)	総類縁 (%)	含量 (%)	水分 (%)	総類縁 (%)	含量 (%)
非晶形	1.3	0.5	99.4	3.3	6.6	93.3	3.8	12.3	87.5
I 形	5.4	0.1	99.9	5.4	0.0	99.9	5.6	0.1	99.8
II 形	5.7	0.1	99.8	5.6	0.0	99.8	5.9	0.5	99.3
III 形	5.3	0.0	99.9	5.3	0.0	100.0	5.5	0.0	99.9
IV 形	0.1	0.0	99.9	0.1	0.0	99.8	NT	NT	NT

【 0 2 2 2 】

実施例 9 b

( 2 S , 5 R ) - N - ( 2 - アミノエトキシ ) - 7 - オキソ - 6 - ( スルホオキシ ) - 1 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 2 - カルボキサミド ( V I I I - 1 ) の I I I 形結晶の包装容器での安定性評価

I I I 形結晶を下記条件にて包装し、実施例 9 a の分析条件にて、各温湿度条件下安定性

試験を実施した。結果を表 10 ~ 12 に示す。

包装容器

内装：一重低密度ポリエチレン・ナイロン製結束バンド

外装：一重アルミラミネート袋・ヒートシール

【 0 2 2 3 】

【 表 1 0 】

III形結晶の安定性

内袋：一重低密度ポリエチレン袋・ナイロン製結束バンド

保存条件：25°C/60%RH 外袋：一重アルミラミネート袋・ヒートシール

検査項目	開始時	3ヶ月
類縁物質総量(%)	0.09	0.07
水分(%)	5.32	5.23
含量(%)	99.9	99.9

10

【 0 2 2 4 】

【 表 1 1 】

III形結晶の安定性

内袋：一重低密度ポリエチレン袋・ナイロン製結束バンド

保存条件：40°C/75%RH 外袋：一重アルミラミネート袋・ヒートシール

検査項目	開始時	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
類縁物質総量(%)	0.09	0.07	0.04	0.06
水分(%)	5.20	5.51	5.27	5.29
含量(%)	99.9	99.9	99.9	99.9

20

【 0 2 2 5 】

【 表 1 2 】

III形結晶の安定性

内袋：一重低密度ポリエチレン袋・ナイロン製結束バンド

保存条件：60°C 外袋：一重アルミラミネート袋・ヒートシール

検査項目	開始時	2週間	4週間
類縁物質総量(%)	0.09	0.02	0.04
水分(%)	5.20	5.20	5.08
含量(%)	99.9	99.9	99.9

30

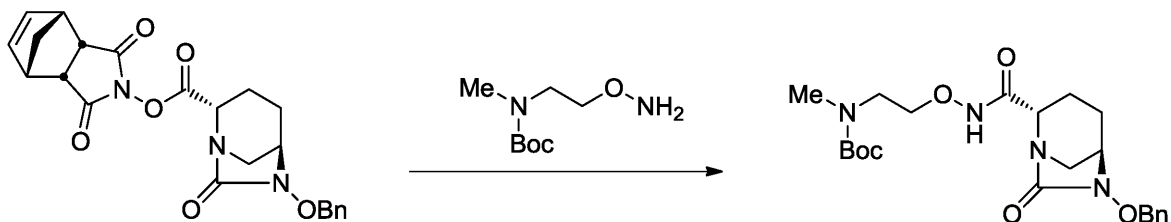
【 0 2 2 6 】

実施例 10

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

【 化 7 1 】

40



( 1 R , 2 S , 6 R , 7 S ) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 - アザトリシクロ [ 5 . 2 . 1 . 0 2 . 6 ] デカ - 8 - エン - 4 - イル ( 2 S , 5 R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 -

50

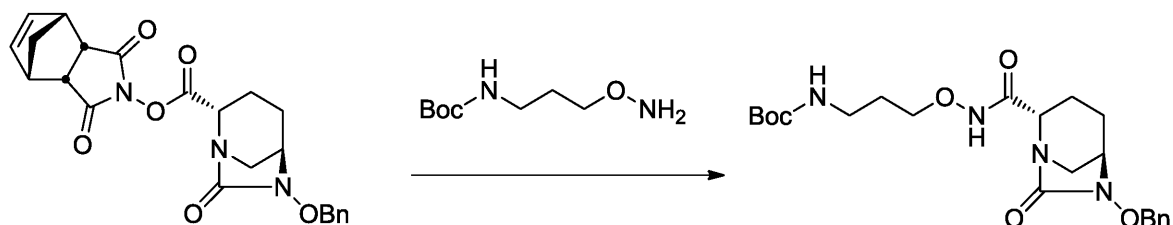
オキソ - 1 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 2 - カルボキシレート ( 参考例 4、144 mg、0.329 mmol ) を脱水ジクロロメタン ( 2.5 mL ) に溶解し、tert - ブチル ( 2 - ( アミノオキシ ) エチル ) ( メチル ) カーバメート ( 88.8 mg ) の脱水ジクロロメタン ( 0.5 mL ) 溶液を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル ( 10 mL ) で希釈、0.25 M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮して、標題化合物 132 mg を得た ( 収率 89% )。このものの機器データは参考例 6 の工程 1 のものと一致した。

【 0227 】

実施例 11

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

【 化 7 2 】



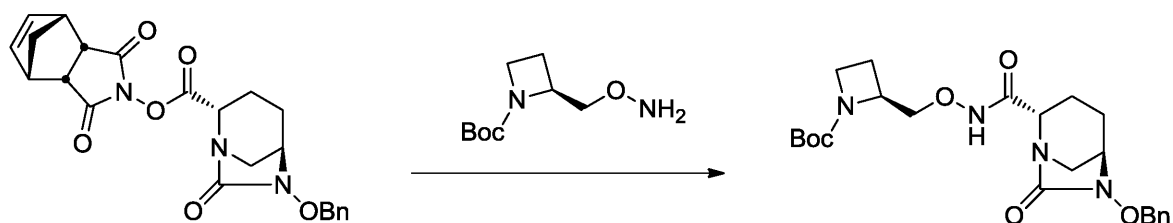
( 1 R , 2 S , 6 R , 7 S ) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 - アザトリシクロ [ 5 . 2 . 1 . 0<sup>2.6</sup> ] デカ - 8 - エン - 4 - イル ( 2 S , 5 R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - オキソ - 1 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 2 - カルボキシレート ( 参考例 4、148 mg、0.339 mmol ) を脱水ジクロロメタン ( 2.5 mL ) に溶解し、tert - ブチル 3 - ( アミノオキシ ) プロピルカーバメート ( 90.9 mg ) の脱水ジクロロメタン ( 0.5 mL ) 溶液を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル ( 10 mL ) で希釈、0.25 M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮して、標題化合物 134 mg を得た ( 収率 88% )。このものの機器データは参考例 11 の工程 1 のものと一致した。

【 0228 】

実施例 12

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

【 化 7 3 】



( 1 R , 2 S , 6 R , 7 S ) - 3 , 5 - ジオキソ - 4 - アザトリシクロ [ 5 . 2 . 1 . 0<sup>2.6</sup> ] デカ - 8 - エン - 4 - イル ( 2 S , 5 R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - オキソ - 1 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 2 - カルボキシレート ( 参考例 4、145 mg、0.331 mmol ) を脱水ジクロロメタン ( 2.5 mL ) に溶解し、( S ) - tert - ブチル 2 - ( ( アミノオキシ ) メチル ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 93.2 mg ) の脱水ジクロロメタン ( 0.5 mL ) 溶液を加え、室温で 2

10

20

30

40

50

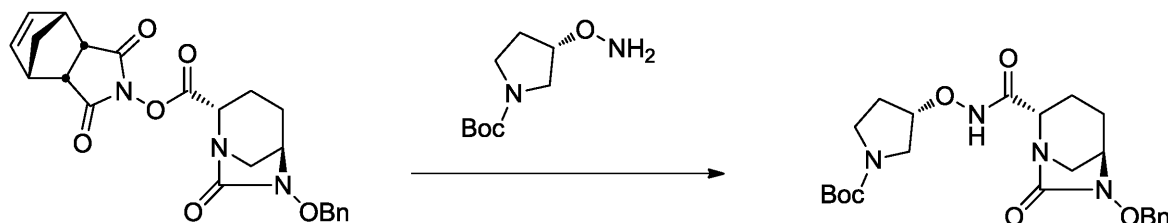
1時間撈拌した。反応液を酢酸エチル(10 mL)で希釈、0.25 M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮して、標題化合物127 mgを得た(収率83%)。このものの機器データは参考例12の工程1のものと同じした。

【0229】

実施例13

tert-ブチル(3S)-3-[(2S,5R)-6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-2-イル]カルボニル}アミノ)オキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート(IV-11)

【化74】



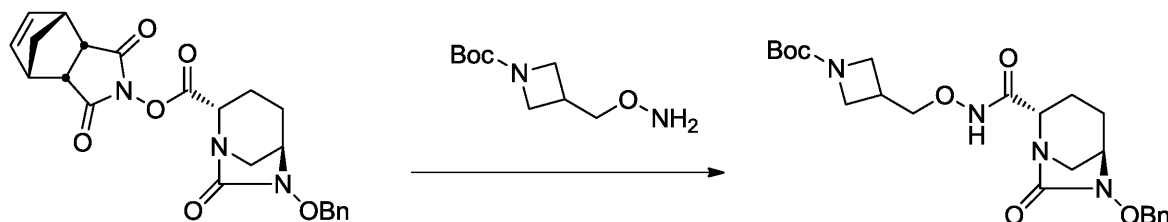
(1R,2S,6R,7S)-3,5-ジオキソ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]デカ-8-エン-4-イル(2S,5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート(参考例4、145 mg、0.332 mmol)を脱水ジクロロメタン(2.5 mL)に溶解し、(S)-tert-ブチル3-(アミノオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(91.6 mg)の脱水ジクロロメタン(0.5 mL)溶液を加え、室温で19時間撈拌した。反応液を酢酸エチル(10 mL)で希釈、0.25 M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮して、標題化合物145 mgを得た(収率95%)。このものの機器データは参考例15の工程1のものと同じした。

【0230】

実施例14

tert-ブチル3-{[(2S,5R)-6-ベンジルオキシ-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-2-イル]カルボニル}アミノ)オキシ]メチル}アゼチジン-1-カルボキシレート(IV-12)

【化75】



(1R,2S,6R,7S)-3,5-ジオキソ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]デカ-8-エン-4-イル(2S,5R)-6-(ベンジルオキシ)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシレート(実施例4、140 mg、0.320 mmol)を脱水ジクロロメタン(2.5 mL)に溶解し、tert-ブチル3-(アミノオキシ)メチル}アゼチジン-1-カルボキシレート(91.5 mg)の脱水ジクロロメタン(0.5 mL)溶液を加え、室温で20時間撈拌した。反応液を酢酸エチル(10 mL)で希釈、0.25 M 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮して、標題化合物132

10

20

30

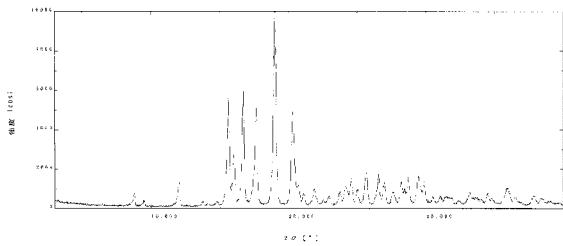
40

50

mgを得た(収率90%)。このものの機器データは参考例16の工程1のものと一致した。

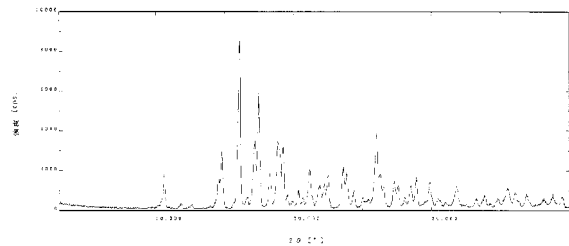
【図1】

I形結晶の粉末X線結晶回折



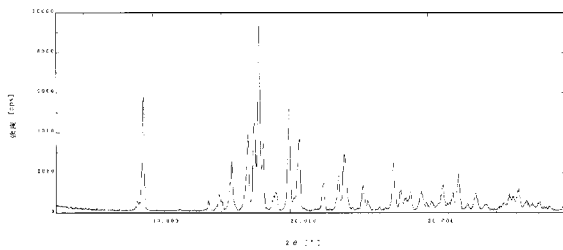
【図3】

I形結晶の粉末X線結晶回折



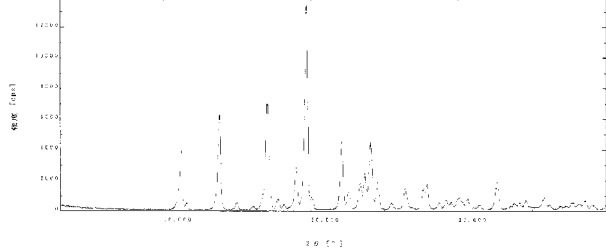
【図2】

I形結晶の粉末X線結晶回折



【図4】

IV形結晶の粉末X線結晶回折



【手続補正書】

【提出日】令和1年10月18日(2019.10.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

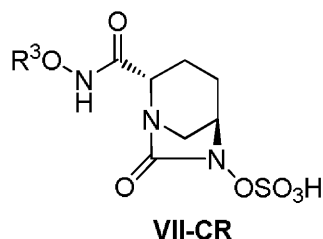
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

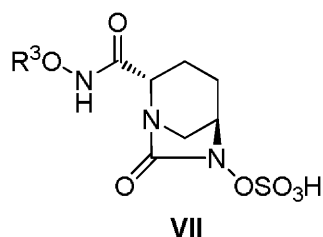
下記式(VII-CR)：

【化87】



で示される粗の化合物と氷冷した緩衝液を交互に加えてpH4~5.5の溶液とし、必要に応じて合成吸着剤による脱塩後に濃縮し、温度調節後に必要に応じて接種、メタノール、エタノール、およびイソプロパノールから選択される貧溶媒を加えて、結晶化することによる下記式(VII)：

【化88】



(上記各式中、 $R^3$ はC<sub>1-6</sub>アルキルまたはヘテロシクリルを示す。 $R^3$ は0から5個の $R^4$ で修飾されていても良く、 $R^3$ を修飾している $R^4$ は、 $R^4$ でさらに修飾されてもよい。ここで $R^4$ はC<sub>1-6</sub>アルキル、ヘテロシクリル、 $R^5$ ( $R^6$ )N-、または保護基である。また、 $R^5$ と $R^6$ は各々独立して水素またはC<sub>1-6</sub>アルキルを示すか、あるいは一緒になってヘテロシクリルを形成する。さらに、 $R^3$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は任意の位置で閉環することができる。保護基は、トリスプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブトキシカルボニル、トリメチルシリルエトキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、またはジフェニルメトキシカルボニルである)

で示される化合物の製造法。

【請求項2】

式(VII-CR)、(VII)にて $R^3$ が、

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル、

2-アミノエチル、

2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)エチル、

2-(メチルアミノ)エチル、

2-((tert-ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ)エチル、

2-(イソプロピルアミノ)エチル、

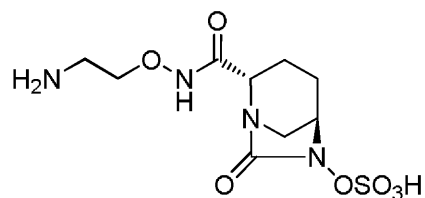
2-(ジメチルアミノ)エチル、

(2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル、  
 (2S)-2-(アミノ)プロピル、  
 (2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル、  
 (2R)-2-(アミノ)プロピル、  
 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル、  
 3-(アミノ)プロピル、  
 (2S)-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-2-イルメチル、  
 (2S)-アゼチジン-2-イルメチル、  
 (2R)-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-イルメチル  
 (2R)-ピロリジン-2-イルメチル  
 (3R)-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-3-イルメチル、  
 (3R)-ピペリジン-3-イルメチル、  
 (3S)-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル、  
 (3S)-ピロリジン-3-イル、  
 1-((tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル、  
 アゼチジン-3-イル、  
 から選ばれる化合物の請求項1記載の製造法。

## 【請求項3】

下記式(VII-1-CR)：

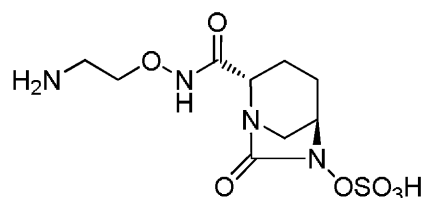
## 【化100】



VII-1-CR

で示される粗の化合物と氷冷した磷酸緩衝液を交互に加えてpH4~5.5の溶液とし、必要に応じて合成吸着剤による脱塩後に濃縮し、温度調節後に必要に応じて接種、イソプロパノールを加えて結晶化することによる下記式(VII-1)：

## 【化101】



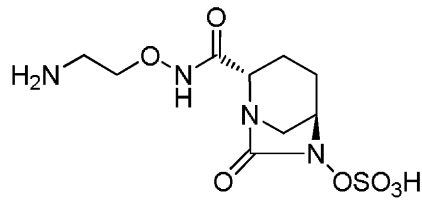
VII-1

で示される化合物の製造法。

## 【請求項4】

粉末X線回析図形において面間隔(d)7.34、5.66、5.53、5.30、5.02、4.66、4.37、4.28、4.06、3.68、3.62、3.47、3.36、3.30、3.16、3.11、3.03、2.99、及び2.50に特徴的なピークを有する式(VII-1)：

## 【化 1 0 2】



VII-1

で示される化合物の I 形結晶。

## 【請求項 5】

式 (VII-1) で示される化合物の溶液を 20 ~ 25 に温度調節し、I 形結晶を接種、攪拌後にさらにイソプロパノールを加えることによる、請求項 4 記載の I 形結晶の製造法。

## 【請求項 6】

請求項 4 記載の I 形結晶と医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。

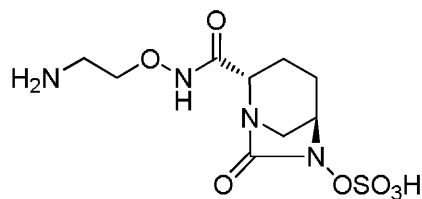
## 【請求項 7】

請求項 4 記載の I 形結晶と、アンピシリン、アモキシシリン、ピペラシリン、チカルシリン、フロモキシフ、セフトキシム、セフトリアキソン、セフトジジム、セフェピム、セフトロリン、セフトロザン、イミペネム、メロペネム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、アズトレオナムからなる群より選択される  $\beta$ -ラクタム系抗生物質と、医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。

## 【請求項 8】

粉末 X 線回析図形において面間隔 (d) 9.46、5.62、5.23、5.10、5.00、4.91、4.67、4.45、4.29、3.96、3.78、3.71、3.52、3.24、3.18、3.10、3.02、2.88、2.81、2.77、2.67、2.50、及び 2.45 に特徴的なピークを有する式 (VII-1) :

## 【化 1 0 3】



VII-1

で示される化合物の II 形結晶。

## 【請求項 9】

式 (VII-1) で示される化合物の溶液を 10 ~ 15 に温度調節し、イソプロパノールを加えて攪拌することによる、請求項 8 記載の II 形結晶の製造法。

## 【請求項 10】

請求項 8 記載の II 形結晶と医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。

## 【請求項 11】

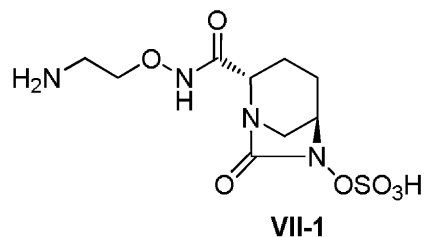
請求項 8 記載の II 形結晶と、アンピシリン、アモキシシリン、ピペラシリン、チカルシリン、フロモキシフ、セフトキシム、セフトリアキソン、セフトジジム、セフェピム、セフトロリン、セフトロザン、イミペネム、メロペネム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、アズトレオナムからなる群より選択される  $\beta$ -ラクタム系抗生物質と、医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。

## 【請求項 12】

粉末 X 線回析図形において面間隔 (d) 8.32、6.10、5.98、5.51、5.16、5.07、4.85、4.70、4.61、4.35、4.20、4.06、4

. 0 0、3 . 9 5、3 . 7 7、3 . 7 3、3 . 6 5、3 . 4 2、3 . 3 9、3 . 3 6、3 . 2 6、3 . 2 3、3 . 1 3、3 . 0 9、2 . 9 9、2 . 8 1、及び2 . 5 2 に特徴的なピークを有する式 ( V I I - 1 ) :

【化 1 0 4】



で示される化合物の I I I 形結晶。

【請求項 1 3】

式 ( V I I - 1 ) で示される化合物の溶液を 2 0 ~ 2 5 に温度調節し、I I I 形結晶を接種、イソプロパノールを加えて攪拌することによる、請求項 1 2 記載の I I I 形結晶の製造法。

【請求項 1 4】

請求項 1 2 記載の I I I 形結晶と医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。

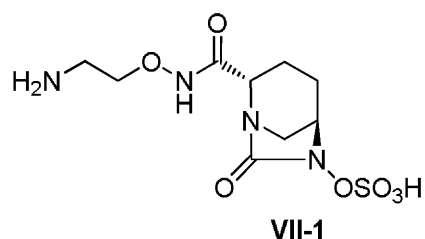
【請求項 1 5】

請求項 1 2 記載の I I I 形結晶と、アンピシリン、アモキシシリン、ピペラシリン、チカルシリン、フロモキシム、セフトリアキソン、セフトラジウム、セフェピム、セフトロリン、セフトロザン、イミペネム、メロペネム、ピアペネム、ドリペネム、エルタペネム、アズトレオナムからなる群より選択される  $\beta$ -ラクタム系抗生物質と、医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項 1 6】

粉末 X 線回析図形において面間隔 ( d ) 7 . 8 8、6 . 4 1、5 . 2 0、4 . 6 7、4 . 5 0、4 . 0 2、3 . 8 1、3 . 7 5、3 . 7 0、3 . 6 2、3 . 3 8、3 . 2 3、3 . 2 0、及び 2 . 7 4 に特徴的なピークを有する式 ( V I I - 1 ) :

【化 1 0 5】



で示される化合物の I V 形結晶。

【請求項 1 7】

式 ( V I I - 1 ) で示される化合物の溶液を 2 0 ~ 2 5 に温度調節し、メタノールを加えて攪拌することによる、請求項 1 6 記載の I V 形結晶の製造法。

【請求項 1 8】

請求項 4、8、または 1 2 記載の I、II、または I I I 形結晶を、メタノール、エタノールまたはイソプロパノール中で攪拌することによる、請求項 1 6 記載の I V 形結晶の製造法。

【請求項 1 9】

請求項 1 6 記載の I V 形結晶と医学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項 2 0】

請求項 1 6 記載の I V 形結晶と、アンピシリン、アモキシシリン、ピペラシリン、チカ



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K	31/5365 (2006.01)	A 6 1 K	31/5365	
A 6 1 K	31/546 (2006.01)	A 6 1 K	31/546	
A 6 1 K	31/407 (2006.01)	A 6 1 K	31/407	
A 6 1 K	31/427 (2006.01)	A 6 1 K	31/427	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1

(72)発明者 坂巻 儀晃  
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 Meiji Seikaファルマ株式会社内

(72)発明者 三橋 那佳子  
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 Meiji Seikaファルマ株式会社内

(72)発明者 齋藤 由美子  
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 Meiji Seikaファルマ株式会社内

Fターム(参考) 4C065 AA09 BB04 CC01 DD02 EE02 HH08 JJ01 KK01 LL03 LL04  
PP01 QQ05  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC82 CB05 CC04 CC07 CC08 CC12  
CC13 CC14 GA07 GA10 GA15 GA16 MA04 NA03 NA05 ZB35  
ZC75