(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 11 月 3 日(03.11.2016)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2016/175223 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 491/147 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) *C07D 499/897* (2006.01)
A61K 31/431 (2006.01) *C07D 501/14* (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01) *C07D 507/00* (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/063138

(22) 国際出願日: 2016 年 4 月 27 日(27.04.2016)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2015-090941 2015 年 4 月 28 日(28.04.2015) JP

(71) 出願人: 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 山脇 健二(YAMAWAKI, Kenji); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 草野 博喜(KUSANO, Hiroki); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 青木 俊明(AOKI, Toshiaki); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 山内 秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

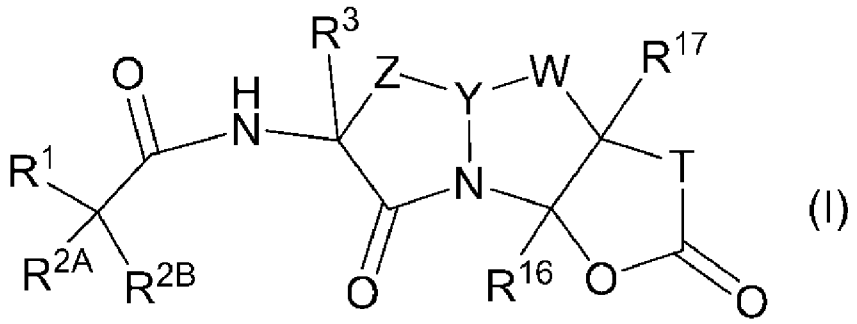
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,

[続葉有]

(54) **Title**: TRICYCLIC COMPOUNDS AND USES THEREOF

(54) 発明の名称 : 三環性化合物、およびそれらの使用



(I)

(57) **Abstract**: Provided are the following: compounds having a powerful anti-bacterial spectrum against a variety of bacteria, including gram-negative bacteria and gram-positive bacteria; and pharmaceutical compositions having antibacterial activity against carbapenem-resistant bacteria. Provided are the following: a compound represented by formula (I): (in the formula, -Z- is a single bond or $-CR^{7A}R^{7B}-$, R^{7A} and R^{7B} are each independently a hydrogen atom or the like, Y is N or CH, -W- is -S-, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$ or $-CH_2-$, -T- is $-CR^{4A}R^{4B}-$ or $-CR^{5A}R^{5B}-CR^{6A}R^{6B}-$, R^{4A}, R^{4B}, R^{5A}, R^{5B}, R^{6A} and R^{6B} are each independently a hydrogen atom or the like, R^{16} is a carboxyl group, a tetrazolyl group, or the like, R^{17} is a hydrogen atom or the like, R^1 is a substituted or unsubstituted heterocyclic group or the like, R^{2A} and R^{2B} are each independently a hydrogen atom or the like or R^{2A} and R^{2B} bond together to form a substituted or unsubstituted methylidene group or the like, and R^3 is a hydrogen atom or the like); esters of this compound; and pharmaceutically acceptable salts and hydrates thereof.

(57) 要約: グラム陰性菌および／またはグラム陽性菌を含む種々の細菌に対して、強力な抗菌スペクトルを示す化合物およびカルバペネム耐性菌に対して抗菌活性を有する医薬組成物を提供する。 式（Ｉ）：（式中、－Ｚ－は単結合または$-CR^{7A}R^{7B}-$であり、R^{7A}およびR^{7B}はそれぞれ独立して水素原子等であり、ＹはＮまたはＣＨであり、－Ｗ－は－Ｓ－、$-S-CH_2-$、$-CH_2-S-$または$-CH_2-$であり、－Ｔ－は$-CR^{4A}R^{4B}-$または$-CR^{5A}R^{5B}-CR^{6A}R^{6B}-$であり、$R^{4A}$、$R^{4B}$、$R^{5A}$、$R^{5B}$、$R^{6A}$および$R^{6B}$はそれぞれ独立して、水素原子等であり、$R^{16}$はカルボキシ、テトラゾリル等であり、$R^{17}$は水素原子等であり、$R^1$は置換もしくは非置換の複素環式基等であり、$R^{2A}$および$R^{2B}$がそれぞれ独立して水素原子等であるか、$R^{2A}$および$R^{2B}$が一緒になって、置換もしくは非置換のメチリデン等を形成し、R^3は水素原子等である）で示される化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

WO 2016/175223 A1

MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 三環性化合物、およびそれらの使用

技術分野

[0001] 本発明は抗菌作用を有する新規な三環性化合物、そのエステル体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物、およびそれらを含有する抗菌剤に関する。さらに、抗菌作用を有する三環性化合物、そのエステル体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物と、β－ラクタマーゼ阻害作用を有する化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を組み合わせることを特徴とする医薬に関する。

背景技術

[0002] これまで、さまざまなβ－ラクタム薬の開発がなされており、β－ラクタム薬は臨床上非常に重要な抗菌薬となっている。しかし、β－ラクタム薬を分解するβ－ラクタマーゼを産生することによりβ－ラクタム薬に対して耐性を獲得した菌種が増加している。

アムブラー（Ａｍｂｌｅｒ）の分子分類法によると、β－ラクタマーゼは大きく４つのクラスに分類される。すなわち、クラスＡ（ＴＥＭ型、ＳＨＶ型、ＣＴＸ－Ｍ型、ＫＰＣ型など）、クラスＢ（ＮＤＭ型、ＩＭＰ型、ＶＩＭ型、Ｌ－１型など）、クラスＣ（ＡｍｐＣ型、ＡＤＣ型、ＣＭＹ型、ＤＨＡ型など）、クラスＤ（ＯＸＡ型など）である。これらのうち、クラスＡ，Ｃ，Ｄ型はセリンーβ－ラクタマーゼ、一方、クラスＢ型はメタロ－β－ラクタマーゼに大別され、それぞれ異なるメカニズムによってβ－ラクタム薬を加水分解することが知られている。

近年、基質域を拡張したクラスＡ型（ＥＳＢＬ）やクラスＤ型に加えＫｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ Ｃａｒｂａｐｅｎｅｍａｓｅ（ＫＰＣ）を含むセリン－β－ラクタマーゼや、さらにはクラスＢ型のメタロ－β－ラクタマーゼの産生により、セフェムやカルバペネムを含む多くのβ－ラクタム薬に高度耐性化したグラム陰性菌の存在が臨床上問題となっている

。特に、ＫＰＣやメタロ－β－ラクタマーゼを産生する腸内細菌科細菌は、グラム陰性菌感染症治療に対し重要な位置付けであるカルバペネム系抗菌薬に高度の耐性を示すことが知られている。

メタロ－β－ラクタマーゼ産生グラム陰性菌を含むグラム陰性菌に対して中程度の活性を示すセフェム化合物が公知である（例：特許文献１）が、さらに強い抗菌活性、特に各種β－ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対して有効なβ－ラクタム系薬の開発が切望されている。また、クラスＡ型、Ｂ型、Ｃ型およびＤ型のβ－ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対して幅広く有効なβ－ラクタム系薬は少なく、開発が切望されている。

特許文献２～４には、新規な骨格を有するβ－ラクタム系化合物が報告されているが、近年問題となっている上記カルバペネム耐性菌などに対する抗菌活性は記載されていない。また、記載された抗菌活性から、本骨格を持つ化合物群がカルバペネム耐性菌に抗菌活性を有することは到底想像できることではない。さらに、これらの特許文献には、新規な骨格を有するβ－ラクタム系化合物とその他の薬剤との組み合わせや併用効果については記載も示唆もされていない。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第２００７／１１９５１１号

特許文献2：欧州特許出願公開０２５３３３７号

特許文献3：欧州特許出願公開０２４９９０９号

特許文献4：特開平０１－２２６８８７号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明は、グラム陰性菌および／またはグラム陽性菌を含む種々の細菌に対して、強力な抗菌スペクトルを示す５－オキソテトラヒドロフラン環、６－オキソテトラヒドロピラン環または２－オキソ－１，３－ジオキソラン環

を含む三環性化合物を提供する。さらに、５－オキソテトラヒドロフラン環または６－オキソテトラヒドロピラン環を含む三環性化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を包含する、カルバペネム耐性菌に対して抗菌活性を有する医薬組成物を提供する。好ましくは、β－ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示す化合物、またはその化合物を含有する医薬組成物を提供する。より好ましくは、カルバペネム耐性菌、多剤耐性菌、特にクラスＢ型メタロ－β－ラクタマーゼ（ＭＢＬ）産生グラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示す化合物、またはその化合物を含有する医薬組成物を提供する。さらに好ましくは、基質特異性拡張型β－ラクタマーゼ（ＥＳＢＬ）産生菌に対しても効果的な抗菌活性を示す化合物、またはその化合物を含有する化合物を提供する。

課題を解決するための手段

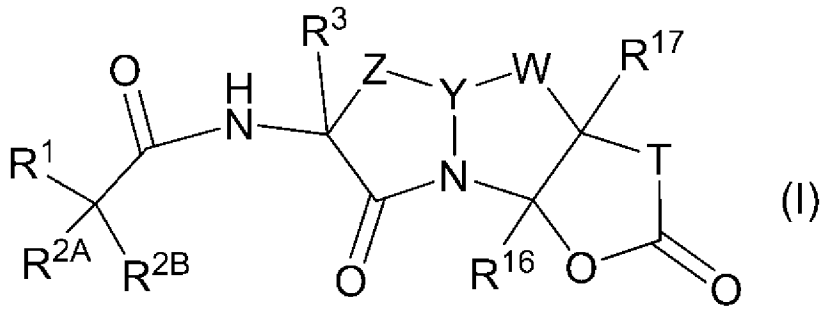
[0005] 本発明は、少なくとも以下の構造的特徴を有することにより上記課題を解決した化合物またはカルバペネム耐性菌に対して抗菌作用を有する医薬組成物を提供する。

１）５－オキソテトラヒドロフラン環、６－オキソテトラヒドロピラン環または２－オキソ－１，３－ジオキソラン環を含む三環性母核を有する。

２）三環性母核内のラクタム環または環状カルボニルヒドラジドの環上にアミド置換基（置換基を有するカルボニルアミノ基）を有する。

[0006] （項目１）式（Ｉ）：

[化1]



(I)

（式中、

－Ｚ－は単結合または－ＣＲ^{7A}Ｒ^{7B}－であり；

Ｒ^{7A}およびＲ^{7B}はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、スルファニル、スルホ、シアノ、ニトロ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルファニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルファニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルファニル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環ス

ルフィニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルフィニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルフィニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、または置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニルであり；

ＹはＮまたはＣＨであり；

－Ｗ－は－Ｓ－、－Ｓ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｓ－または－ＣＨ$_2$－であり；

－Ｔ－は－ＣＲ^{4A}Ｒ^{4B}－、－ＣＲ^{5A}Ｒ^{5B}－ＣＲ^{6A}Ｒ^{6B}－または－Ｏ－であり；

Ｒ^{4A}、Ｒ^{4B}、Ｒ^{5A}、Ｒ^{5B}、Ｒ^{6A}およびＲ^{6B}はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、スルファニル、スルホ、シアノ、ニトロ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のカルバモイルオキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルスルファニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルファニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルファニル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフ

ィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルフィニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルフィニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、または置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニルであり；

R^{16}はカルボキシ、シアノ、テトラゾリルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルであり；

R^{17}は水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり；

R^{1}は置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基であり；

R^{2A}およびR^{2B}については、

ａ）R^{2A}およびR^{2B}がそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアミノ、スルホ、置換もしくは非置換のアミノスルホニル、カルボキシ、置

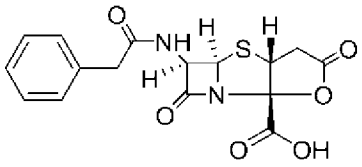
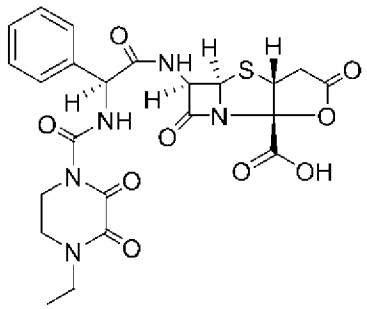
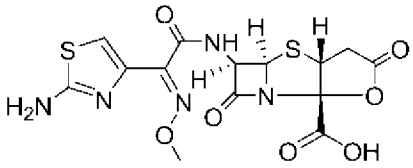
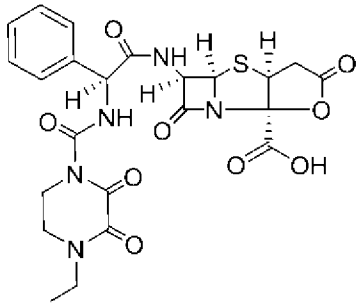
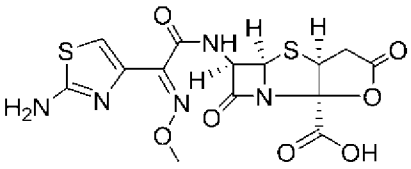
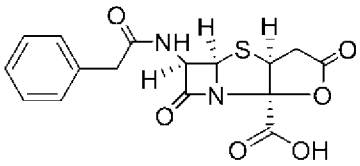
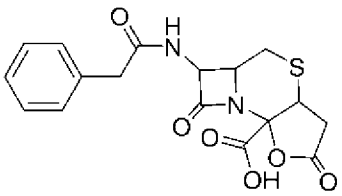
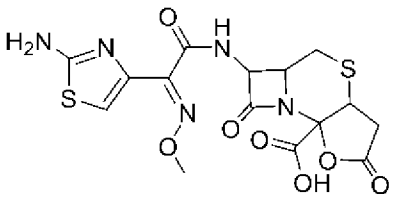
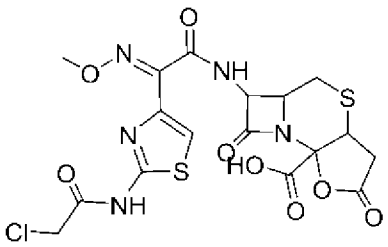
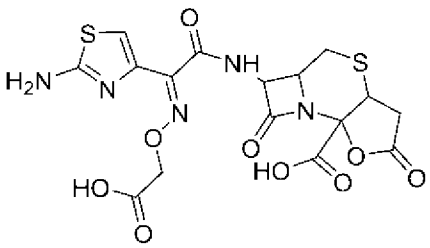
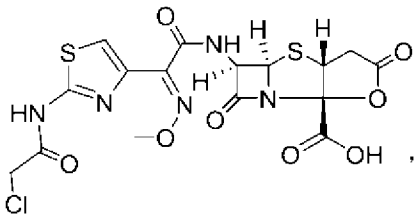
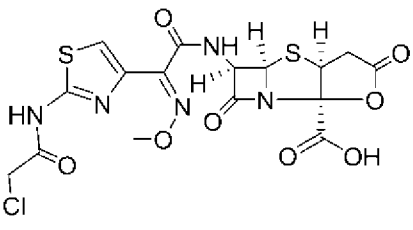
換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシであるか、または、

ｂ）R^{2A}およびR^{2B}が一緒になって、置換もしくは非置換のメチリデン、または置換もしくは非置換のヒドロキシイミノを形成し；

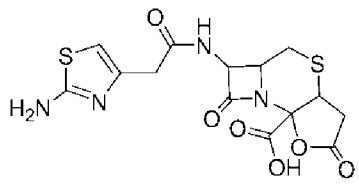
R^{3}は水素原子、－ＯＣＨ$_3$または－ＮＨ－ＣＨ（＝Ｏ）である。

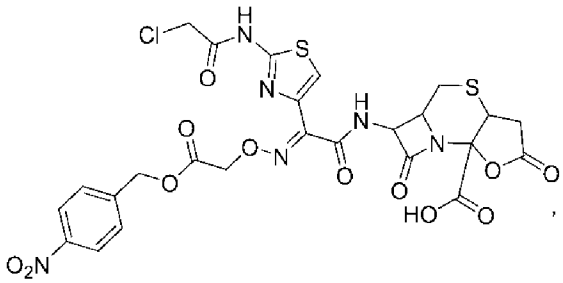
ただし、以下の化合物を除く。

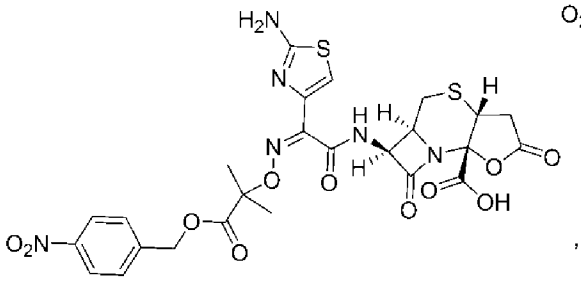
[化2]

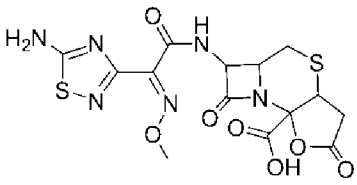

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

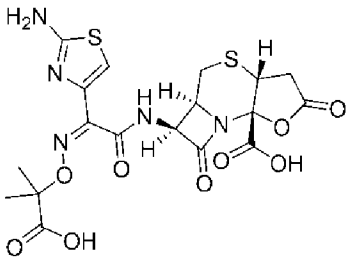
[化3]

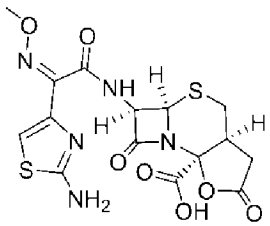


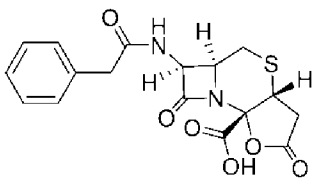


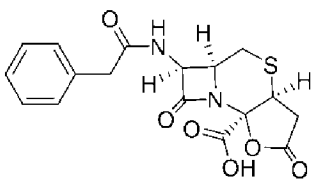


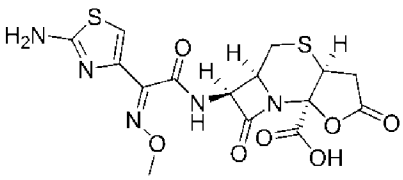


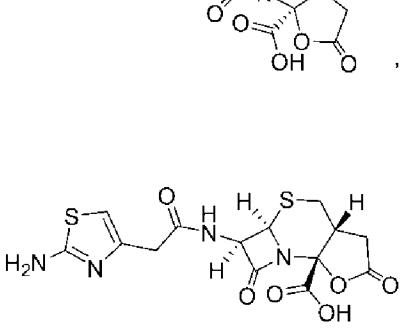




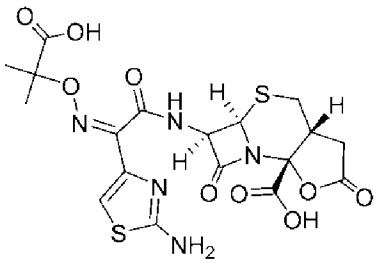


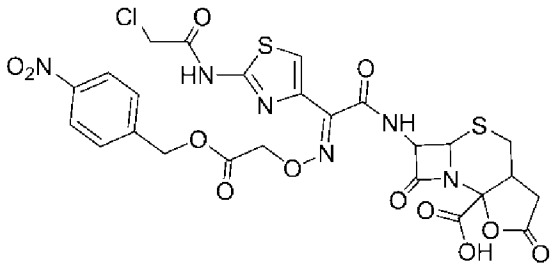


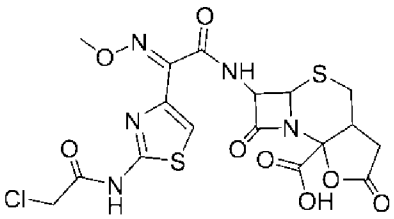


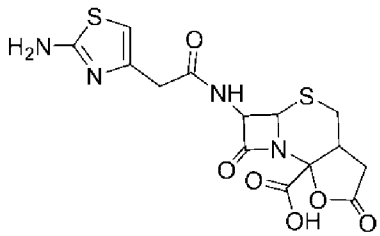


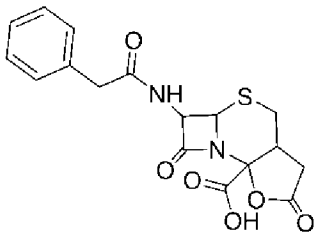
[化4]

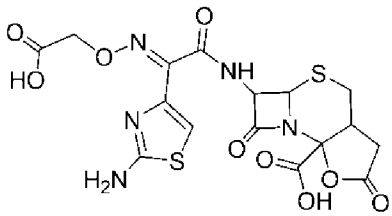


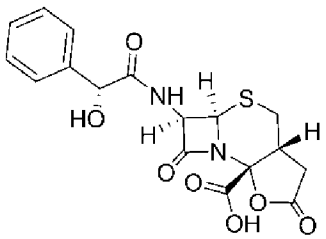


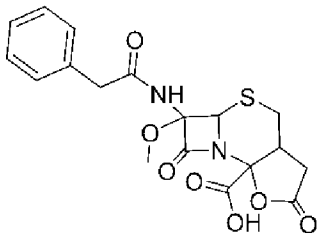


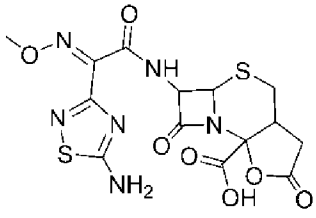


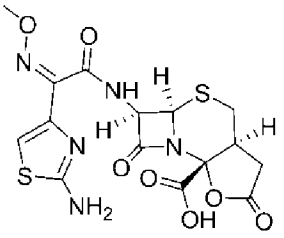


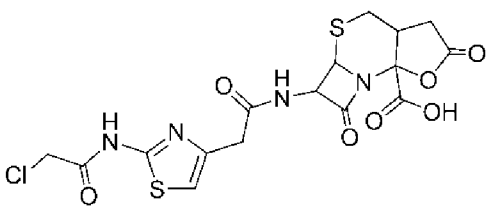


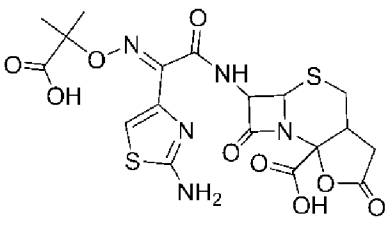




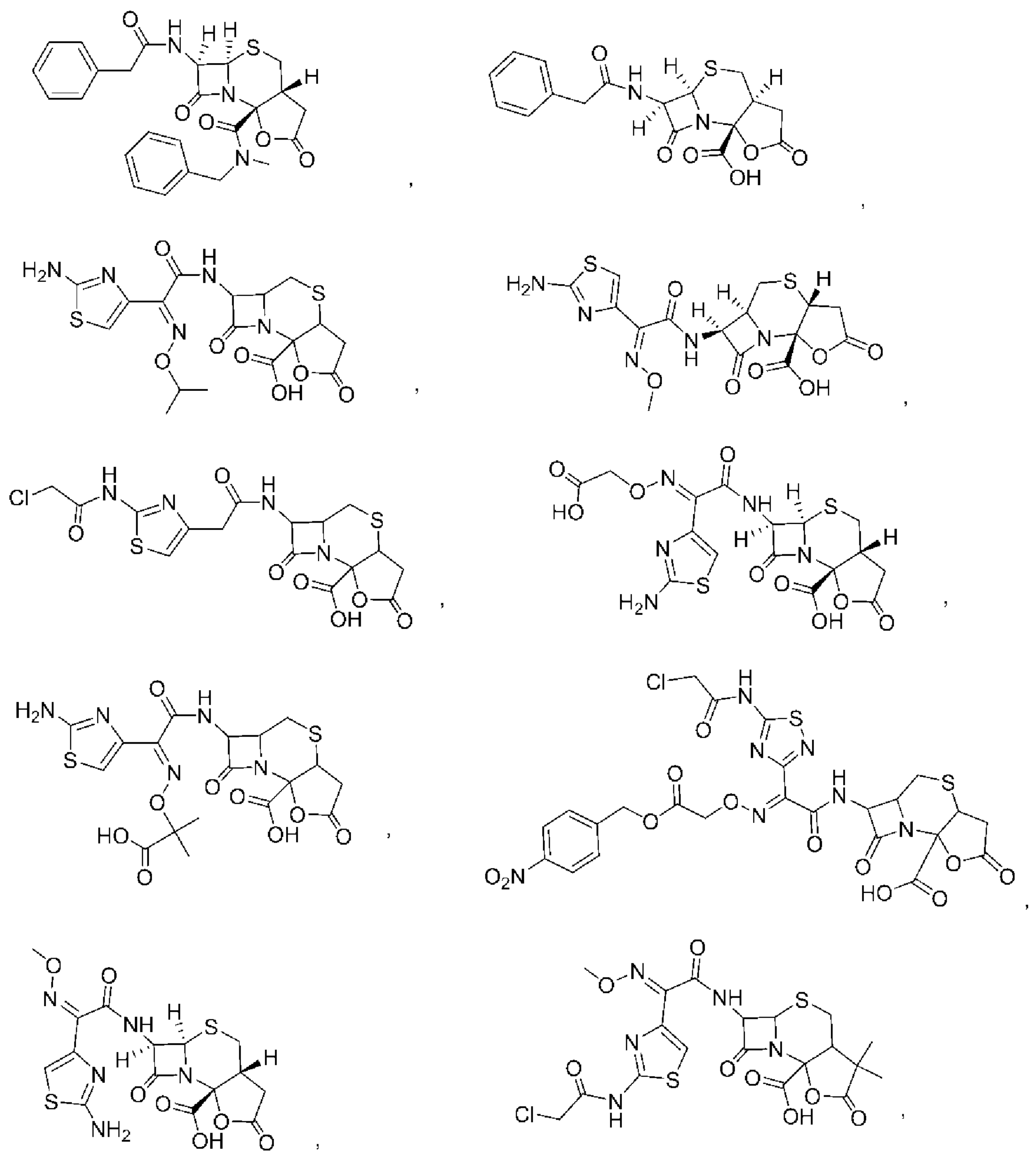




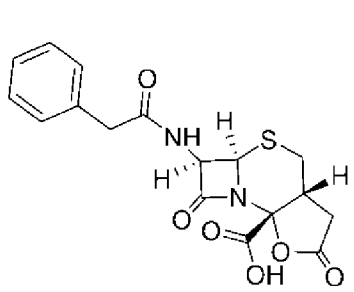
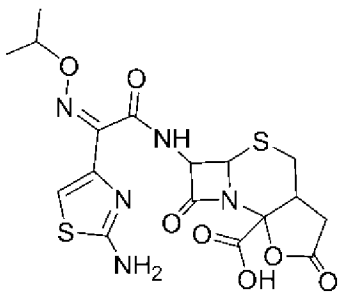
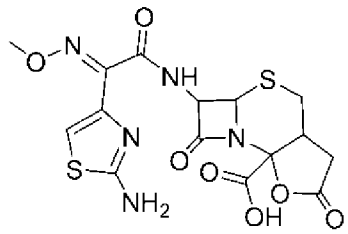




[化5]



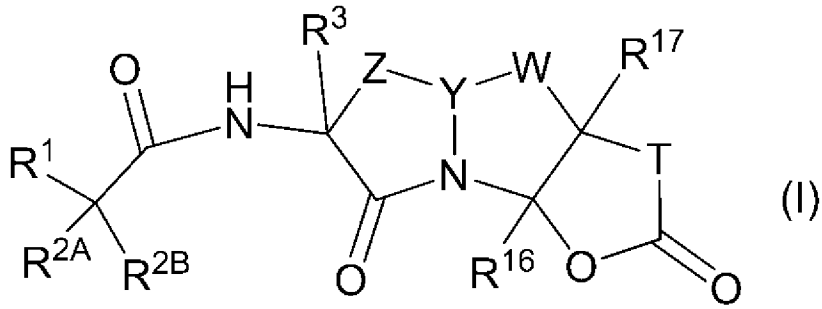
[化6]


,

,

)

で示される化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0007] （項目１－１）式（Ｉ）：

[化7]


(I)

（式中、

－Ｚ－は単結合または－ＣＲ^{7A}Ｒ^{7B}－であり；

Ｒ^{7A}およびＲ^{7B}はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、スルファニル、スルホ、シアノ、ニトロ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしく

は非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルファニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルファニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルファニル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルフィニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルフィニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、または置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニルであり；

ＹはＮまたはＣＨであり；

－Ｗ－は－Ｓ－、－Ｓ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｓ－または－ＣＨ$_2$－であり；

－Ｔ－は－ＣＲ^{4A}Ｒ^{4B}－、－ＣＲ^{5A}Ｒ^{5B}－ＣＲ^{6A}Ｒ^{6B}－または－Ｏ－であり；

Ｒ^{4A}、Ｒ^{4B}、Ｒ^{5A}、Ｒ^{5B}、Ｒ^{6A}およびＲ^{6B}はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、スルファニル、スルホ、シアノ、ニトロ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のカルバモイルオキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルスルファニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルファニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルファニル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非

置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルフィニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルフィニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、または置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニルであり；

R^{16}はカルボキシ、シアノ、テトラゾリルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルであり；

R^{17}は水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり；

R^{1}は置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基であり；

R^{2A}およびR^{2B}については、

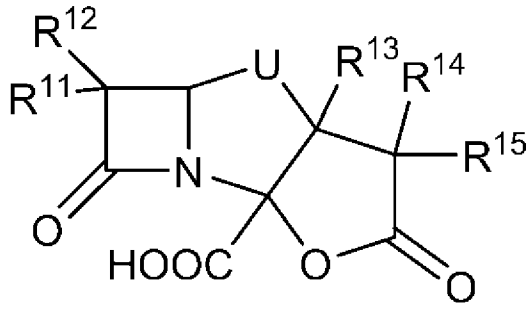
ａ）R^{2A}およびR^{2B}がそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアミノ、スルホ、置換もしくは非置換のアミノスルホニル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシであるか、または、

ｂ）R^{2A}およびR^{2B}が一緒になって、置換もしくは非置換のメチリデン、または置換もしくは非置換のヒドロキシイミノを形成し；

R^{3}は水素原子、－ＯＣＨ$_3$または－ＮＨ－ＣＨ（＝Ｏ）である。

ただし、以下の化合物を除く。

[化8]



(II-1)

（式中、

R^{11}はアミノ、またはアシルで置換されたアミノであり；

R^{12}は水素原子、－OCH_3または－NH－CH（＝O）であり；

R^{13}、R^{14}およびR^{15}はそれぞれ独立して水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり；

Uは－S－、－S－CH_2－または－CH_2－S－である）。

[0008] （項目２）－Ｚ－が単結合であり、ＹがＣＨであり、－Ｗ－が－Ｓ－CH_2－または－CH_2－Ｓ－である、項目１記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

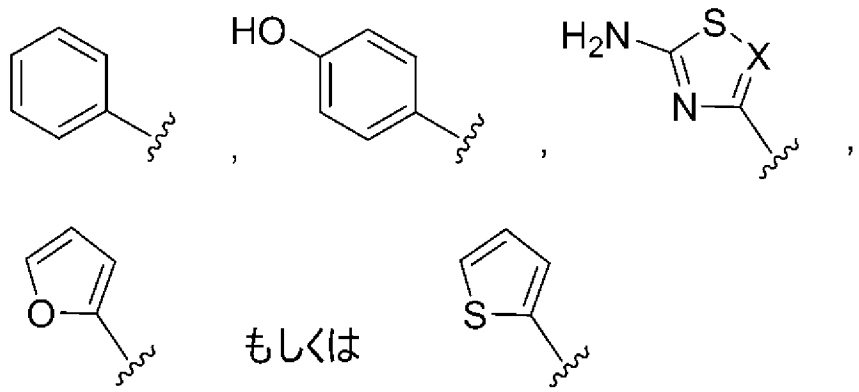
[0009] （項目３）－Ｚ－が単結合であり、R^{4A}、R^{4B}、R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}およびR^{6B}がそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のカルバモイルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアミノ、またはヒドロキシである、項目２記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0010] （項目４）－Ｚ－が－$CR^{7A}R^{7B}$－であり、ＹがＮであり、－Ｗ－が－CH_2－であり、－Ｔ－が－$CR^{4A}R^{4B}$－である、項目１記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0011] （項目５）R^{1}が置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の芳香族複素環式基である、項目１～４のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0012] （項目６）Ｒ[1]が下式：

[化9]

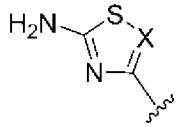


（式中、ＸはＣＨ、ＣＣｌ、ＣＦ、ＣＢｒまたはＮである）

で示される基である、項目１～５のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0013] （項目７）Ｒ[1]が下式：

[化10]

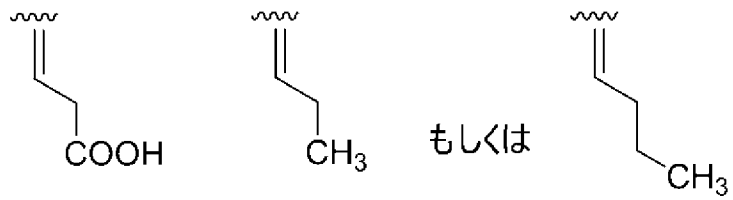


（式中、ＸはＣＣｌ、ＣＦまたはＣＢｒである）

で示される基である、項目１～５のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

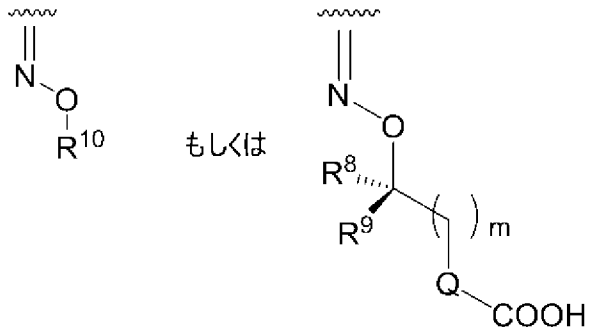
[0014] （項目８）Ｒ[2A]およびＲ[2B]が一緒になって、以下に示す置換基を有するメチリデン：

[化11]



または以下に示す置換もしくは非置換のヒドロキシイミノ：

[化12]

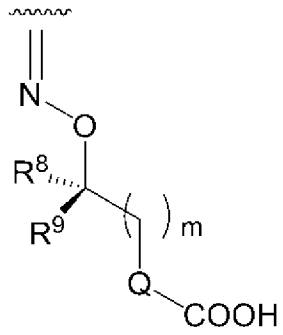


（式中、Ｒ^{10}は水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり、式中、Ｒ^{8}およびＲ^{9}はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の炭素環式基、もしくは置換もしくは非置換の複素環式基であるか、Ｒ^{8}およびＲ^{9}が一緒になって置換もしくは非置換のメチリデンを形成するか、またはＲ^{8}およびＲ^{9}は隣接原子と一緒になって置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成していてもよく；Ｑは単結合、置換もしくは非置換の炭素環ジイルまたは置換もしくは非置換の複素環ジイルであり；ｍは０～３の整数である）

である、項目１～７のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0015]（項目９）Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}が一緒になって下式：

[化13]



（式中、各記号は上記と同意義である。）

で示される基である、項目１～７のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0016] （項目１０）R^3が水素原子または－OCH_3である、項目１～９のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0017] （項目１１）R^{16}がカルボキシである、項目１～１０のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0018] （項目１２）R^{17}が水素原子であり、項目１～１１のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0019] （項目１３）Ｔが－$CR^{4A}R^{4B}$－である、項目１～１２のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0020] （項目１４）－Ｚ－が単結合であり；

ＹがＣＨであり；

－Ｗ－が－Ｓ－CH_2－であり；

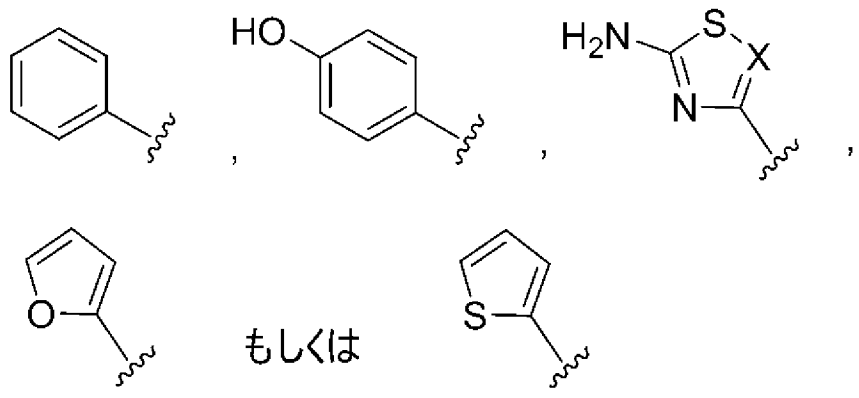
－Ｔ－が－$CR^{4A}R^{4B}$－または－$CR^{5A}R^{5B}$－$CR^{6A}R^{6B}$－であり；

R^{4A}およびR^{4B}がそれぞれ独立して水素原子、ヒドロキシ、アセチルオキシ、カルバモイルオキシ、メチル、またはアミノであり；

R^{5A}、R^{5B}、CR^{6A}およびR^{6B}が水素原子であり；

R^1が下式：

[化14]



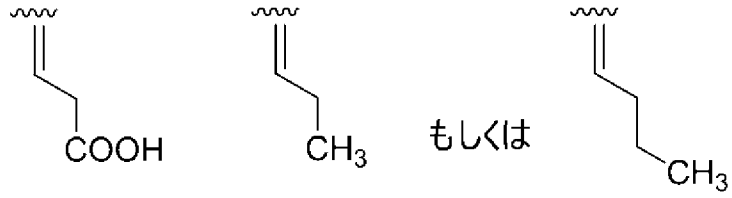
もしくは

（式中、各定義は項目６と同意義である）

であり；

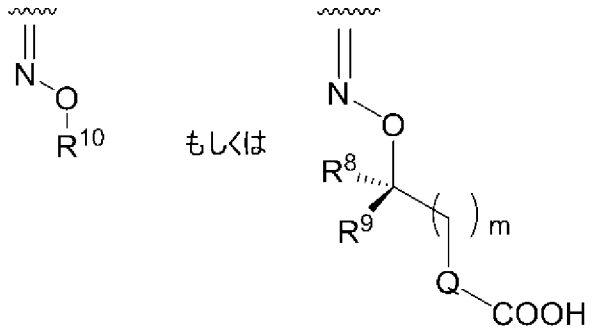
R^{2A}およびR^{2B}が一緒になって、以下に示す置換基を有するメチリデン：

[化15]



または下式：

[化16]



（式中、各定義は項目８と同意義である）

であり；

R^{3}が水素原子または－ＯＣＨ$_3$であり、R^{16}がカルボキシであり、R^{17}が水素原子である、項目１記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0021] （項目１５）－Ｚ－が－ＣＲ^{7A}Ｒ^{7B}－であり；

ＹがＮであり；

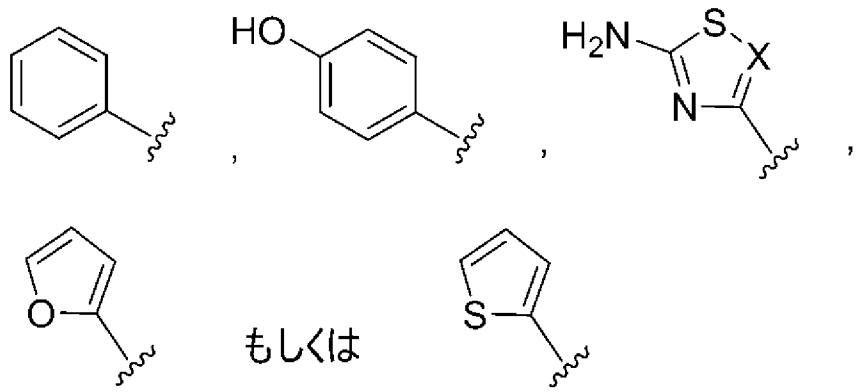
－Ｗ－が－ＣＨ$_2$－であり；

－Ｔ－が－ＣＲ^{4A}Ｒ^{4B}－であり；

R^{4A}およびR^{4B}がそれぞれ独立して水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のカルバモイルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアミノであり；

R^1が下式：

[化17]



（式中、各定義は項目６と同意義である）

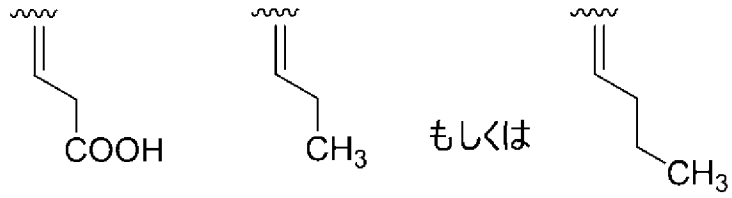
で示される基であり；

R^{2A}およびR^{2B}については、

ａ）R^{2A}が、水素原子、置換もしくは非置換のアミノ、スルホ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシであり、およびR^{2B}が水素原子であり、

ｂ－１）R^{2A}およびR^{2B}が一緒になって、以下に示す置換基を有するメチリデン：

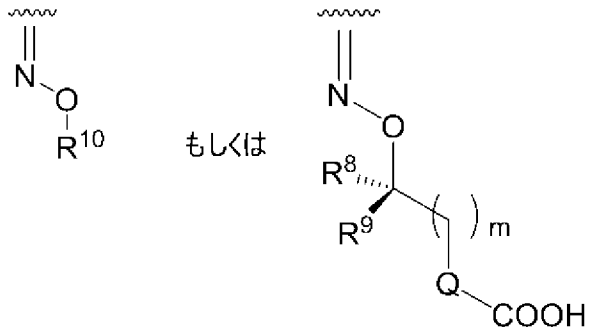
[化18]



または、

ｂ－２）下式：

[化19]



（式中、各定義は上記と同意義である）

であり；

R^3が水素原子またはOCH_3であり；R^{16}はカルボキシ、テトラゾリルまたはカルバモイルであり；かつ、R^{17}が水素原子またはアルキルである、項目１記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0022] （項目１６）化合物Ｉ－００２，　Ｉ－００３，　Ｉ－０１１，　Ｉ－０１７，　Ｉ－０１８，　Ｉ－０１９，　Ｉ－０２９，　Ｉ－０３１，　Ｉ－０３９，　Ｉ－０５３，　Ｉ－０５５，　Ｉ－０６３，　Ｉ－０７０，　Ｉ－０７２，　Ｉ－０７５，　Ｉ－０７６，　Ｉ－０７７，　およびＩ－０８６の項目１記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0023] （項目１７）項目１～１６のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

[0024] （項目１８）抗菌作用を有する、項目１７記載の医薬組成物。

[0025] （項目１９）項目１～１６のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を投与することを特徴とする、菌感染に関連する疾患の治療またはその予防法。

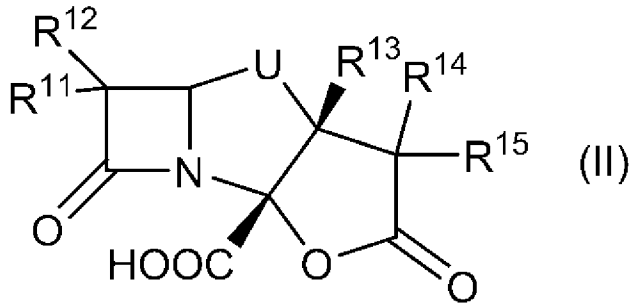
[0026] （項目２０）菌感染に関連する疾患を治療または予防するための、項目１～１６のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許

容される塩、またはそれらの水和物。

[0027] （項目２１）（Ａ－１）項目１～１６のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物と、（Ｂ－１）β－ラクタマーゼ阻害作用を有する化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を組み合わせることを特徴とする医薬。

[0028] （項目２２）式（ＩＩ）：

[化20]



(II)

（式中、

Ｒ^{11}はアミノ、またはアシルで置換されたアミノであり；

Ｒ^{12}は水素原子、－ＯＣＨ$_3$または－ＮＨ－ＣＨ（＝Ｏ）であり；

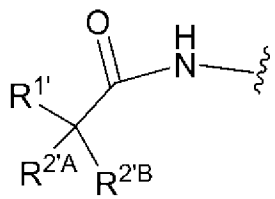
Ｒ^{13}、Ｒ^{14}およびＲ^{15}はそれぞれ独立して水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり；

Ｕは－Ｓ－、－Ｓ－ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$－Ｓ－である）

で示される化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有する、カルバペネム耐性菌に対して抗菌作用を有する医薬組成物。

[0029] （項目２３）Ｒ^{11}が下式：

[化21]



（式中、Ｒ$^{1'}$は置換もしくは非置換の複素環式基であり；

$R^{2'A}$および$R^{2'B}$については、

ａ）$R^{2'A}$および$R^{2'B}$がそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアミノ、SO_3H、置換もしくは非置換のアミノスルホニル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシであるか、または、

ｂ）$R^{2'A}$および$R^{2'B}$が一緒になって、置換もしくは非置換のヒドロキシイミノを形成してもよい）

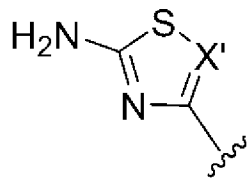
で示される基であり；

R^{13}は水素原子であり；

R^{14}およびR^{15}はそれぞれ独立して水素原子またはメチルである、項目２２記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有する、カルバペネム耐性菌に対して抗菌作用を有する医薬組成物。

[0030] （項目２４）$R^{1'}$が下式：

[化22]

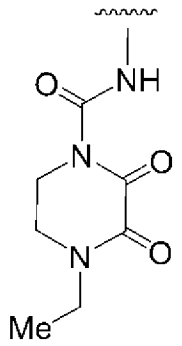


（式中、Ｘ’はＣＨまたはＮである）

で示される基であり、

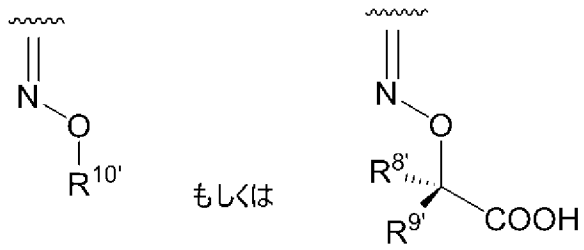
$R^{2'A}$および$R^{2'B}$がそれぞれ独立して水素原子、または下式：

[化23]



で示される基であるか、またはＲ$^{2'A}$およびＲ$^{2'B}$が一緒になって下式：

[化24]

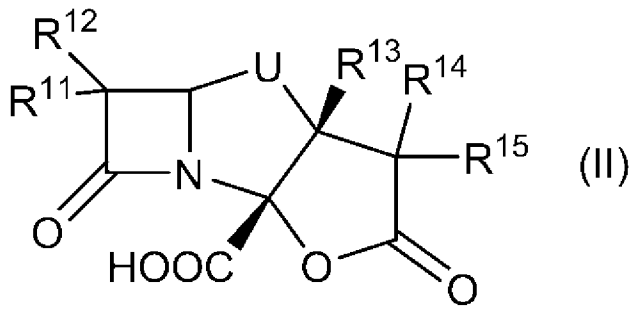


（式中、Ｒ$^{10'}$は水素原子またはアルキルであり、Ｒ$^{8'}$およびＲ$^{9'}$はそれぞれ独立して水素原子またはアルキルである）

で示される基であり、Ｒ^{12}が水素原子またはメトキシである、項目２２または２３記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有する、カルバペネム耐性菌に対して抗菌作用を有する医薬組成物。

[0031]（項目２５）（Ａ－２）式（ＩＩ）：

[化25]



(II)

（式中、

Ｒ^{11}はアミノ、またはアシルで置換されたアミノであり；

R^{12}は水素原子、－OCH_3または－NH－CH（＝O）であり；

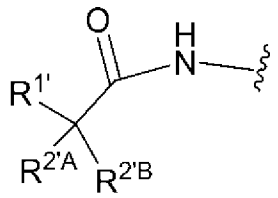
R^{13}、R^{14}およびR^{15}はそれぞれ独立して水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり；

Uは－S－、－S－CH_2－または－CH_2－S－である）

で示される化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物と（Ｂ－１）β－ラクタマーゼ阻害作用を有する化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を組み合わせることを特徴とする医薬。

[0032] （項目２６）（Ａ－２）のR^{11}が下式：

[化26]



（式中、$R^{1'}$は置換もしくは非置換の複素環式基であり；

$R^{2'A}$および$R^{2'B}$については、

ａ）$R^{2'A}$および$R^{2'B}$がそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアミノ、SO_3H、置換もしくは非置換のアミノスルホニル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシであるか、または、

ｂ）$R^{2'A}$および$R^{2'B}$が一緒になって、置換もしくは非置換のヒドロキシイミノを形成してもよい）

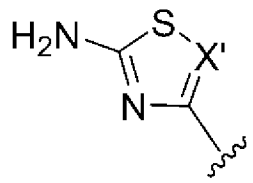
で示される基であり；

R^{13}は水素原子であり；

R^{14}およびR^{15}はそれぞれ独立して水素原子またはメチルである化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物である、項目２５記載の医薬。

[0033] （項目２７）（Ａ－２）のＲ$^{1'}$が下式：

[化27]

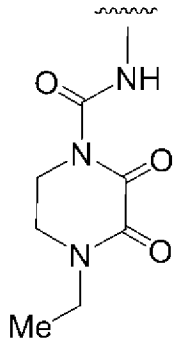


（式中、Ｘ’はＣＨまたはＮである）

で示される基であり、

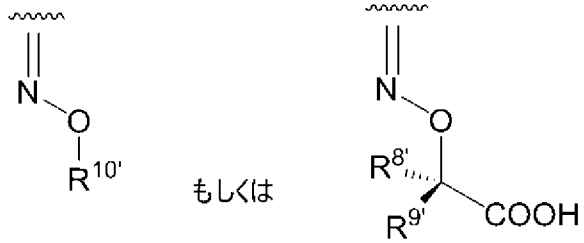
Ｒ$^{2'A}$およびＲ$^{2'B}$がそれぞれ独立して水素原子、または下式：

[化28]



で示される基であるか、またはＲ$^{2'A}$およびＲ$^{2'B}$が一緒になって下式：

[化29]



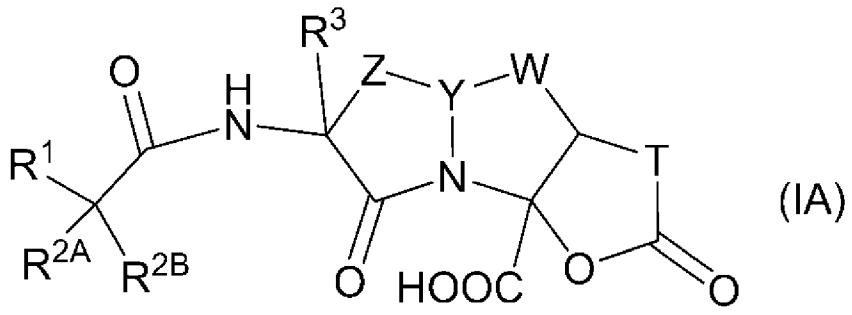
（式中、Ｒ$^{10'}$は水素原子またはアルキルであり、Ｒ$^{8'}$およびＲ$^{9'}$はそれぞれ独立して水素原子またはアルキルである）

で示される基であり、Ｒ^{12}が水素原子またはメトキシである化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物である、項目２６記載の医薬。

[0034] （項目１Ａ）

式（ＩＡ）：

[化30]



(IA)

（式中、

－Ｚ－は単結合または－ＣＲ^{7A}Ｒ^{7B}－であり；

Ｒ^{7A}およびＲ^{7B}はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、スルファニル、スルホ、シアノ、ニトロ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニ

ル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルフィニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルフィニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、または置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニルであり；

ＹはＮまたはＣＨであり；

－Ｗ－は－Ｓ－、－Ｓ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｓ－または－ＣＨ$_2$－であり；

－Ｔ－は－ＣＲ^{4A}Ｒ^{4B}－または－ＣＲ^{5A}Ｒ^{5B}－ＣＲ^{6A}Ｒ^{6B}－であり；

Ｒ^{4A}、Ｒ^{4B}、Ｒ^{5A}、Ｒ^{5B}、Ｒ^{6A}およびＲ^{6B}はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、スルファニル、スルホ、シアノ、ニトロ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニル

オキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルフィニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルフィニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、または置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニルであり；

R^1は置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基であり；

R^{2A}およびR^{2B}については、

ａ）R^{2A}およびR^{2B}がそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアミノ、スルホ、置換もしくは非置換のスルファモイル、カルボキシ、置換

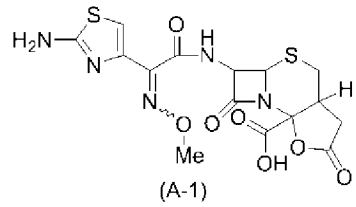
もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシであるか、または、

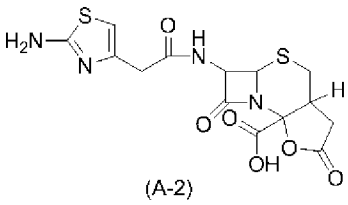
ｂ）R^{2A}およびR^{2B}が一緒になって、置換もしくは非置換のメチリデン、または置換もしくは非置換のヒドロキシイミノを形成し；

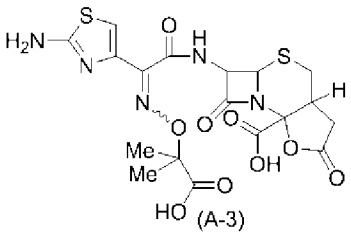
R^{3}は水素原子、－ＯＣＨ$_3$または－ＮＨ－ＣＨ（＝Ｏ）である。

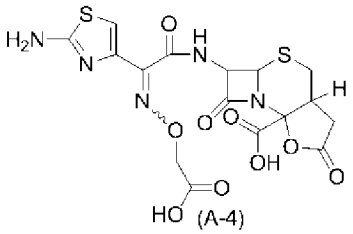
ただし、以下の化合物（Ａ－１）～（Ａ－２８）を除く。

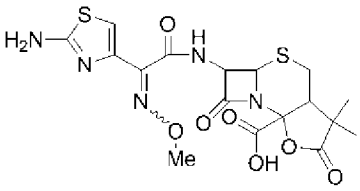
[化31]

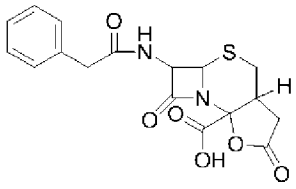

(A-1)

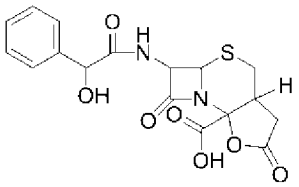

(A-2)

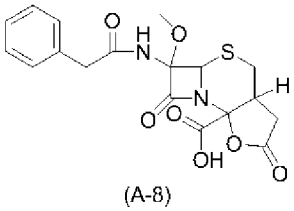

(A-3)

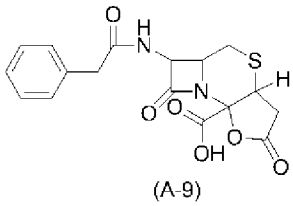

(A-4)

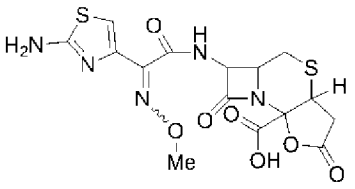

(A-5)

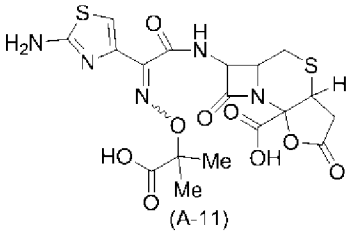

(A-6)

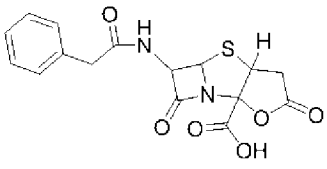

(A-7)

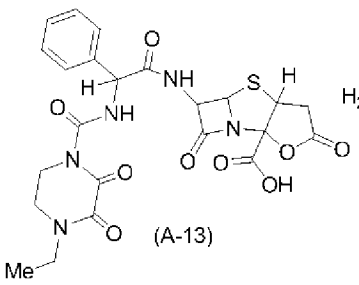

(A-8)

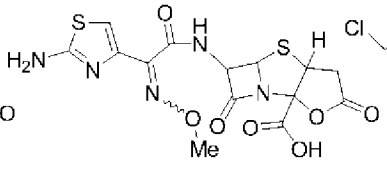

(A-9)

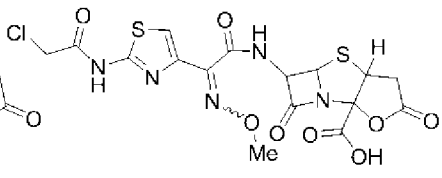

(A-10)


(A-11)

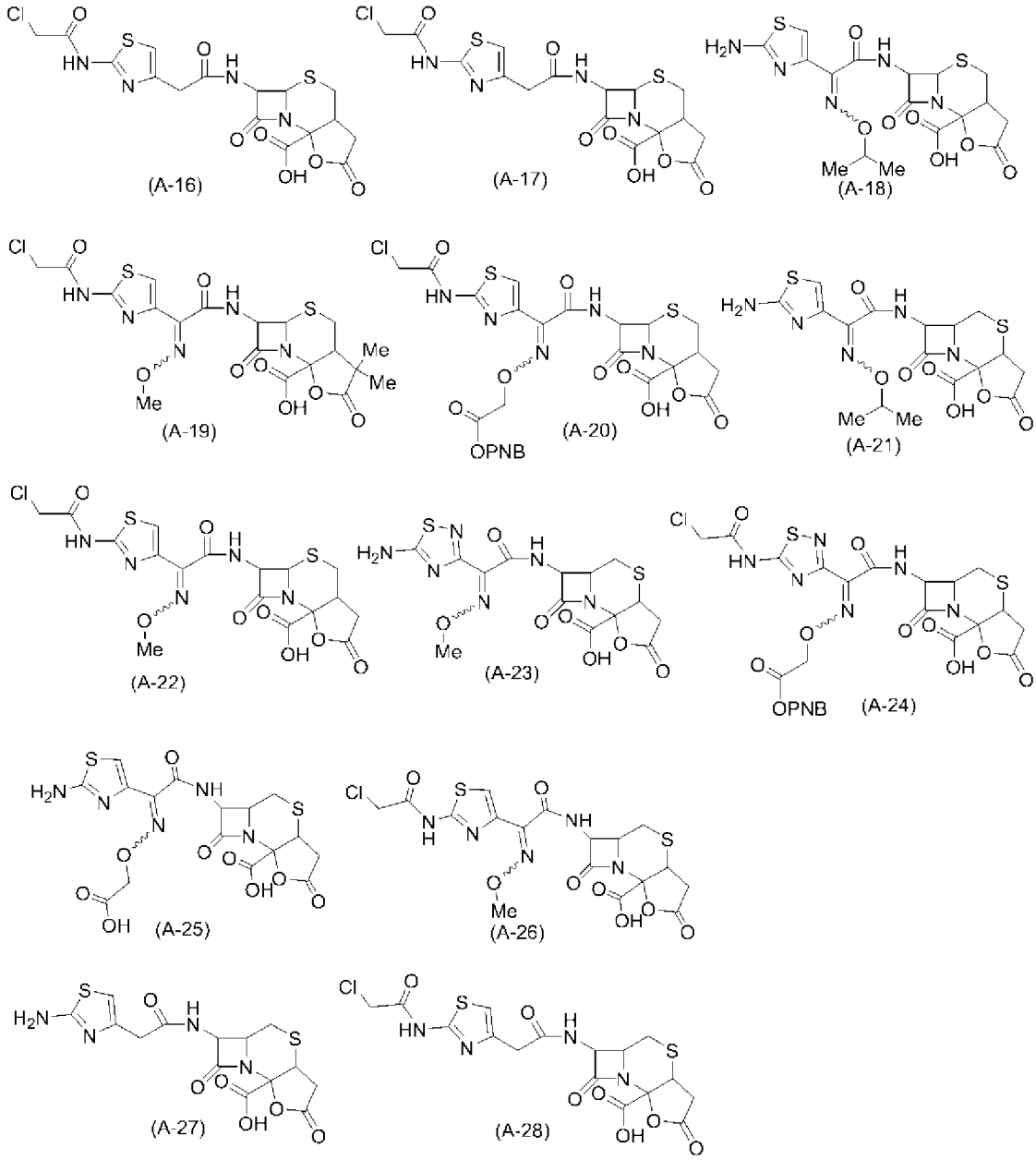

(A-12)


(A-13)


(A-14)


(A-15)

[化32]



)

で示される化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0035] （項目２Ａ）

ＹがＣＨであり、－Ｗ－が－Ｓ－ＣＨ$_2$－である、項目１Ａ記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0036] （項目３Ａ）

－Ｚ－は単結合であり、Ｒ^{4A}、Ｒ^{4B}、Ｒ^{5A}、Ｒ^{5B}、Ｒ^{6A}およびＲ^{6B}はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、またはヒドロキシである、項目２Ａ記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0037] （項目４Ａ）

－Ｚ－が－ＣＲ^{7A}Ｒ^{7B}－であり、ＹがＮであり、－Ｗ－が－ＣＨ$_2$－であり、－Ｔ－が－ＣＲ^{4A}Ｒ^{4B}－である、項目１Ａ記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

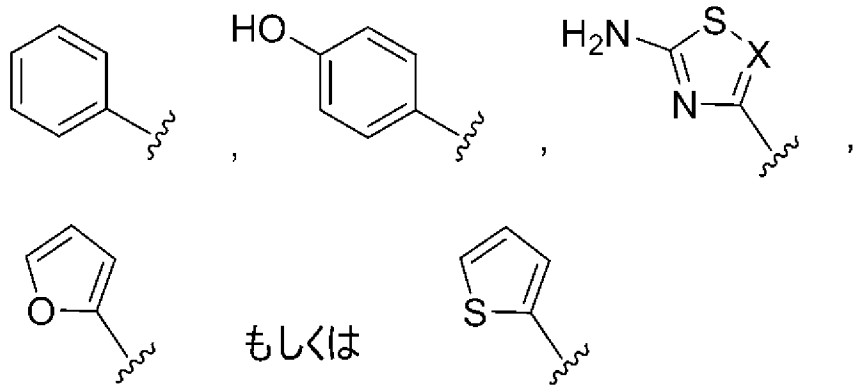
[0038] （項目５Ａ）

Ｒ^{1}が置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の芳香族複素環式基である、項目１Ａ～４Ａのいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0039] （項目６Ａ）

Ｒ^{1}が下式：

[化33]



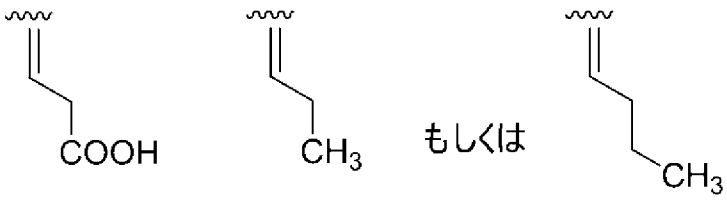
（式中、ＸはＣＨ、ＣＣｌ、ＣＦ、ＣＢｒまたはＮである）

で示される基である、項目１Ａ～５Ａのいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0040] （項目７Ａ）

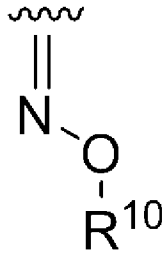
Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}が一緒になって、以下に示す置換基を有するメチリデン：

[化34]



または以下に示す置換もしくは非置換のヒドロキシイミノ：

[化35]



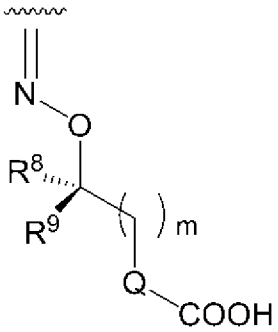
（式中、Ｒ^{10}は水素原子または置換もしくは非置換のアルキルである）

である、項目１Ａ～６Ａのいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0041] （項目８Ａ）

Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}が一緒になって下式：

[化36]



（式中、Ｒ^{8}およびＲ^{9}はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の炭素環式基、もしくは置換もしくは非置換の複素環式基であるか、Ｒ^{8}およびＲ^{9}が一緒になって置換もしくは非置換のメチリデンを形成するか、またはＲ^{8}およびＲ^{9}は隣接原子と一緒になって置換もしくは非置換の非芳香族炭素環ま

たは置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成していてもよく；Ｑは単結合、置換もしくは非置換の炭素環ジイルまたは置換もしくは非置換の複素環ジイルであり；ｍは０～３の整数である）

で示される基である、項目１Ａ～６Ａのいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0042]（項目９Ａ）

R^3が水素原子または－ＯＣＨ$_3$である、項目１Ａ～８Ａのいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0043]（項目１０Ａ）

－Ｚ－が単結合であり；

ＹがＣＨであり；

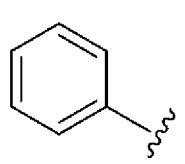
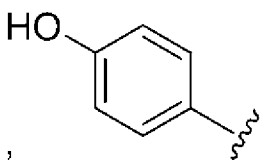
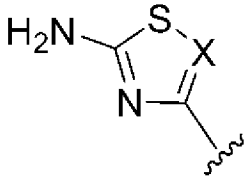
－Ｗ－が－Ｓ－ＣＨ$_2$－であり；

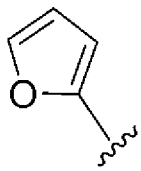
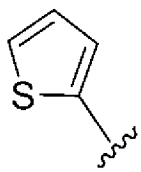
－Ｔ－が－ＣＲ^{4A}Ｒ^{4B}－または－ＣＲ^{5A}Ｒ^{5B}－ＣＲ^{6A}Ｒ^{6B}－であり；

R^{4A}およびR^{4B}がそれぞれ独立して水素原子またはヒドロキシであり；

R^{5A}、R^{5B}、CR^{6A}およびR^{6B}が水素原子であり；

R^1が下式：


，

，

，

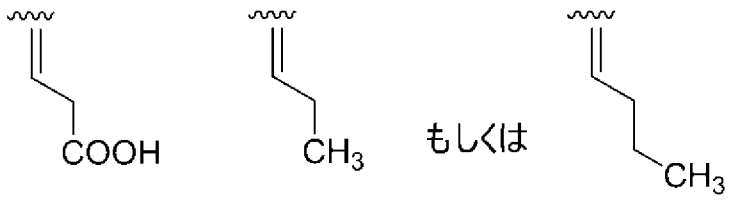

もしくは


（式中、各定義は項目６と同意義である）

であり；

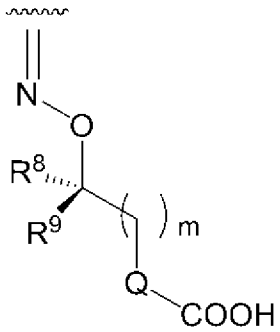
R^{2A}およびR^{2B}が一緒になって、以下に示す置換基を有するメチリデン：

[化37]



または下式：

[化38]



（式中、各定義は項目８と同意義である）

であり；

R^3が水素原子またはOCH_3である、項目１Ａ記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0044]（項目１１Ａ）

－Ｚ－が－$CR^{7A}R^{7B}$－であり；

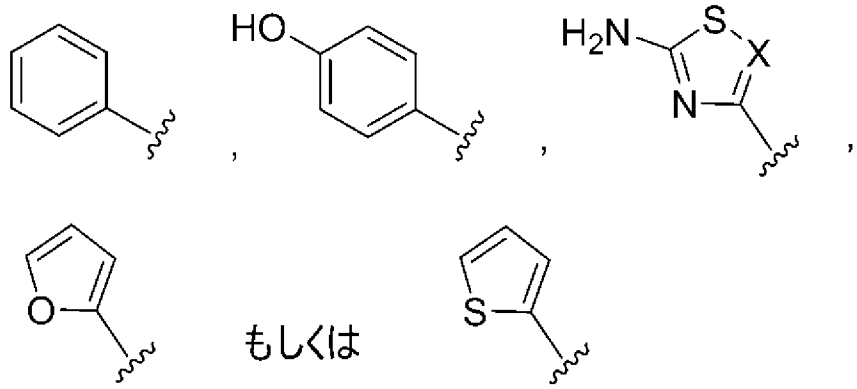
ＹがＮであり；

－Ｗ－が－CH_2－であり；

－Ｔ－が－$CR^{4A}R^{4B}$－であり；

R^{4A}およびR^{4B}がそれぞれ独立して水素原子またはヒドロキシであり；

R^1が下式：

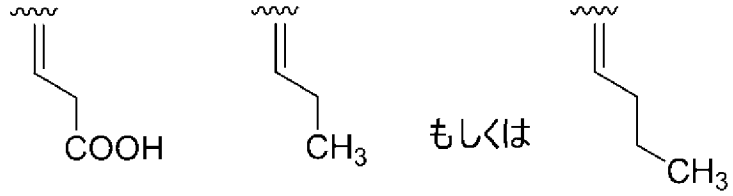


（式中、各定義は項目６と同意義である）

で示される基であり；

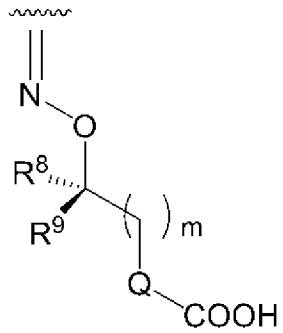
R^{2A}およびR^{2B}が一緒になって、以下に示す置換基を有するメチリデン：

[化39]



または下式：

[化40]



（式中、各定義は項目８と同意義である）

で示される基であり；

R^3が水素原子である、項目１Ａ記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[0045]（項目１２Ａ）

項目１Ａ～１１Ａのいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれ

らの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

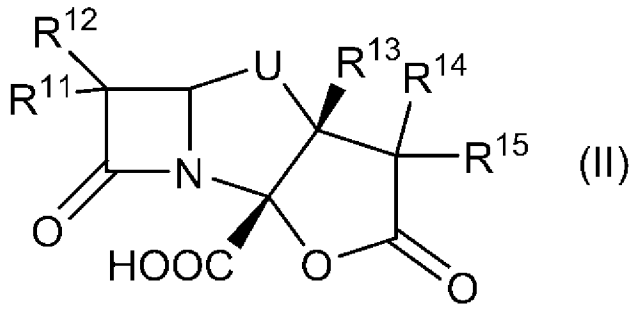
[0046] （項目１３Ａ）

抗菌作用を有する、項目１２Ａ記載の医薬組成物。

[0047] （項目１４Ａ）

式（ＩＩ）：

[化41]



(II)

（式中、

R^{11}はアミノ、またはアシルで置換されたアミノであり；

R^{12}は水素原子、－ＯＣＨ$_3$または－ＮＨ－ＣＨ（＝Ｏ）であり；

R^{13}、R^{14}およびR^{15}はそれぞれ独立して水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり；

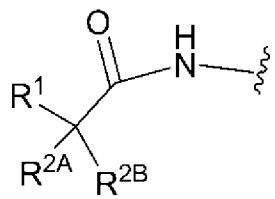
Ｕは－Ｓ－、－Ｓ－ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$－Ｓ－である）

で示される化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を包含する、カルバペネム耐性菌に対して抗菌作用を有する医薬組成物。

[0048] （項目１５Ａ）

R^{11}が下式：

[化42]



（式中、R^1は置換もしくは非置換の複素環式基であり；

R^{2A}およびR^{2B}については、

ａ）R^{2A}およびR^{2B}がそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアミノ、SO_3H、置換もしくは非置換のスルファモイル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシであるか、または、

ｂ）R^{2A}およびR^{2B}が一緒になって、置換もしくは非置換のヒドロキシイミノを形成してもよい）

で示される基であり；

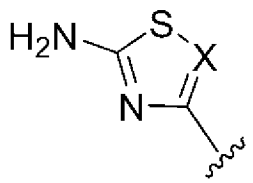
R^{13}は水素原子であり；

R^{14}およびR^{15}はそれぞれ独立して水素原子またはメチルである、項目１４Ａ記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を包含する、カルバペネム耐性菌に対して抗菌作用を有する医薬組成物。

[0049] （項目１６Ａ）

R^1が下式：

[化43]

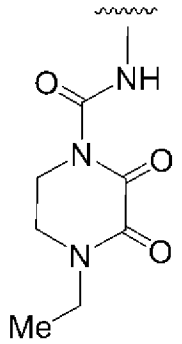


（式中、ＸはＣＨ、ＣＣｌまたはＮである）

で示される基であり、

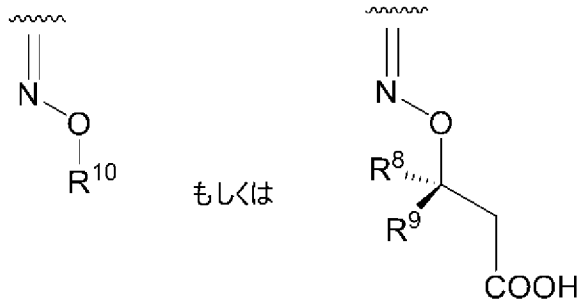
R^{2A}およびR^{2B}がそれぞれ独立して水素原子、または下式：

[化44]



で示される基であるか、またはＲ^{2A}およびＲ^{2B}が一緒になって下式：

[化45]



（式中、Ｒ^{10}は水素原子またはアルキルであり、Ｒ^{8}およびＲ^{9}はそれぞれ独立して水素原子またはアルキルである）

で示される基であり、Ｒ^{12}が水素原子またはメトキシである、項目１４Ａまたは１５Ａ記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を包含する、カルバペネム耐性菌に対して抗菌作用を有する医薬組成物。

発明の効果

[0050] 本発明に係る化合物は、少なくとも以下のいずれかの特徴を有する点で医薬品として有用である。

Ａ）グラム陰性菌および／またはグラム陽性菌を含む種々の細菌に対して、強力な抗菌スペクトルを示す。

Ｂ）β－ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示す。

Ｃ）多剤耐性菌、特にクラムＢ型のメタロ－β－ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示す。

Ｄ）基質特異性拡張型β－ラクタマーゼ（ＥＳＢＬ）産生菌に対し強い抗菌活性を示す。

Ｅ）カルバペネム耐性菌に対し強い抗菌活性を示す。

Ｆ）市販薬に耐性のある腸内細菌科細菌に対し強い抗菌活性を示す。

Ｇ）Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ Ｃａｒｂａｐｅｎｅｍａｓｅ（ＫＰＣ）やＮｅｗ Ｄｅｌｈｉ ｍｅｔａｌｌｏ－ｂｅｔａ－ｌａｃｔａｍａｓｅ（ＮＤＭ）などのカルバペネマーゼを産生するカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（ＣＲＥ）に対し強い抗菌活性を示す。

Ｈ）既存のセフェム薬および／またはカルバペネム薬と交叉耐性を示さない。

Ｉ）生体内への投与後に、発熱などの副作用を示さない。

Ｊ）化合物の安定性（例えば、各種液性における溶液安定性、光安定性等）および／または水に対する溶解性が高い。

Ｋ）血中濃度が高い、経口吸収性が高い、膜透過性が高い、効果持続時間が長い、または組織移行性が高い等の薬物動態面での優れた特徴を有する。

Ｌ）ＣＹＰ酵素（例えば、ＣＹＰ１Ａ２、ＣＹＰ２Ｃ９、ＣＹＰ２Ｃ１９、ＣＹＰ２Ｄ６、ＣＹＰ３Ａ４等）に対する阻害作用が弱い。

Ｍ）代謝安定性が高い。

Ｎ）消化管障害（例えば、下痢、出血性腸炎、消化管潰瘍、消化管出血等）を起こさない。

Ｏ）腎毒性、肝毒性、心毒性（例えば、ＱＴｃ延長等）、痙攣等を起こさない。

発明を実施するための形態

[0051] 以下、本発明に関して、発明の実施の形態を説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現（例えば、英語の場合は「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」など、他の言語における対応する冠詞、形容詞など）は特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられ

る意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限りは、本明細書中で使用されるすべての専門用語および化学技術用語は、本発明の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。以下に、本明細書において具体的に使用される用語について具体的な定義を記載する。

「からなる」という用語は、構成要件のみを有することを意味する。

「含む」という用語は、構成要件に限定されず、記載されていない要素を排除しないことを意味する。

[0052] 本明細書における各用語は、特に断りのない限り、単独または他の用語と組み合わされて以下の通り定義される。

[0053] 「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。好ましくは、フッ素原子または塩素原子である。

[0054] 「アルキル」とは、炭素数１～１５、好ましくは炭素数１～１０、より好ましくは炭素数１～６、さらに好ましくは炭素数１～４の直鎖又は分枝状の炭素水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｎ－ヘキシル、イソヘキシル、ｎ－ヘプチル、イソヘプチル、ｎ－オクチル、イソオクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デニル等が挙げられる。

「アルキル」の好ましい態様として、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチルが挙げられる。さらに好ましい態様として、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチルが挙げられる。

[0055] 「アルケニル」とは、任意の位置に１以上の二重結合を有する、炭素数２～１５、好ましくは炭素数２～１０、より好ましくは炭素数２～６、さらに好ましくは炭素数２～４の直鎖または分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル

、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル等が挙げられる。

「アルケニル」の好ましい態様として、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニルが挙げられる。

[0056] 「アルキニル」とは、任意の位置に１以上の三重結合を有する、炭素数２～１０、好ましくは炭素数２～８、さらに好ましくは炭素数２～６、さらに好ましくは炭素数２～４の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。さらに任意の位置に二重結合を有していてもよい。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等を包含する。

「アルキニル」の好ましい態様として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルが挙げられる。

[0057] 「アルキレン」とは、炭素数１～１５、好ましくは炭素数１～１０、より好ましくは炭素数１～６、さらに好ましくは炭素数１～４の直鎖又は分枝状の２価の炭化水素基を包含する。例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等が挙げられる。

[0058] 「アルケニレン」とは、任意の位置に１以上の二重結合を有する、炭素数２～１５、好ましくは炭素数２～１０、より好ましくは炭素数２～６、さらに好ましくは炭素数２～４の直鎖又は分枝状の２価の炭化水素基を包含する。例えば、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン等が挙げられる。

[0059] 「アルキニレン」とは、任意の位置に１以上の三重結合を有する、炭素数２～１５、好ましくは炭素数２～１０、より好ましくは炭素数２～６、さらに好ましくは炭素数２～４の直鎖又は分枝状の２価の炭化水素基を包含する。さらに任意の位置に二重結合を有していてもよい。例えば、エチニレン、

プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン等が挙げられる。

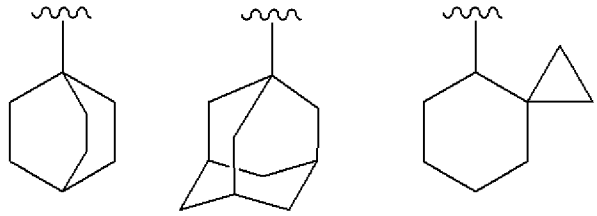
[0060] 「芳香族炭素環式基」とは、単環または２環以上の環状芳香族炭化水素基を意味する。例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。

「芳香族炭素環式基」の好ましい態様として、フェニルが挙げられる。

[0061] 「非芳香族炭素環式基」とは、単環または２環以上の、環状飽和炭化水素基または環状非芳香族不飽和炭化水素基を意味する。２環以上の「非芳香族炭素環式基」は、単環または２環以上の非芳香族炭素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含する。

さらに、「非芳香族炭素環式基」は、以下のように架橋している基、またはスピロ環を形成する基も包含する。

[化46]



単環の非芳香族炭素環式基としては、炭素数３～１６が好ましく、より好ましくは、炭素数３～１２、さらに好ましくは炭素数３～８である。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロヘキサジエニル等が挙げられる。

２環以上の非芳香族炭素環式基としては、例えば、インダニル、インデニル、アセナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。

[0062] 「芳香族炭素環」とは、上記「芳香族炭素環式基」から導かれる環を意味する。「非芳香族炭素環」とは、上記「非芳香族炭素環式基」から導かれる環を意味する。

[0063] 「シクロアルキル」とは、環状飽和炭化水素基を意味し、炭素数３～１６が

好ましく、より好ましくは、炭素数３～１２、さらにこの好ましくは炭素数３～８である。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル等が挙げられる。

「シクロアルキル」の好ましい態様としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

[0064] 「シクロアルカン」とは、上記「シクロアルキル」から導かれる環を意味する。

[0065] 「炭素環式基」とは、上記「芳香族炭素環式基」および「非芳香族炭素環式基」を包含する。「炭素環」とは、上記「炭素環式基」から導かれる環を意味する。「炭素環ジイル」とは、上記「炭素環式基」から導かれる二価の基を意味する。

[0066] 「芳香族複素環式基」とは、Ｏ、ＳおよびＮから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に１以上有する、単環または２環以上の、芳香族環式基を意味する。２環以上の芳香族複素環式基は、単環または２環以上の芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含する。

単環の芳香族複素環式基としては、５～８員が好ましく、より好ましくは５員または６員である。例えば、５員の単環の芳香族複素環式基としては、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル等が挙げられ、６員の単環の芳香族複素環式基としては、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル等が挙げられる。

２環の芳香族複素環式基としては、例えば、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリ

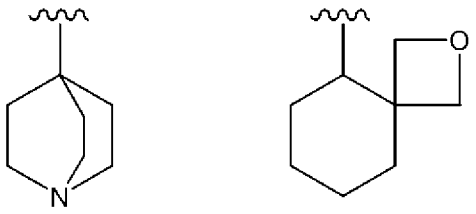
ニル、プテリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル等が挙げられる。

３環以上の芳香族複素環式基としては、例えば、カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル等が挙げられる。

[0067] 「非芳香族複素環式基」とは、Ｏ、ＳおよびＮから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に１以上有する、単環または２環以上の、環状非芳香族環式基を意味する。２環以上の非芳香族複素環式基は、単環または２環以上の非芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」、および／または「芳香族複素環式基」におけるそれぞれの環が縮合したものも包含する。

さらに、「非芳香族複素環式基」は、以下のように架橋している基、またはスピロ環を形成する基も包含する。

[化47]



単環の非芳香族複素環式基としては、３～８員が好ましく、より好ましくは５員または６員である。例えば、ジオキサニル、チイラニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチアゾリ

ル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ジオキソラニル、ジオキサジニル、アジリジニル、ジオキソリニル、オキセパニル、チオラニル、チイニル、チアジニル、アゼパン－１－イル等が挙げられる。

２環以上の非芳香族複素環式基としては、例えば、インドリニル、イソインドリニル、クロマニル、イソクロマニル、オクタヒドロ－７Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－７－イル、ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｃ］ピリジン－６（５Ｈ）－イル、７，８－ジヒドロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－６（５Ｈ）－イル等が挙げられる。

[0068] 「芳香族複素環」とは、上記「芳香族複素環式基」から導かれる環を意味する。「非芳香族複素環」とは、上記「非芳香族複素環式基」から導かれる環を意味する。

[0069] 「複素環式基」とは、上記「芳香族複素環式基」および「非芳香族複素環式基」を包含する。「複素環」とは、上記「複素環式基」から導かれる環を意味する。「複素環ジイル」とは、上記「複素環式基」から導かれる二価の基を意味する。

[0070] 「アシル」とは、ホルミルおよび置換基を有するカルボニルを意味する。

「置換基を有するカルボニル」とは、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル等が挙げられる。

[0071] 「アシルで置換されたアミノ」とは、「アミノ」の窒素原子に結合している

１または２つの水素原子が、上記「アシル」に置き換わった基、すなわち、モノアシルアミノまたはジアシルアミノを意味する。好ましくは、モノアシルアミノである。「ジアシルアミノ」の２つの「アシル」は、同一でも異なっていても良い。該「アシル」の好ましい態様としては、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル等であり、より好ましくは置換もしくは非置換のアルキルカルボニルである。

[0072] 「アルキルカルボニル」とは、上記「アルキル」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、ｓｅｃ－ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル等が挙げられる。

「アルキルカルボニル」の好ましい態様として、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ｎ－プロピルカルボニルが挙げられる。

[0073] 「アルケニルカルボニル」とは、上記「アルケニル」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、エチレニルカルボニル、プロペニルカルボニル等が挙げられる。

[0074] 「アルキニルカルボニル」とは、上記「アルキニル」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、エチニルカルボニル、プロピニルカルボニル等が挙げられる。

[0075] 「ヒドロキシアルキル」とは、１以上のヒドロキシ基が、上記「アルキル」の炭素原子に結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、ヒドロキシメチル、１－ヒドロキシエチル、２－ヒドロキシエチル、１－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシプロピル、１，２－ヒドロキシエチル等が挙げられる。

「ヒドロキシアルキル」の好ましい態様として、ヒドロキシメチルが挙げられる。

[0076] 「アルキルオキシ」とは、上記「アルキル」が酸素原子に結合した基を意味

する。例えば、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ｎ－ブチルオキシ、ｔｅｒｔ－ブチルオキシ、イソブチルオキシ、ｓｅｃ－ブチルオキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

「アルキルオキシ」の好ましい態様として、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

[0077] 「アルケニルオキシ」とは、上記「アルケニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ、１－プロペニルオキシ、２－ブテニルオキシ、２－ペンテニルオキシ、２－ヘキセニルオキシ、２－ヘプテニルオキシ、２－オクテニルオキシ等が挙げられる。

[0078] 「アルキニルオキシ」とは、上記「アルキニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、エチニルオキシ、１－プロピニルオキシ、２－プロピニルオキシ、２－ブチニルオキシ、２－ペンチニルオキシ、２－ヘキシニルオキシ、２－ヘプチニルオキシ、２－オクチニルオキシ等が挙げられる。

[0079] 「ハロアルキル」とは、１以上の上記「ハロゲン」が上記「アルキル」に結合した基を意味する。例えば、モノフルオロメチル、モノフルオロエチル、モノフルオロプロピル、２，２，３，３，３－ペンタフルオロプロピル、モノクロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、２，２，２－トリクロロエチル、１，２－ジブロモエチル、１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル等が挙げられる。

「ハロアルキル」の好ましい態様として、トリフルオロメチル、トリクロロメチルが挙げられる。

[0080] 「ハロアルキルオキシ」とは、上記「ハロアルキル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、モノフルオロメトキシ、モノフルオロエトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリクロロエトキシ等が挙げられる。

「ハロアルキルオキシ」の好ましい態様として、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ等が挙げられる。

[0081] 「アシルオキシ」とは、ホルミルオキシおよび置換基を有するカルボニルオキシを意味する。「置換基を有するカルボニルオキシ」とは、上記「置換基を有するカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、置換もしくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ等が挙げられる。

[0082] 「アルキルカルボニルオキシ」とは、上記「アルキルカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、ｓｅｃ－ブチルカルボニルオキシ等が挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ」の好ましい態様としては、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシが挙げられる。

[0083] 「アルケニルカルボニルオキシ」とは、上記「アルケニルカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、エチレニルカルボニルオキシ、プロペニルカルボニルオキシ等が挙げられる。

[0084] 「アルキニルカルボニルオキシ」とは、上記「アルキニルカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、エチニルカルボニルオキシ、プロピニルカルボニルオキシ等が挙げられる。

[0085] 「アルキルオキシアルキル」とは、上記「アルキルオキシ」が上記「アルキル」に結合した基を意味する。例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル等が挙げられる。

[0086] 「アルキルオキシアルキルオキシ」とは、上記「アルキルオキシ」が上記「アルキルオキシ」に結合した基を意味する。例えば、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシ等が挙げられる。

[0087] 「アルキルスルホニル」とは、上記「アルキル」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、ｓｅｃ－ブチルスルホニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル」の好ましい態様として、メチルスルホニル、エチルスルホニル等が挙げられる。

[0088] 「アルケニルスルホニル」とは、上記「アルケニル」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、エチレニルスルホニル、プロペニルスルホニル等が挙げられる。

[0089] 「アルキニルスルホニル」とは、上記「アルキニル」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、エチニルスルホニル、プロピニルスルホニル等が挙げられる。

[0090] 「アルキルイミノ」とは、上記「アルキル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルイミノ、エチルイミノ、ｎ－プロピルイミノ、イソプロピルイミノ等が挙げられる。

[0091] 「アルケニルイミノ」とは、上記「アルケニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチレニルイミノ、プロペニルイミノ等が挙げられる。

[0092] 「アルキニルイミノ」とは、上記「アルキニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチニルイミノ、プロピニルイミノ等が挙げられる。

[0093] 「アルキルカルボニルイミノ」とは、上記「アルキルカルボニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えばメチルカルボニルイミノ、エチルカルボニルイミノ、ｎ－プロピルカルボニルイミノ、イソプロピルカルボニルイミノ等が挙げられる。

[0094] 「アルケニルカルボニルイミノ」とは、上記「アルケニルカルボニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子を置き換わった基を意味する。例えば、エチレニルカルボニルイミノ、プロペニルカルボニルイミノ等が挙

げられる。

[0095] 「アルキニルカルボニルイミノ」とは、上記「アルキニルカルボニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチニルカルボニルイミノ、プロピニルカルボニルイミノ等が挙げられる。

[0096] 「アルキルオキシイミノ」とは、上記「アルキルオキシ」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルオキシイミノ、エチルオキシイミノ、ｎ－プロピルオキシイミノ、イソプロピルオキシイミノ等が挙げられる。

[0097] 「アルケニルオキシイミノ」とは、上記「アルケニルオキシ」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチレニルオキシイミノ、プロペニルオキシイミノ等が挙げられる。

[0098] 「アルキニルオキシイミノ」とは、上記「アルキニルオキシ」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチニルオキシイミノ、プロピニルオキシイミノ等が挙げられる。

[0099] 「アルキルオキシカルボニル」とは、上記「アルキルオキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、ｓｅｃ－ブチルオキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

「アルキルオキシカルボニル」の好ましい態様としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニルが挙げられる。

[0100] 「アルケニルオキシカルボニル」とは、上記「アルケニルオキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、エチレニルオキシカルボニル、プロペニルオキシカルボニル等が挙げられる。

[0101] 「アルキニルオキシカルボニル」とは、上記「アルキニルオキシ」がカルボ

ニル基に結合した基を意味する。例えば、エチニルオキシカルボニル、プロピニルオキシカルボニル等が挙げられる。

[0102] 「アルキルスルファニル」とは、上記「アルキル」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、ｎ－プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル等が挙げられる。「アルキルスルファニル」の好ましい態様として、メチルスルファニル、エチルスルファニル、ｎ－プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、ヘキシルスルファニル等が挙げられる。

[0103] 「アルケニルスルファニル」とは、上記「アルケニル」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチレニルスルファニル、プロペニルスルファニル等が挙げられる。

[0104] 「アルキニルスルファニル」とは、上記「アルキニル」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチニルスルファニル、プロピニルスルファニル等が挙げられる。

[0105] 「ハロアルキルスルファニル」とは、上記「ハロアルキル」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、モノフルオロメチルスルファニル、モノフルオロエチルスルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、トリクロロメチルスルファニル、トリフルオロエチルスルファニル、トリクロロエチルスルファニル等が挙げられる。「ハロアルキルスルファニル」の好ましい態様として、トリフルオロメチルスルファニル、トリクロロメチルスルファニル等が挙げられる。

[0106] 「アルキルスルフィニル」とは、上記「アルキル」がスルフィニル気に結合した基を意味する。例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、ｎ－プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル等が挙げられる。

[0107] 「アルケニルスルフィニル」とは、上記「アルケニル」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、エチレニルスルフィニル、プロペニルスルフィニル等が挙げられる。

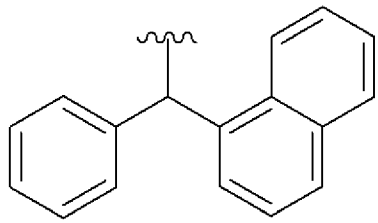
[0108] 「アルキニルスルフィニル」とは、上記「アルキニル」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、エチニルスルフィニル、プロピニルスルフィニル等が挙げられる。

[0109] 「トリアルキルシリル」とは、上記「アルキル」3個がケイ素原子に結合している基を意味する。3個のアルキル基は同一でも異なっていてもよい。例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル等が挙げられる。

[0110] 「炭素環アルキル」、「芳香族炭素環アルキル」、「非芳香族炭素環アルキル」、「複素環アルキル」、「芳香族複素環アルキル」、「非芳香族複素環アルキル」、「炭素環アルキルオキシ」、「芳香族炭素環アルキルオキシ」、「非芳香族炭素環アルキルオキシ」、「複素環アルキルオキシ」、「芳香族複素環アルキルオキシ」、「非芳香族複素環アルキルオキシ」、「炭素環アルキルオキシカルボニル」、「芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」、「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」、「複素環アルキルオキシカルボニル」、「芳香族複素環オキシカルボニル」、「非芳香族複素環オキシカルボニル」、「炭素環アルキルオキシアルキル」、「芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」、「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」、「複素環アルキルオキシアルキル」、「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」、「非芳香族複素環アルキルオキシアルキル」、「炭素環アルキルアミノ」、「芳香族炭素環アルキルアミノ」、「非芳香族炭素環アルキルアミノ」、「複素環アルキルアミノ」、「芳香族複素環アルキルアミノ」、および「非芳香族複素環アルキルアミノ」のアルキル部分も、上記「アルキル」と同様である。

[0111] 「芳香族炭素環アルキル」とは、１以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルを意味する。例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ベンズヒドリル、トリチル、ナフチルメチル、以下に示される基：

[化48]

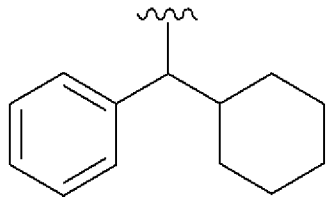


等が挙げられる。

「芳香族炭素環アルキル」の好ましい態様としては、ベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル等が挙げられる。

[0112] 「非芳香族炭素環アルキル」とは、1以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルを意味する。また、「非芳香族炭素環アルキル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキル」も包含する。例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、以下に示される基：

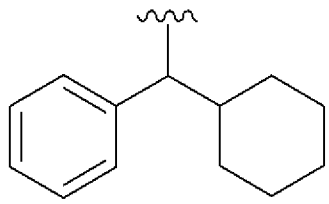
[化49]



等が挙げられる。

[0113] 「炭素環アルキル」とは、「芳香族炭素環アルキル」および「非芳香族炭素環アルキル」を包含する。「炭素環アルキル」の好ましい態様としては、ベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、以下に示される基：

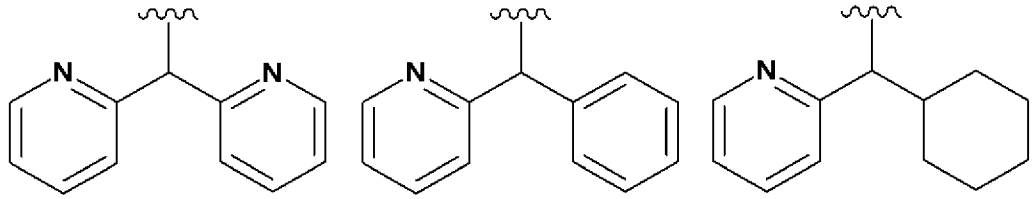
[化50]



等が挙げられる。

[0114] 「芳香族複素環アルキル」とは、１以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されているアルキルを意味する。また、「芳香族複素環アルキル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」および／または「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキル」も包含する。例えば、ピリジルメチル、フラニルメチル、イミダゾリルメチル、インドリルメチル、ベンゾチオフェニルメチル、オキサゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、ピラゾリルメチル、イソピラゾリルメチル、ピロリジニルメチル、ベンズオキサゾリルメチル、以下に示される基

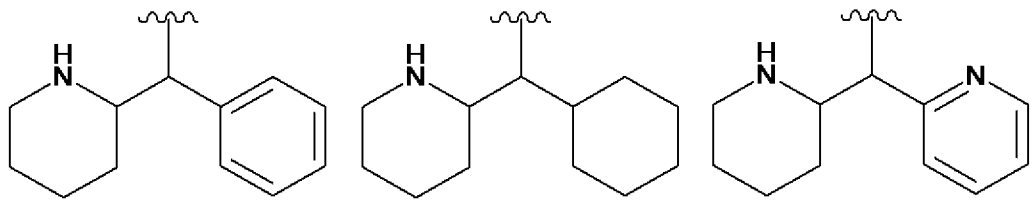
[化51]



等が挙げられる。

[0115] 「非芳香族複素環アルキル」とは、１以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されているアルキルを意味する。また、「非芳香族複素環アルキル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」および／または「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキル」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチル、モルホリニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、以下に示される基

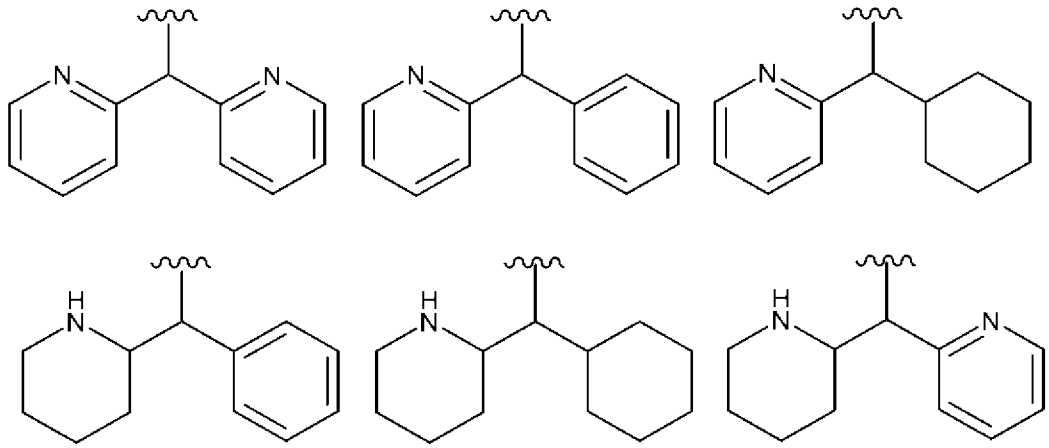
[化52]



等が挙げられる。

[0116] 「複素環アルキル」とは、「芳香族複素環アルキル」および「非芳香族複素環アルキル」を包含する。「複素環アルキル」の好ましい態様としては、ピリジルメチル、フラニルメチル、イミダゾリルメチル、インドリルメチル、ベンゾチオフェニルメチル、オキサゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、ピラゾリルメチル、イソピラゾリルメチル、ピロリジニルメチル、ベンズオキサゾリルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、モルホリニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、以下に示される基：

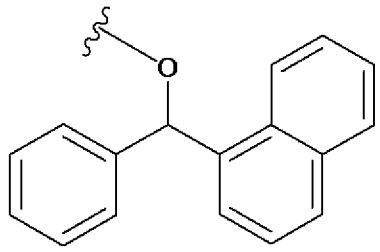
[化53]



等が挙げられる。

[0117] 「芳香族炭素環アルキルオキシ」とは、１以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシを意味する。例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ベンズヒドリルオキシ、トリチルオキシ、ナフチルメチルオキシ、以下に示される基：

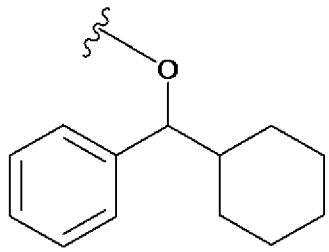
[化54]



等が挙げられる。

[0118] 「非芳香族炭素環アルキルオキシ」とは、１以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシを意味する。また、「非芳香族炭素環アルキルオキシ」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキルオキシ」も包含する。例えば、シクロプロピルメチルオキシ、シクロブチルメチルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、以下に示される基：

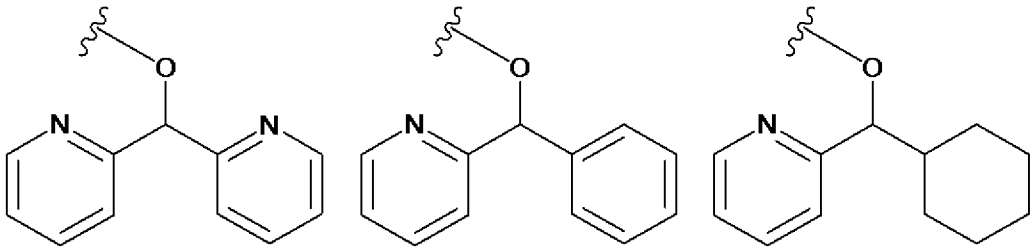
[化55]



等が挙げられる。

[0119] 「芳香族複素環アルキルオキシ」とは、１以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシを意味する。また、「芳香族複素環アルキルオキシ」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」および／または「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキルオキシ」も包含する。例えば、ピリジルメチルオキシ、不らニルメチルオキシ、イミダゾリルメチルオキシ、インドリルメチルオキシ、ベンゾチオフェニルメチルオキシ、イソチアゾリルメチルオキシ、ピラゾリルメチルオキシ、イソピラゾリルメチルオキシ、ピロリジニルメチルオキシ、ベンズオキサゾリルメチルオキシ、以下に示される基：

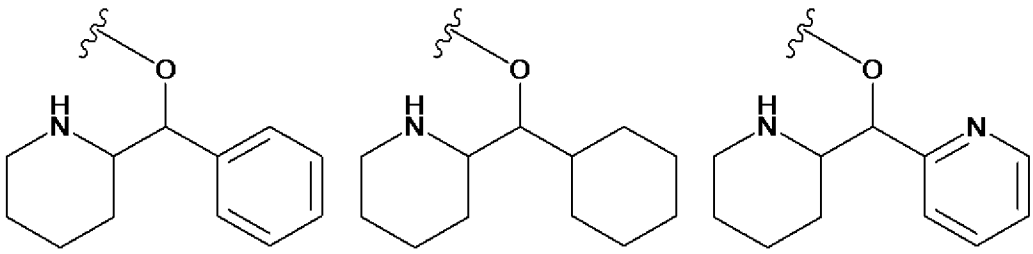
[化56]



等が挙げられる。

[0120] 「非芳香族複素環アルキルオキシ」とは、１以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシを意味する。また、「非芳香族複素環アルキルオキシ」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」および／または「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキルオキシ」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルオキシ、モルホリニルエチルオキシ、ピペリジニルメチルオキシ、ピペラジニルメチルオキシ、以下に示される基：

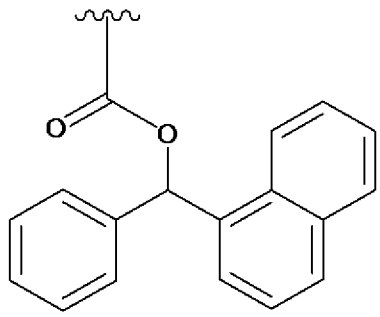
[化57]



等が挙げられる。

[0121] 「芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」とは、１以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシカルボニルを意味する。例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、フェニルプロピルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、トリチルオキシカルボニル、ナフチルメチルオキシカルボニル、以下に示される基：

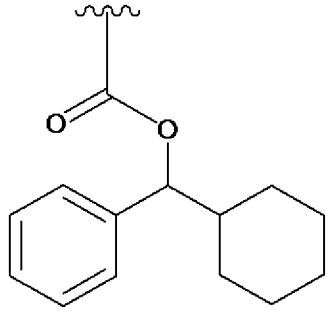
[化58]



等が挙げられる。

[0122] 「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」とは、1以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシカルボニルを意味する。また、「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」も包含する。例えば、シクロプロピルメチルオキシカルボニル、シクロブチルメチルオキシカルボニル、シクロペンチルメチルオキシカルボニル、シクロヘキシルメチルオキシカルボニル、以下に示される基：

[化59]

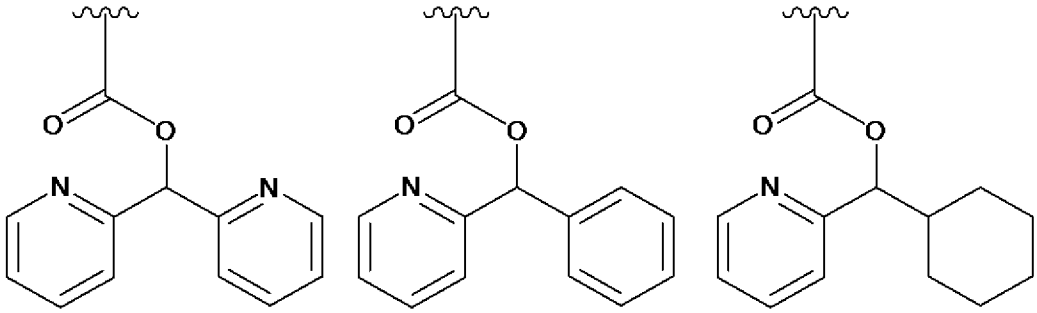


等が挙げられる。

[0123] 「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」とは、1以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシカルボニルを意味する。また、「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」および／または「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」も包含する。例えば、ピリジルメチルオキシカルボニル、フラニルメチルオキシカルボニル、イミダゾリル

メチルオキシカルボニル、インドリルメチルオキシカルボニル、ベンゾチオフェニルメチルオキシカルボニル、オキサゾリルメチルオキシカルボニル、イソキサゾリルメチルオキシカルボニル、チアゾリルメチルオキシカルボニル、イソチアゾリルメチルオキシカルボニル、ピラゾリルメチルオキシカルボニル、イソピラゾリルメチルオキシカルボニル、ピロリジニルメチルオキシカルボニル、ベンズオキサゾリルメチルオキシカルボニル、以下に示される基

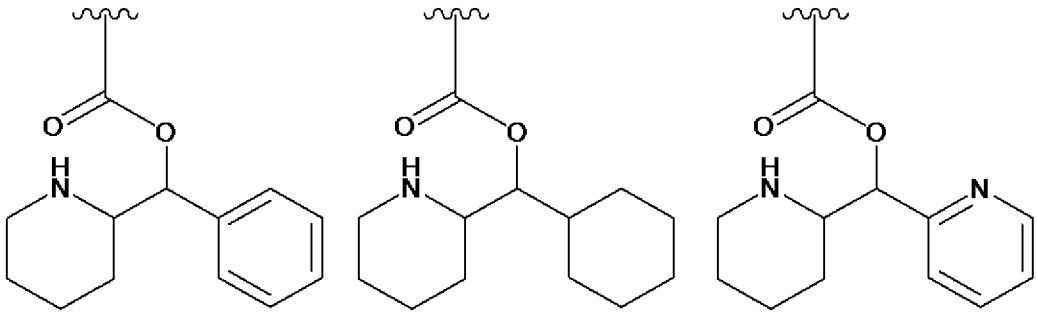
[化60]



等が挙げられる。

[0124] 「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」とは、1以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシカルボニルを意味する。また、「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」および／または「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルオキシ、モルホリニルエチルオキシ、ピペリジニルメチルオキシ、ピペラジニルメチルオキシ、以下に示される基

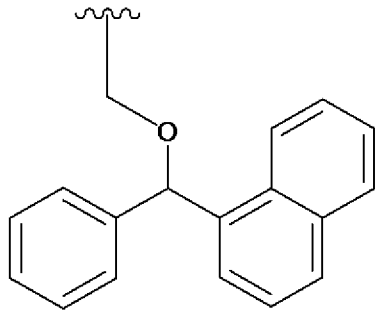
[化61]



等が挙げられる。

[0125] 「芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」とは、１以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシアルキルを意味する。例えば、ベンジルオキシメチル、フェネチルオキシメチル、フェニルプロピルオキシメチル、ベンズヒドリルオキシメチル、トリチルオキシメチル、ナフチルメチルオキシメチル、以下に示される基

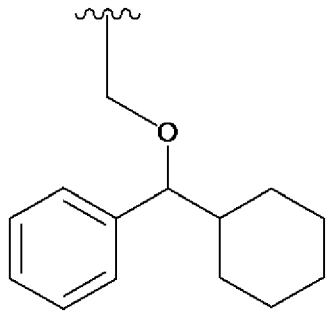
[化62]



等が挙げられる。

[0126] 「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」とは、１以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシアルキルを意味する。また、「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」は、非芳香族炭素環が結合しているアルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」も包含する。例えば、シクロプロピルメチルオキシメチル、シクロブチルメチルオキシメチル、シクロペンチルメチルオキシメチル、シクロヘキシルメチルオキシメチル、以下に示される基

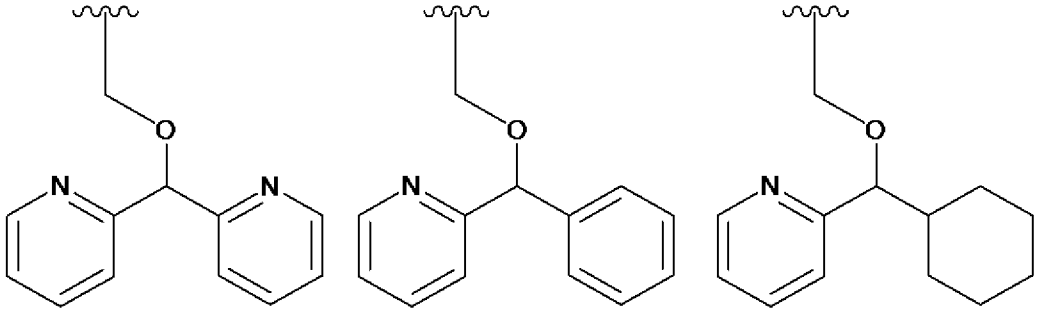
[化63]



等が挙げられる。

[0127] 「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」とは、１以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシアルキルを意味する。また、「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」は、芳香族複素環が結合しているアルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」および／または「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」も包含する。例えば、ピリジルメチルオキシメチル、フラニルメチルオキシメチル、イミダゾリルメチルオキシメチル、インドリルメチルオキシメチル、ベンゾチオフェニルメチルオキシメチル、オキサゾリルメチルオキシメチル、イソキサゾリルメチルオキシメチル、チアゾリルメチルオキシメチル、イソチアゾリルメチルオキシメチル、ピラゾリルメチルオキシメチル、イソピラゾリルメチルオキシメチル、ピロリジニルメチルオキシメチル、ベンズオキサゾリルメチルオキシメチル、以下に示される基

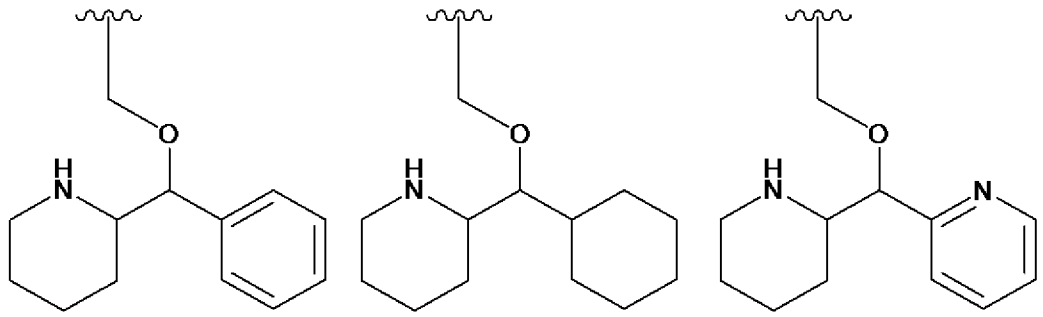
[化64]



等が挙げられる。

[0128] 「非芳香族複素環アルキルオキシアルキル」とは、１以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシアルキルを意味する。また、「非芳香族複素環アルキルオキシアルキル」は、非芳香族複素環が結合しているアルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」および／または「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキルオキシアルキル」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルオキシメチル、モルホリニルエチルオキシメチル、ピペリジニルメチルオキシメチル、ピペラジニルメチルオキシメチル、以下に示される基

[化65]



等が挙げられる。

[0129] 「芳香族炭素環オキシ」「芳香族炭素環カルボニル」、「芳香族炭素環オキシカルボニル」、「芳香族炭素環スルファニル」、「芳香族炭素環スルフィニル」および「芳香族炭素環スルホニル」の「芳香族炭素環」部分も、上記「芳香族炭素環式基」と同様である。

[0130] 「芳香族炭素環オキシ」とは、上記「芳香族炭素環」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。

[0131] 「芳香族炭素環カルボニル」とは、上記「芳香族炭素環」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ベンゾイル、ナフチルカルボニル等が挙げられる。

[0132] 「芳香族炭素環オキシカルボニル」とは、「芳香族炭素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等が挙げられる。

[0133] 「芳香族炭素環スルファニル」とは、「芳香族炭素環」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、フェニルスルファニル、ナフチルスルファニル等が挙げられる。

[0134] 「芳香族炭素環スルフィニル」とは、「芳香族炭素環」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等が挙げられる。

[0135] 「芳香族炭素環スルホニル」とは、「芳香族炭素環」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等が

挙げられる。

[0136] 「非芳香族炭素環オキシ」、「非芳香族炭素環カルボニル」、「非芳香族炭素環オキシカルボニル」、「非芳香族炭素環スルファニル」、「非芳香族炭素環スルフィニル」、および「非芳香族炭素環スルホニル」の「非芳香族炭素環」部分も、上記「非芳香族炭素環式基」と同様である。

[0137] 「非芳香族炭素環オキシ」とは、上記「非芳香族炭素環」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ、シクロプロペニルオキシ、シクロブテニルオキシ、シクロペンテニルオキシ、シクロヘキセニルオキシ、シクロヘプテニルオキシ、シクロヘキサジエニルオキシ、インダニルオキシ、テトラヒドロナフチルオキシ、フルオレニルオキシ、アダマンチルオキシ等が挙げられる。

[0138] 「非芳香族炭素環カルボニル」とは、上記「非芳香族炭素環」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロプロペニルカルボニル、インダニルカルボニル等が挙げられる。

[0139] 「非芳香族炭素環オキシカルボニル」とは、「非芳香族炭素環」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキセニルカルボニル等が挙げられる。

[0140] 「非芳香族炭素環オキシカルボニル」とは、上記「非芳香族炭素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、シクロヘキセニルオキシカルボニル等が挙げられる。

[0141] 「非芳香族炭素環スルファニル」とは、上記「非芳香族炭素環」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、シクロプロピルスルファニル、シクロブチルスルファニル、シクロペンチルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、シクロヘプチルスルファニル、シクロオクチルスルファニル、シクロプロペニルスルファニル、シ

クロブテニルスルファニル、シクロペンテニルスルファニル、シクロヘキセニルスルファニル、シクロヘプテニルスルファニル、シクロヘキサジエニルスルファニル、インダニルスルファニル、テトラヒドロナフチルスルファニル、フルオレニルスルファニル、アダマンチルスルファニル等が挙げられる。

[0142] 「非芳香族炭素環スルフィニル」とは、上記「非芳香族炭素環」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルスルフィニル、シクロブチルスルフィニル、シクロペンチルスルフィニル、シクロヘキシルスルフィニル、シクロヘプチルスルフィニル、シクロヘキセニルスルフィニル、テトラヒドロナフチルスルフィニル、アダマンチルスルフィニル等が挙げられる。

[0143] 「非芳香族炭素環スルホニル」とは、上記「非芳香族炭素環」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル、シクロヘキセニルスルホニル等が挙げられる。

[0144] 「芳香族複素環オキシ」、「芳香族複素環カルボニル」、「芳香族複素環オキシカルボニル」、「芳香族複素環スルファニル」、「芳香族複素環スルフィニル」、および「芳香族複素環スルホニル」の「芳香族複素環」部分も、上記「芳香族複素環式基」と同様である。

[0145] 「芳香族複素環オキシ」とは、上記「芳香族複素環」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、ピリジルオキシ、オキサゾリルオキシ等が挙げられる。

[0146] 「芳香族複素環カルボニル」とは、上記「芳香族複素環」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ピロリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、オキサゾリルカルボニル、インドリルカルボニル等が挙げられる。

[0147] 「芳香族複素環オキシカルボニル」とは、上記「芳香族複素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ピリジルオキシカルボニル、オキサゾリルオキシカルボニル等が挙げられる。

[0148] 「芳香族複素環スルファニル」とは、上記「芳香族複素環」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、ピリジルスルファニル、オキサゾリルスルファニル等が挙げられる。

[0149] 「芳香族複素環スルフィニル」とは、上記「芳香族複素環」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、ピリジルスルフィニル、オキサゾリルスルフィニル等が挙げられる。

[0150] 「芳香族複素環スルホニル」とは、上記「芳香族複素環」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、ピリジルスルホニル、オキサゾリルスルホニル等が挙げられる。

[0151] 「非芳香族複素環オキシ」、「非芳香族複素環カルボニル」、「非芳香族複素環オキシカルボニル」、「非芳香族複素環スルファニル」、「非芳香族複素環スルフィニル」、および「非芳香族複素環スルホニル」の「非芳香族複素環」部分も、上記「非芳香族複素環式基」と同様である。

[0152] 「非芳香族複素環オキシ」とは、上記「非芳香族複素環」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、ジオキサニルオキシ、チイラニルオキシ、オキシラニルオキシ、オキセタニルオキシ、オキサチオラニルオキシ、アゼチジニルオキシ、チアニルオキシ、チアゾリジニルオキシ、ピロリジニルオキシ、ピロリニルオキシ、イミダゾリジニルオキシ、イミダゾリニルオキシ、ピラゾリジニルオキシ、ピラゾリニルオキシ、ピペリジルオキシ、ピペラジニルオキシ、モルホリニルオキシ、インドリニルオキシ、クロマニルオキシ等が挙げられる。

[0153] 「非芳香族複素環カルボニル」とは、上記「非芳香族複素環」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ジオキサニルカルボニル、オキセタニルカルボニル、ピラゾリニルカルボニル、モルホリノカルボニル、モルホリニルカルボニル、インドリニルカルボニル等が挙げられる。

[0154] 「非芳香族複素環オキシカルボニル」とは、上記「非芳香族複素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルオキシカルボニル、テトラヒドロフリルオキシカルボニル等が挙げられる。

[0155] 「非芳香族複素環スルファニル」とは、上記「非芳香族複素環」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、ジオキサニルスルファニル、チイラニルスルファニル、オキシラニルスルファニル、オキセタニルスルファニル、オキサチオラニルスルファニル、アゼチジニルスルファニル、チアニルスルファニル、チアゾリジニルスルファニル、ピロリジニルスルファニル、ピロリニルスルファニル、イミダゾリジニルスルファニル、イミダゾリニルスルファニル、ピラゾリジニルスルファニル、ピラゾリニルスルファニル、ピペリジルスルファニル、ピペラジニルスルファニル、モルホリニルスルファニル、インドリニルスルファニル、クロマニルスルファニル等が挙げられる。

[0156] 「非芳香族複素環スルフィニル」とは、上記「非芳香族複素環」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルスルフィニル、テトラヒドロフリルスルフィニル等が挙げられる。

[0157] 「非芳香族複素環スルホニル」とは、上記「非芳香族複素環」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルスルホニル、テトラヒドロフリルスルホニル等が挙げられる。

[0158] 「カルバモイルオキシ」とは、カルバモイルに酸素原子が結合した基を意味する。

[0159] 「置換若しくは非置換のアルキル」、「置換若しくは非置換のアルケニル」、「置換若しくは非置換のアルキニル」、「置換若しくは非置換のアルキルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルケニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルキニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルキルカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル」、「置換若しくは非置換のモノアルキルアミノ」、「置換若しくは非置換のジアルキルアミノ」、「置換若しくは非置換のアルキルスルホニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル」、「置換若しくは非置換のモノアルキルカルボニルアミノ」、「置換若しくは非置換のジアルキルカル

ボニルアミノ」、「置換若しくは非置換のモノアルキルスルホニルアミノ」、「置換若しくは非置換のジアルキルスルホニルアミノ」、「置換若しくは非置換のアルキルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルケニルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキニルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキルカルボニルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキルオキシイミノ」、「置換若しくは非置換のアルケニルオキシイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキニルオキシイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルキルスルファニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル」、「置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル」、「置換若しくは非置換のモノアルキルカルバモイル」、「置換若しくは非置換のジアルキルカルバモイル」、「置換若しくは非置換のモノアルキルスルファモイル」、「置換若しくは非置換のジアルキルスルファモイル」、「置換もしくは非置換のアルキレン」、「置換もしくは非置換のアルケニレン」および「置換もしくは非置換のアルキニレン」の置換基としては、次の置換基群Ａが挙げられる。任意の位置の炭素原子が次の置換基群Ａから選択される１以上の基と結合していてもよい。

置換基群Ａ：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、スルファニル、スルフィノ、スルホ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、シアノ、ニトロ、ニ

トロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルキルスルファニル、アルケニルスルファニル、アルキニルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルオキシ、非芳香族炭素環アルキルオキシ、芳香族複素環アルキルオキシ、非芳香族複素環アルキルオキシ、芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族炭素環スルファニル、非芳香族炭素環スルファニル、芳香族複素環スルファニル、非芳香

族複素環スルファニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、および非芳香族複素環スルホニル。

[0160] 「置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環式基」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基」、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ」、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ」、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル」、「置換もしくは非置換の芳香族炭素環スルフィニル」、「置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルフィニル」、「置換もしくは非置換の芳香族複素環スルフィニル」、「置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルフィニル」、

「置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル」、「置換もしくは非置換の非芳香族炭素環」、「置換もしくは非置換の非芳香族複素環」、「置換もしくは非置換の炭素環式基」、「置換もしくは非置換の複素環

式基」、「置換もしくは非置換の炭素環ジイル」および「置換もしくは非置換の複素環ジイル」の「芳香族炭素環」、「非芳香族炭素環」、「芳香族複素環」、「非芳香族複素環」、「炭素環」および「複素環」の環上の置換基としては、次の置換基群Ｂが挙げられる。環上の任意の位置の原子が次の置換基群Ｂから選択される１以上の基と結合していてもよい。

置換基群Ｂ：オキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、スルファニル、スルフィノ、スルホ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルキルオキシ、ヒドロキシアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、シアノアルキル、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、ハロアルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、アルキルオキシアルキルオキシイミノ、メチリデン、アルキルメチリデン、アルキルオキシカルボニルメチリデン、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキルオキシ、アルキルオキシカル

ボニルアルキル、アルキルスルファニル、アルケニルスルファニル、アルキニルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、芳香族炭素環式基、ハロゲンもしくはシアノもしくはアルキルもしくはハロアルキルもしくはヒドロキシで置換された芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式基、ハロゲンもしくはシアノで置換された非芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、アルキルで置換された芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、ハロアルキルで置換された芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、芳香族炭素環アルキル、ハロゲンもしくはアルキルもしくはハロアルキルもしくはヒドロキシで置換された芳香族炭素環アルキル、非芳香族炭素環アルキル、アルキルで置換された非芳香族炭素環アルキル、芳香族複素環アルキル、非芳香族複素環アルキル、芳香族炭素環アルケニル、非芳香族炭素環アルケニル、芳香族炭素環アルキルオキシ、ハロゲンもしくはアルキルもしくはハロアルキルもしくはアルキルオキシもしくはヒドロキシで置換された芳香族炭素環アルキルオキシ、非芳香族炭素環アルキルオキシ、芳香族複素環アルキルオキシ、非芳香族複素環アルキルオキシ、芳香族炭素環アルキルオキシアルキルオキシ、芳香族炭素環オキシアルキルオキシ、芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環オキシアルキル、ハロゲンもしくはシアノもしくはヒドロキシで置換された芳香族炭素環オキシアルキル、非芳香族炭素環オキシアルキル、芳香族複素環オキシアルキル、非芳香族複素環オキシアルキル、芳香族炭素環アルキルオキシアルキル、非芳香族炭素環アルキルオキシアル

キル、芳香族複素環アルキルオキシアルキル、非芳香族複素環アルキルオキシアルキル、芳香族炭素環オキシイミノ、非芳香族炭素環オキシイミノ、アルキルオキシ芳香族炭素環アルキルオキシ、芳香族炭素環スルファモイル、非芳香族炭素環スルファモイル、芳香族複素環スルファモイル、非芳香族複素環スルファモイル、芳香族炭素環アルキルスルファモイル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族炭素環スルファニル、非芳香族炭素環スルファニル、芳香族複素環スルファニル、非芳香族複素環スルファニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、および非芳香族複素環スルホニル。

[0161] 「置換もしくは非置換の炭素環アルキル」および「置換もしくは非置換の複素環アルキル」の「炭素環」および「複素環」の環上の置換基としても、置換基群Ｂが挙げられる。環上の任意の位置の原子が置換基群Ｂから選択される１以上の基と結合していてもよい。該置換基が２つ以上存在する場合は同一でも異なっていても良い。また、「置換もしくは非置換の炭素環アルキル」および「置換もしくは非置換の複素環アルキル」の「アルキル」部分の置換基としても、置換基群Ａが挙げられる。任意の位置の水素原子が置換基群Ａから選択される１以上の基と置換していてもよい。該置換基が２つ以上存在する場合は同一でも異なっていても良い。

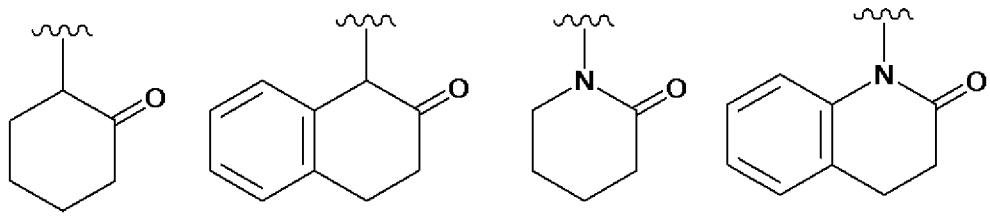
[0162] 「置換もしくは非置換のアミノ」、「置換もしくは非置換のカルバモイル」、「置換もしくは非置換のスルファモイル」および「置換もしくは非置換のカルバモイルオキシ」の置換基としては、次の置換基群Ｃが挙げられる。該置換基が２つ存在する場合は同一でも異なっていてもよい。

置換基群Ｃ：ヒドロキシ、アミノ、トリアルキルシリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルオキシアルキル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニ

ル、アルキニルオキシカルボニル、芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、芳香族炭素環アルキル、非芳香族炭素環アルキル、芳香族複素環アルキル、非芳香族複素環アルキル、芳香族炭素環アルキルオキシ、非芳香族炭素環アルキルオキシ、芳香族複素環アルキルオキシ、非芳香族複素環アルキルオキシ、芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルオキシアルキル、非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル、芳香族複素環アルキルオキシアルキル、非芳香族複素環アルキルオキシアルキル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、および非芳香族複素環スルホニル。

[0163] また、「置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基」および「置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基」は「オキソ」で置換されていてもよい。この場合、以下のように炭素原子上の2個の水素原子がオキソで置換されている基を意味する。

[化66]



上記、「置換もしくは非置換の非芳香族炭素環」、「置換もしくは非置換の非芳香族複素環」、「置換もしくは非置換の非芳香族炭素環アルキル」、「置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル」、「置換若しくは非置換の

非芳香族炭素環オキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル」、「置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ」、「置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル」、「置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルフィニル」、「置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルフィニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル」、および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル」の非芳香族炭素環、および非芳香族複素環部分も上記と同様に「オキソ」で置換されていてもよい。

[0164] 「置換もしくは非置換のメチリデン」および「置換もしくは非置換のヒドロキシイミノ」の置換基としては、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環式基等が挙げられる。複数の置換基で置換される場合は、置換基は同一でも異なっていても良い。

[0165] 「脱離基」としては、たとえば、ハロゲン、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ、ハロC_{1-6}アルキルスルホニルオキシまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルオキシ等が挙げられる。

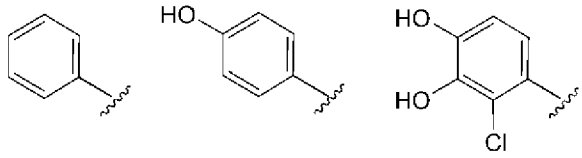
[0166] 式（Ｉ），（ＩＡ）または（ＩＩ）で示される化合物における、R^1，R^{2A}，R^{2B}，R^3，Ｚ，Ｙ，Ｗ，Ｔ，R^{7A}，R^{7B}，R^{4A}，R^{4B}，R^{5A}，R^{5B}，R^{6A}，Ｘ，R^8，R^9，Ｑ，ｍ，R^{10}，R^{11}，R^{12}，R^{13}，R^{14}，R^{15}，R^{16}，R^{17}，$R^{1'}$，$R^{2'A}$，$R^{2'B}$，Ｘ’，$R^{8'}$，$R^{9'}$，$R^{10'}$およびＵの例または好ましい態様を示すが、本発明の範囲は下記に記載されるものに限定されない。 下記の可能な組み合わせの化合物が好ましい。

[0167] R^1および$R^{1'}$の「置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置

換の複素環式基」の該環の好ましい態様は５～６員環であり、より好ましい態様としては、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の芳香族複素環式基である。炭素環式基の好ましい例としては、フェニル、ヒドロキシフェニル、ジヒドロキシフェニル、置換基としてハロゲンを有するフェニル、置換基としてハロゲンおよびヒドロキシを有するフェニルなどが挙げられる。複素環式基の好ましい例としては、アミノチアゾール、置換基としてハロゲンを有するアミノチアゾール、アミノチアジアゾール、チオフェン、フラン、ベンゾチアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、アミノピリジンなどが挙げられる。炭素環式基のより好ましい例としては、フェニル、ヒドロキシフェニル、ジヒドロキシフェニル、クロロジヒドロキシフェニルなどが挙げられる。複素環式基のより好ましい例としては、アミノチアゾール、置換基としてハロゲンを有するアミノチアゾールまたはアミノチアジアゾールなどである。複素環式基のさらに好ましい例としては、アミノチアゾール、アミノクロロチアゾール、アミノフルオロチアゾール、アミノブロモチアゾールまたはアミノチアジアゾールである。

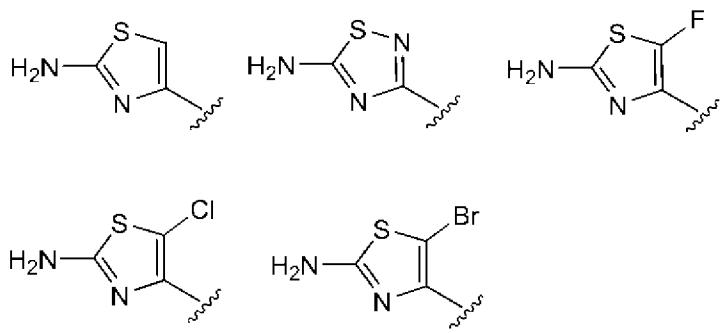
炭素環式基の特に好ましい例としては、以下に示される基が挙げられる。

[化67]



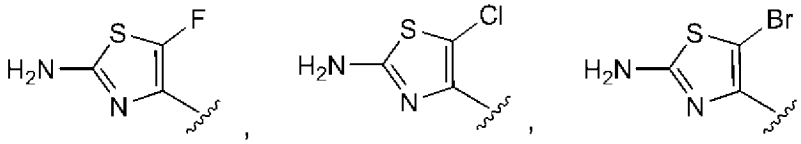
複素環式基の特に好ましい例としては、以下に示される基が挙げられる。

[化68]



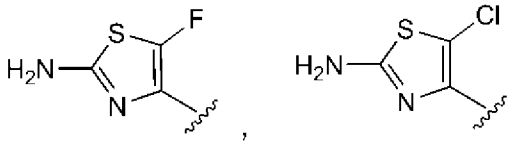
複素環式基の別の好ましい例としては、以下に示される基が挙げられる。

[化69]



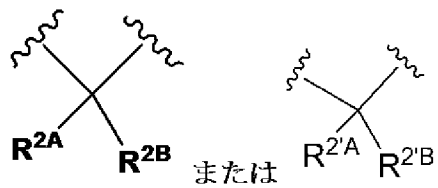
複素環式基のより好ましい例としては、以下に示される基が挙げられる。

[化70]



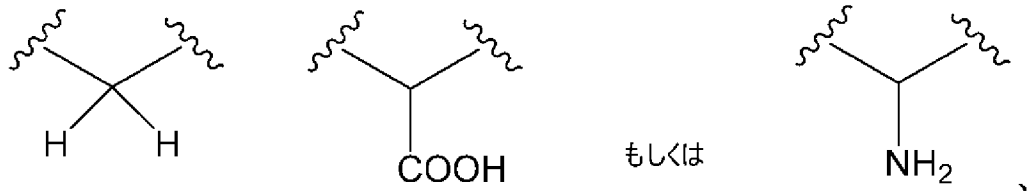
[0168] R^{2A}およびR^{2B}、ならびに$R^{2'A}$および$R^{2'B}$について、ａ）R^{2A}およびR^{2B}、または$R^{2'A}$および$R^{2'B}$がそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアミノ、スルホ、置換もしくは非置換のスルファモイル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシである場合、例えば下式：

[化71]



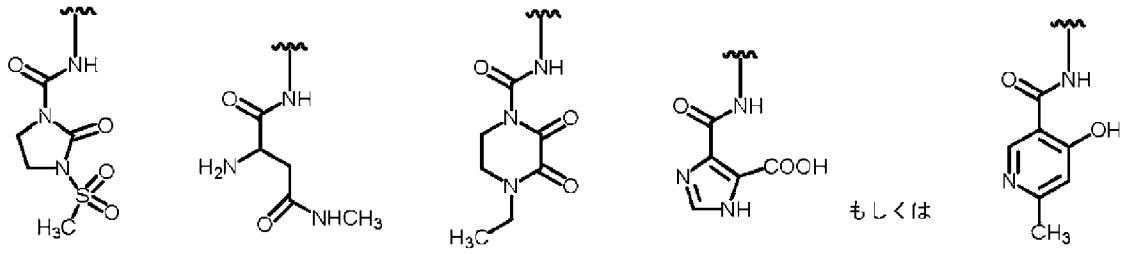
の好ましい例としては、下式：

[化72]



以下に示す置換アミノ：

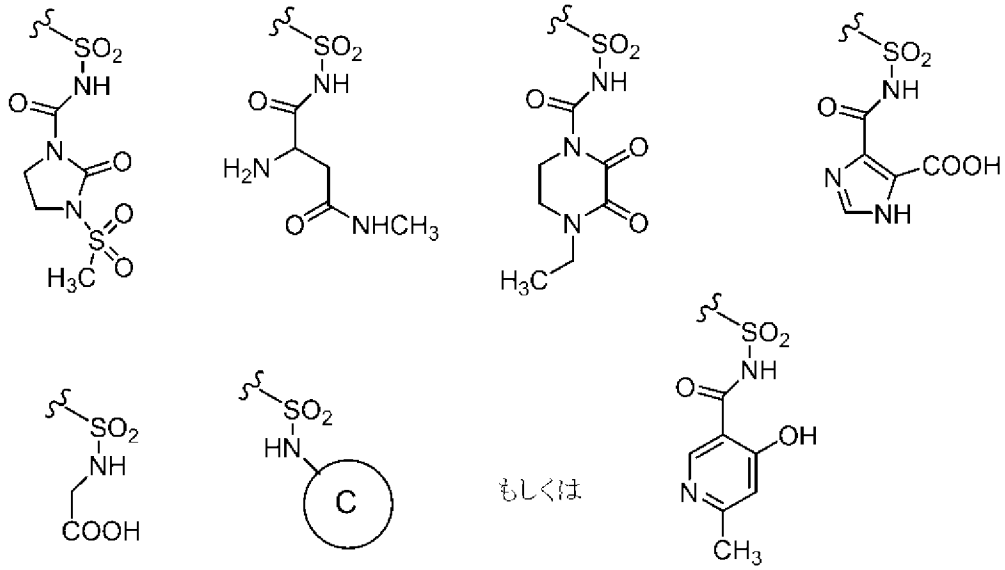
[化73]



、

以下に示す、置換スルファモイル：

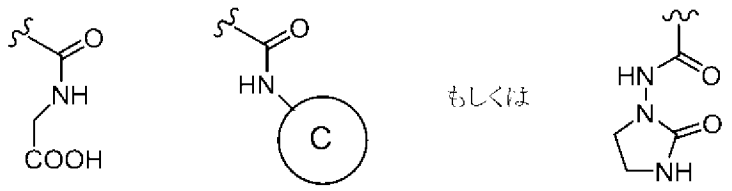
[化74]



（式中、環Ｃは置換もしくは非置換の複素環式基を表す）；

以下に示す、置換カルバモイル：

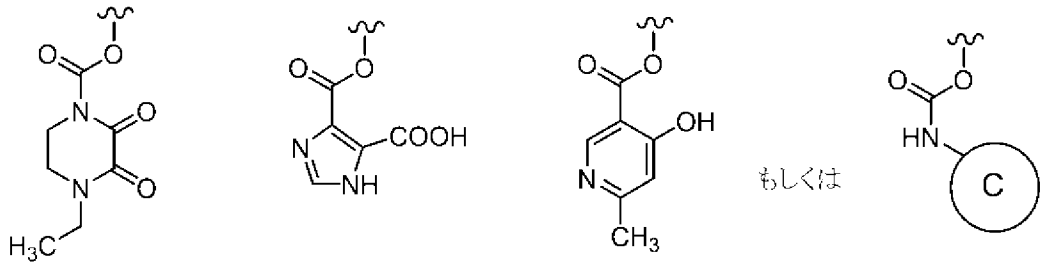
[化75]



（式中、環Ｂは置換もしくは非置換の複素環式基を表す）；または

以下に示す、置換カルボニルオキシ：

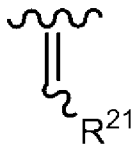
[化76]



（式中、環Ｃは置換もしくは非置換の複素環式基を表す）などが挙げられる。

[0169] あるいは、R^{2A}およびR^{2B}、または$R^{2'A}$および$R^{2'B}$は、一緒になって置換もしくは非置換のメチリデンを形成する場合、好ましくは式：

[化77]

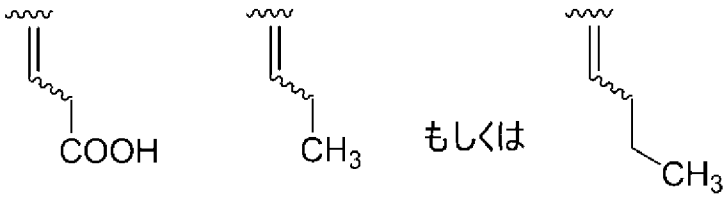


（R^{21}は置換もしくは非置換のアルキルである。）

で示される基である。ここで、二重結合を形成する炭素原子とR^{21}の間の波線は、シス結合、トランス結合またはその混合であることを意味する。

好ましくは、

[化78]

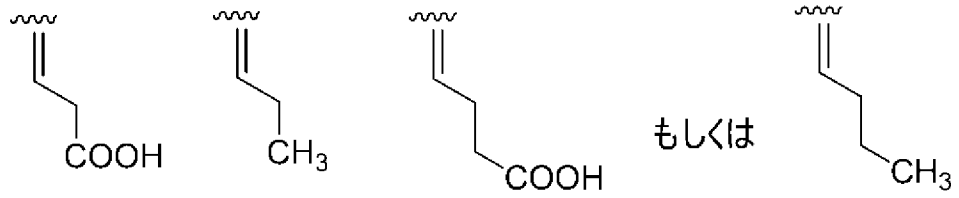


（式中、二重結合を形成する炭素原子とカルボキシ基またはアルキル基との間の波線は、シス結合、トランス結合またはその混合であることを意味する）

である。

より好ましくは、

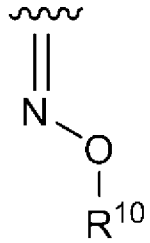
[化79]



である。

[0170] あるいは、R^{2A}およびR^{2B}は一緒になって、置換もしくは非置換のヒドロキシイミノを形成していてもよく、好ましくは、式：

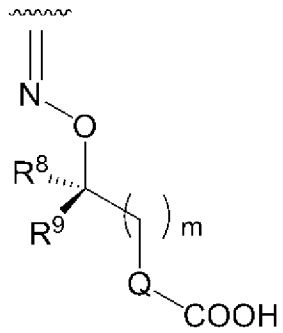
[化80]



（式中R^{10}は水素原子または置換基群Ｄから選択される１以上の基で置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルバモイルアルキルである。ここで置換基群Ｄはハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、アルキルオキシカルボニルアミノおよびフェニルからなる群である。）で示される基であるか、または

式：

[化81]

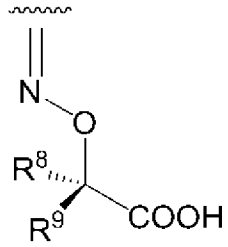


（式中、R^{8}およびR^{9}はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の炭素環式基、もしくは置換もしくは非置換の複素環式基であるか、R^{8}およびR^{9}

^{9}が一緒になって置換もしくは非置換のメチリデンを形成するか、またはＲ^{8}およびＲ^{9}は隣接原子と一緒になって置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基を形成していてもよく；Ｑは単結合、置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基であり；ｍは０～３の整数である）である。

より好ましくは、

[化82]



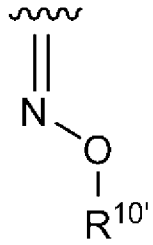
（式中、各定義は上記と同意義である）である。

[0171] 「Ｒ^{8}およびＲ^{9}がそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の炭素環式基、もしくは置換もしくは非置換の複素環式基である」場合の例としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、メチル、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、カルボキシメチル、ヒドロキシエチル、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、メチルチオメチル、エチルチオメチル、アリルオキシカルボニルアミノメチル、ベンジル、４－ヒドロキシベンジル、４－メトキシベンジル、４－カルボキシベンジル、３，４－ジヒドロキシフェニル、ナフチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリル、およびチエニル等が挙げられる。Ｒ^{8}およびＲ^{9}の好ましい組み合わ

せとしては、（R^8、R^9）が（水素原子、水素原子）、（水素原子、フッ素原子）、（フッ素原子、水素原子）、（水素原子、メチル）、（メチル、水素原子）、）、（水素原子、エチル）、（エチル、水素原子）（水素原子、イソプロピル）、（イソプロピル、水素原子）、（水素原子、フェニル）、（フェニル、水素原子）、（水素原子、カルボキシメチル）、（カルボキシメチル、水素原子）、（水素原子、ヒドロキシメチル）、（ヒドロキシメチル、水素原子）、（水素原子、アミノメチル）、（アミノメチル、水素原子）、(メチル、メチル)等が挙げられる。

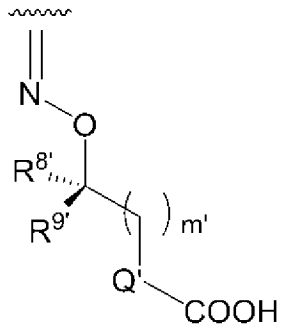
[0172] あるいは、$R^{2'A}$および$R^{2'B}$は一緒になって、置換もしくは非置換のヒドロキシイミノを形成していてもよく、好ましくは、式：

[化83]



（式中$R^{10'}$は水素原子またはアルキルである）で示される基であるか、または、式：

[化84]

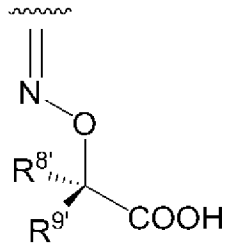


（式中、$R^{8'}$および$R^{9'}$はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の炭素環式基、もしくは置換もしくは非置換の複素環式基であるか、$R^{8'}$および$R^{9'}$が一緒になって置換もしくは非置換のメチリデンを形成するか、また

はＲ$^{8'}$およびＲ$^{9'}$は隣接原子と一緒になって置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基を形成していてもよく；Ｑ’は単結合、置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基であり；ｍ’は０～３の整数である）である。

好ましくは、

[化85]



（式中、各定義は上記と同意義である）である。

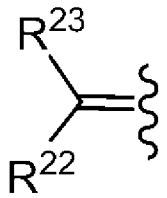
[0173] 「Ｒ$^{8'}$およびＲ$^{9'}$がそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の炭素環式基、もしくは置換もしくは非置換の複素環式基である」場合の例としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、メチル、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、カルボキシメチル、ヒドロキシエチル、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、メチルチオメチル、エチルチオメチル、ベンジル、４－ヒドロキシベンジル、４－メトキシベンジル、４－カルボキシベンジル、３，４－ジヒドロキシフェニル、ナフチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリル、およびチエニル等が挙げられる。

「Ｒ$^{8'}$およびＲ$^{9'}$がそれぞれ独立して、水素原子またはアルキルである」場

合の例としては、水素原子、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル等が挙げられる。Ｒ$^{8'}$およびＲ$^{9'}$の好ましい組み合わせとしては、（Ｒ$^{8'}$、Ｒ$^{9'}$）が（水素原子、水素原子）、（水素原子、メチル）、（メチル、水素原子）、または(メチル、メチル)が挙げられる。

[0174] 「Ｒ^{8}およびＲ^{9}、またはＲ$^{8'}$およびＲ$^{9'}$が一緒になって置換もしくは非置換のメチリデンを形成する」場合の例としては、下式

[化86]



（式中、Ｒ^{22}およびＲ^{23}はそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは非置換のアルキルである。）が挙げられる。Ｒ^{22}およびＲ^{23}の好ましい例としては、それぞれ独立して水素原子、メチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル等であり、より好ましくは同時に水素原子である。

[0175] 「Ｒ^{8}およびＲ^{9}、またはＲ$^{8'}$およびＲ$^{9'}$は隣接原子と一緒になって置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する」場合、好ましくは３～６員の単環であり、より好ましくは３または４員環である。好ましい例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロヘプタン、シクロヘキサン、アジリジン、オキシラン、チイラン、アジリン、チイレン、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、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン等が挙げられる。より好ましい例としては、シクロプロパンである。

[0176] Ｒ^{3}は水素原子、ＯＣＨ$_3$またはＮＨ－ＣＨ（＝Ｏ）であり、好ましくは水素原子である。

[0177] Ｒ^{16}はカルボキシ、テトラゾリルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルであり、好ましくはカルボキシ、カルバモイル、または下式：

[化87]



もしくは

である。より好ましくは、カルボキシである。R^{16}の別の好ましい態様としては、テトラゾリルである。

[0178] R^{17}は水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり、好ましくは水素原子またはアルキルである。より好ましくは、水素原子である。

[0179] －Ｚ－は単結合または－ＣＲ^{7A}Ｒ^{7B}－である。Ｒ^{7A}およびＲ^{7B}の好ましい例としては、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、スルファモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシが挙げられる。より好ましくは、Ｒ７Ａが水素原子またはメチルであり、かつＲ７Ｂが水素原子、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシまたはメトキシである。－Ｚ－の好ましい態様としては、単結合、－ＣＨ$_2$－、－Ｃ（ＣＨ$_3$）Ｈ－または－（ＣＨ$_3$）$_2$－であり、より好ましい態様としては、単結合または－ＣＨ$_2$－である。

[0180] －Ｗ－は－Ｓ－、－Ｓ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｓ－または－ＣＨ$_2$－である。好ましくは、－Ｓ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｓ－または－Ｓ－である。より好ましくは、－Ｓ－ＣＨ$_2$－である。

[0181] －Ｔ－は－ＣＲ^{4A}Ｒ^{4B}－、－ＣＲ^{5A}Ｒ^{5B}－ＣＲ^{6A}Ｒ^{6B}－または－Ｏ－である。Ｒ^{4A}、Ｒ^{4B}、Ｒ^{5A}、Ｒ^{5B}、Ｒ^{6A}およびＲ^{6B}の好ましい例としては、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、カルボキシ、スルファモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、アルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アルキルオキシ、アシル、アシルオキシ、シ

アノ、アミジノ、グアニジノ、カルバモイルオキシ、アルキルカルボニルオキシ等が挙げられる。R^{4A}およびR^{4B}の好ましい態様としては、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、カルバモイルオキシ、アセチルオキシ等であり、さらに好ましくは、R^{4A}が水素原子またはメチルであり、R^{4B}が水素原子、メチル、ヒドロキシ、カルバモイルオキシまたはアセチルオキシである。より好ましくは、R^{4A}が水素原子またはメチルであり、R^{4B}が水素原子またはメチルである。R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}およびR^{6B}の好ましい態様としては、それぞれ独立して水素原子、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノである。より好ましい態様としては、R^{5A}およびR^{6A}が水素原子であり、かつR^{5B}およびR^{6B}がそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシである。さらに好ましくは、R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}およびR^{6B}が水素原子である。好ましくは、－Ｔ－は－ＣＲ^{4A}Ｒ^{4B}－であり、より好ましくは、－ＣＨ$_2$－、－Ｃ（ＣＨ$_3$）Ｈ－、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－または－Ｃ（ＯＨ）Ｈ－である。

[0182] 式（Ｉ）において、－Ｚ－、Ｙ，－Ｗ－および－Ｔ－の好ましい組み合わせを以下に示す。

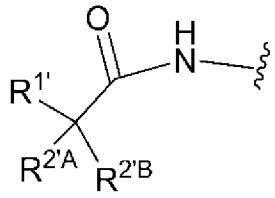
ｉ）－Ｚ－が単結合の時、ＹがＣＨであり、－Ｗ－が－Ｓ－ＣＨ$_2$－であり、かつ－Ｔ－が－ＣＲ^{4A}Ｒ^{4B}－、－ＣＲ^{5A}Ｒ^{5B}－ＣＲ^{6A}Ｒ^{6B}－または－Ｏ－である。

ｉｉ）－Ｚ－が－ＣＲ^{7A}Ｒ^{7B}－の時、ＹがＮであり、－Ｗ－が－ＣＨ$_2$－であり、かつ－Ｔ－が－ＣＲ^{4A}Ｒ^{4B}－である。

[0183] 式（ＩＩ）において、－Ｕ－は－Ｓ－、－Ｓ－ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$－Ｓ－である。好ましくは、－Ｓ－ＣＨ$_2$－である。

[0184] R^{11}はアミノまたはアシルで置換されたアミノである。好ましくは、置換もしくは非置換のアルキルカルボニルアミノである。R^{11}の好ましい態様としては、下式：

[化88]



（式中、Ｒ$^{1'}$は置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基であり；

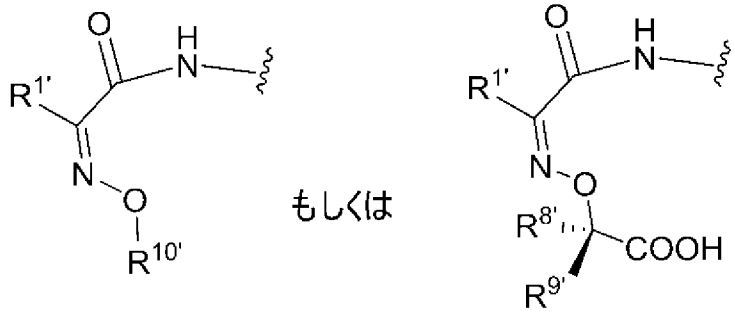
Ｒ$^{2'A}$およびＲ$^{2'B}$については、

ａ）Ｒ$^{2'A}$およびＲ$^{2'B}$がそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアミノ、ＳＯ$_3$Ｈ、置換もしくは非置換のスルファモイル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシであるか、または、

ｂ）Ｒ$^{2'A}$およびＲ$^{2'B}$が一緒になって、置換もしくは非置換のヒドロキシイミノを形成してもよい）

で示される基である。より好ましい態様としては、下式：

[化89]



（式中、Ｒ$^{1'}$は置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の芳香族複素環式基であり、Ｒ$^{10'}$は水素原子またはアルキルであり、Ｒ$^{8'}$およびＲ$^{9'}$はそれぞれ独立して水素原子またはアルキルである）

である。

[0185] Ｒ^{12}は水素原子、ＯＣＨ$_3$またはＮＨ－ＣＨ（＝Ｏ）であり、好ましくは水素原子である。

[0186] R^{13}は好ましくは水素原子である。

[0187] R^{14}およびR^{15}はそれぞれ独立して水素原子または置換もしくは非置換のアルキルである。好ましくは、それぞれ独立して、水素原子またはメチルである。より好ましくは、同時に水素原子または同時にメチルである。

[0188] 本発明化合物の好ましい実施形態を以下に例示する。以下の実施形態で示される化合物としては、これらの具体例の全ての組み合わせが例示される。

（実施形態１）

式（Ｉ）において、

－Ｚ－が単結合であり；

ＹがＣＨであり；

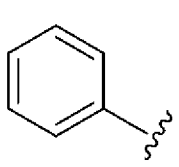
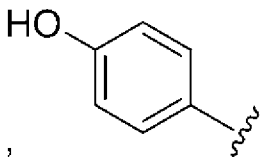
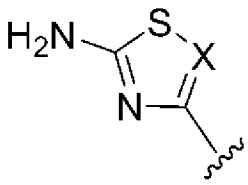
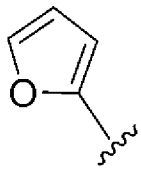
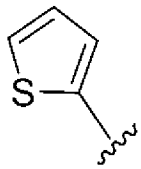
－Ｗ－が－Ｓ－CH_2－であり；

－Ｔ－が－$CR^{4A}R^{4B}$－または－$CR^{5A}R^{5B}$－$CR^{6A}R^{6B}$－であり；

R^{4A}およびR^{4B}がそれぞれ独立して水素原子、ヒドロキシ、アセチルオキシ、カルバモイルオキシ、メチル、またはアミノであり；

R^{5A}、R^{5B}、CR^{6A}およびR^{6B}が水素原子であり；

R^{1}が下式：

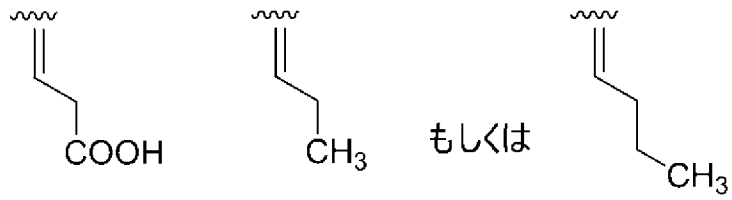

，

，

，

もしくは


（式中、各定義は上記と同意義である）

であり；

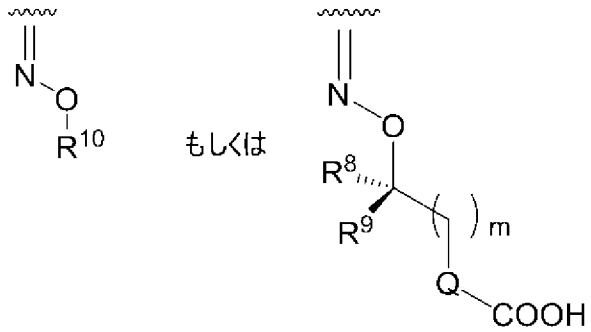
R^{2A}およびR^{2B}が一緒になって、以下に示す置換基を有するメチリデン：

[化90]



または下式：

[化91]

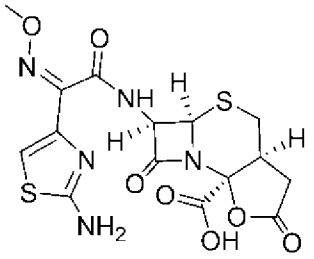
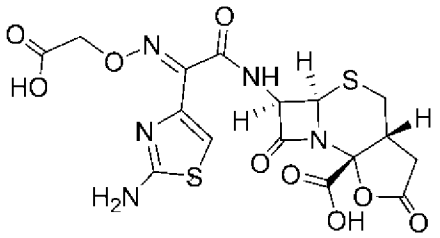
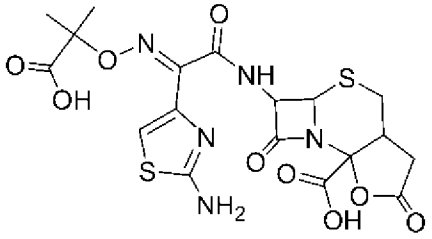
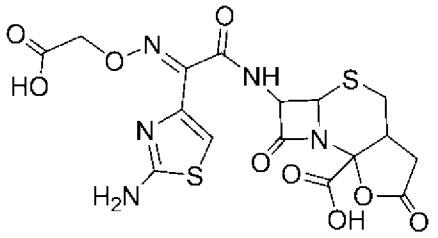
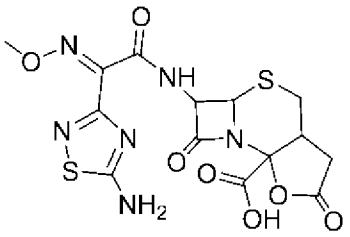
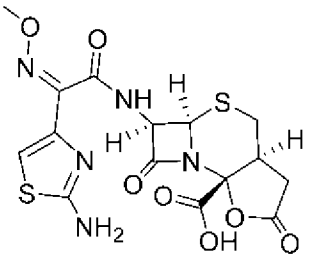
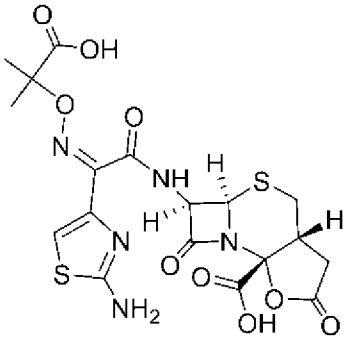
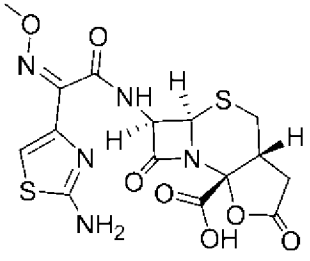
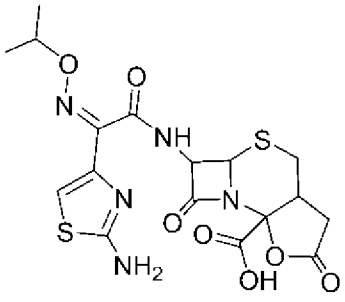
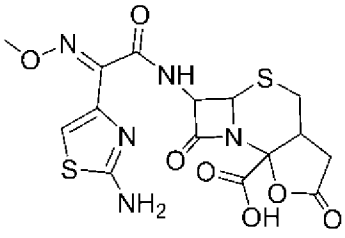


（式中、各定義は上記と同意義である）

であり；

R^3が水素原子またはOCH_3であり；R^{16}がカルボキシであり；かつ、R^{17}が水素原子である、ただし、以下の化合物を除く。

[化92]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0189] （実施形態２）

式（Ｉ）において、

－Ｚ－が－ＣＲ^{7A}Ｒ^{7B}－であり；

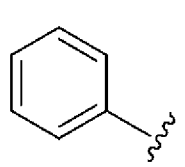
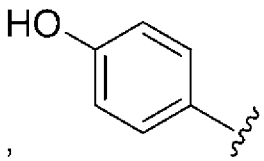
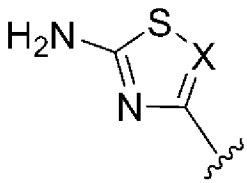
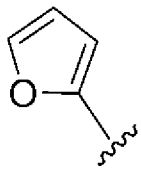
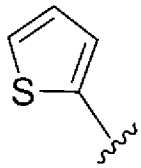
ＹがＮであり；

－Ｗ－が－ＣＨ$_2$－であり；

－Ｔ－が－ＣＲ^{4A}Ｒ^{4B}－であり；

Ｒ^{4A}およびＲ^{4B}がそれぞれ独立して水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のカルバモイルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアミノであり；

Ｒ^{1}が下式：


，

，

，

もしくは


（式中、各定義は上記と同意義である）

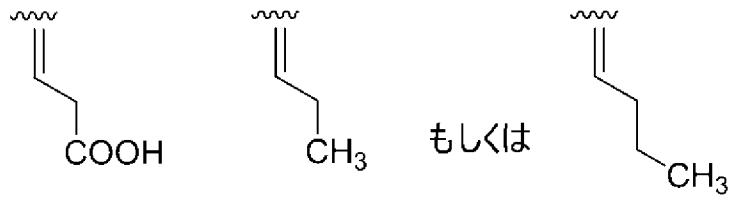
で示される基であり；

Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}については、

ａ）Ｒ^{2A}がそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアミノ、スルホ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシであり、およびＲ^{2B}が水素原子であり、

ｂ－１）Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}が一緒になって、以下に示す置換基を有するメチリデン：

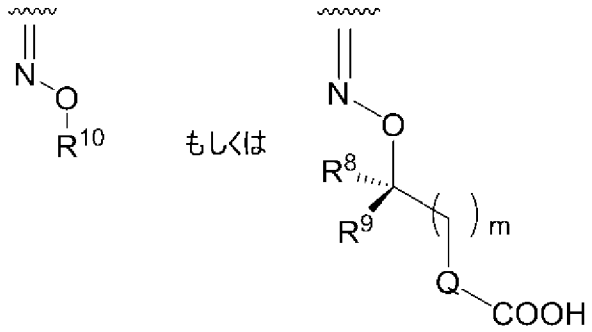
[化93]



または、

ｂ－２）下式：

[化94]



（式中、各定義は上記と同意義である）

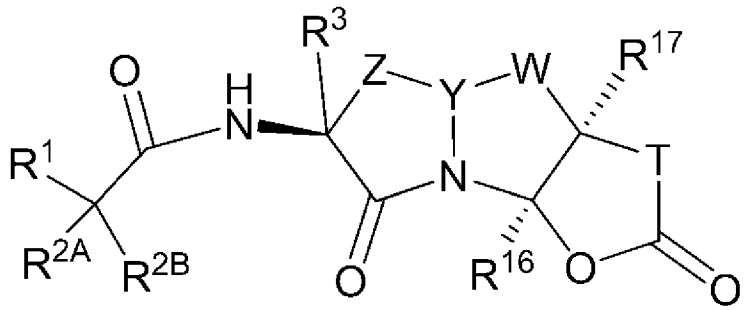
であり；

R^3が水素原子であり；R^3が水素原子またはOCH_3であり；R^{16}はカルボキシ、テトラゾリルまたはカルバモイルでありであり；かつ、R^{17}が水素原子またはアルキルである。

[0190] （実施形態２－１）

式（Ｉ）が下式：

[化95]



(I-2)

（式中、－Ｚ－が－ＣＲ^{7A}Ｒ^{7B}－であり；

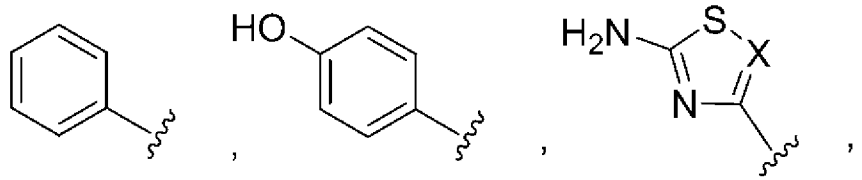
ＹがＮであり；

－Ｗ－が－ＣＨ$_2$－であり；

－Ｔ－が－ＣＲ^{4A}Ｒ^{4B}－であり；

Ｒ^{4A}およびＲ^{4B}がそれぞれ独立して水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のカルバモイルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアミノであり；

Ｒ^{1}が下式：





（式中、各定義は上記と同意義である）

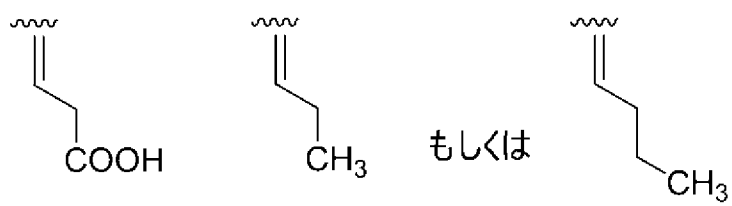
で示される基であり；

Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}については、

ａ）Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}がそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアミノ、スルホ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシであるか、

ｂ－１）Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}が一緒になって、以下に示す置換基を有するメチリデン：

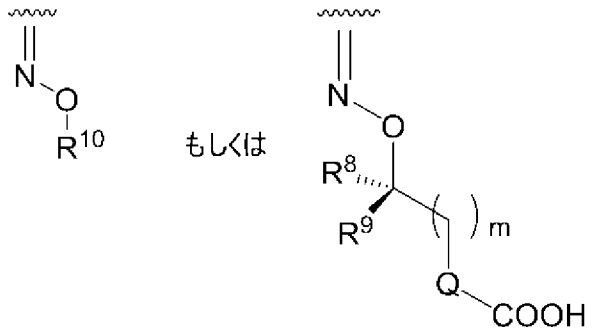
[化96]



または、

ｂ－２）下式：

[化97]



（式中、各定義は上記と同意義である）

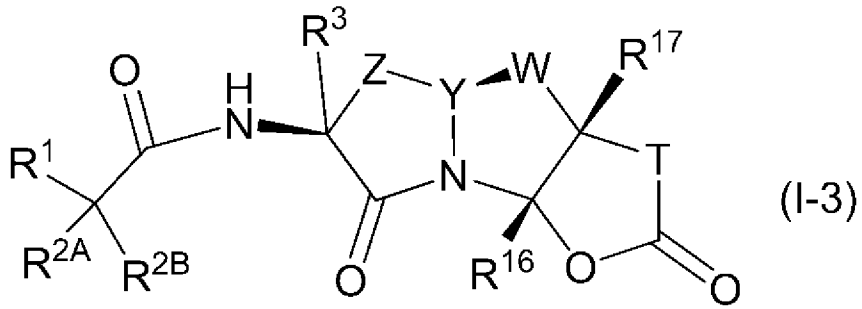
であり；

R^3が水素原子であり；R^3が水素原子またはOCH_3であり；R^{16}はカルボキシ、テトラゾリルまたはカルバモイルでありであり；かつ、R^{17}が水素原子またはアルキルである。）である。

[0191]（実施形態３）

式（Ｉ）が下式：

[化98]



（式中、－Ｚ－が単結合であり；

ＹがＣＨであり；

－Ｗ－が－Ｓ－、－Ｓ－CH_2－または－CH_2－Ｓ－であり；

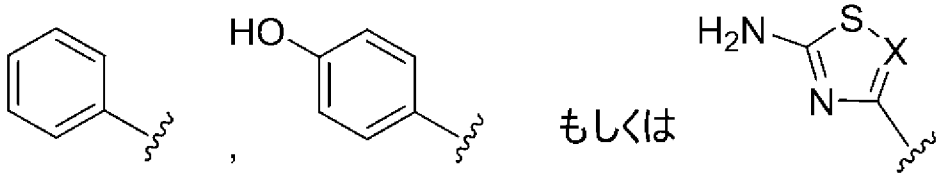
－Ｔ－が－$CR^{4A}R^{4B}$－、－$CR^{5A}R^{5B}$－$CR^{6A}R^{6B}$－または－Ｏ－であり；

R^{4A}およびR^{4B}がそれぞれ独立して水素原子、ヒドロキシ、アセチルオキシ

、カルバモイルオキシ、メチル、またはアミノであり；

R^{5A}、R^{5B}、CR^{6A}およびR^{6B}が水素原子であり；

R^{1}が下式：

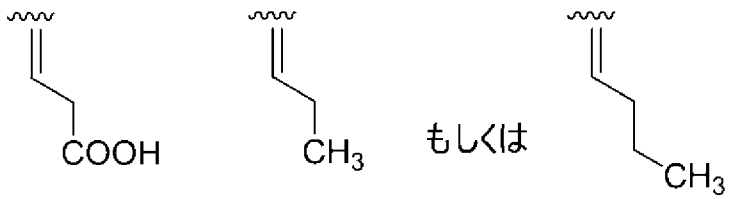


（式中、各定義は上記と同意義である）

であり；

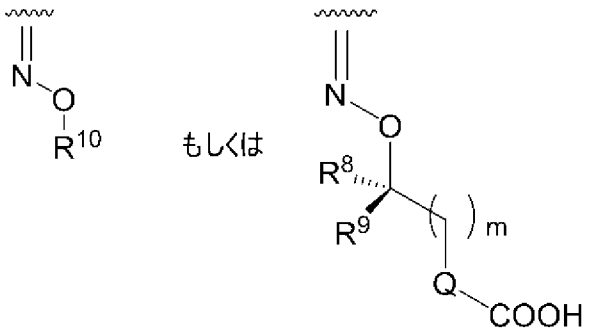
R^{2A}およびR^{2B}が一緒になって、以下に示す置換基を有するメチリデン：

[化99]



または下式：

[化100]



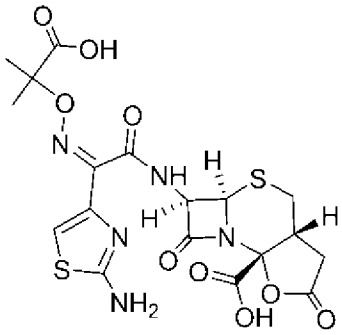
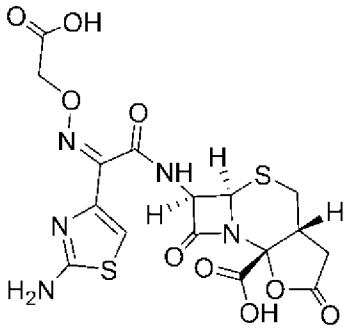
（式中、各定義は上記と同意義である）

であり；

R^{3}が水素原子またはOCH_3であり；R^{16}がカルボキシであり；かつ、R^{17}が水素原子である。）

である、ただし、以下の化合物を除く。

[化101]


,


[0192]（実施形態４）

式（Ｉ）において、

－Ｚ－が単結合であり；

ＹがＣＨであり；

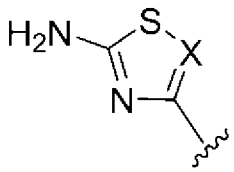
－Ｗ－が－Ｓ－、－Ｓ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｓ－または－ＣＨ$_2$－であり；

－Ｔ－が－ＣＲ^{4A}Ｒ^{4B}－、－ＣＲ^{5A}Ｒ^{5B}－ＣＲ^{6A}Ｒ^{6B}－または－Ｏ－であり；

Ｒ^{4A}およびＲ^{4B}がそれぞれ独立して水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のカルバモイルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアミノであり；

Ｒ^{5A}、Ｒ^{5B}、ＣＲ^{6A}およびＲ^{6B}が水素原子であり；

Ｒ^{1}が下式：



（式中、ＸはＣＣｌ、ＣＦまたはＣＢｒである）であり；

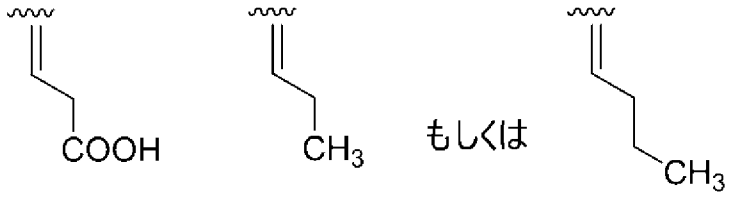
Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}については、

ａ）Ｒ^{2A}がそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアミノ、スルホ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、もしくは置換基を有しているカルボニル

オキシであり、およびR^{2B}が水素原子であり、

ｂ－１）R^{2A}およびR^{2B}が一緒になって、以下に示す置換基を有するメチリデン：

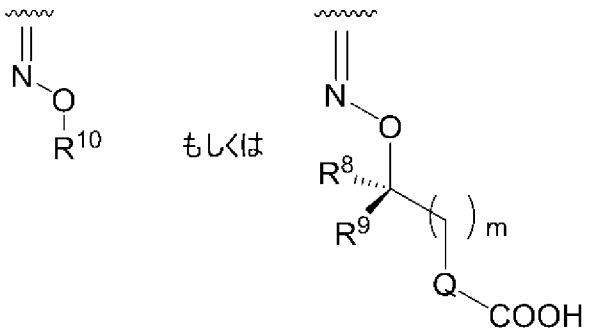
[化102]



または、

ｂ－２）下式：

[化103]



（式中、各定義は上記と同意義である）

であり；

R^3が水素原子またはOCH_3であり；R^{16}はカルボキシ、テトラゾリルまたはカルバモイルでありであり；かつ、R^{17}が水素原子またはアルキルである。

[0193] （実施形態５）

式（Ｉ）において、

－Ｚ－が単結合であり；

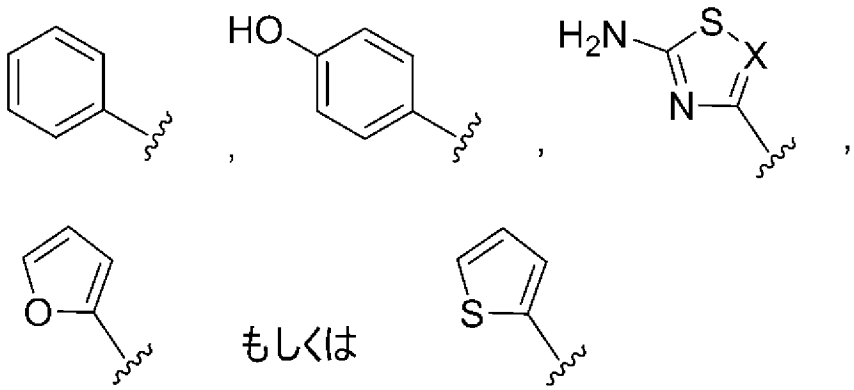
ＹがＣＨであり；

－Ｗ－が－Ｓ－、－Ｓ－CH_2－、－CH_2－Ｓ－または－CH_2－でありであり；

－Ｔ－が－$CR^{5A}R^{5B}$－$CR^{6A}R^{6B}$－または－Ｏ－であり；

R^{5A}、R^{5B}、CR^{6A}およびR^{6B}がそれぞれ独立して水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のカルバモイルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアミノであり；

R^{1}が下式：



（式中、各定義は上記と同意義である）

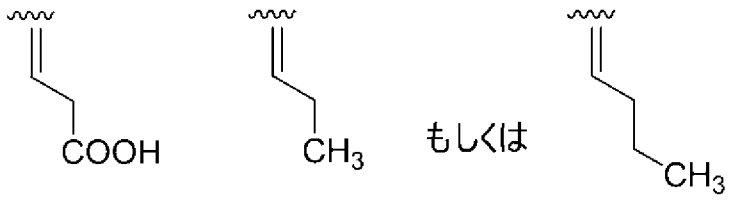
であり；

R^{2A}およびR^{2B}については、

ａ）R^{2A}がそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアミノ、スルホ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシであり、およびR^{2B}が水素原子であり、

ｂ－１）R^{2A}およびR^{2B}が一緒になって、以下に示す置換基を有するメチリデン：

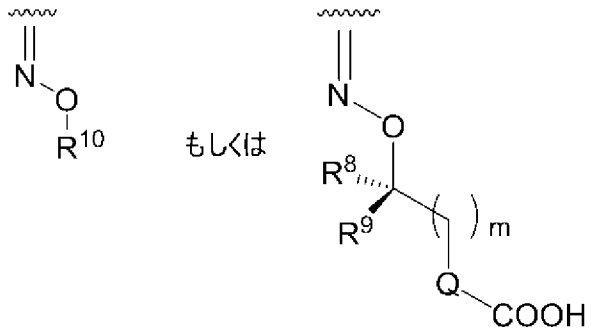
[化104]



または、

ｂ－２）下式：

[化105]



（式中、各定義は上記と同意義である）

であり；R^3が水素原子またはOCH_3であり；R^{16}がカルボキシであり；かつ、R^{17}が水素原子である。

[0194]（実施形態６）

式（Ｉ）において、

－Ｚ－が単結合であり；

ＹがＣＨであり；

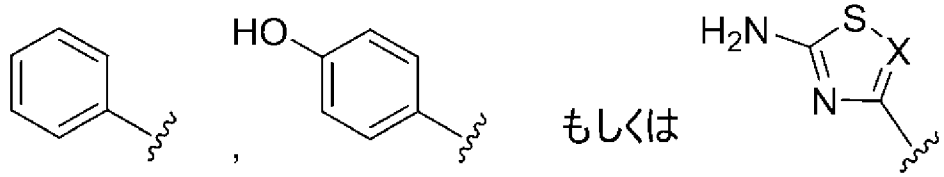
－Ｗ－が－Ｓ－、－Ｓ－CH_2－、－CH_2－Ｓ－または－CH_2－であり；

－Ｔ－が－$CR^{4A}R^{4B}$－、－$CR^{5A}R^{5B}$－$CR^{6A}R^{6B}$－または－Ｏ－であり；

R^{4A}およびR^{4B}がそれぞれ独立して水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のカルバモイルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアミノであり；

R^{5A}、R^{5B}、CR^{6A}およびR^{6B}が水素原子であり；

R^1が下式：



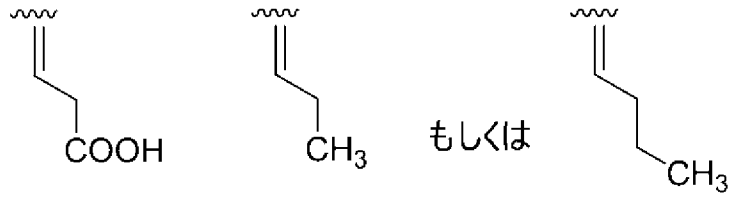
（式中、各定義は上記と同意義である）であり；

R^{2A}およびR^{2B}については、

ａ）R^{2A}がそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアミノ、スルホ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシであり、およびR^{2B}が水素原子であり、

ｂ－１）R^{2A}およびR^{2B}が一緒になって、以下に示す置換基を有するメチリデン：

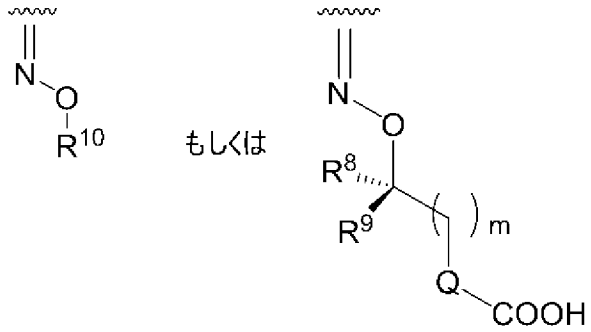
[化106]



または、

ｂ－２）下式：

[化107]



（式中、各定義は上記と同意義である）

であり；

R^{3}が水素原子またはOCH_3であり；R^{16}はテトラゾリルまたはカルバモイルでありであり；かつ、R^{17}が水素原子である。

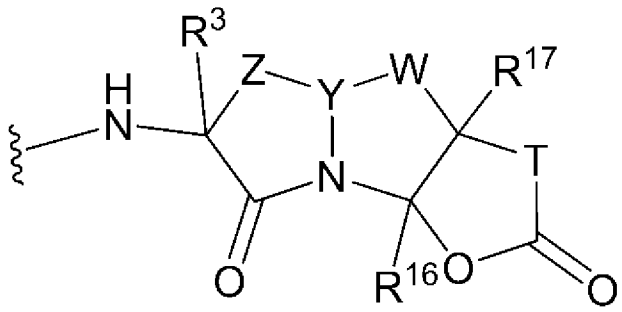
[0195] 本発明化合物（Ｉ）および（ＩＡ）は、特定の異性体に限定するものではなく、すべての可能な異性体（例えば、ケト－エノール異性体、イミン－エナミン異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体、回転異性体、幾何異性体等）、ラセミ体またはそれらの混合物を含む。

[0196] 式（ＩＩ）は、立体表記を特定している箇所を除き、すべての可能な異性

体（例えば、ケト－エノール異性体、イミン－エナミン異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体、回転異性体、幾何異性体等）、ラセミ体またはそれらの混合物を含む。

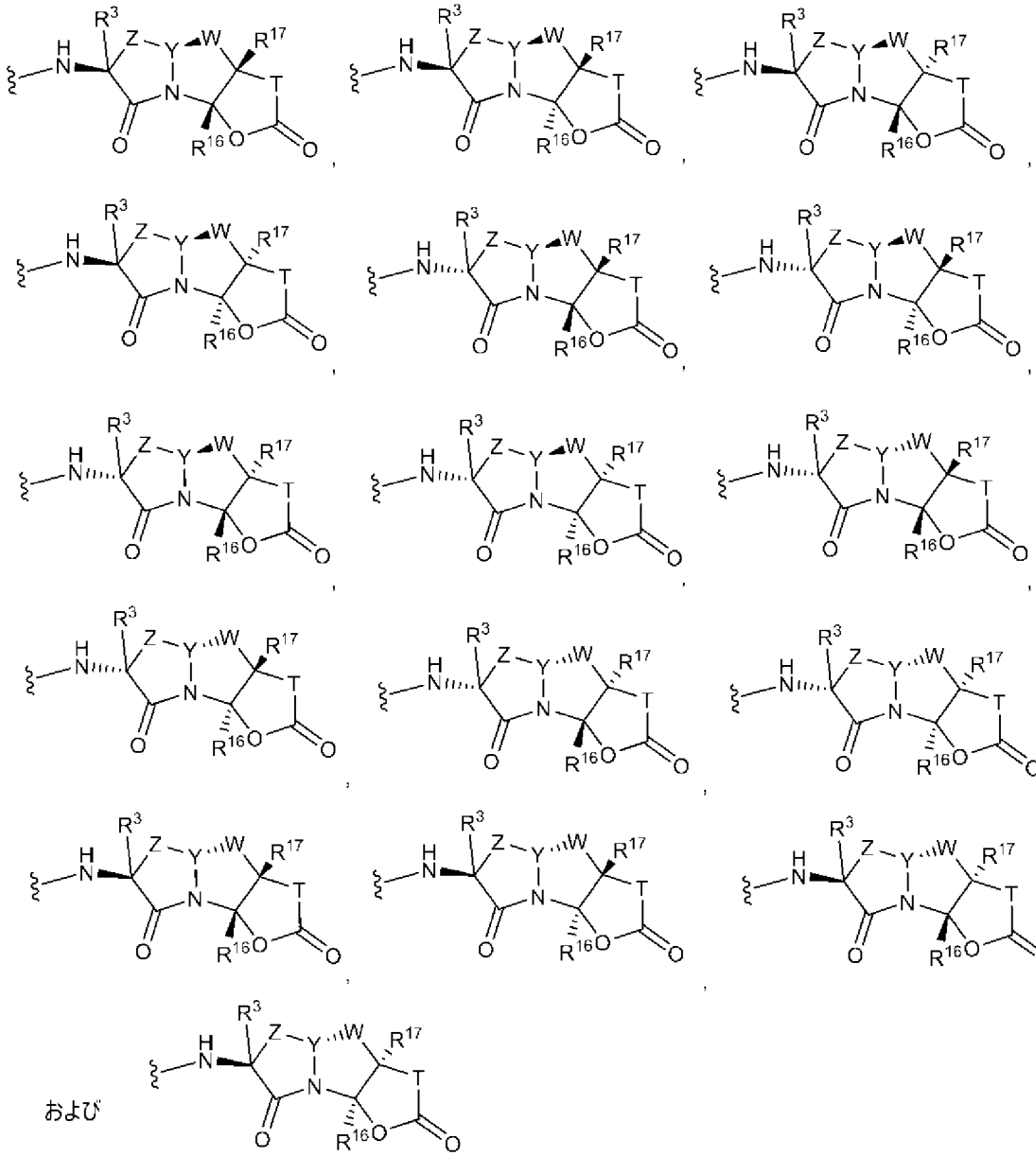
[0197] 例えば、式（Ｉ）における

[化108]



は、

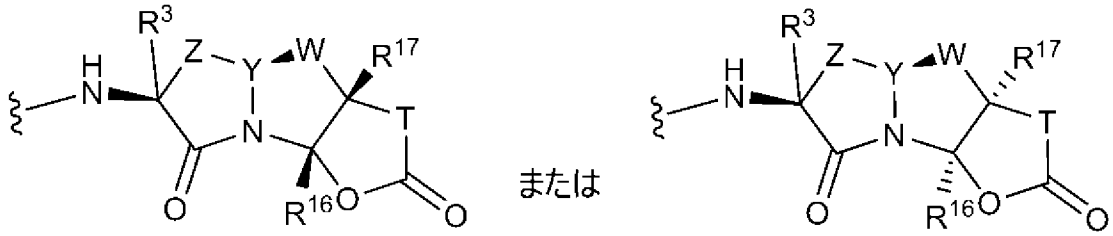
[化109]



等を包含する。

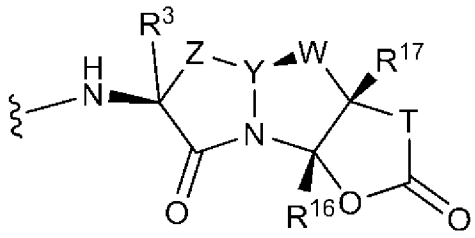
好ましくは、

[化110]



である。より好ましくは、

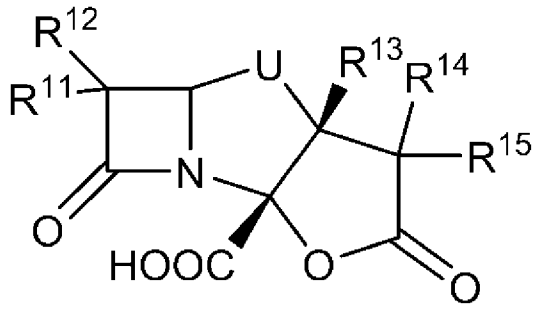
[化111]



である。

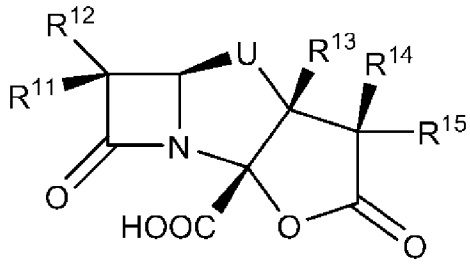
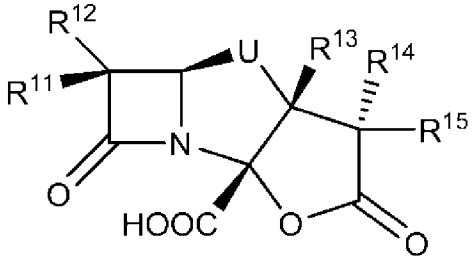
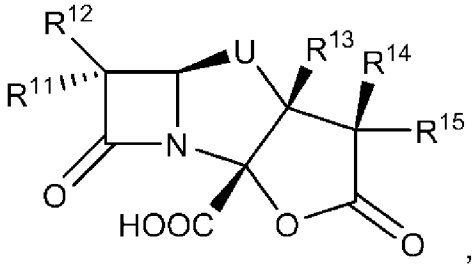
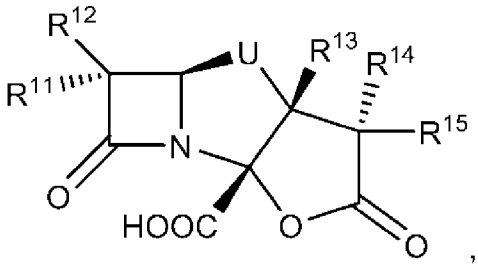
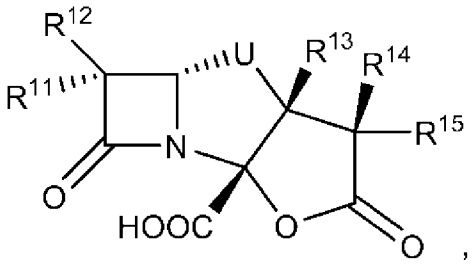
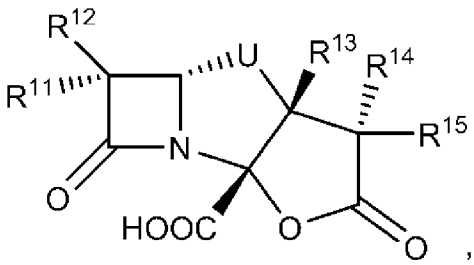
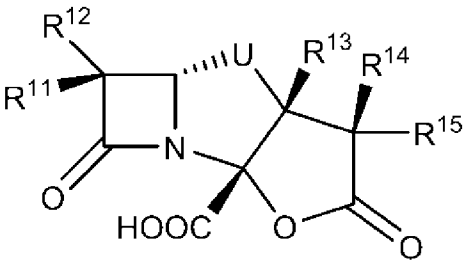
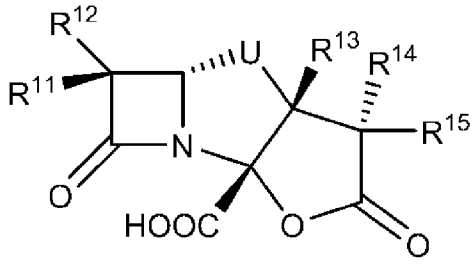
[0198] 例えば、式（ＩＩ）における

[化112]



は

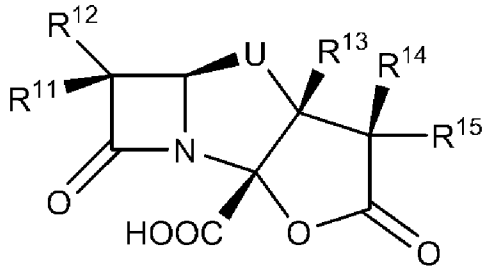
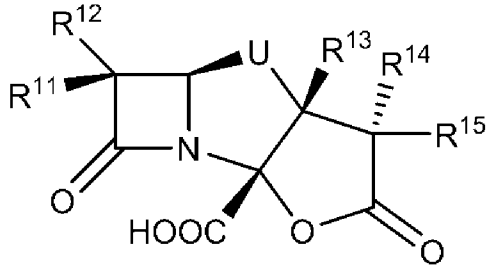
[化113]


,

,

,

,

,

,

および


等を包含する。

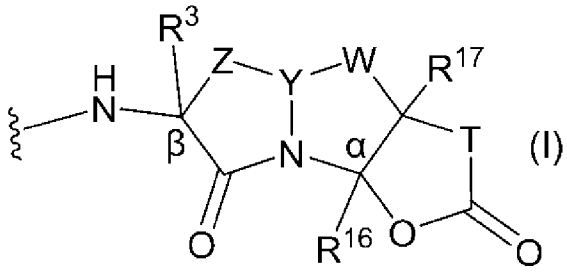
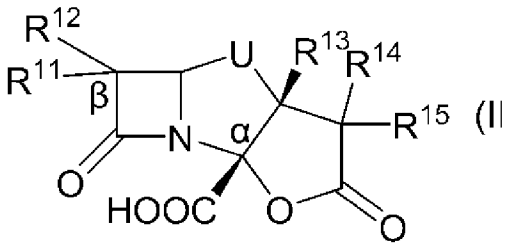
好ましくは、

[化114]


または


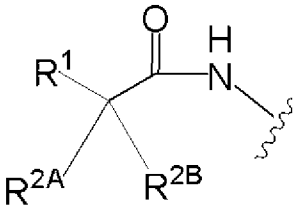
である。

[0199] 式（Ｉ）および式（ＩＩ）の骨格上の置換位置の命名は、以下のとおりとする。本明細書中におけるα位側鎖およびβ位側鎖とは、下記母核のα位およびβ位に結合している基を示す。

[0200] 
(I)

(II

[0201] 式（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＩ）のエステル体とは、好ましくはα位のカルボキシおよび／またはβ位側鎖上におけるカルボキシのエステル体を包含する。β位側鎖上のカルボキシにおけるエステル体は、式：

[化115]



（式中、各記号は前記と同意義である。）

で示されるＲ^{1}またはＲ^{2A}もしくはＲ^{2B}の末端において、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換基を有しているカルボニルオキシ等におけるカルボキシがエステル構造を有しているもの（例えば、カルボキシ（－ＣＯＯＨ）の場合、カルボキシ保護基等のエステル残基を示すＲ^{P1}とともに示される－ＣＯＯＲ^{P1}という構造で示される。）などを挙げることができ、体内で容易に代謝されてカルボキシの状態になるエステルを包含する。

[0202] 上記のカルボキシ等の保護基としては、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ著、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ Ｉｎｃ．（１９９１年）等に記

載の方法で保護および／または脱保護できる基であればよく、例えば、低級アルキル（例：メチル、エチル、ｔ－ブチル）、低級アルキルカルボニルオキシメチル（例：ピバロイル）、置換されていてもよいアリールアルキル（例：ベンジル、ベンズヒドリル、フェネチル、ｐ－メトキシベンジル、ｐ－ニトロベンジル）、シリル基（例：ｔ－ブチルジメチルシリル、ジフェニルｔ－ブチルシリル）等が挙げられる。

[0203] アミノ基の保護基としては、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ著、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ Ｉｎｃ．（１９９１年）等に記載の方法で保護および／または脱保護できる基であればよく、例えば、低級アルキルオキシカルボニル（例：ｔ－ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル）、置換されていてもよいアラルカノイル（例：ベンゾイル、ｐ－ニトロベンゾイル）、アシル（例：ホルミル、クロロアセチル）等が挙げられる。該アミノ基の保護基は、体内で容易に代謝されてアミノになる基も包含する。

[0204] 式（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＩ）で示される化合物の一つ以上の水素、炭素および／または他の原子は、それぞれ水素、炭素および／または他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{123}Ｉおよび^{36}Ｃｌのように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素が包含される。式（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＩ）で示される化合物は、そのような同位体で置換された化合物も包含する。該同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、式（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＩ）で示される化合物のすべての放射性標識体を包含する。また該「放射性標識体」を製造するための「放射性標識化方法」も本発明に包含され、代謝薬物動態研究、結合アッセイにおける研究および／または診断のツールとして有用である。

[0205] 式（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＩ）で示される化合物の放射性標識体は、

当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＩ）で示されるトリチウム標識化合物は、例えば、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＩ）で示される特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばＰｄ／Ｃの存在下、塩基の存在下または非存在下で、式（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＩ）で示される化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含する。他のトリチウム標識化合物を調製するための適切な方法としては、文書Ｉｓｏｔｏｐｅｓ ｉｎ ｔｈｅ Ｐｈｙｓｉｃａｌ ａｎｄ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｖｏｌ．１，Ｌａｂｅｌｅｄ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ （Ｐａｒｔ Ａ），Ｃｈａｐｔｅｒ ６ （１９８７年）を参照にできる。^{14}Ｃ－標識化合物は、^{14}Ｃ炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

[0206] 式（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＩ）で示される化合物の塩とは、α位のカルボキシ基および／またはβ位のカルボキシ基および／またはβ位側鎖アミノ基が無機酸や有機酸と塩を形成しているものを包含する。

[0207] 式（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＩ）で示される化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、式（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＩ）で示される化合物と、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、バリウム等）、マグネシウム、遷移金属（例えば、亜鉛、鉄等）、アンモニア、有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等）およびアミノ酸との塩、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等）、および有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン

酸、エタンスルホン酸等）との塩が挙げられる。特に塩酸、硫酸、リン酸、酒石酸、メタンスルホン酸との塩等が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

[0208] 式（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＩ）で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、溶媒和物（例えば、水和物等）および／または結晶多形を形成する場合があり、本発明はそのような各種の溶媒和物および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、式（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＩ）で示される化合物に対し、任意の数の溶媒分子（例えば、水分子等）と配位していてもよい。式（Ｉ）または（ＩＡ）で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。また、式（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＩ）で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、再結晶することでそれらの結晶多形を形成する場合がある。

[0209] 式（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＩ）で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合があり、本発明はそのような各種のプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解などを受けて式（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＩ）で示される化合物に変換される化合物、胃酸などにより加水分解されて式（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＩ）で示される化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばＤｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ， Ｅｌｓｅｖｉｅｒ， Ａｍｓｔｅｒｄａｍ １９８５に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合がある。

[0210] 式（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＩ）で示される化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシ基を有する場合は、例えばヒドロキシ基を有する化

合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライド及びミックスドアンハイドライドとを反応させることによりあるいは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えばCH_3COO-、C_2H_5COO-、t－BuCOO－、$C_{15}H_{31}COO-$、PhCOO－、（m－NaOOCPh）COO－、NaOOCCH_2CH_2COO-、$CH_3CH(NH_2)COO-$、$CH_2N(CH_3)_2CO$O－、CH_3SO_3-、$CH_3CH_2SO_3-$、CF_3SO_3-、CH_2FSO_3-、$CF_3CH_2SO_3-$、p－CH_3－O－PhSO$_3$－、PhSO$_3$－、p－CH_3PhSO$_3$－が挙げられる。

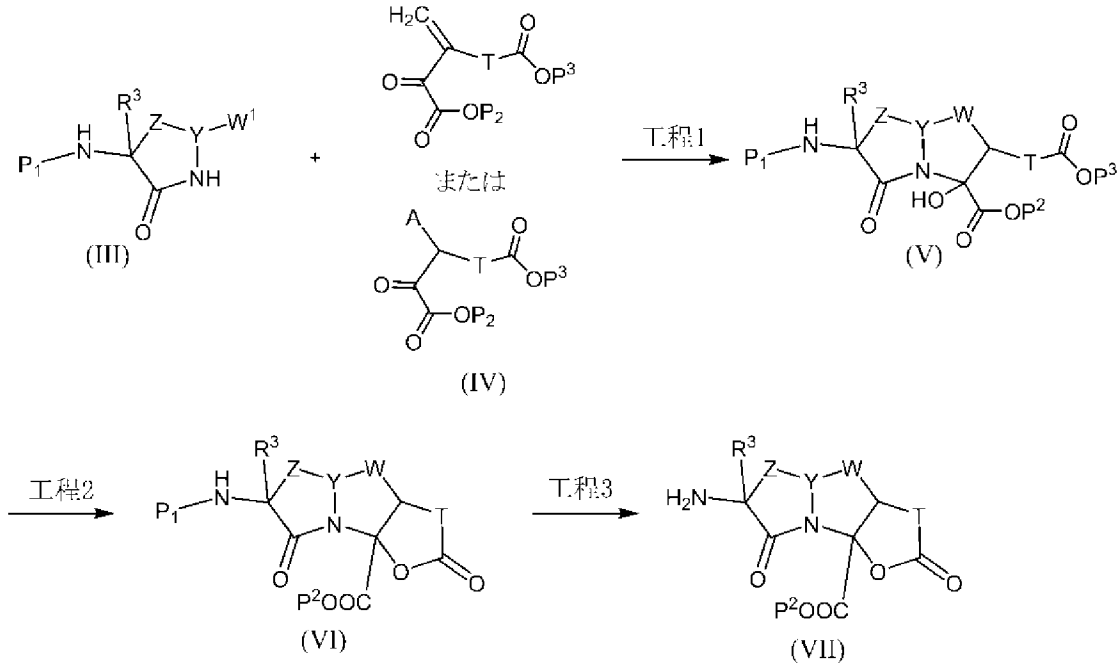
[0211] 本発明は、（A）式（I）、（IA）または（II）で示される化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物と、（B）β－ラクタマーゼ阻害作用を有する化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を組み合わせることを特徴とする医薬を提供する。β－ラクタマーゼ阻害作用を有する化合物としては、メタロβ－ラクタマーゼ阻害作用を有する化合物やセリンβ－ラクタマーゼ阻害作用を有する化合物等が挙げられ、好ましくはセリンβ－ラクタマーゼ阻害作用を有する化合物である。より好ましくは、クラスCのβ－ラクタマーゼ阻害作用を有する化合物である。β－ラクタマーゼ阻害作用を有する化合物の具体例としては、クラブラン酸、スルバクタム、タゾバクタム、ジピコリン酸（DPA）、3－アミノフェニルボロン酸（APB）、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、アビバクタム（AVI）等が挙げられ、その他にもExpert Opinion Therapeutic Patents（2013），23（11），1469－1481に記載されているβ－ラクタマーゼ阻害作用を有する化合物が挙げられる。好ましくは、アビバクタム、3－アミノフェニルボロン酸等である。

[0212] 下記の一般的合成法および実施例に記載するように、式（I）および（IA）で示される本発明の化合物は、下記中間体の骨格のα位およびβ位にそ

れぞれ側鎖部位を結合することにより得られる。上記保護基Ｐとしては、以下の一般的合成において記載する保護基が挙げられるが、好ましい例としては、ベンズヒドリル基、パラメトキシベンジル基、トリチル基、２，６－ジメトキシベンジル基、メトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基または２-（トリメチルシリル）エトキシメチル基などが挙げられる。また、脱離基としては、ハロゲン（Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、Ｆ）、メタンスルホニルオキシ、ｐ－トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等が例示される。

[0213] （製法Ａ）

[化116]



（式中、Ｚ，Ｗ、Ｙ、ＴおよびＲ３は前記と同意義であり、－Ｗ１は－Ｈ，－ＳＨまたは－ＣＨ２－ＳＨであり、Ａは脱離基（たとえば、ハロゲン（Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、Ｆ）、メタンスルホニルオキシ、ｐ－トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）を示し、Ｐ１はアミノ基の保護基を示し、Ｐ２およびＰ３はそれぞれ独立してカルボキシの保護基を示す。）

工程１

化合物（ＩＩＩ）と化合物（ＩＶ）を付加反応及び分子内環化反応に付すこ

とにより化合物（Ｖ）を得る。反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。好ましくはアセトンとＨＭＰＡである。反応温度は通常、約－１００～１００℃、好ましくは約－２０～４０℃、より好ましくは約１０～３０℃である。反応時間は、溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～４８時間である。

工程２

化合物（Ｖ）の保護基P^3を酸性条件下脱保護反応に付し、続いて縮合剤存在下で分子内環化反応に付すことにより化合物（ＶＩ）を得る。反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上

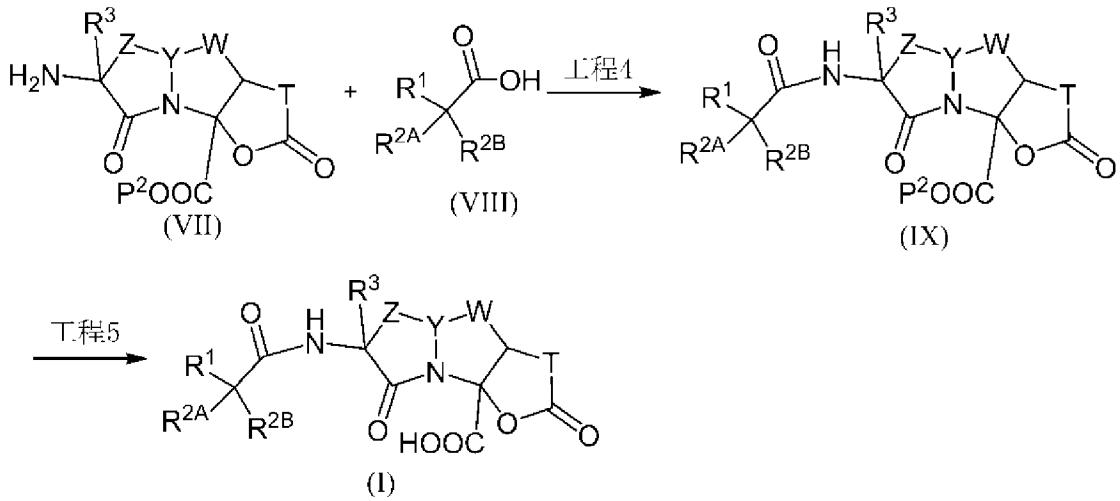
を混合して使用してもよい。好ましくはジクロロメタンである。脱保護反応に用いる酸としては、有機酸または無機酸が挙げられる。例えば、トリフルオロ酢酸、トシル酸、塩酸、硫酸、リン酸等が挙げられる。好ましくはトリフルオロ酢酸である。縮合剤としては、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。反応温度は通常、約－１００～１００℃、好ましくは約－２０～４０℃、より好ましくは約０～２０℃である。反応時間は、溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～４８時間である。

工程３

化合物（ＶＩ）のアシル基を含むカルボキシ保護基P^1を塩基存在下の加アルコール分解反応または酸性条件下での脱保護反応を行うことにより化合物（ＶＩＩ）を得る。反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。好ましくはジクロロメタンである。加アルコール分解反応としては、五塩化リン、五臭化リン、オキシ塩化リン、チオニルクロライド等によって活性化することができる。好ましくは、五塩化リンである。塩基としては有機塩基等が挙げられる。例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルイミダゾール、Ｎ－メチルモルホリン等が挙げられる。好ましくは

ピリジンである。その後アルコールを加える。該アルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノール等を用いることができる。好ましくは、エタノールである。酸性条件下での脱保護反応の際に用いる酸としては、有機酸または無機酸が挙げられる。例えば、トリフルオロ酢酸、トシル酸、塩酸、硫酸、リン酸等が挙げられる。反応温度は通常、加アルコール分解反応としては約－１００～１００℃、好ましくは約－７０～２０℃であり、より好ましくは約－７０～－３０℃である。酸性条件下での脱保護反応としては、通常、約－１００～１００℃、好ましくは約－２０～４０℃、より好ましくは約－２０～２０℃である。反応時間は、溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～４８時間である。

[化117]



（式中、Ｚ，Ｙ、Ｗ，Ｔ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2A}、Ｒ^{2B}およびＲ^{3}は前記と同意義であり、Ｐ^{2}はカルボキシの保護基を示す。）

工程４

化合物（ＶＩＩ）を、化合物（ＶＩＩＩ）と塩基存在下で縮合反応に付すことにより、化合物（ＩＸ）を得る。反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－

ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。好ましくはジクロロメタンである。縮合剤としては、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、オキシ塩化リン、メタンスルホニルクロライド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、フェニルリン酸ジクロライド等が挙げられる。用いる塩基としては、有機塩基等が挙げられる。例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルイミダゾール、Ｎ－メチルモルホリン等が挙げられる。好ましくは、ピリジンである。反応温度は通常、約－１００～１００℃、好ましくは約－８０～２０℃、より好ましくは約－２０～２０℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～２４時間である。

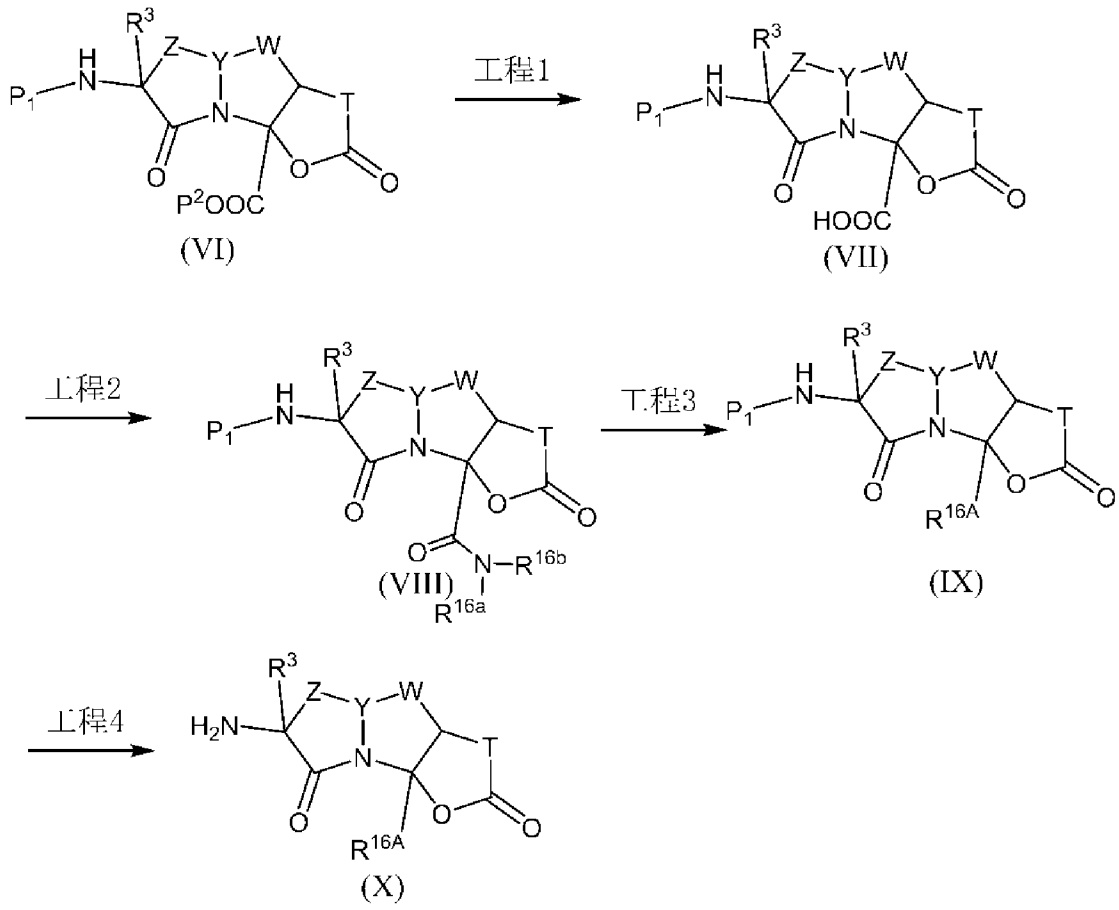
工程５

化合物（ＩＸ）の全ての保護基を酸性条件下脱保護反応に付し、化合物（Ｉ）を得る。反応溶媒としては、例えば、反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示

される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。好ましくはジクロロメタンである。酸としては、有機酸または無機酸を用いることができる。例えば、トリフルオロ酢酸、トシル酸、塩酸、硫酸、リン酸、ギ酸、塩化アルミニウム、塩化チタニウム等が挙げられる。好ましくは、トリフルオロ酢酸または塩化アルミニウムである。反応温度は通常、約－１００～１００℃、好ましくは約－８０～２０℃、より好ましくは約－２０～２０℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～２４時間である。

[0214] （製法Ｂ）

[化118]



（Ｒ^{16a}およびＲ^{16b}はそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり、Ｒ^{16A}はシアノまたは保護基を有していてもよいテトラゾリルであり、その他の記号は前記と同意義である）

工程１

化合物（ＶＩ）のＰ^{2}は、保護基によって接触還元または酸性条件下によって脱保護できる。接触還元は、常圧水素存在下、触媒としてパラジウム-炭素を用い、反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。好ましくはエタノールまたはテトラヒドロフランである。反応温度は通常、約－１００～１００℃、好ましくは約－８０～２０℃、より好ましくは約－２０～２０℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～２４時間である。酸性条件下による脱保護は、酸としては、有機酸または無機酸を用いることができる。例えば、トリフルオロ酢酸、トシル酸、塩酸、硫酸、リン酸、ギ酸、塩化アルミニウム、塩化チタニウム等が挙げられる。反応温度は通常、約－１００～１００℃、好ましくは約－８０～２０℃、より好ましくは約－２０～２０℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～２４時間である。

工程２

化合物（ＶＩＩ）のカルボン酸は、アミドに変換できる。カルボン酸の活性化試薬として、塩化チオニル、オキザリルクロリド、クロロ炭酸エチル、二炭酸ジ-tert-ブチル、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどが挙げられる。好ましくは二炭酸ジ-tert-ブチルである。アミ

ド化剤として、アンモニア、塩化アンモニウム、ギ酸アンモニウム、炭酸アンモニウムなどが挙げられる。好ましくは炭酸アンモニウムである。塩基として、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。好ましくはピリジンである。反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。好ましくはジクロロメタンである。反応温度は通常、約－１００～１００℃、好ましくは約－８０～２０℃、より好ましくは約－２０～２０℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～２４時間である。

工程３

化合物（ＶＩＩ）のアミド基は、シアノ基またはシアノ基を経由して保護基を有していてもよいテトラゾリルに変換可能である。シアノ基への変換は、脱水試薬を用いて行うことができる。脱水試薬としては、塩化チオニル、オギザリルクロリド、トリフルオロ酢酸無水物、酢酸無水物、五塩化リン、五酸化二リンなどが挙げられる。好ましくはトリフルオロ酢酸無水物である。反応には塩基を共存させても良い。塩基としては、ピリジン、ピコリン、トリエチルアミン、ルチジン、ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。好ましくは、ピリジンである。反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅ

ｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。好ましくはジクロロメタンである。反応温度は通常、約－１００～１００℃、好ましくは約－８０～２０℃、より好ましくは約－２０～２０℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～２４時間である。続いてテトラゾリルに変換する場合、トリメチルシリルアジド、アジ化ナトリウム、アジ化水素酸、ジフェニルリン酸アジドを用いて変換できる。好ましくはトリメチルシリルアジドである。触媒としてジブチルスズオキシドを共存させることができる。反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。好ましくはジオキサンである。反応温度は通常、約－５０～１５０℃、好ましくは約２０～１２０℃、より好ましくは約６０～１００℃である

。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～２４時間である。該テトラゾリル基は必要に応じて保護することができる。該保護基としては、カルボキシ基の保護基と同様の保護基を用いることができる。好ましい保護基としては、ベンズヒドリル、ｐ－メトキシベンジルなどが挙げられる。

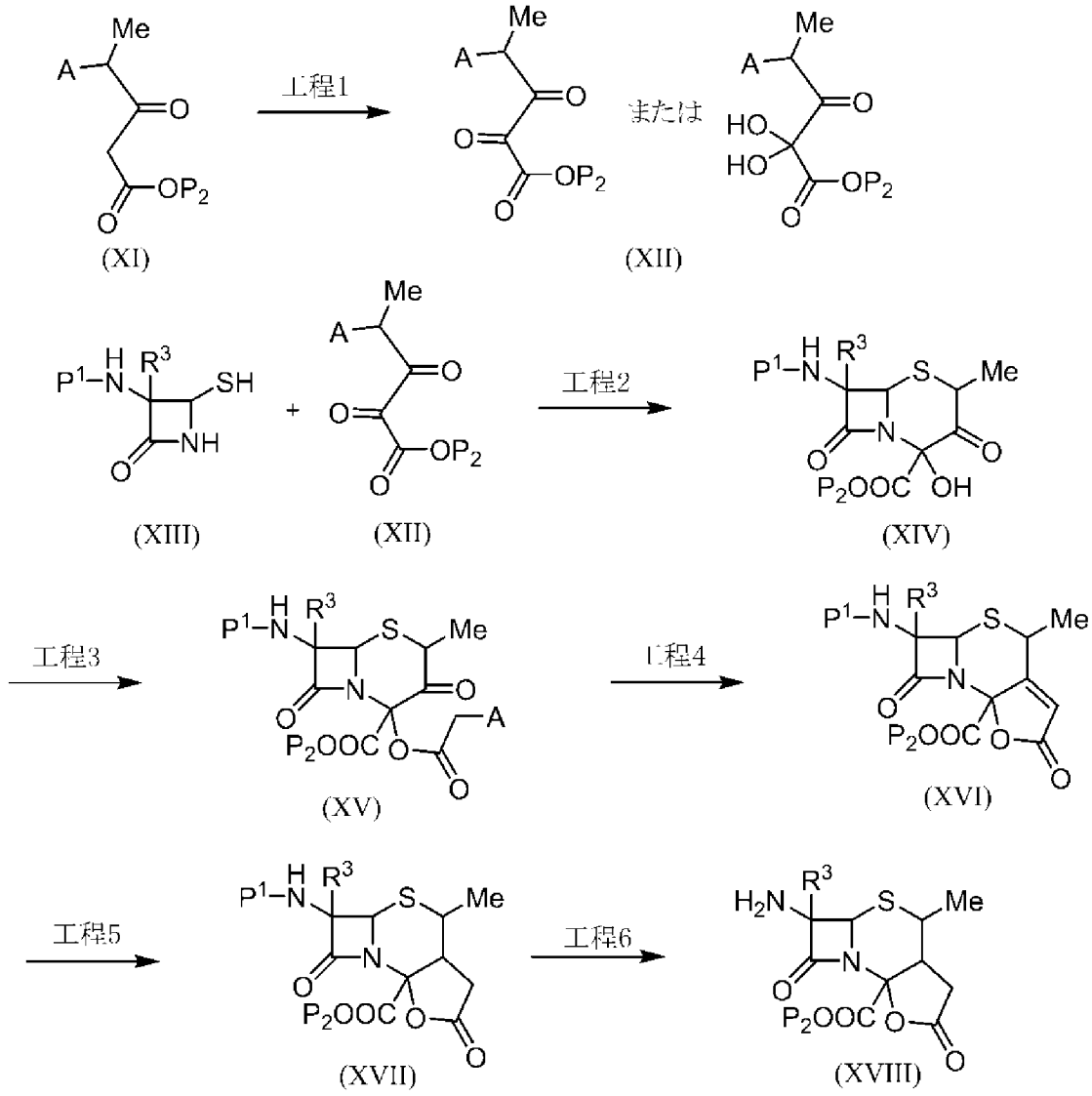
工程４

化合物（ＩＸ）のアシル基を含むカルボキシ保護基Ｐ^{1}を塩基存在下の加アルコール分解反応または酸性条件下での脱保護反応を行うことにより化合物（ＶＩＩ）を得る。反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。好ましくはジクロロメタンである。加アルコール分解反応としては、五塩化リン、五臭化リン、オキシ塩化リン、チオニルクロライド等によって活性化することができる。好ましくは、五塩化リンである。塩基としては有機塩基等が挙げられる。例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルイミダゾール、Ｎ－メチルモルホリン等が挙げられる。好ましくはピリジンである。その後アルコールを加える。該アルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノール等を用いることができる。好ましくは、エタノールである。酸性条件下での脱保護反応の際に用いる酸としては、有機酸または無機酸が挙げられる。例えば、トリフルオロ酢酸、トシル酸、塩

酸、硫酸、リン酸等が挙げられる。反応温度は通常、加アルコール分解反応としては約－１００～１００℃、好ましくは約－７０～２０℃であり、より好ましくは約－７０～－３０℃である。酸性条件下での脱保護反応としては、通常、約－１００～１００℃、好ましくは約－２０～４０℃、より好ましくは約－２０～２０℃である。反応時間は、溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～４８時間である。

[0215] （製法Ｃ）

[化119]



（Ｐ１‘は置換もしくは非置換のアルキル等であり、脱離基（たとえば、ハロゲン（Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、Ｆ）、メタンスルホニルオキシ、ｐ－トルエンス

ルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）であり、、その他の記号は前記と同意義である）

工程１

化合物（ＸＩ）を酸化することによって化合物（XII）に導くことができる。酸化剤としては、二酸化セレン、オクソンなどが挙げられる。反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。好ましくはジクロロメタンである。反応温度は通常、約－５０～１５０℃、好ましくは約２０～１２０℃、より好ましくは約６０～１００℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～２４時間である。

工程２

化合物（ＸＩＩ）と化合物（XIII）のアルキル化反応及び続く環化反応によって化合物（XIV）に導くことができる。塩基としてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、モルホリン、ルチジンが挙げられる。好ましくは、トリエチルアミンである。反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ

－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。好ましくはアセトンとHMPAである。反応温度は通常、約－１００～１００℃、好ましくは約－２０～４０℃、より好ましくは約１０～３０℃である。反応時間は、溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～４８時間である。

工程３

化合物（XIV）にα－ハロ酢酸ハライドを反応させることにより、化合物（XV）へ導くことができる。用いる塩基として、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、モルホリン、ルチジンが挙げられる。好ましくは、トリエチルアミンである。反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。好ましくはジクロロメタンである。反応温度は通常、約－１００～１００℃、好ましくは約－２０～４０℃、より好ましくは約０～２０℃である。反応時間は、溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～４８時間である。

工程４

化合物（XV）のハライドをホスホニウム塩に変換し、続いて塩基存在下起こる分子内環化によって化合物（XV）に導くことができる。ホスホニウム塩形成には、トリフェニルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが挙げられ、好ましくはトリフェニルホスフィンである。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシドが挙げられる。好ましくは炭酸水素ナトリウムである。反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。好ましくはジメチルホルムアミドである。反応温度は通常、約－１００～１００℃、好ましくは約－２０～４０℃、より好ましくは約１０～３０℃である。反応時間は、溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～４８時間である。

工程５

化合物（XVI）の二重結合を還元することによって、化合物（XVII）に導くことができる。還元は接触水素化または還元剤を用いて行い、還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素が挙げられる。反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、

テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。好ましくはジメチルホルムアミドである。反応温度は通常、約－１００～５０℃、好ましくは約－６０～０℃、より好ましくは約－５０～－２０℃である。反応時間は、溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～４８時間である。

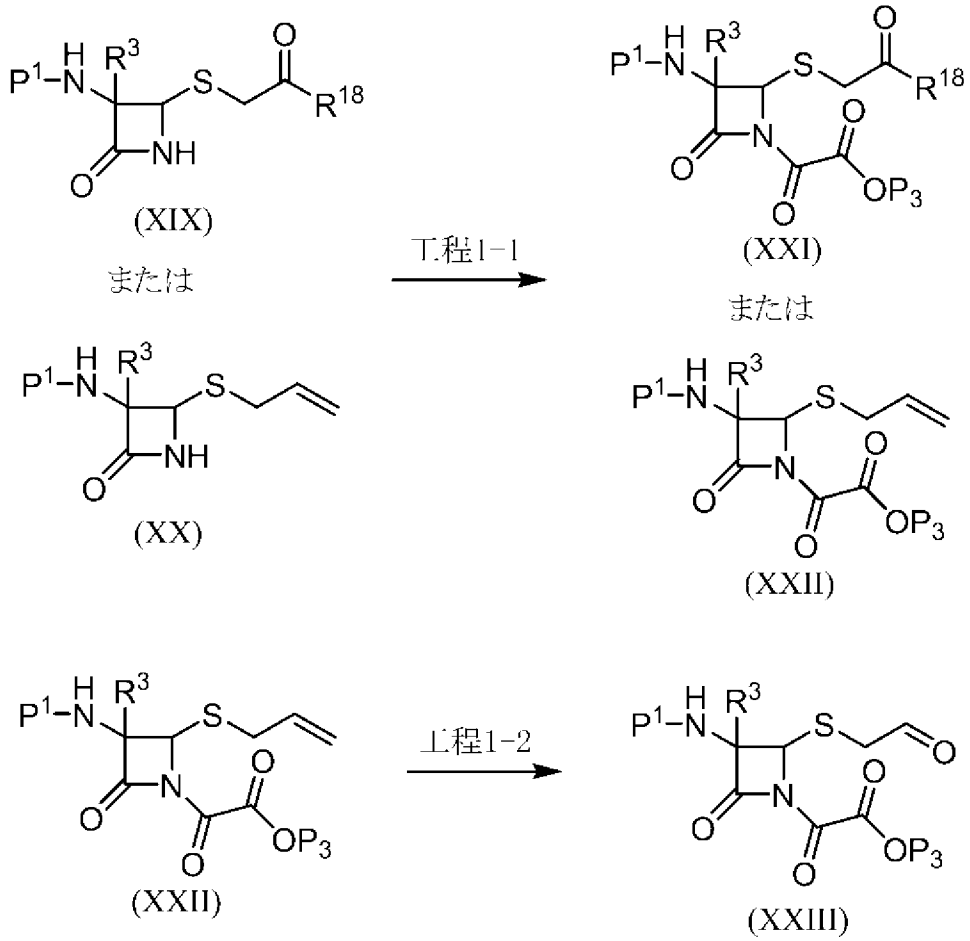
工程６

化合物（ＩＸ）のカルボニル基を含むアミノ保護基Ｐ^{1}を塩基存在下の加アルコール分解反応または酸性条件下での脱保護反応を行うことにより化合物（ＶＩＩ）を得る。反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。好ましくはジクロロメタンである。加アルコール分解反応としては、五塩化リン、五臭化リ

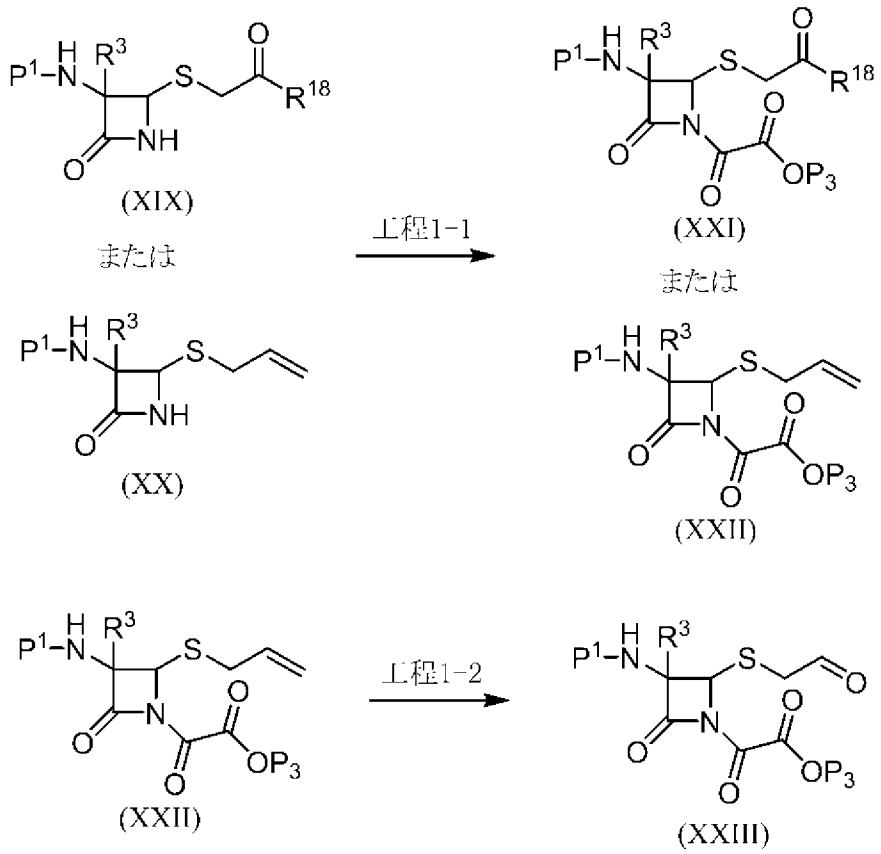
ン、オキシ塩化リン、チオニルクロライド等によって活性化することができる。好ましくは、五塩化リンである。塩基としては有機塩基等が挙げられる。例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルイミダゾール、Ｎ－メチルモルホリン等が挙げられる。好ましくはピリジンである。その後アルコールを加える。該アルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノール等を用いることができる。好ましくは、エタノールである。酸性条件下での脱保護反応の際に用いる酸としては、有機酸または無機酸が挙げられる。例えば、トリフルオロ酢酸、トシル酸、塩酸、硫酸、リン酸等が挙げられる。反応温度は通常、加アルコール分解反応としては約－１００～１００℃、好ましくは約－７０～２０℃であり、より好ましくは約－７０～－３０℃である。酸性条件下での脱保護反応としては、通常、約－１００～１００℃、好ましくは約－２０～４０℃、より好ましくは約－２０～２０℃である。

[0216] （製法D）

[化120]



[化121]



（式中、Ｒ^{18}は置換もしくは非置換のアルキルであり、Ｒ^{17}は水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり、その他の記号は前記と同意義である。）

工程１－１

化合物（XIX）または化合物（XX）の環状アミド窒素原子を塩基存在下でアシル化することによって化合物（XXI）または化合物（XXII）に導くことができる。アシル化剤としてはｔｅｒｔ－ブチル　２－クロロ－２－オキソアセテートなどが挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジンなどが挙げられる。好ましくは、ジイソプロピルエチルアミンである。反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：

ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。好ましくはジクロロメタンである。反応時間は、溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～４８時間である。反応温度は通常、約－１００～１００℃、好ましくは約－２０～４０℃、より好ましくは約－２０～２０℃である。反応時間は、溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～４８時間である。

工程１－２

化合物（XXII）の二重結合をオゾン分解することにより、化合物（XXIII）に導くことができる。反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。好ましくはジクロロメタンである。反応時間は、溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～４８時間である。反応温度は通常、約－１００～０℃、好ましくは約－７０～－４０℃である。反応時間は、溶媒や反応温度により異なるが、通

常０．５～４８時間である。

工程２

化合物（XXI）や化合物（XXIII）に代表される化合物（XXIV）を還元剤によって環化させ化合物（XXV）に導くことができる。還元剤としては、ヨウ化サマリウムなどが挙げられる。反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。好ましくはテトラヒドロフランである。反応時間は、溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～４８時間である。反応温度は通常、約－１００～０℃、好ましくは約－７０～－４０℃である。反応時間は、溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～４８時間である。

工程３

化合物（XXV）のジヒドロキシ基は、アシル化剤によって環状カーボネート構造に導くことができる。アシル化剤としては、カルボニルジイミダゾール、トリホスゲンなどが挙げられる。反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジ

メチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。好ましくはジクロロメタンである。反応時間は、溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～４８時間である。反応温度は通常、約－１００～１００℃、好ましくは約－４０～０℃である。反応時間は、溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～４８時間である。

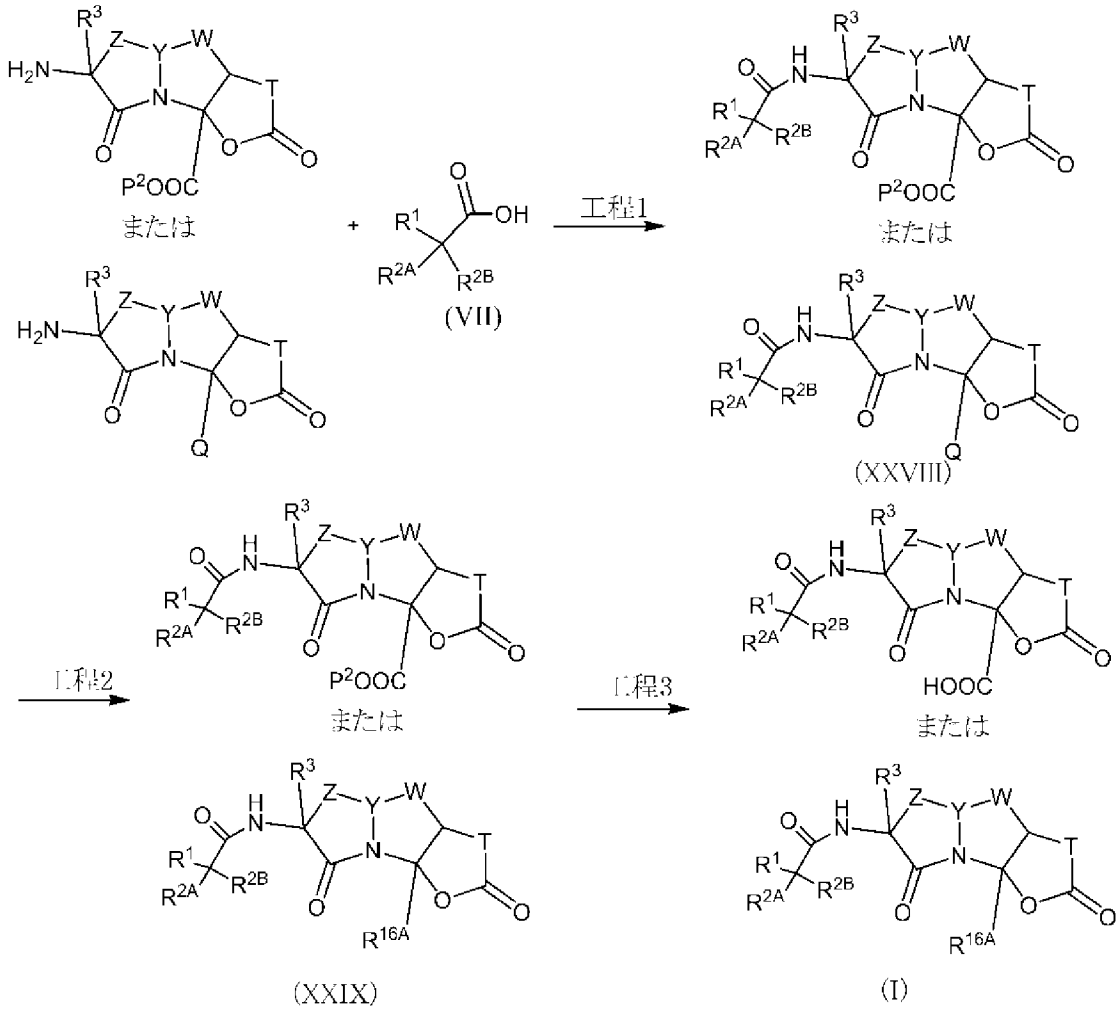
工程４

化合物（ＸＸＶＩ）のカルボニル基を含むアミノ保護基P^1を塩基存在下の加アルコール分解反応または酸性条件下での脱保護反応を行うことにより化合物（ＶＩＩ）を得る。反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。好ましくはジクロロメタンである。加アルコール分解反応としては、五塩化リン、五臭化リン、オキシ塩化リン、チオニルクロライド等によって活性化することができる。好ましくは、五塩化リンである。塩基としては有機塩基等が挙げられる。例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルイミダゾール、Ｎ－メチルモルホリン等が挙げられる。好まし

くはピリジンである。その後アルコールを加える。該アルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノール等を用いることができる。好ましくは、エタノールである。酸性条件下での脱保護反応の際に用いる酸としては、有機酸または無機酸が挙げられる。例えば、トリフルオロ酢酸、トシル酸、塩酸、硫酸、リン酸等が挙げられる。反応温度は通常、加アルコール分解反応としては約－１００～１００℃、好ましくは約－７０～２０℃であり、より好ましくは約－７０～－３０℃である。酸性条件下での脱保護反応としては、通常、約－１００～１００℃、好ましくは約－２０～４０℃、より好ましくは約－２０～２０℃である。

[0217] （製法Ｅ）

[化122]



（式中、各記号は前記と同意義である）

工程１

アミン体を、化合物（ＶＩＩ）と塩基存在下で縮合反応に付すことにより、化合物（ＸＸＶＩＩＩ）を得る。反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：ＭｅＣＮ、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。縮合剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、オキシ塩化リン、メタンスルホニルクロライド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、フェニルリン酸ジクロライド等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルイミダゾール、Ｎ－メチルモルホリン等が挙げられる。反応温度は通常、約－１００～１００℃、好ましくは約－８０～２０℃、より好ましくは約－２０～２０℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～２４時間である。

工程２

化合物（ＸＸＶＩＩＩ）を酸化することにより、化合物（ＸＸＩＸ）を得る。反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、

アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：ＭｅＣＮ、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、２種以上を混合して使用してもよい。酸化剤としては、過酢酸、ｍ－クロロ過安息香酸、過酸化水素、タングステン酸ナトリウム等が挙げられる。反応温度は通常、約－１００～１００℃、好ましくは約－８０～２０℃、より好ましくは約－２０～２０℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～２４時間である。

工程３

化合物（ＸＸIX）の全ての保護基を酸性条件下脱保護反応に付し、化合物（I）を得る。酸としては、有機酸または無機酸を用いることができる。例えば、トリフルオロ酢酸、トシル酸、塩酸、硫酸、リン酸、ギ酸、塩化アルミニウム、塩化チタニウム等が挙げられる。反応温度は通常、約－１００～１００℃、好ましくは約－８０～２０℃、より好ましくは約－２０～２０℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常０．５～２４時間である。

[0218] なお、得られた化合物（Ｉ）または（ＩＡ）をさらに化学修飾してエステル体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を合成することもできる。

[0219] 本発明化合物は、スペクトルの広い抗菌活性を有し、ヒトを含む各種哺乳動物における病原性細菌により生ずる種々の疾病、例えば気道感染症、尿路感染症、呼吸器感染症、敗血症、腎炎、胆嚢炎、口腔内感染症、心内膜炎、肺炎、骨髄膜炎、中耳炎、腸炎、蓄膿、創傷感染、日和見感染等の予防または治療のために使用され得る。

[0220] 本発明化合物は、特にグラム陰性菌、好ましくは、腸内細菌科のグラム陰性菌（大腸菌、クレブシエラ、セラチア、エンテロバクター、シトロバクタ

ー、モルガネラ、プロビデンシア、プロテウス等）、呼吸器に定着するグラム陰性菌（ヘモフィルス、モラキセラ等）およびブドウ糖非発酵のグラム陰性菌（緑膿菌以外のシュードモナス、ステノトロフォモナス、バークホルデリア、アシネトバクター等）に対して高い抗菌活性を示す。本発明化合物は、これらのグラム陰性菌が産生するクラスＡ，Ｂ，ＣおよびＤに属するβ－ラクタマーゼに対して安定である。特にクラスＡ、ＢおよびＤに属するβ－ラクタマーゼに対して高い安定性を示す。それにより、ＴＥＭ型、ＳＨＶ型、ＫＰＣ型などに代表されるＥＳＢＬ産生菌などの各種β－ラクタム薬耐性グラム陰性菌に高い抗菌活性を有する。特にＮＤＭ型、ＩＭＰ型、ＶＩＭ型、Ｌ－１型などを含むクラスＢに属するメタロ－β－ラクタマーゼに対しても極めて安定であるので、セフェムやカルバペネムを含む各種β－ラクタム薬耐性グラム陰性菌に対しても有効である。さらに、式（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＩ）で示される本発明化合物はβ－ラクタマーゼ阻害剤を組み合わせることにより、クラスＣに属するβ－ラクタマーゼに対する安定性が向上するため、クラスＡ，Ｂ，Ｃおよび／またはＤに属するβ－ラクタマーゼを産生する各種β－ラクタム薬耐性グラム陰性菌に対して幅広く有効である。また本発明化合物は、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（ＭＲＳＡ）、ペニシリン耐性肺炎ブドウ球菌（ＰＲＳＰ）等を含むグラム陽性菌に対しても抗菌活性を有している。さらに好ましい化合物は、体内動態として、血中濃度が高い、効果の持続時間が長い、および／または組織移行性が顕著である等の特徴も有している。また好ましい化合物は発熱を示さない、腎毒性を示さないなど副作用の点で安全である。また好ましい化合物は、水溶性が高く、体内動態が良好であり、注射薬および経口薬として好適である。

[0221] 本発明化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤、水剤、油性懸濁剤、又はシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いる

ことができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。本発明の製剤は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体又は希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。

[0222] 本発明化合物は、注射剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤として非経口または経口的に投与できるが、好ましくは注射剤として投与される。投与量は、通常、患者または動物の体重１ｋｇ当たり、約０．１～１００ｍｇ／日、好ましくは約０．５～５０ｍｇ／日を、所望により１日２～４回に分割して投与すればよい。注射剤として用いられる場合の担体は、たとえば蒸留水、生理食塩水などであり、またｐＨ調節のための塩基等を使用してもよい。カプセル剤、顆粒剤、錠剤として用いられる場合の担体は、公知の賦形剤(例：デンプ

ン、乳糖、白糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなど)、結合剤(例：デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロースなど)、滑沢剤(例：ステアリン酸マグネシウム、タルクなど)等である。

実施例

[0223] 以下に、実施例、参考例、試験例および製剤例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

[0224] また、本明細書中で用いる略語は以下の意味を表す。

Ｂｏｃ：ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル

Ｂｔ：１－ベンゾトリアゾリル

ＢＨ：ベンゾヒドリル

ＤＩＡＤ：アゾジカルボン酸ジイソプロピル

ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＤＭＡ：Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド

ＤＭＡＰ：Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－アミノピリジン

ＥＤＣ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩

ＨＭＰＡ：ヘキサメチルリン酸トリアミド

ＨＯＢｔ：１－ヒドロキシベンゾトリアゾール

ｍＣＰＢＡ：ｍ－クロロ過安息香酸

Ｍｅ：メチル

ＯＤＳ：オクタデシルシリル

ｔ－Ｂｕ：ｔｅｒｔ－ブチル

Ｐｈ：フェニル

ＰＭＢ：パラメトキシベンジル

ＴＢＡＦ：フッ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム

ＴＢＳ：ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル

ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸

ＴＨＦ：テトラヒドロフラン

Ｔｒｔ：トリチル

[0225] 実施例で得られたＮＭＲ分析は４００ＭＨｚで行い、ＤＭＳＯ－d_6、ＣＤＣｌ$_3$等を用いて測定した。

[0226] 実施例で得られたＬＣＭＳ分析は、以下の条件下で測定した。

測定条件１：

カラム：ＡＣＱＵＩＴＹ　ＵＰＬＣ（登録商標）ＢＥＨ　Ｃ１８　（１．７μｍ　ｉ．ｄ．２．１ｘ５０ｍｍ）（Ｗａｔｅｒｓ）

流速：０．８ ｍＬ／分

ＰＤＡ検出波長：２５４ｎｍ

移動相：［Ａ］は０．１％ギ酸含有水溶液、［Ｂ］は０．１％ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジェント：３．５分間で５％－１００％溶媒［Ｂ］のリニアグラジエントを行った後、０．５分間、１００％溶媒［Ｂ］を維持した。

測定条件２：

カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　ＸＲ－ＯＤＳ　（２．２μｍ、ｉ．ｄ．５０ｘ３．０ｍｍ）

流速：１．６　ｍＬ／分

ＰＤＡ検出波長：２５４ｎｍ

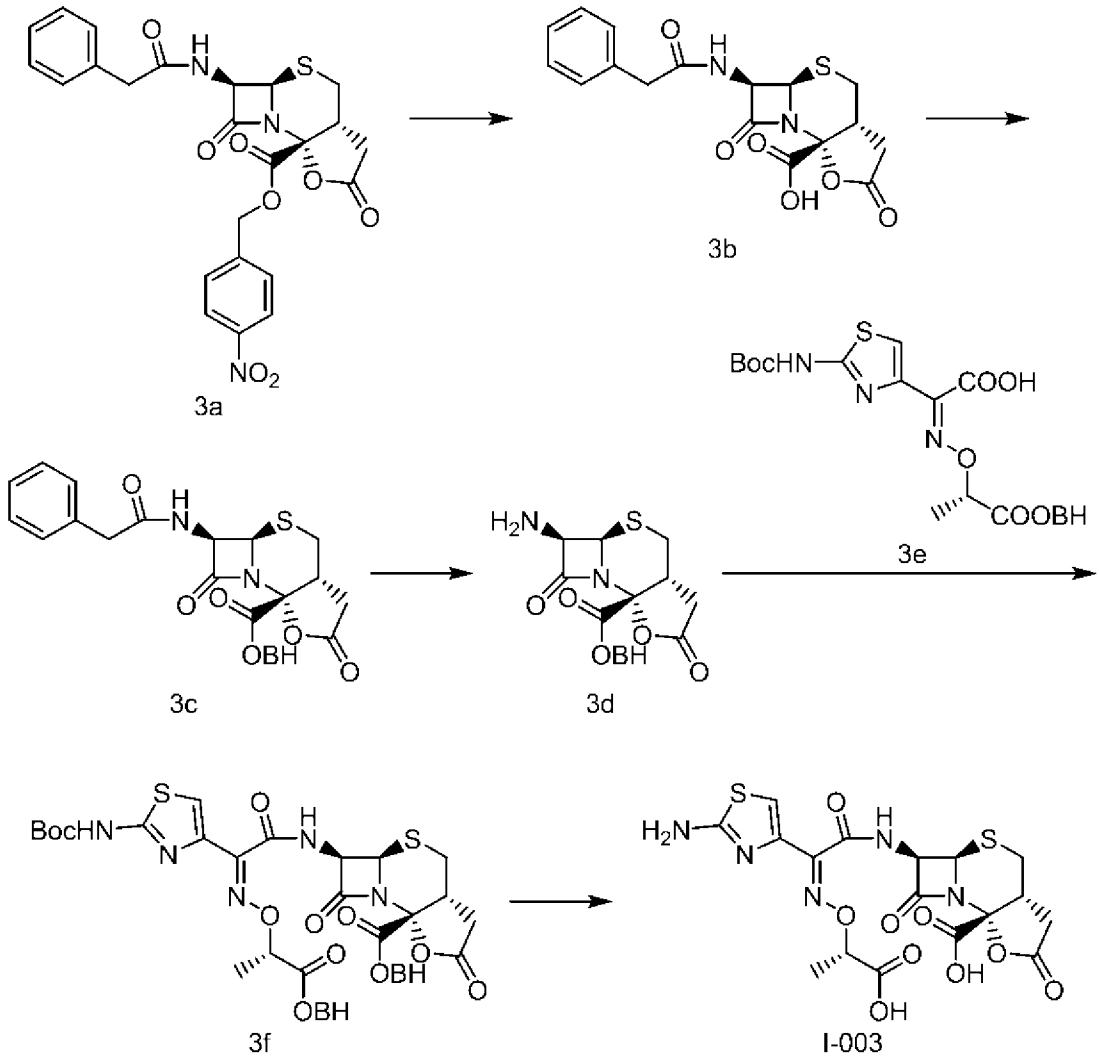
移動相：［Ａ］は０．１％ギ酸含有水溶液、［Ｂ］は０．１％ギ酸含有アセトニトリル溶液

３分間で１０％－１００％溶媒［Ｂ］のリニアグラジエントを行い、０．５分間、１００％溶媒［Ｂ］を維持した。

実施例 1

[0227] 化合物Ｉ－００３の合成

[化123]



工程１　化合物３ｂの合成

特許ＥＰ２５３３３７Ａ２に記載の方法で合成した化合物３ａ（７．１６ｇ、１４ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１４３ｍＬ）溶液に、０．１ｍｏｌ／Ｌリン酸緩衝液（１４３ｍＬ）、１０％パラジウム／炭素（５０％含水）（５．９６ｇ、２．８ｍｍｏｌ）を加えた。水素１気圧下、室温で２時間攪拌した後、不溶物をセライトろ過により除いた。水層を分取し、有機層を再度水で抽出した後、すべての水層を合せ、塩酸水をｐＨ＝３まで加えた。次いで、ＨＰ２０－ＳＳ樹脂を加え減圧濃縮した。得られた混合液をＨＰ２０－ＳＳカラムクロマトグラフィ（水－アセトニトリル）により精製した。所望の化合物を含む分画を集め、減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物３ｂ（４．７９ｇ、収率９１％）を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ: 2.64-3.12 (5H, m), 3.72 (2H, d, J = 7.5 Hz), 5.15 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.38 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.35-7.44 (5H, m).

MS (m+1) = 377.07

[0228] 工程２　化合物３ｃの合成

化合物３ｂ（４．７９ｇ、１２．７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２４ｍＬ）溶液に、ジフェニルジアゾメタン（２．６０ｇ、１３．４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２４ｍＬ）溶液を２０分間かけて滴下した。室温で２時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製することにより、化合物３ｃ（３．３７ｇ、収率４９％）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.52 (2H, d, J = 5.6 Hz), 2.61 (1H, dd, J = 14.5, 9.6 Hz), 2.90 (1H, dd, J = 14.5, 4.5 Hz), 3.08-3.15 (1H, m), 3.63 (2H, dd, J = 22.1, 16.1 Hz), 4.99 (1H, d, J = 4.7 Hz), 5.54 (1H, dd, J = 8.7, 4.7 Hz), 6.11 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.94 (1H, s), 7.25-7.38 (15H, m).

MS (m+1) = 543.21

[0229] 工程３　化合物３ｆの合成

五塩化リン（１．０４ｇ、５．０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６．８ｍＬ）懸濁液を－７８℃まで冷却した後、ピリジン（０．４４４ｍＬ、５．５ｍｍｏｌ）を加え、次いで化合物３ｃ（１．３６ｇ、２．５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６．８ｍＬ）溶液を滴下した。－１０℃で１時間攪拌した後、反応混合物を－７８℃まで冷却し、メタノール（６．８ｍＬ）を加えた。－３０℃で２時間攪拌した後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、無機物をろ過により除去した。ろ液に酢酸エチルを加え、ジクロロメタン及びメタノールを減圧留去することにより化合物３ｄの酢酸エチル溶液を得た。

化合物３ｅ（３１５ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）のジメチルアセトアミド（１．１ｍＬ）溶液を－２０℃まで冷却した後、トリエチルアミン（０．１０４ｍＬ、０．７５ｍｍｏｌ）メタンスルホニルクロリド（０．０５５ｍＬ、０．７０ｍｍｏｌ）を加えた。－２０℃で３０分間攪拌することで、溶液Ｂを得た。

化合物３ｄ（２１２ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を含む酢酸エチル溶液に、氷冷下でピリジン（０．０４８ｍＬ、０．６ｍｍｏｌ）、溶液Ｂを加えた。氷冷下で３０分間攪拌した後、希塩酸水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物３ｆ（３６７ｍｇ、収率７９％）を白色フォームとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.53 (9H, s), 1.64 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.29 (1H, dd, J = 14.7, 7.2 Hz), 2.52-2.70 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 14.7, 4.0 Hz), 3.14-3.18 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.15 (1H, q, J = 7.3 Hz), 5.62 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz), 6.87 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.29-7.36 (21H, m), 8.08 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 8.7 Hz).

MS (m+1) = 932.14

[0230] 工程４　化合物Ｉ－００３の合成

化合物３ｆ（３６７ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３．７ｍＬ）溶液を－４０℃まで冷却した後、アニソール（０．３４４ｍＬ、３．１５ｍｍｏｌ）と２ｍｏｌ／Ｌ塩化アルミニウム／ニトロメタン溶液（１．５８ｍＬ、３．１５ｍｍｏｌ）を順に加え、氷冷下で３０分間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテル、氷、アセトニトリルを順に加えて攪拌し、不溶物を完全に溶解させた後、水層を分取した。有機層を再度水で抽出した後、すべての水層を合せＨＰ２０－ＳＳ樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液をＯＤＳカラムクロマトグラフィ（水－アセトニトリル）により精製した。所望の化合物を含む分画を集め、減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物Ｉ－００３（１２０ｍｇ、収率６１％）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.05 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.36 (3H, s), 1.38 (3H, s), 3.78 (1H, q, J = 7.1 Hz), 4.91 (2H, s), 5.17 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.60 (1H, dd, J = 8.0, 5.1 Hz), 6.60-6.68 (3H, m), 6.82-6.84 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.18 (2H, s), 8.25-8.29 (2H, m), 8.44 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.77 (1H, s), 9.43 (1H, s).

MS (m+1) = 499.98 (0.67min)

元素分析：C17H17N5O9S2(H2O)3.1

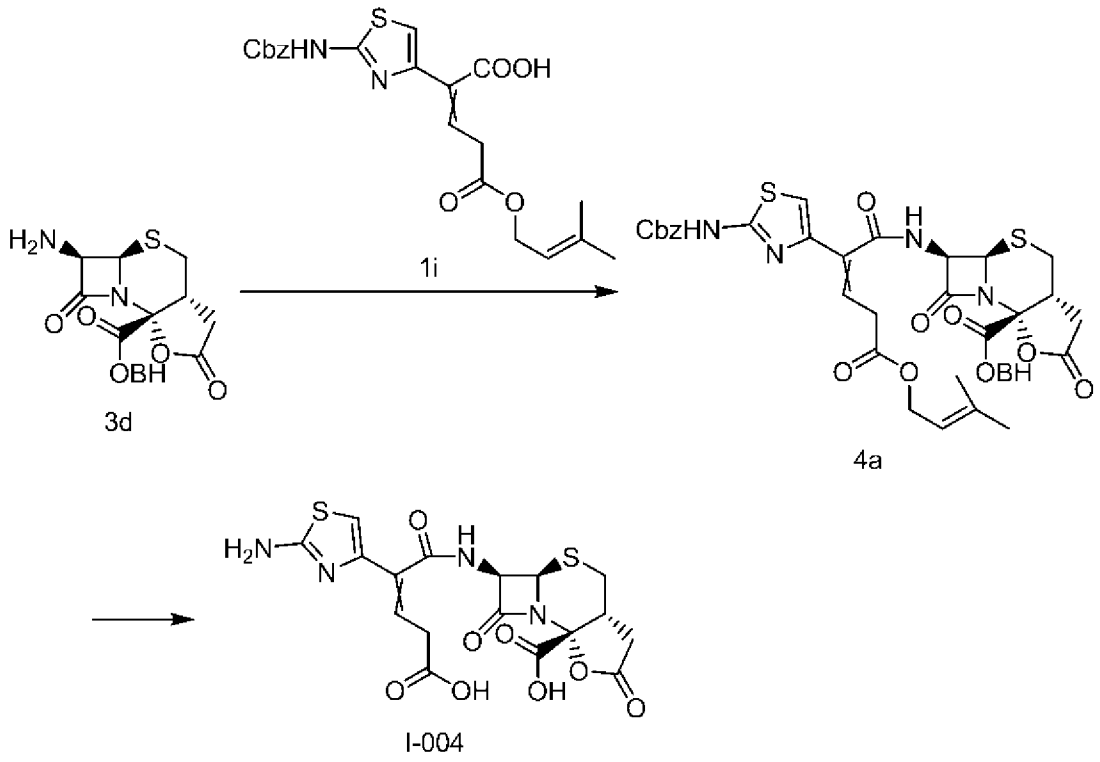
計算値：C,36.77; H,4.21; N,12.61; S,11.55 (%)

実測値：C,36.65; H,4.09; N,12.88; S,11.40 (%)

実施例 2

[0231] 化合物Ｉ－００４の合成

[化124]



工程１　化合物４ａの合成

化合物３ｄ（２１２ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を含む酢酸エチル溶液を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン（２．１ｍＬ）に溶解させた後、化合物１ｉ（Ｅ体／Ｚ体混合物）（３０１ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、氷冷下でＥＤＣ塩酸塩（１３４ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１時間半攪拌した後、減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物４ａ（Ｅ体／Ｚ体混合物）（２９５ｍｇ、収率７１％）を白色フォームとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.70 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.49-2.64 (3H, m), 2.88-3.02 (1H, m), 3.12-3.19 (1H, m), 3.32-3.64 (2H, m), 4.61 (2H, d, J = 7.3 Hz), 5.06 (1H, dd, J = 7.3, 4.5 Hz), 5.27-5.34 (3H, m), 5.53-5.59 (1H, m), 6.66-7.20 (3H, m), 7.29-7.38 (15H, m), 8.27-8.42 (1H, m).

MS (m+1) = 837.17

[0232] 工程２　化合物Ｉ－００４の合成

化合物４ａ（２９５ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３．０ｍＬ）溶液を－２０℃まで冷却した後、アニソール（０．３８５ｍＬ、３．５ｍｍｏｌ）と２ｍｏｌ／Ｌ塩化チタン／ジクロロメタン溶液（１．２３ｍＬ、２．４７ｍｍｏｌ）を順に加え、氷冷下で４０分間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテル、氷、アセトニトリルを順に加えて攪拌し、不溶物を完全に溶解させた後、水層を分取した。有機層を再度水で抽出した後、すべての水層を合せＨＰ２０－ＳＳ樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液をＯＤＳカラムクロマトグラフィ（水－アセトニトリル）により精製した。所望の化合物を含む分画を集め、減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物Ｉ－００４（Ｅ体／Ｚ体混合物、Ｅ：Ｚ＝３：２）（４５ｍｇ、収率２７％）を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ: 2.67-2.93 (3H, m), 3.05-3.19 (2H, m), 3.33-3.36 (1H, m), 3.47 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.23-5.26 (1H, m), 5.49-5.51 (1H, m), 6.50-7.14 (2H, m).

MS (m+1) = 468.94 (0.50min)

元素分析：C17H16N408S2(H20)2.4

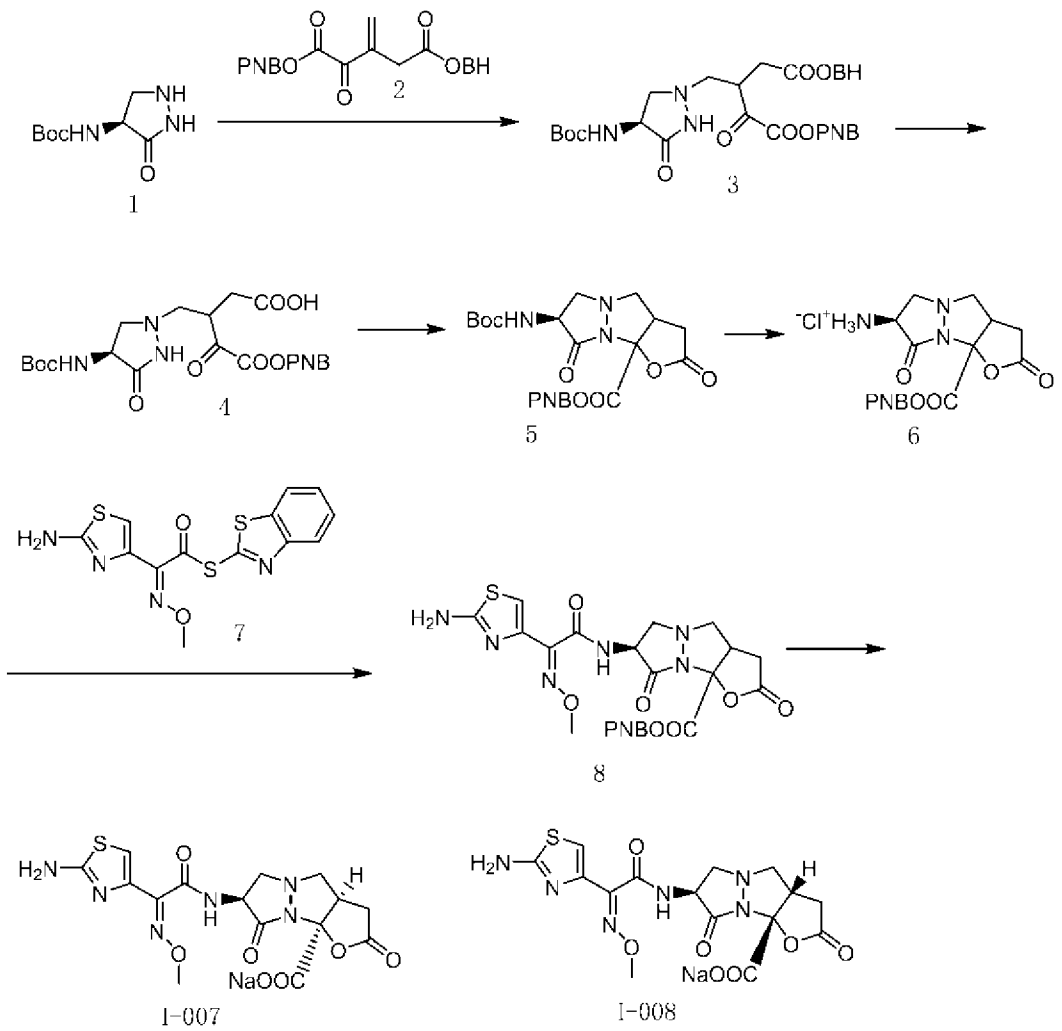
計算値：C,39.90; H,4.10; N,10.95; S,12.53 (%)

実測値：C,39.86; H,4.08; N,11.36; S,12.56 (%)

実施例 3

[0233] 化合物Ｉ－００７および化合物Ｉ－００８の合成

[化125]



工程１　化合物３の合成

化合物１（８．７６ｇ、４３．５ｍｍｏｌ）をメタノール（１００ｍＬ）に溶解し、酢酸（２．４９ｍＬ、４３．５ｍｍｏｌ）と化合物２（２０．０ｇ、４３．５ｍｍｏｌ）を加え室温で撹拌した。反応終了後、反応液を精製水で希釈し、酢酸エチルで目的物を抽出した。集めた有機層を精製水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥材を濾過により除去し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、化合物３（１８．０ｇ、１．２７．３ｍｍｏｌ）を分離不能な混合物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：8.24-8.14 (m, 2H), 7.58-7.43 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 10H), 6.87-6.75 (m, 1H), 5.37-4.58 (m, 5H), 4.16-4.06 (m, 1H), 3.82-3

.38 (m, 2H), 3.06-2.35 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[0234] 工程２　化合４の合成

化合物３（１８．０ｇ、２７．２ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１８０ｍＬ）に溶解し、氷点下５０度に冷却し、アニソール（１１．９ｍＬ、１０９ｍｍｏｌ）と２ｍｏｌ／Ｌ塩化アルミニウム－ニトロメタン溶液（４７．７ｍＬ、９５．０ｍｍｏｌ）を滴下し、同温度で２０分間撹拌した。反応液に精製水を加え、ジクロロメタンで目的物を抽出した。集めた有機層を精製水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥材を濾過により除去し、溶媒を減圧下留去し、化合物４を得た。得られた全量を精製せずそのまま次の反応に用いた。

[0235] 工程３　化合物５の合成

全反応で得られた残渣をジクロロメタン（１３０ｍＬ）に溶解し、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（５．２１ｇ、２７．２ｍｍｏｌ）を加え室温で1時間３０分間撹拌した。この溶液に再度１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（２．６１ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）を加え室温で1時間撹拌した。反応液に精製水を加え、ジクロロメタンで目的物を抽出した。集めた有機層を精製水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥材を濾過により除去し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し化合物５（２．８ｇ、５．８８ｍｍｏｌ）を分離不能な混合物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.25 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.62-7.52 (m, 2H), 5.49-5.30 (m, 2H), 5.22-5.04 (br m, 1H), 4.80-4.61 (br m, 1H), 3.81-3.47 (m, 2H), 2.99-2.58 (m, 3H), 1.45 (s, 9H).

[0236] 工程４　化合物６の合成

化合物６（２．８０ｇ、５．８８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（３０．０ｍＬ）に懸濁させ、４ｍｏｌ／Ｌ塩酸－酢酸エチル（２２．０ｍＬ，８８．０ｍｍｏｌ）を加え室温で40分間撹拌した。生じた個体をろ取し酢酸エチルで

洗浄し、化合物８を分離不能な混合物として得た。（２．６７ｇ）

^{1}H-NMR (D_2O) δ: 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 2.0H), 7.70-7.60 (m, 2.0H), 5.48 (s, 1.7H), 4.71-4.61 (m, 0.8H), 4.20-2.65 (m, 7.0H).

[0237] 工程５　化合物８の合成

化合物８（２０２ｍｇ）をジクロロメタンに懸濁させ、0度に冷却し、化合物９（１８９ｍｇ、０．５３８ｍｍｏｌ）とＮ－メチルモルホリン（０．１１８ｍＬ、１．０８ｍｍｏｌ）を加え終夜で撹拌した。反応液に5%重層水とテトラヒドロフランを加え、水層から目的物をジクロロメタンで抽出した。集めた有機層を精製水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥材を濾過により除去し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し化合物８（２８３ｍｇ、０．５０５ｍｍｏｌ）を分離不能な混合物として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 9.19 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 6.94-6.84 (m, 1H), 5.47-5.31 (m, 2H), 5.08-4.91 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 5H), 3.58-3.42 (m, 1H), 3.10-2.89 (m, 2H), 2.81-2.65 (m, 2H).

[0238] 工程６　化合物Ｉ－００７および化合物Ｉ－００８の合成

化合物８（２７５ｍｇ、０．４９２ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（６．００ｍＬ）に溶解させ、０．１ｍｏｌ／Ｌ　ｐＨ６リン酸緩衝液（６．００ｍＬ）と５％パラジウム－活性炭素（４１８ｍｇ、０．１９７ｍｍｏｌ）を加え、水素雰囲気化、0度で２時間撹拌した。反応液に、再度５％パラジウム－活性炭素（２０９ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）を加え、水素雰囲気化、0度で１時間撹拌した。反応液に、再度５％パラジウム－活性炭素（２０９ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）を加え、水素雰囲気化、0度で３０分間撹拌した。懸濁液をセライト濾過し、テトラヒドロフランを減圧下留去した。得られた水溶液をＨＰ２０ＳＳとＯＤＳを連結したカラムクロマトグラフィーに付し、水－アセトニトリルで溶離し、目的物を含む分画を集め、減圧濃縮し、濃縮液を凍結乾燥することによって化合物Ｉ－００７（２６．３ｍｇ、０．０５

９ｍｍｏｌ），化合物Ｉ－００８（２２．０ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）を得た。

化合物Ｉ－００７：

^{1}H-NMR (D_2O) δ: 7.01 (br s, 1H), 5.21-5.12 (br m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.79-2.75 (m, 7H).

MS (m+1) = 425.11 0.41min

化合物Ｉ－００８：

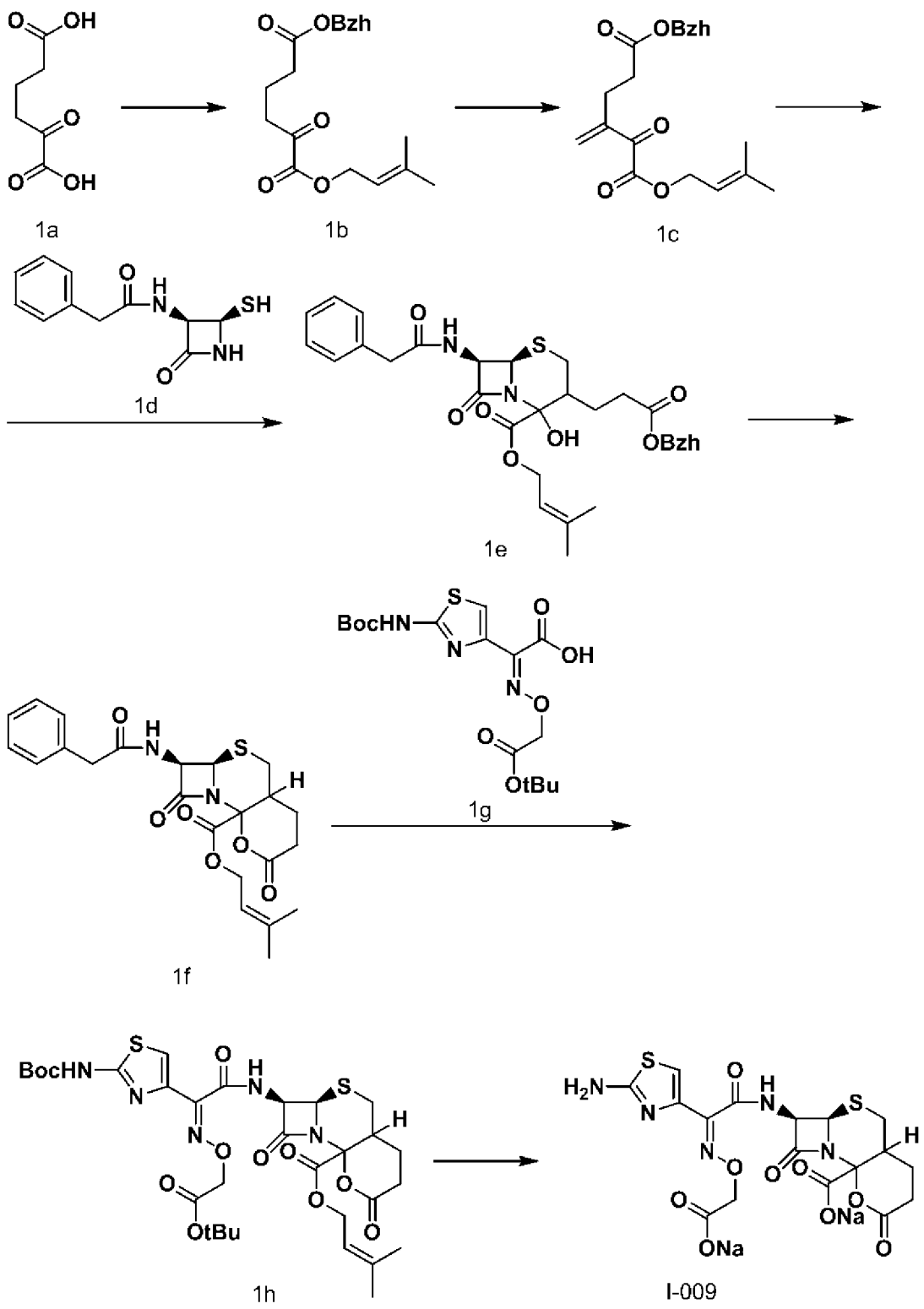
^{1}H-NMR (D_2O) δ: 7.08 (s, 1H), 5.32 (dd, J = 12.4, 8.5 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.58-3.44 (br m, 1H), 3.16 (dd, J = 19.3, 11.1 Hz, 1H), 3.07-2.98 (br m, 2H), 2.80 (dd, J = 19.3, 5.9 Hz, 1H).

MS (m+1) = 425.11 0.53min

実施例 4

[0239] 化合物Ｉ－００９の合成

[化126]



工程１　化合物１ｂの合成

化合物１ａ（２０．１ｇ、１２６ｍｍｏｌ、合成法はThe Journal of Biolog

ical Chemistry VOLUME 283・NUMBER 43・２００８・２８８８８～２８８９６に記載。）を化合物Ｉ－０１６の合成実施例の工程１と同様に処理し、化合物１ｂ（１３．８７ｇ、収率２８．０％）を黄色オイルとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.73 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.50 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.37-5.39 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.27-7.37 (m, 10H).

[0240] 工程２　化合物１ｃの合成

化合物１ｂ（１３．８７ｇ、３５．２ｍｍｏｌ）を化合物Ｉ－０３１の合成実施例の工程２と同様に処理し、化合物１ｃ（９．６４ｇ、収率６７．４％）を無色透明オイルとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.74 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.62-2.67 (m, 4H), 4.78 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.39-5.41 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 10H).

[0241] 工程３　化合物１ｅの合成

化合物１ｃ（８．６４ｇ、２１．２６ｍｍｏｌ）のアセトン（５０．２ｍＬ）懸濁溶液に、化合物１ｄ（５．０２ｇ、２１．２６ｍｍｏｌ）およびヘキサメチルリン酸トリアミド（１２．９５ｍＬ）を加え、室温で２４時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）で精製することにより、白色フォーム状の化合物１ｅ（１１．３５ｇ、収率８３．１％）を3種の異性体の混合物(異性体Ａ，異性体Ｂ、異性体Ｃ)として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.63-1.75 (m, 6H), 2.14-2.97 (m, 6H), 3.57-3.67 (m, 2H), 3.80 (s, 0.48H), 4.35 (s, 0.13H), 4.59 (s, 0.30H), 4.63-4.74 (m, 1.33H), 4.84-4.87 (m, 0.66H), 4.97 (d, J = 4.4 Hz, 0.32H), 5.10 (d, J = 4.5 Hz, 0.67H), 5.28-5.34 (m, 1H), 5.44-5.48 (m, 1H), 6.08 (d, J = 9.5 Hz, 0.56H), 6.22 (d, J = 9.3 Hz, 0.13H), 6.26 (d, J = 9.4 Hz, 0.31H), 6.86-6.87 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 15H).

[0242] 工程４　化合物１ｆの合成

化合物１ｅ（１１．３５ｇ、１７．６６ｍｍｏｌ）を化合物Ｉ－０３１の合成実施例の工程６と同様に処理し、化合物１ｆを３種の異性体として得て、異性体Ａ（３３６．６ｍｇ、収率４．１６％）、異性体Ｂと異性体Ｃの混合物（Ｂ：Ｃ＝２：１、３．３８ｇ、収率４１．７％）をそれぞれ白色フォームとして得た。

異性体A

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.45-1.51 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.88-1.94 (m, 1H), 2.34-2.37 (m, 1H), 2.63-2.82 (m, 3H), 2.90-2.93 (m, 1H), 3.62-3.67 (m, 2H), 4.73-4.82 (m, 2H), 5.27 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.60 (dd, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.29-7.36 (m, 5H).

異性体Bと異性体Cの混合物

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.62-1.69 (m, 1H), 1.69-1.78 (m, 6H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.38-2.41 (m, 1H), 2.47-2.52 (m, 0.66H), 2.59-2.63 (m, 1.35H), 2.74-2.80 (m, 1.30H), 2.97-3.01 (m, 0.64H), 3.61-3.66 (m, 2H), 4.75-4.82 (m, 2H), 5.11 (d, J = 4.8 Hz, 0.65H), 5.25 (d, J = 4.5 Hz, 0.32H), 5.34-5.36 (m, 1H), 5.57 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 0.65H), 5.66 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 0.35H), 6.10 (d, J = 8.8 Hz, 0.67H), 6.24 (d, J = 8.8 Hz, 0.33H), 7.26-7.39 (m, 5H).

[0243] 工程５　化合物１ｈの合成

化合物１ｆ－異性体Ｂと化合物１ｆ－異性体Ｃの混合物（５００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）と化合物１ｇ（５２５ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）を化合物Ｉ－０３１の合成の工程７と同様に処理し、白色フォーム状の化合物１ｈ－異性体Ｃ（９６．７ｍｇ、収率１２．３％）を単一の異性体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.52 (s, 9H), 1.57 (s, 9H), 1.74 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.64-2.68 (m, 3H), 2.78-2.83 (m, 2H), 3.22-3.25 (m, 1H), 3.65-3.67 (m, 1H), 4.73-4.78 (m, 4H), 5.37-5.38 (m, 2H), 5.80-5.82 (m, 1H), 7

.37 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

[0244] 工程６　化合物Ｉ－００９の合成

化合物１ｈ－異性体Ｃ（９０．２ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）を化合物Ｉ－０３１の合成の工程７と同様に処理し、化合物Ｉ－００９（１４．２ｍｇ、収率２１．０％）を褐色固体として得た。

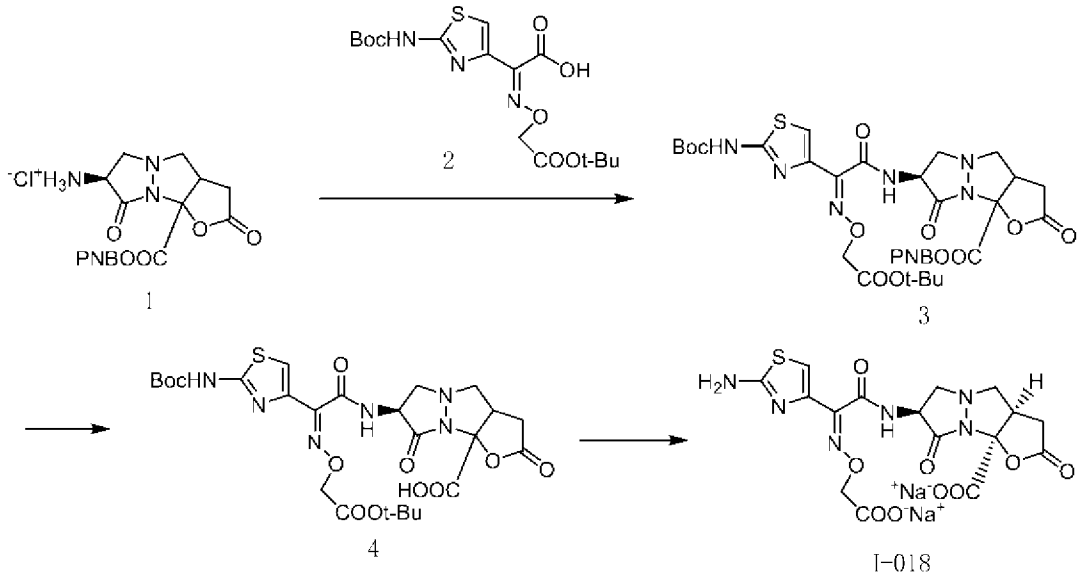
^{1}H-NMR (D_2O) δ: 1.87-1.90 (m, 1H), 2.40-2.51 (m, 1H), 2.71-2.73 (m, 1H), 2.78-2.80 (m, 2H), 2.96-3.00 (m, 1H), 3.30-3.33 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 5.52 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H).

［Ｍ＋Ｈ］＝４９９．９０

実施例 5

[0245] 化合物Ｉ－０１８の合成

[化127]



工程１

化合物２（４４２ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）をジメチルアセトアミド（５．００ｍＬ）に溶解し、氷点下１０度に冷却した。この溶液に塩化メタンスルホニル（０．０８６ｍＬ、１．１０ｍｍｏｌ）を加え、次いでトリエチルアミン（０．１５２ｍＬ。１．１０ｍｍｏｌ）を滴下し、氷点下１０度で１５

分間撹拌した。この反応液に化合物１（４１３ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）とＮ－メチルモルホリン（０．２２０ｍＬ、２．００ｍｍｏｌ）を加え０度で８０分間撹拌した。この反応液に精製水を加え、水層から目的物を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を精製水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥材を濾過により除去し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、化合物３（３５８ｍｇ、０．４７２ｍｍｏｌ）を分離不能な混合物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.45 (d, J = 7.3 Hz, 0.8H), 8.26 (d, J = 7.8 Hz, 2.2H), 8.04 (s, 0.9H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2.1H), 7.39 (s, 1.0H), 5.44 (d, J = 12.9 Hz, 1.0H), 5.38-5.31 (m, 1.0H), 5.17 (dd, J = 16.4, 8.3 Hz, 0.9H), 4.74 (dd, J = 25.5, 16.9 Hz, 2.0H), 3.66-3.53 (m, 2.1H), 2.97-2.86 (m, 1.0H), 2.77-2.64 (m, 0.8H), 1.54 (s, 9.0H), 1.46 (s, 9.3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 1.9H).

[0246] 工程２

化合物３（１．０５３ｇ、１．３８６ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１０．０ｍＬ）に溶解させ、０．１ｍｏｌ／Ｌ　ｐＨ６リン酸緩衝液（１０．０ｍＬ）と５％パラジウム－活性炭素（１．１８ｍｇ、０．５５４ｍｍｏｌ）を加え、水素雰囲気化、室温で80分間撹拌した。懸濁液をセライト濾過し、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸を用いｐＨを１．３５とし飽和食塩水を加え、水層から酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥材を濾過により除去し、溶媒を減圧下留去し化合物４（５９０ｍｇ、０．９４４ｍｍｏｌ）を得た。これ以上の精製は行わず次の反応に使用した。

[0247] 工程3

化合物４（５９０ｍｇ）をジクロロメタン（６．０ｍＬ）に溶解し氷点下２０度に冷却し、アニソール（１．０３ｍＬ、９．４５ｍｍｏｌ）と、２ｍｏｌ／Ｌ塩化アルミニウム－ニトロメタン溶液（４．７２ｍＬ、９．４５ｍｍｏｌ）を加え、－２０度で３０分間撹拌した。反応液に精製水とジイソプロピルエーテルを加えた。反応液にアセトニトリルを加え水層を分離した。有

機層を水/アセトニトリル/希塩酸混液で抽出し、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸を用いｐＨを１．３に合わせた。この水層にＨＰ２０ＳＳを加えて濃縮した。濃縮した懸濁液をＨＰ２０ＳＳとＯＤＳを連結したカラムクロマトグラフィーに付し、水－アセトニトリルで溶離し、目的物を含む分画を集めた。この水溶液を２ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液を用いｐＨを９．０に合わせ、ドライアイスを一片加えｐＨを５．２とした。この水溶液を減圧濃縮し、濃縮液を凍結乾燥することによって化合物Ｉ－０１８を粉末として得た。（収量２０５ｍｇ，収率４２％）

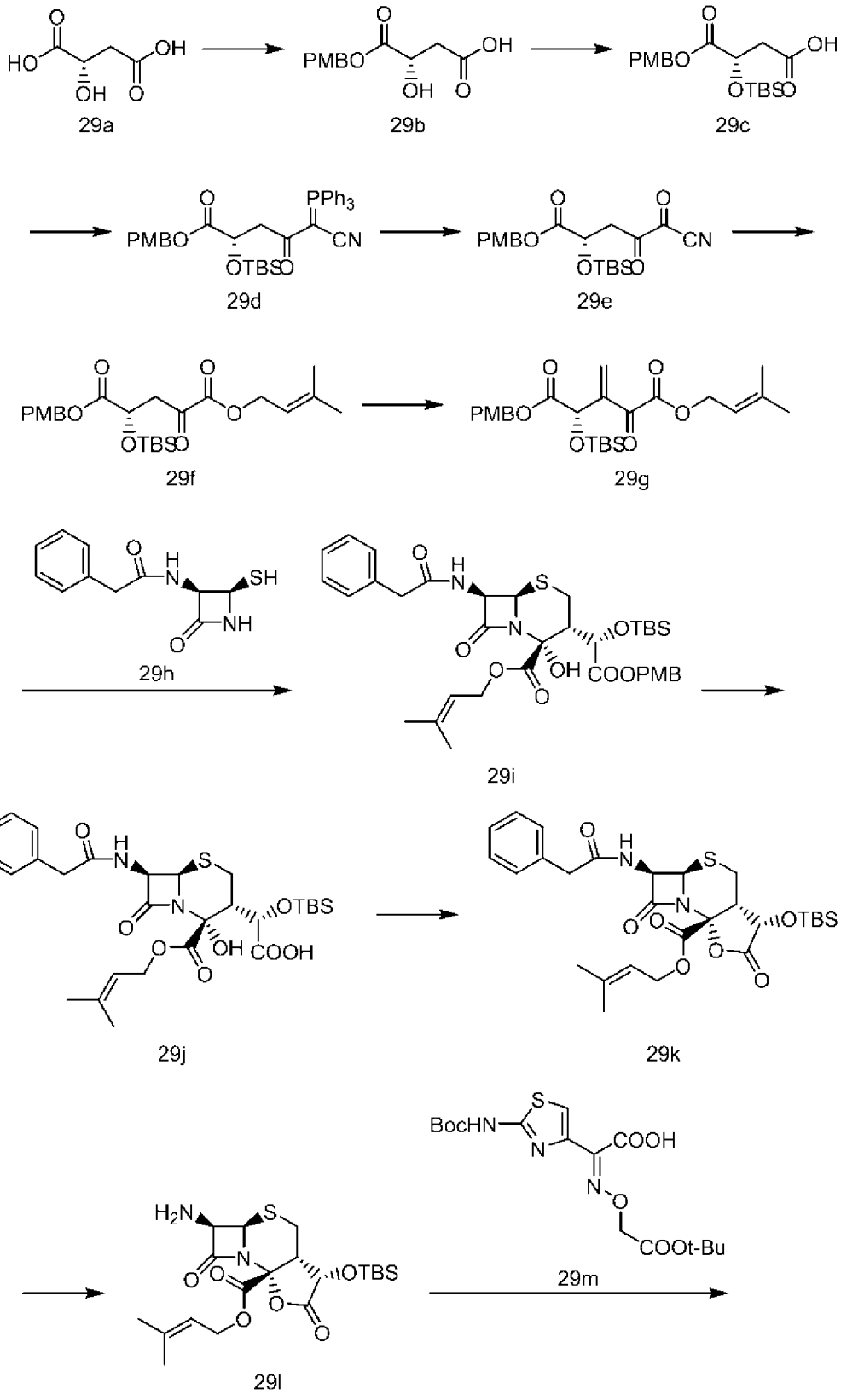
^{1}H-NMR (D_2O) δ: 7.04 (s, 1H), 5.23-5.12 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.68-2.75 (m, 7H).

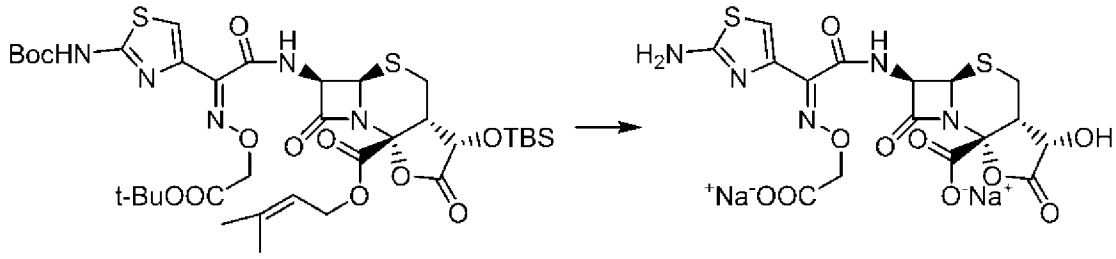
MS (m+1) = 468.94 0.57min

実施例 6

[0248] 化合物Ｉ－０２９の合成

[化128]





29n I-029

工程１　化合物２９ｂの合成

化合物２９ａ（１５ｇ、１１２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）溶液に、無水トリフルオロ酢酸（３３．１ｍＬ、２３５ｍｍｏｌ）を内温が４０℃になるように滴下した。室温で２時間撹拌した後、パラメトキシベンジルアルコール（４６．４ｇ、３３６ｍｍｏｌ）を加えた。さらに室温で終夜撹拌した後、氷冷下で１０％炭酸ナトリウム水溶液をｐＨ＝９になるまで滴下した。次いで、酢酸エチルを加え、水層を分取した後、さらに水層を酢酸エチルで洗浄した。得られた水層に２ｍｏｌ／Ｌ塩酸水をｐＨ＝２になるまで加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮することにより、化合物２９ｂ（２７．８７ｇ、収率９８％）を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.46 (1H, d, J = 7.6 Hz), 2.63 (1H, dd, J = 15.9, 5.1 Hz), 3.75 (3H, s), 4.36 (1H, t, J = 6.2 Hz), 5.05 (2H, s), 6.93 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.3 Hz).

[0249] 工程２　化合物２９ｃの合成

化合物２９ｂ（２７．８７ｇ、１１０ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（１３９ｍＬ）溶液に、氷冷下でイミダゾール（２２．３９ｇ、３２９ｍｍｏｌ）、ＴＢＳクロライド（４１．３ｇ、２７４ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１時間撹拌した後、氷冷下で２ｍｏｌ／Ｌ塩酸水をｐＨ＝５．５になるまで加えた。さらに氷冷下で４０分間撹拌した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られ

た粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物２９ｃ（３２．６９ｇ、収率８１％）を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.04 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.85 (9H, s), 2.74 (1H, dd, J = 15.8, 7.7 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 15.8, 4.6 Hz), 3.81 (3H, s), 4.62 (1H, dd, J = 7.7, 4.6 Hz), 5.11 (2H, dd, J = 22.3, 11.9 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.5 Hz).

[0250] 工程３　化合物２９ｄの合成

化合物２９ｃ（３２．６９ｇ、８９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６５４ｍＬ）溶液に、トリフェニルホスホラニリデンアセトニトリル（２６．７ｇ、８９ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１．０８ｇ、８．９ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ塩酸塩（１８．７１ｇ、９８ｍｍｏｌ）を順に加えた。室温で２時間撹拌した後、減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物２９ｄ（４７．０１ｇ、収率８１％）を黄色オイルとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：-0.03 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.85 (9H, s), 3.12 (1H, dd, J = 15.5, 6.4 Hz), 3.23 (1H, dd, J = 15.5, 5.3 Hz), 3.80 (3H, s), 4.72 (1H, t, J = 5.9 Hz), 5.06 (2H, dd, J = 13.4, 12.4 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.47-7.62 (15H, m).

[0251] 工程４　化合物２９ｆの合成

化合物２９ｄ（２２．８１ｇ、３５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４５６ｍＬ）溶液を、－７８℃でオゾンガスをバブリングしながら２時間半撹拌した。系内を窒素ガスで置換した後、ジメチルスルフィド（７．７７ｍＬ、１０５ｍｍｏｌ）を加え、－７８℃で５分間撹拌した。次いで、プレニルアルコール（５．３３ｍＬ、５３ｍｍｏｌ）を加え、－７８℃で１時間半撹拌した。反応混合物を０℃程度まで昇温した後、５％炭酸ナトリウム水溶液を加え

、室温で５分間攪拌した。ジクロロメタンを減圧留去した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物２９ｆ（６．６７ｇ、収率４１％）を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.03 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.73 (3H, s), 1.76 (3H, s), 3.24 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.81 (3H, s), 4.73 (3H, d, J = 7.6 Hz), 5.09 (2H, dd, J = 16.3, 12.0 Hz), 5.38 (1H, t, J = 6.8 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.8 Hz).

[0252] 工程５　化合物２９ｇの合成

化合物２９ｆ（６．６７ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３３ｍＬ）溶液に、氷冷下でＮ，Ｎ，Ｎ’Ｎ’－テトラメチルメタンジアミン（７．８２ｍＬ、５７．４ｍｍｏｌ）を加えた後、無水酢酸（６．７８ｍＬ、７１．８ｍｍｏｌ）、酢酸（５．７５ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）を順にゆっくりと加えた。室温で３時間攪拌した後、反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物２９ｇ（３．６４ｇ、収率５３％）を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.05 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.74 (3H, s), 1.78 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 7.6 Hz), 5.07 (2H, s), 5.22 (1H, s), 5.39 (1H, t, J = 6.7 Hz), 6.41 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9.1 Hz).

[0253] 工程６　化合物２９ｉの合成

化合物２９ｇ（３．６４ｇ、７．６ｍｍｏｌ）のアセトン（３６ｍＬ）溶液に、化合物２９ｈ（１．９９ｇ、８．４ｍｍｏｌ）、ヘキサメチルリン酸トリアミド（４．６５ｍＬ、２６．７ｍｍｏｌ）を加えた。室温で３時間半攪

拌した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物２９ｉ（７８０ｍｇ、収率１４％）を白色フォームとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: -0.05 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.69 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.68-2.76 (2H, m), 3.09 (1H, t, J = 12.5 Hz), 3.61 (2H, dd, J = 24.1, 16.0 Hz), 3.82 (3H, s), 4.11 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.19 (1H, s), 4.70 (1H, dd, J = 12.1, 7.6 Hz), 4.85 (1H, dd, J = 12.1, 7.3 Hz), 5.05-5.07 (3H, m), 5.37 (1H, t, J = 6.8 Hz), 5.45 (1H, dd, J = 9.1, 4.5 Hz), 6.09 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.26-7.39 (7H, m).

[0254] 工程７　化合物２９ｋの合成

化合物２９ｉ（７００ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３．５ｍＬ）溶液に、－１０℃でトリフルオロ酢酸（３．５ｍＬ）のジクロロメタン（３．５ｍＬ）溶液を１０分間かけて滴下した。－１０℃で３０分間攪拌した後、反応混合物に氷水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で４回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮することにより化合物２９ｊを白色フォームとして得た。得られた２９ｊは精製せずにそのまま次の反応に用いた。

得られた２９ｊ全量をジクロロメタン（５．８ｍＬ）溶液に溶解させた後、氷冷下でＥＤＣ塩酸塩（３７７ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１時間攪拌した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物２９ｋ（２２３ｍｇ、収率４０％）を白色フォームとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.11 (3H, s), 0.17 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.71 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.60-2.69 (2H, m), 2.96 (1H, dd, J = 15.3, 3.7 Hz), 3.09-3.15 (1H, m), 3.64 (2H, dd, J = 26.7, 16.3 Hz), 4.46 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.72-4.84 (1H, m), 4.97 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.36 (1H, s), 5.65 (1H, dd, J = 8.6, 4.3 Hz), 6.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31-7.38 (5H, m).

[0255] 工程８　化合物２９ｎの合成

化合物２９ｋ（２１２ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）と化合物２９ｍ（１７８ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）から実施例１の工程３と同様にして化合物２９ｎ（２５５ｍｇ、収率８２％）を白色フォームとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.12 (3H, s), 0.19 (3H, s), 0.91 (9H, s), 1.53 (9H, s), 1.56 (9H, s), 1.73 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.67-2.74 (1H, m), 3.02 (1H, dd, J = 15.2, 4.3 Hz), 3.10-3.14 (1H, m), 3.77 (2H, s), 4.49 (1H, d, J = 7.1 Hz), 4.76 (2H, d, J = 8.1 Hz), 5.09 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.38 (1H, s), 5.74 (1H, dd, J = 8.3, 5.1 Hz), 7.37 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 8.6 Hz).

[0256] 工程９　化合物Ｉ－０２９の合成

化合物２９ｎ（２５５ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）から実施例１の工程４と同様にして化合物Ｉ－０２９（２２ｍｇ、収率１４％）を淡黄色粉末として得た。

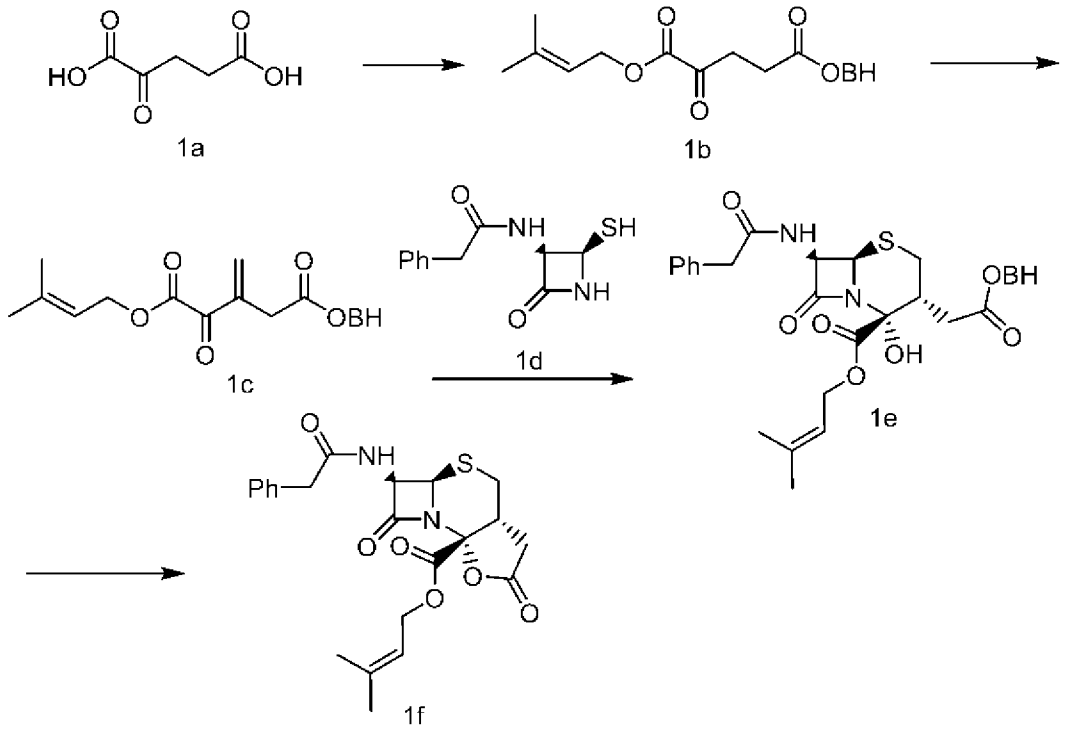
^{1}H-NMR (D_2O) δ: 2.72-3.26 (4H, m), 4.58 (2H, s), 5.28 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.67 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.06 (1H, s).

MS (m+1) = 501.96 (0.71min)

実施例 7

[0257] 化合物Ｉ－０３１の合成

[化129]



工程１　化合物１ｂの合成

化合物１ａ（４３．８ｇ、３００ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０７ｍＬ）溶液を６０℃に昇温した。これに、ジシクロヘキシルアミン（５９．６ｍＬ、３００ｍｍｏｌ）および、1－ブロモ－３－メチル－２－ブテン（３８．１ｍＬ、３００ｍｍｏｌ）を加えた。６０℃下で1時間攪拌した後、析出した固体をろ過除去した。濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣のテトラヒドロフラン（３２１ｍＬ）溶液に、氷冷下、ジフェニルジアゾメタン（６４．１ｇ、３３０ｍｍｏｌ）を加え、室温で7時間撹拌した。室温で２日間静置した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物は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）により精製し、化合物１ｂ（１０４ｇ、収率９１％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.73 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.79 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.18 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.74 (2H, d, J = 7.3 Hz), 5.38 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.86 (1H, s), 7.26-7.36 (10H, m).

工程２　化合物１ｃの合成

化合物１ｂ（１０４ｇ、２７３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５２０ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ，Ｎ‘，Ｎ’－テトラメチルジアミノメタン（１４９ｍＬ、１０９３ｍｍｏｌ）を加えた。氷冷下で、無水酢酸（１２９ｍＬ、１３６７ｍＬ）、酢酸（１０９ｍＬ、１９１４ｍｍｏｌ）を加え、室温化、１時間撹拌後、溶媒を減圧留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物１ｃ（７９ｇ、７４％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.74 (3H, s), 1.77 (3H, s), 3.48 (2H, s), 4.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 5.39 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.25 (1H, s), 6.36 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.26-7.35 (10H, m).

[0258] 工程３　化合物１ｅの合成

化合物１ｃ（１０．０ｇ、２５．５ｍｍｏｌ）のアセトン（１００ｍＬ）溶液に、化合物１ｄ（６．０２ｇ、２５．５ｍｍｏｌ）およびヘキサメチルリン酸トリアミド（１５．５ｍＬ、８９ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）で精製することにより、化合物１ｅ（２．１ｇ、収率１３．１％）で得た。

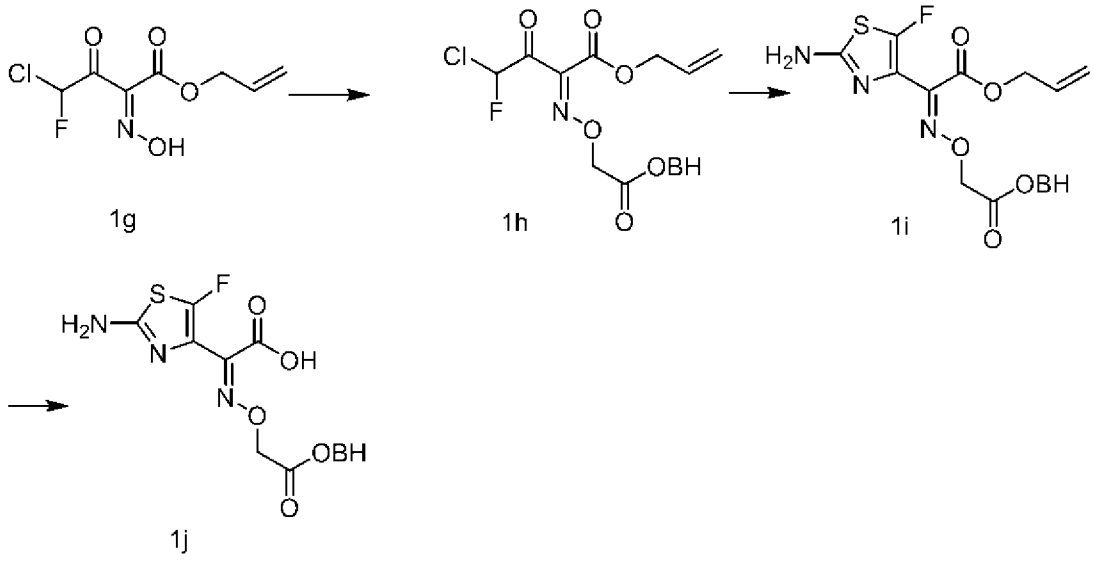
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.65 (3H, s), 1.69 (3H, s), 2.34 (2H, t, J = 4.5 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 13.6, 2.8 Hz), 2.81 (1H, br s), 2.91-2.98 (1H, m), 3.59 (1H, d, J = 16.1 Hz), 3.65 (1H, d, J = 16.1 Hz), 3.77 (1H, s), 4.67 (1H, dd, J = 12.0, 7.5 Hz), 4.88 (1H, dd, J = 12.0, 7.5 Hz), 5.08 (1H, d, J = 4.7 Hz), 5.33 (1H, t, J = 7.5 Hz), 5.51 (1H, dd, J = 9.5, 4.7 Hz), 6.09 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.86 (1H, s), 7.26-7.40 (17H, m).

[0259] 工程４　化合物１ｆの合成

窒素雰囲気下、化合物１ｅ（６．８０ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３４ｍＬ）溶液を－１０℃に冷却した。これに、ＴＦＡ（３４ｍＬ、４４１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３４ｍＬ）溶液を滴下し、－１０℃で３０分間撹拌した。水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣のジクロロメタン（５０ｍＬ）溶液を０℃に冷却した。これに、ＥＤＣ塩酸塩（４．１５ｇ、２１．６ｍｍｏｌ）を加え、室温下１時間撹拌した。水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を希塩酸および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）により精製して化合物１ｆ（４．０ｇ、８３％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.71 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.60-2.67 (2H, m), 2.75 (1H, dd, J = 18.1, 9.0 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 14.4, 4.3 Hz), 3.19-3.25 (1H, m), 4.73-4.83 (2H, m), 4.96-4.98 (1H, m), 5.36 (1H, t, J = 6.8 Hz), 5.53 (1H, dd, J = 8.7, 4.7 Hz), 6.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.26-7.39 (6H, m).

[0260] [化130]



工程５　化合物１ｉの合成

化合物１ｇ（５．０ｇ、３３．５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液に、

トリフェニルホスフィン（８．８０ｇ、３３．５ｍｍｏｌ）を加え、０℃に冷却した。これにＤＩＡＤ（６．５２ｍＬ，３３．５ｍｍｏｌ）およびヒドロキシ酢酸ベンズヒドリルを加え、０℃で１時間撹拌した。反応混合物をヘキサン－酢酸エチル混合液に注ぎ、生じた不溶物を濾過した。濾液を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物１ｈを含む粗生成物１０ｇを得た。この化合物１ｈのＤＭＡ（６０ｍＬ）溶液にチオ尿素（１５．３ｇ、２０１ｍｍｏｌ）を加え、３０℃で２４時間撹拌した。不溶物を濾過し、濾液を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）により精製して化合物１ｉ（１．５ｇ、９．５％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.78 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.94 (4H, br s), 5.26 (1H, dd, J = 10.4, 1.0 Hz), 5.36 (1H, dd, J = 17.2, 1.3 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.26-7.33 (10H, m).

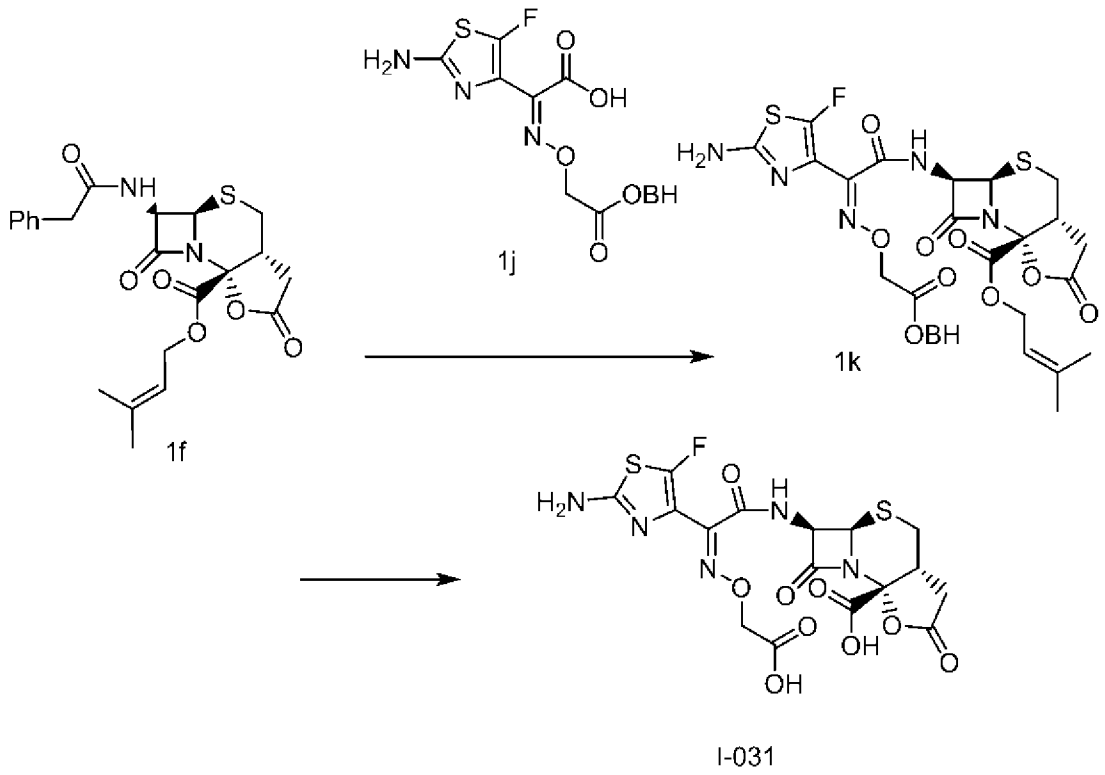
[0261] 工程６　化合物１ｊの合成

窒素雰囲気化、化合物１ｉ（８５０ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１３ｍＬ）溶液にモルホリン（７８９ｍｇ、９．０５ｍｍｏｌ）および、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１０５ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）を加え、室温下、１時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することで化合物１ｊを得た。

MS (m-1) =428.01

[0262]

[化131]



工程７　化合物Ｉ－０３１の合成

五塩化リン（０．７５４ｇ、３．６２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）懸濁液を－４０℃まで冷却した後、ピリジン（０．５８４ｍＬ、７．２４ｍｍｏｌ）を加え、次いで化合物１ｆ（０．８０５ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）を加えた。氷冷下で１時間攪拌した後、反応混合物を－７８℃まで冷却し、メタノール（８．１ｍＬ）を加えた。－３０℃で２時間攪拌した後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、無機物をろ過により除去した。ろ液に酢酸エチルを加え、ジクロロメタン及びメタノールを減圧留去し、酢酸エチル溶液（溶液Ａ）を得た。化合物１ｊ（７７７ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に、ＨＯＢｔ（０．３６７ｇ、２．７２ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を０℃に冷却した。これに、ＥＤＣ塩酸塩（０．４１６ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下、１時間撹拌した。生じた不溶物を濾過し、濾液を、氷冷下、溶液Ａに加え、１時間撹拌した

。これに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）により精製して化合物１ｋの粗生成物（１ｇ）を得た。これをジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解させ、アニソール（１．４８ｍＬ、１３．６ｍｍｏｌ）を加え、－３０℃に冷却した。これに、２ｍｏｌ／Ｌ塩化アルミニウム／ニトロメタン溶液（１．４８ｍＬ、１３．６ｍｍｏｌ）を加え－３０℃下、１時間撹拌した。反応液に氷、ジイソプロピルエーテル、アセトニトリルを順に加えて攪拌し、不溶物を完全に溶解させた後、水層を分取した。有機層を再度水で抽出した後、すべての水層を合せＨＰ２０－ＳＳ樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液をＯＤＳカラムクロマトグラフィー（水－アセトニトリル）により精製した。所望の化合物を含む分画を集め、減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物Ｉ－０３１（２７０ｍｇ）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ: 2.62 (1H, d, J = 18.2 Hz), 2.94-2.78 (2H, m), 3.15-3.06 (2H, m), 4.67 (2H, s), 5.26 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.61 (1H, d, J = 4.5 Hz).

元素分析：C16H14FN5O9S2(H2O)4.2

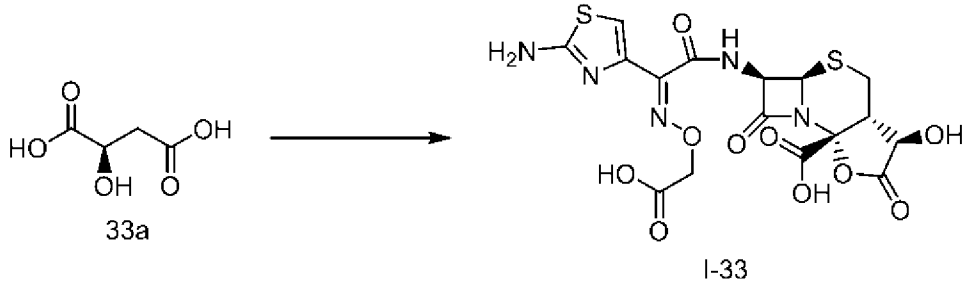
計算値：C,33.19; H,3.90; F, 3.28; N,12.09; S 11.07 (%)

実測値：C,33.14; H,3.60; F, 3.25; N,12.11; S,11.05 (%)

実施例 8

[0263] 化合物Ｉ－３３の合成

[化132]



化合物３３ａ（Ｄ－リンゴ酸）から実施例６の工程１～９と同様にして化合物Ｉ－３３を合成した。

^{1}H-NMR (D_2O) δ: 2.96 (1H, dd, J = 14.1, 5.3 Hz), 3.08-3.13 (1H, m), 3.41 (1H, dd, J = 14.1, 2.8 Hz), 5.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.20 (1H, d, J = 4.3 Hz), 5.43 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.32 (1H, s).

MS (m+1) = 501.92、保持時間：0.65 分、測定条件１）

元素分析：C16H15N5O10S2(H2O)3.1

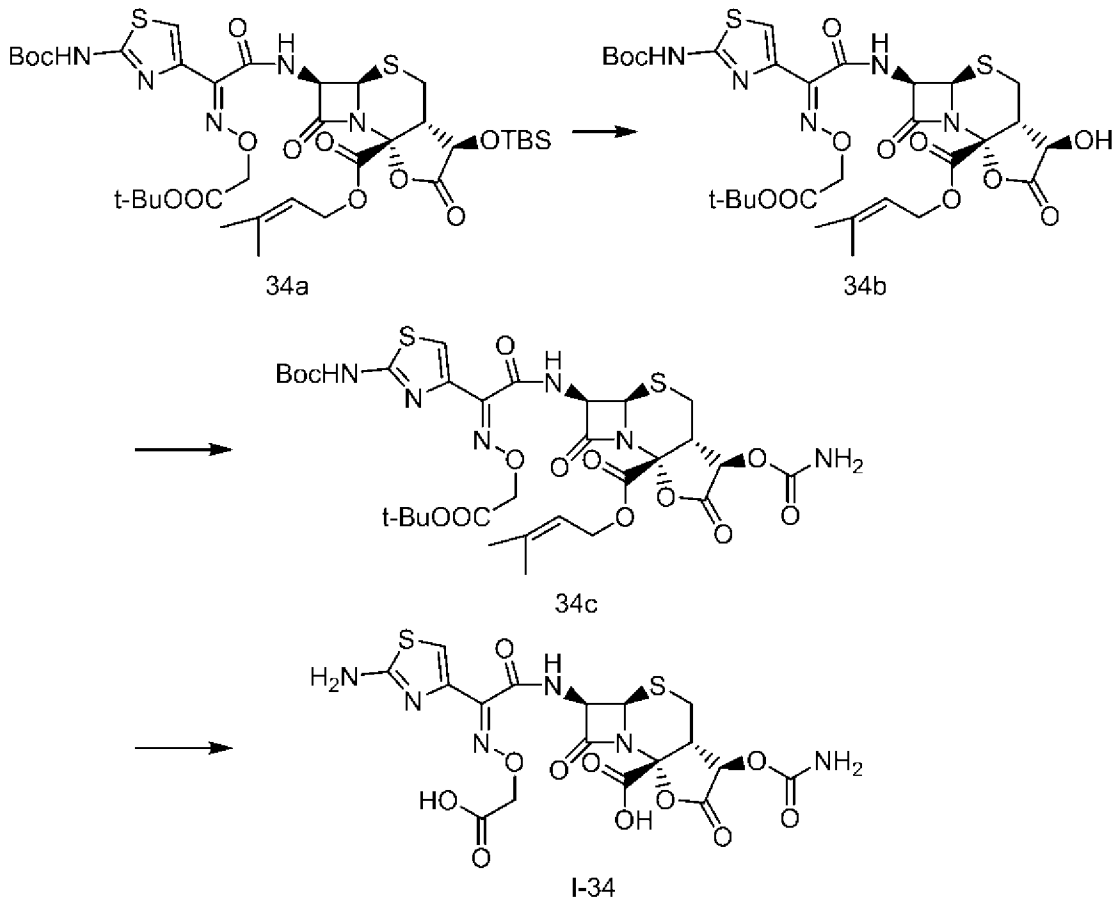
計算値：C,34.48; H,3.83; N,12.57; S,11.51 (%)

実測値：C,34.37; H,3.68; N,12.71; S,11.81 (%)

実施例 9

[0264] 化合物Ｉ－３４の合成

[化133]



工程１ 化合物３４ｂの合成

Ｄ－リンゴ酸から実施例６の工程１～８と同様にして合成した化合物３４ａ（７４３ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（７．４ｍＬ）溶液に、酢酸（３０４μＬ、５．３ｍｍｏｌ）、１ｍｏｌ／Ｌ　ＴＢＡＦ／テトラヒドロフラン溶液（２．６５ｍＬ、２．６５ｍｍｏｌ）を順に加えた。室温で３０分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物３４ｂ（４３４ｍｇ、収率６８％）を白色フォームとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 1.53 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.81 (1H, dd, J = 14.1, 5.1 Hz), 3.26 (2H, br s), 3.34 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.77 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.76 (2H, s), 4.84 (1H, dd, J = 17.3, 9.5 Hz), 4.97 (1H, d, J = 4.3 Hz), 5.08 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.39 (1H, t, J = 6.7 Hz), 5.53 (1H, dd, J = 7.8, 4.3 Hz), 7.42 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.80 (1H, d, J = 8.1 Hz).

工程２　化合物３４ｃの合成

化合物３４ｂ（２００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２．０ｍＬ）溶液に、イソシアン酸クロロスルホニル（４３μＬ、０．５０ｍｍｏｌ）を－３０℃で加えた。そのまま－３０℃で１時間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム（１１６ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）、水（２００μＬ）を加えた。さらに室温で３０分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物３４ｃ（１５４ｍｇ、収率７３％）を白色フォームとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46 (9H, s), 1.53 (9H, s), 1.73 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.84 (1H, dd, J = 14.5, 5.6 Hz), 3.27 (1H, dd, J = 14.5, 2.9 Hz)

, 3.52 (1H, s), 3.77 (1H, s), 4.76-4.87 (4H, m), 5.00 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.40 (1H, s), 5.55 (1H, dd, J = 8.2, 4.5 Hz), 5.80 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.42 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.81 (1H, d, J = 8.2 Hz).

工程３　化合物Ｉ－３４の合成

化合物３４ｃ（１５４ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．５ｍＬ）溶液を－４０℃まで冷却した後、アニソール（０．２２ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）、２ｍｏｌ／Ｌ　塩化アルミニウム／ニトロメタン溶液（１．０ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）を順に加え、－３０℃で３０分間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテル、氷水、アセトニトリルを加えて攪拌し、不溶物を完全に溶解させた後、水層を分取した。有機層を再度水で抽出した後、すべての水層を合せＨＰ２０－ＳＳ樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去し、２ｍｏｌ／Ｌ　塩酸（１．０ｍＬ）を加えた。得られた混合液をＯＤＳカラムクロマトグラフィ（水－アセトニトリル）により精製した。所望の化合物を含む分画を集め、減圧濃縮した後、凍結乾燥することによりＩ－３４（２８ｍｇ、収率２６％）を淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ: 2.93 (1H, dd, J = 14.3, 6.2 Hz), 3.32 (1H, dd, J = 14.3, 3.0 Hz), 3.39-3.43 (1H, m), 5.23 (1H, d, J = 4.3 Hz), 5.45 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.82 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.30 (1H, s).

MS (m+1) = 544.94、保持時間：0.74分、測定条件１

元素分析：C17H16N6O11S2(H2O)3.0

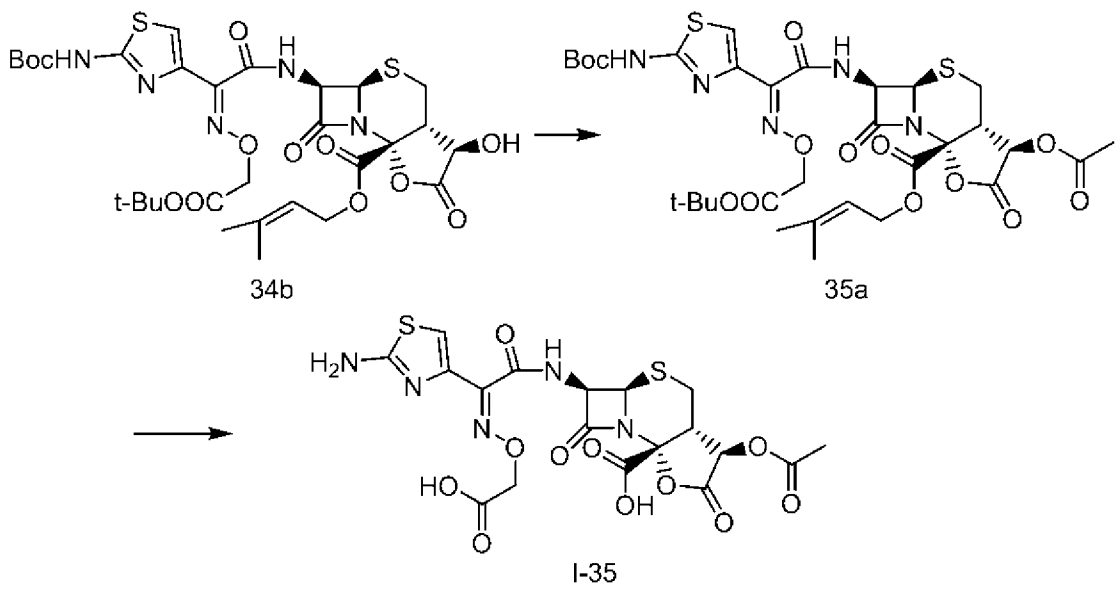
計算値：C,34.12; H,3.71; N,14.04; S,10.71 (%)

実測値：C,34.16; H,3.74; N,14.00; S,10.60 (%)

実施例 10

[0265]　化合物Ｉ－３５の合成

[化134]



工程１　化合物３５ａの合成

化合物３４ｂ（１７０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．７ｍＬ）溶液に、塩化アセチル（２５μＬ、０．３５ｍｍｏｌ）、ピリジン（３４μＬ、０．４２ｍｍｏｌ）を氷冷下で加えた。室温で１時間攪拌した後、希塩酸水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物３５ａ（１６１ｍｇ、収率８７％）を白色フォームとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46 (9H, s), 1.54 (9H, s), 1.73 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.78 (1H, dd, J = 14.8, 4.9 Hz), 3.26 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.78 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.77-4.87 (4H, m), 5.01 (1H, d, J = 4.3 Hz), 5.40 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.56 (1H, dd, J = 8.3, 4.7 Hz), 5.82 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.41 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.81 (1H, d, J = 8.3 Hz).

工程２　化合物Ｉ－３５の合成

化合物３５ａ（１６１ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）から実施例２の工程３と同

様にして化合物Ｉ－３５（３７ｍｇ、収率３３％）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ: 2.17 (3H, s), 2.91 (1H, dd, J = 14.4, 6.1 Hz), 3.32 (1H, dd, J = 14.4, 3.3 Hz), 3.38-3.42 (1H, m), 5.24 (1H, d, J = 4.3 Hz), 5.46 (1H, d, J = 4.3 Hz), 5.92 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.30 (1H, s).

MS (m+1) = 543.97、保持時間：0.71分、測定条件１

元素分析：C18H17N5011S2(H20)2.8

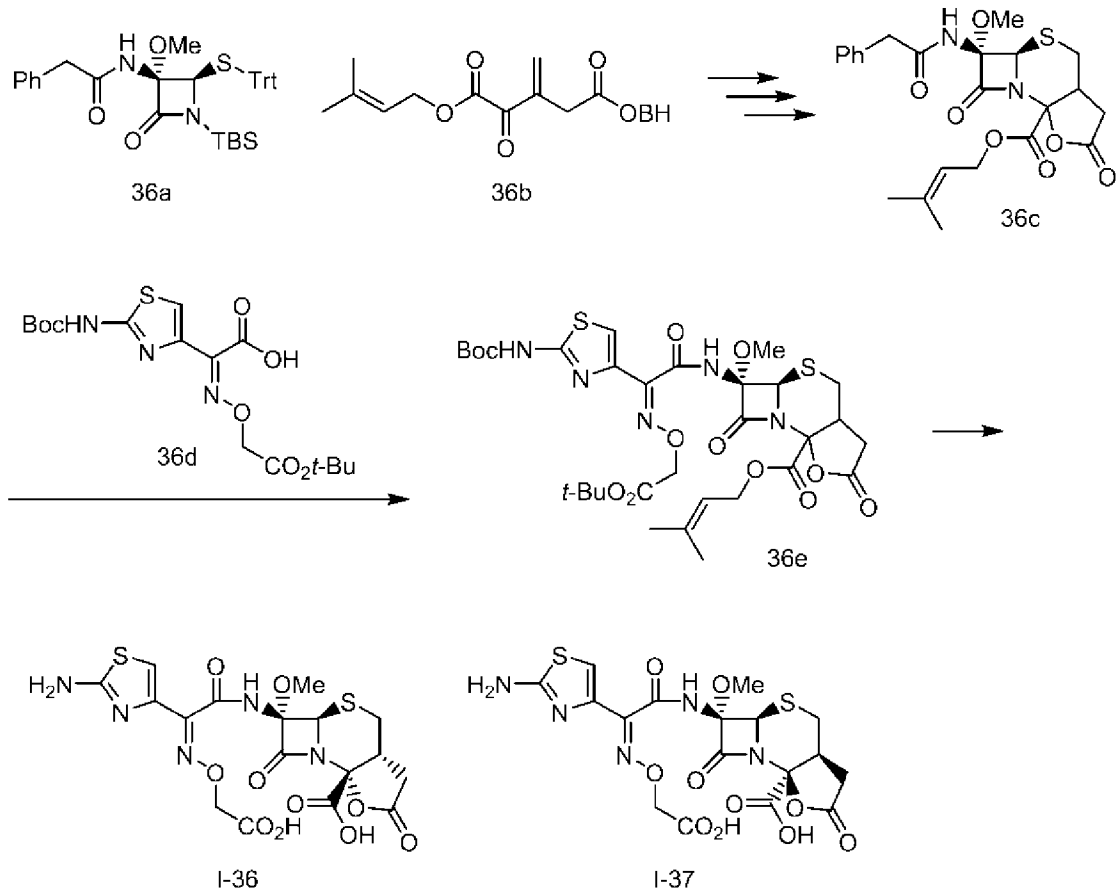
計算値：C,36.40; H,3.84; N,11.79; S,10.80 (%)

実測値：C,36.25; H,3.79; N,12.04; S,10.89 (%)

実施例 11

[0266] 化合物Ｉ－３６及びＩ－３７の合成

[化135]



工程１　化合物３６cの合成

化合物３６ａ及び化合物３６ｂを原料として、ＵＳ４８９１４２７Ａ公報に

記載の方法と同様の方法により化合物３６ｃを合成した。

工程２　化合物３６ｅの合成

化合物３６ｃ（０．３０ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６ｍＬ）溶液を－７８℃まで冷却した後、Ｎ，Ｎ’－ジメチルアニリン（０．４０ｍＬ、３．１６ｍｍｏｌ）と五塩化リン（０．３３ｇ、１．５８ｍｍｏｌ）を加えた。－６０℃で２時間攪拌した後、メタノール（０．６ｍＬ）を加えた。－２０℃で４時間攪拌した後、反応混合物に水を加え炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ６に調整した後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。無機物をろ過により除去した後、減圧下約５ｍｌまで濃縮しジクロロメタン溶液（溶液Ａ）を得た。化合物３６ｄ（０．５１ｇ、１．２６ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（５ｍＬ）に懸濁させ、１－クロロ－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１－プロペニルアミン（０．１８ｍＬ、１．３９ｍｍｏｌ）を加えた。室温で３時間攪拌することで溶液Ｂを得た。

溶液Ａ（約５ｍｌ、０．６３ｍｍｏｌ相当）に氷冷下でピリジン（０．１５ｍＬ、１．９０ｍｍｏｌ）、溶液Ｂを加えた。氷冷下で１時間攪拌した後、希塩酸水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン／酢酸エチルで溶離させた。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、化合物３６ｅを含む混合物（０．４３ｇ）を得た。

［Ｍ＋Ｈ］＝７４０、保持時間：２．６２分、測定条件１

工程３　化合物Ｉ－３６及びＩ－３７の合成

化合物３６ｅ（０．４３ｇ、０．５８ｍｍｏｌ換算）をジクロロメタン（１０ｍｌ）に溶解させ、－４０℃まで冷却した後、アニソール（０．７６ｍｌ、６．９７ｍｍｏｌ）と２ｍｏｌ／Ｌ塩化アルミニウム／ニトロメタン溶液（３．４９ｍｌ、６．９７ｍｍｏｌ）を順次加え、－３０℃で３０分間攪拌した。反応液を水、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸、アセトニトリルに溶解させた後、ジ

イソプロピルエーテルで洗浄した。水層にＨＰ２０－ＳＳ樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液をＯＤＳカラムクロマトグラフィに付し水／アセトニトリルで溶離させた。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物Ｉ－３６及びＩ－３７を白色粉末として得た。

収量:化合物Ｉ－３６：３０．３ｍｇ、（収率１０％）化合物Ｉ－３７：１４．４ｍｇ、（収率４．８％）

化合物Ｉ－３６

1H-NMR (D20) δ: 6.98 (1H, s), 5.33 (1H, s), 4.59 (2H, s), 3.63 (3H, s), 3.19-3.11 (2H, m), 2.96-2.68 (3H, m).

［Ｍ＋Ｈ］＝５１６、保持時間：０．６１分、測定条件１

化合物Ｉ－３７

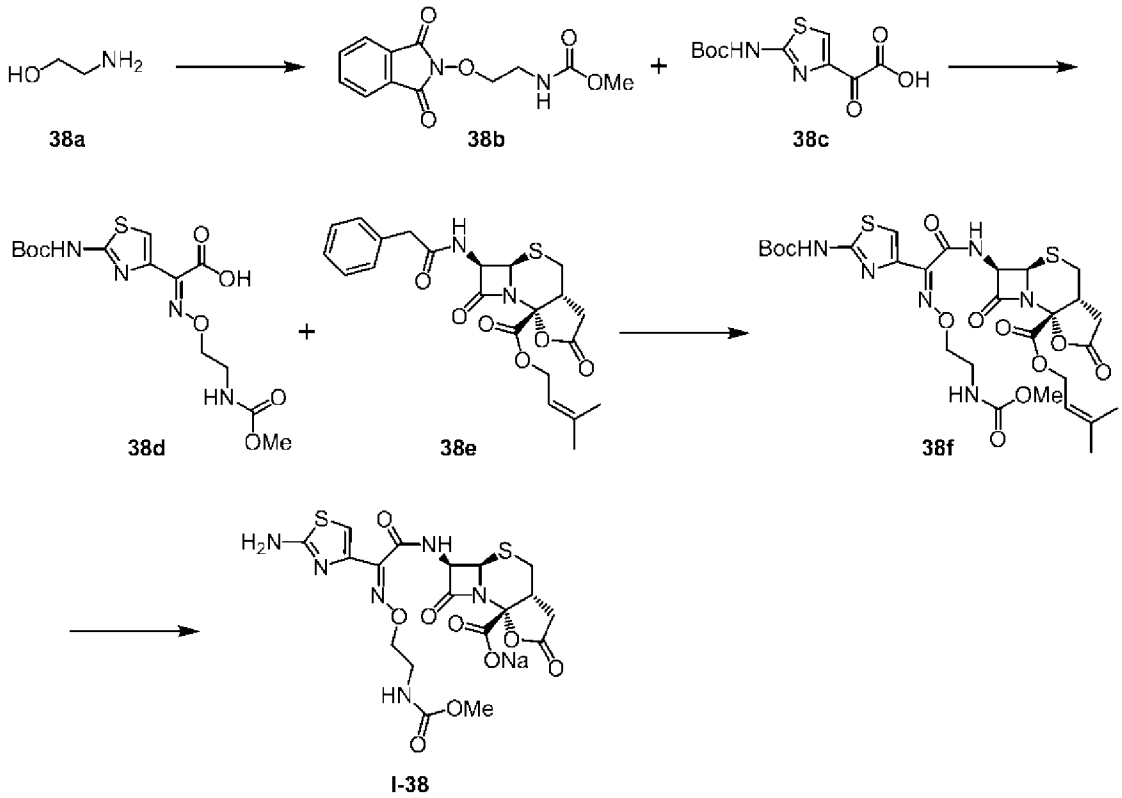
1H-NMR (D20) δ: 7.23 (1H, s), 5.41 (1H, s), 4.66 (2H, s), 3.61 (3H, s), 3.41 (1H, dd, J = 14.6, 2.4 Hz), 3.19-2.99 (3H, m), 2.76 (1H, dd, J = 17.2, 7.7 Hz).

［Ｍ＋Ｈ］＝５１６、保持時間：０．４７分、測定条件１

実施例 12

[0267] 化合物Ｉ－３８の合成

[化136]



工程１　化合物３８ｂの合成

エタノールアミン３８ａ（１．１９ｍＬ、１９．７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１２ｍＬ）溶液に二炭酸ジメチル（２．６３ｇ、１９．７ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１．５時間撹拌した後、反応混合液を減圧下濃縮した。得られた残渣をＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解し、氷冷した後、Ｎ－ヒドロキシフタルイミド（３．８５ｇ、２３．６ｍｍｏｌ）とトリフェニルホスフィン（６．１８ｇ、２３．６ｍｍｏｌ）を加え、次いでジイソプロピルアゾジカルボキシレート（４．５８ｍＬ、２３．６ｍｍｏｌ）を加えた。室温で２３時間撹拌した後、反応混合液を減圧下濃縮した。残渣をメタノールに溶解してから再度減圧下で濃縮すると白色固体が得られ、これを濾取して３８ｂ（１．３４ｇ、２６％）を得た。

1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.50 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.27 (2H, t, J = 4.8 Hz), 5.91 (1H, brs), 7.78 (2H, m), 7.86 (2H, m).

[M+H]＝264.85、保持時間：1.24分、測定条件２

工程２　化合物３８ｄの合成

３８ｂ（１．３４ｇ、５．０７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液を氷冷し、メチルヒドラジン（０．２８２ｍＬ、５．３２ｍｍｏｌ）を加えた。０℃で５０分間撹拌した後、不溶物をろ過により除去し、ジクロロメタンが１０ｍＬ程度になるまで減圧留去して、ヒドロキシアミンのジクロロメタン溶液を得た。別途調製した２ｃ（１．３８ｇ、５．０７ｍｍｏｌ）のメタノール（２０ｍＬ）溶液を氷冷し、このヒドロキシアミンのジクロロメタン溶液を滴下した。０℃で１時間撹拌した後、ジクロロメタンを減圧留去した。酢酸エチルと水、次いで２ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下濃縮して化合物３８ｄ（１．８０ｇ、９１％）を得た。

1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 3.25 (2H, m), 3.53 (3H, s), 4.08 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.15 (1H, m), 7.42 (1H, s), 11.81 (1H, s), 13.93 (1H, brs).

[M+H]＝389.10、保持時間：1.35分、測定条件２

工程３　化合物３８ｆの合成

五塩化リン（９３７ｍｇ、４．５０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）懸濁液に氷冷下ピリジン（０．４００ｍＬ、４．９５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を－７８℃まで冷却した後、化合物３８ｅ（１．０ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を加えた。氷冷下４０分間攪拌した後、反応混合物を－７８℃まで冷却し、エタノール（１０ｍＬ）を加えた。－３０℃で３５分間攪拌した後、水（２．２５ｍＬ）を加えた。－３０℃で３５分間攪拌した後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、硫酸マグネシウムをろ過した後、ろ液をジクロロメタンが１０ｍＬ程度になるまで減圧留去して、ジクロロメタン溶液（溶液Ａ）を得た。化合物３８ｄ（９６１ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（３．７ｍＬ）溶液を－２０℃に冷却し、トリエチルアミン（０．４３７ｍＬ、３．１５ｍｍｏｌ）およびメタンスルホニルクロリド（

０．２２８ｍＬ、２．９３ｍｍｏｌ）を加え、－２０℃で４０分間撹拌し、懸濁液（懸濁液Ｂ）を得た。溶液Ａに氷冷下ピリジン（０．２１８ｍＬ、２．７０ｍｍｏｌ）を加え、次いで懸濁液Ｂを滴下した。０℃で３５分間攪拌した後、水を加え、ジクロロメタンを減圧留去した。酢酸エチルと２ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）により精製して化合物３８ｆ（１．１４ｇ、７２％）を得た。

1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.54 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.63-2.75 (2H, m), 2.80 (1H, dd, J = 18.1, 8.3 Hz), 3.13 (1H, dd, J = 14.6, 4.3 Hz), 3.31 (1H, m), 3.52 (2H, m), 3.56 (3H, s), 4.35 (2H, m), 4.81 (2H, m), 5.11 (1H, d, J = 4.6 Hz), 5.33 (1H, m), 5.38 (1H, m), 5.70 (1H, dd, J = 8.7, 4.6 Hz), 7.29 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.25 (1H, brs).

[M+H]＝697.25、保持時間：2.00分、測定条件２

工程４　化合物Ｉ－３８の合成

化合物３８ｆ（５３６ｍｇ、０．７６９ｍｍｏｌ)のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液にアニソール（０．６７２ｍＬ、６．１５ｍｍｏｌ）および２ｍｏｌ／Ｌ塩化アルミニウム／ニトロメタン溶液（３．０８ｍＬ、６．１５ｍｍｏｌ）を加え－３０℃から－１９℃で４５分間撹拌した。反応混合物を氷水、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸、アセトニトリルに溶解させた後、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層にＨＰ２０－ＳＳ樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液をＯＤＳカラムクロマトグラフィー（水－アセトニトリル）により精製した。所望の化合物を含むフラクションを混合し、ｐＨメーターを用い０．２ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（２．２ｍＬ）を氷冷下ゆっくり滴下し、ｐＨ４．７６になった時点でドライアイスの小片を加えると、ｐＨは４．５２となった。この混合液を減圧下濃縮した後、凍

結乾燥することにより化合物Ｉ－３８（２８６ｍｇ、６８％)を得た。

1H-NMR (D_2O) δ: 2.68 (1H, dd, J = 18.3, 2.5 Hz), 2.85 (1H, m), 2.92 (1H, dd, J = 18.3, 7.8 Hz), 3.06-3.19 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.64 (3H, s), 4.29 (2H, m), 5.28 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.58 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.07 (1H, s).

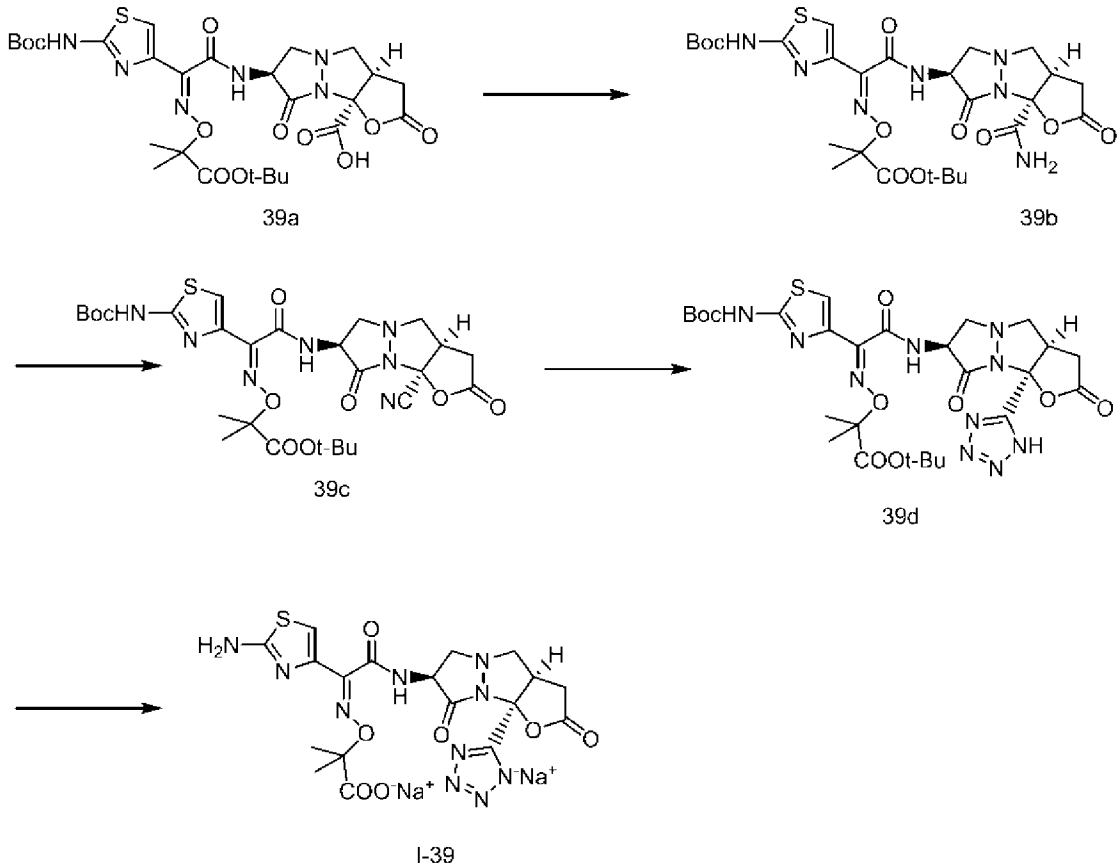
[M+H]＝529.10、保持時間：0.71分、測定条件２

C18H19N609S2Na1(H_2O)3.6 計算値C : 35.13%, H : 4.29%, N : 13.66%, S : 10.42%, Na : 3.74%. 実測値C : 35.04 %, H : 4.33%, N : 13.80%, S : 10.37%, Na : 3.81%.

実施例 13

[0268] 化合物Ｉ－３９の合成

[化137]



工程１　化合物３９ｂの合成

化合物３９ａ（６５３ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（７

．００ｍＬ）に懸濁し、二炭酸ジブチル（２８４ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（１２０ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）、ついでピリジン（３９．６ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ）を加え終夜撹拌した。この反応液に、二炭酸ジブチル（２１８ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、炭酸アンモニウム（９６．０ｍｇ、１．００５ｍｍｏｌ）、ついでピリジン（３９．６ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ）を加え再度終夜撹拌した。この反応液に精製水を加え、水層から目的物を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を精製水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥材を濾過により除去し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、化合物３９ｂ（１３７ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9.38 (br s, 1H), 8.00 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.21 (dd, J = 14.1, 3.7 Hz, 1H), 3.78-2.85 (br m, 5H), 2.64 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 9H).

工程２　化合物３９ｃの合成

化合物３９ｂ（１３５ｍｇ、０．２０７ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１．５０ｍＬ）に溶解し、氷点下３０度に冷却した。この溶液にピリジン（０．０５０ｍＬ、０．６２１ｍｍｏｌ）、次いで無水トリフルオロ酢酸（０．０４４ｍＬ。０．３１１ｍｍｏｌ）を加え、氷点下３０度で４５分間撹拌した。この反応液にピリジン（０．０３３ｍＬ、０．４１４ｍｍｏｌ）と無水トリフルオロ酢酸（０．０２９ｍＬ。０．２０７ｍｍｏｌ）を加え、0度で2時間30分間撹拌した。この反応液にピリジン（０．０５０ｍＬ、０．６２１ｍｍｏｌ）と無水トリフルオロ酢酸（０．０４４ｍＬ。０．３１１ｍｍｏｌ）を加え、０度で１時間４５分間撹拌した。この反応液に精製水を加え、水層から目的物を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を精製水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥材を濾過により除去し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、化合物３９ｃ（１２１ｍｇ、０．１９１ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：8.48-8.25 (br m, 2H), 7.33 (s, 1H), 5.15 (dd, J = 15.2, 8.3 Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.74-3.01 (m, 4H), 2.76 (dd, J = 18.4, 5.2 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

工程３　化合物３９ｄの合成

化合物３９ｃ（１２０ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１．２０ｍＬ）に溶解し、トリメチルシリルアジド（０．０５０ｍＬ、０．３７９ｍｍｏｌ）とジブチルすずオキシド（４．７１ｍｇ、０．０１８９ｍｍｏｌ）を加え、70度で撹拌した。反応終了後、この反応液に精製水を加え、水層から目的物を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を精製水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥材を濾過により除去し、溶媒を減圧下留去し、化合物３９ｄを得た。この化合物は精製せずに次の反応に用いた。

工程４

化合物３９ｄ（１２８ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１．０ｍＬ）に溶解し氷点下３０度に冷却し、アニソール（０．１２４ｍＬ、１．１３ｍｍｏｌ）と、２ｍｏｌ／Ｌ塩化アルミニウム－ニトロメタン溶液（０．５６７ｍＬ、１．１３ｍｍｏｌ）を加え、０度で４５分間撹拌した。反応液に精製水とジイソプロピルエーテルを加えた。反応液にアセトニトリル、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、析出物を溶解させた後、水層を分離した。有機層を水/アセトニトリル/希塩酸混液で抽出し、合わせた水層にＨＰ２０ＳＳを加えて濃縮した。濃縮した懸濁液をＨＰ２０ＳＳとＯＤＳを連結したカラムクロマトグラフィーに付し、水－アセトニトリルで溶離し、目的物を含む分画を集め、０．２ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液を用いｐＨを6.5とし、ドライアイスを一片加えた。この溶液を減圧濃縮し、濃縮液を凍結乾燥することによって化合物Ｉ－３９を、粉末として得た。（収量２２．０ｍｇ，収率２１％）

^{1}H-NMR (D_2O) δ：6.96 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.85-2.92 (m, 7H), 1.47 (

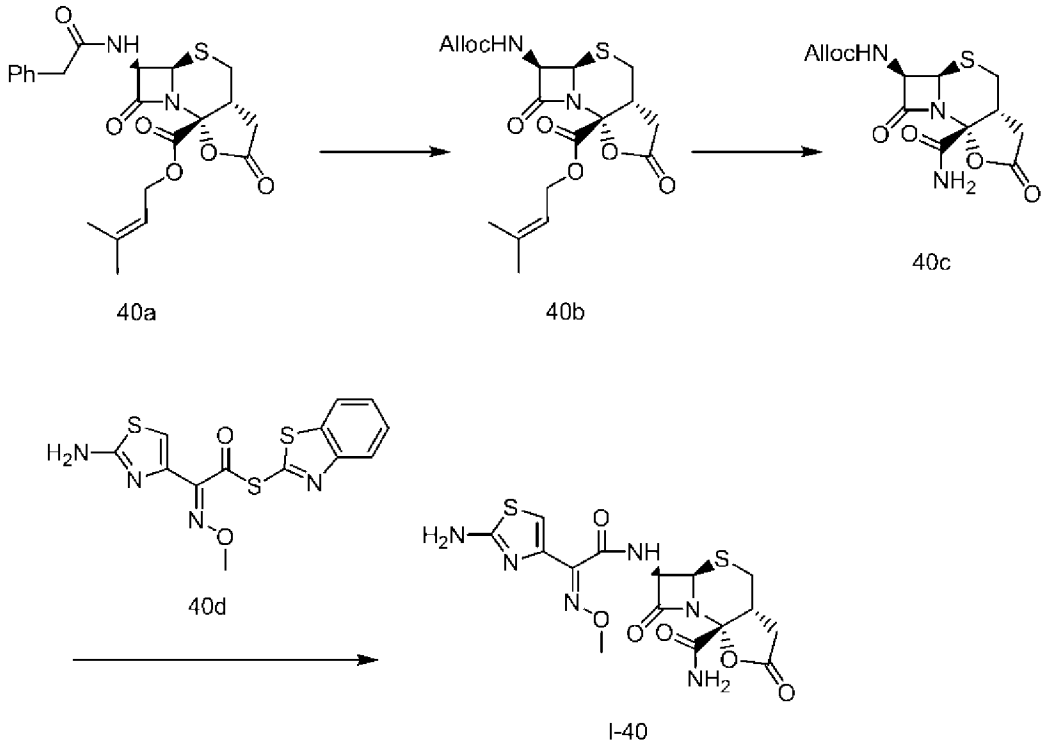
s, 3H), 1.47 (s, 3H).

MS (m+1) = 521.22、保持時間：0.67分、測定条件１

実施例 14

[0269] 化合物Ｉ－４０の合成

[化138]



工程１　化合物４０ｂの合成

五塩化リン（０．９３７ｇ、４．５０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）懸濁液を－７８℃まで冷却した後、ピリジン（０．４００ｍＬ、４．９５ｍｍｏｌ）を加え、次いで化合物４０ａ（１．０ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を加えた。氷冷下で４０分間攪拌した後、反応混合物を－７８℃まで冷却し、エタノール（５．０ｍＬ）を加えた。－４０から－２０℃で１時間攪拌した後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、無機物をろ過により除去した。ろ液をジクロロメタンが１０ｍＬ程度になるまで減圧留去した

。この溶液を０℃まで冷却した後、ピリジン（０．２７２ｍＬ、３．３７ｍｍｏｌ）および、クロロギ酸アリル（０．２４０ｍＬ、２．２５ｍｍｏｌ）を加え室温下、１時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）により精製して化合物４０ｂ（４００ｍｇ、４３％）を得た。MS(M+1) = 411.20.

工程２　化合物４０ｃの合成

化合物４０ｂ（３．８ｇ、　９．２６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１９ｍＬ）溶液にを－３０℃に冷却した。これにアニソール（４．０５ｍＬ、３７ｍｍｏｌ）および２ｍｏｌ／Ｌ塩化アルミニウム／ニトロメタン溶液（１８．５ｍＬ、３７．０ｍｍｏｌ）を加え－３０℃下、１時間撹拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し、希塩酸を加えｐＨを２とし、再度酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に１，４－ジオキサン（３２ｍＬ）、炭酸アンモニウム（１．１１ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）、二炭酸ジ-tert-ブチル（２．７９ｍＬ，１２．０ｍｍｏｌ）、ピリジン（０．３７４ｍＬ、４．６３ｍｍｏｌ）を加え、室温下終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧留去し、化合物４０ｃの粗生成物（３．１ｇ）を得た。MS(M+1) = 342.15.

工程３　化合物Ｉ－４０の合成

化合物４０ｃの組成生物(５００ｍｇ)のＤＭＦ溶液にジメドン（６１６ｍｇ、４．３９ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１６９ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）を加え、室温下、３０分間撹拌した。これに、化合物４０ｄ（７７０ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）を加え、室温下１時間撹拌した。反応液中の不溶物をセライトろ過により取り除いた。ろ液にジイソプロピルエーテル、アセトニトリル、希塩酸を順に加えて攪

拌し、不溶物を完全に溶解させた後、水層を分取した。有機層を再度水で抽出した後、すべての水層を合せＨＰ２０－ＳＳ樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液をＯＤＳカラムクロマトグラフィー（水－アセトニトリル）により精製した。所望の化合物を含む分画を集め、減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物Ｉ－４０（１６０ｍｇ）を白色粉末として得た。

1H-NMR (D2O) δ: 2.91 (1H, dd, J = 14.1, 8.5 Hz), 2.98-3.01 (2H, m), 3.33-3.23 (2H, m), 4.00 (3H, s), 5.31 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.51 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.12 (1H, s).

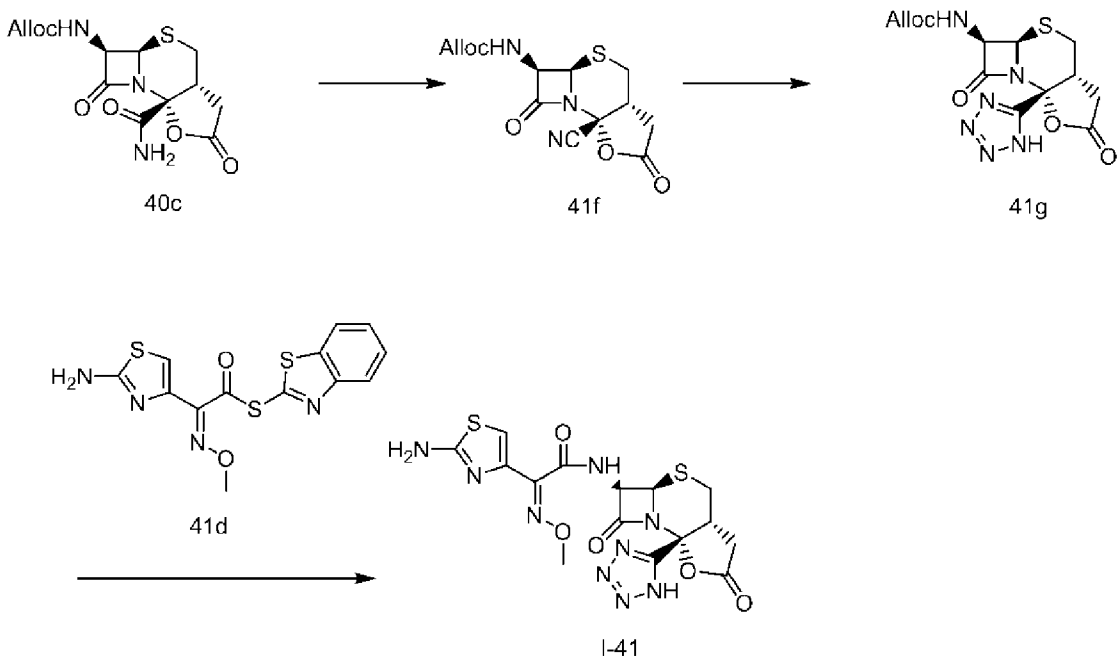
MS(M+1) = 441.11、保持時間：０．６７分、測定条件１

C15H16N6O6S2(H2O)1.8(C4H8O2)0.1計算値C : 38.40%, H : 4.27%, N : 17.45%, S : 13.31%, 実測値 C :38.34%, H :4.24%, N : 17.65%, S : 13.12%.

実施例 15

[0270] 化合物Ｉ－４１の合成

[化139]



工程１　化合物４１ｆの合成

化合物４１ｃの組成生物（１．６ｇ）のＴＨＦ（１６ｍＬ）溶液にピリジン（１．１４ｍＬ、１４．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を－３０℃に冷却後、トリフルオロ酢酸無水物（０．９９ｍＬ、７．０ｍｍｏｌ）を加え、－３０℃下、１時間撹拌した。反応混合物に水をを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）により精製して化合物４１ｆ（５２０ｍｇ、３４％）を得た。MS(M+1) = 411.20.

工程２　化合物４１ｇの合成

化合物４１ｆの組成生物（３５０ｍｇ）の１，４－ジオキサン（３．５ｍＬ）溶液にトリメチルシリルアジド（０．２８７ｍＬ、２．１７ｍｍｏｌ）、ジブチルすずオキシドを加えた。反応液を９０℃に昇温後、１．５時間撹

拌した。反応混合物にジイソプロピルエーテルを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した。水層に希塩酸を加えｐＨを２に調節した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、化合物４１ｇの組成生物を得た。MS(M+1) = 367.13.

工程４　化合物Ｉ－４１の合成

化合物４１ｇ組成生物(６００ｍｇ)のＤＭＦ溶液にジメドン（６８９ｍｇ、４．９１ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（３７９ｍｇ、０．３２８ｍｍｏｌ）を加え、室温下、１時間撹拌した。これに、化合物１ｄ（８６１ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）を加え、室温下１時間撹拌した。反応液中の不溶物をセライトろ過により取り除いた。ろ液にジイソプロピルエーテル、アセトニトリル、希塩酸を順に加えて攪拌し、不溶物を完全に溶解させた後、水層を分取した。有機層を再度水で抽出した後、すべての水層を合せＨＰ２０－ＳＳ樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液をＯＤＳカラムクロマトグラフィー（水－アセトニトリル）により精製した。所望の化合物を含む分画を集め、減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物Ｉ－４１（１９０ｍｇ）を白色粉末として得た。

C15H15N9O5S2(H2O)2.2

計算値C : 35.67%, H : 3.87%, N : 24.96%, S : 12.69%,

実測値 C :35.49%, H :3.85%, N : 25.14%, S : 12.77%

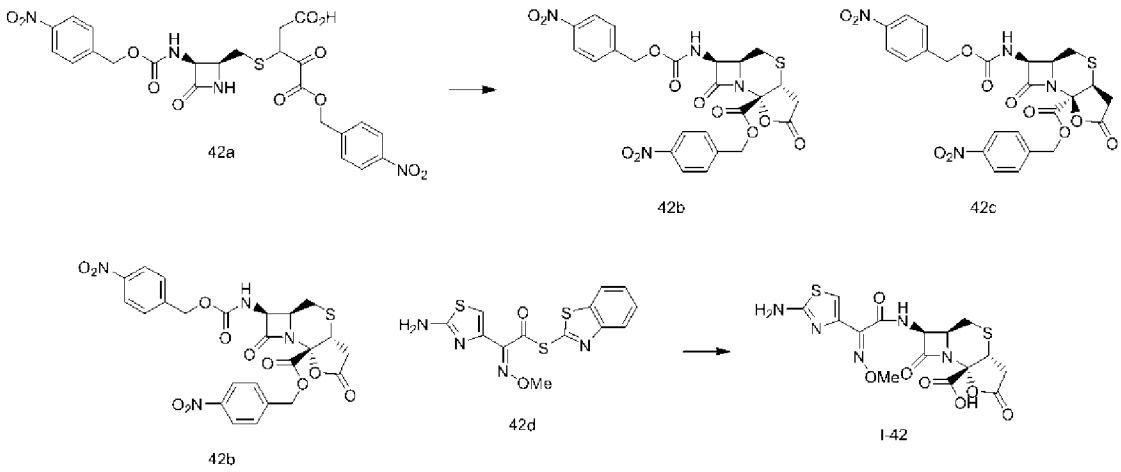
1H-NMR (D2O) δ: 2.81-2.83 (2H, m), 3.04 (1H, dd, J = 14.6, 9.9 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 14.6, 4.6 Hz), 3.44-3.49 (1H, m), 3.98 (3H, s), 5.42 (1H, d, J = 4.6 Hz), 5.57 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.06 (1H, s).

[M+1]= 466.13、保持時間：０．６７分、測定条件１

実施例 16

[0271]　化合物Ｉ－４２の合成

[化140]



工程１　化合４２ｂ及び４２ｃの合成

ＥＰ２５３３３７Ａ公報に記載の方法により得られた粗生成物４２ａ（１．４０ｍｍｏｌ相当）をテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）、ジクロロメタン（１０ｍｌ）に溶解し、氷冷下ＥＤＣ（０．５４ｇ，２．８０ｍｍｏｌ）を加えた。

室温で１時間撹拌した後、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルと塩酸水で希釈した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン／酢酸エチルで溶離させた。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、化合物４２ｂ（０．２６ｇ，３２％）化合物４２ｃ（０．２１ｇ，２６％）を得た。

化合物４２ｂ

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.23 (4H, d, J = 7.5 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.7 Hz), 5.47-5.41 (2H, m), 5.36 (1H, d, J = 12.9 Hz), 5.22 (2H, dd, J = 16.1, 13.4 Hz), 4.96 (1H, dd, J = 7.0, 5.0 Hz), 4.14-4.20 (1H, m), 2.94-2.86 (2H, m), 2.65 (1H, dd, J = 13.4, 3.3 Hz), 2.45 (1H, d, J = 18.1 Hz).

化合物４２ｃ

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.24 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.20 (2H, d, J = 8.7 Hz),

7.54 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.08 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.43 (1H, d, J = 13.1 Hz), 5.36 (1H, d, J = 13.1 Hz), 5.22 (1H, d, J = 13.4 Hz), 5.18 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.94 (1H, dd, J = 7.2, 4.9 Hz), 4.19-4.14 (1H, m), 3.70 (1H, dd, J = 11.4, 8.5 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 17.9, 11.5 Hz), 2.98-2.87 (2H, m), 2.50 (1H, dd, J = 13.9, 3.8 Hz).

工程２　化合物Ｉ－４２の合成

化合物４２ｂ（１００ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）と化合物４２ｄ（１８４ｍｇ，０．５２ｍｍｏｌ）を用いＥＰ２５３３３７Ａ公報に記載の方法により化合物Ｉ－４２を合成し、ＯＤＳカラムクロマトグラフィにより精製することにより化合物Ｉ－４２（１５ｍｇ，１９％）を得た。

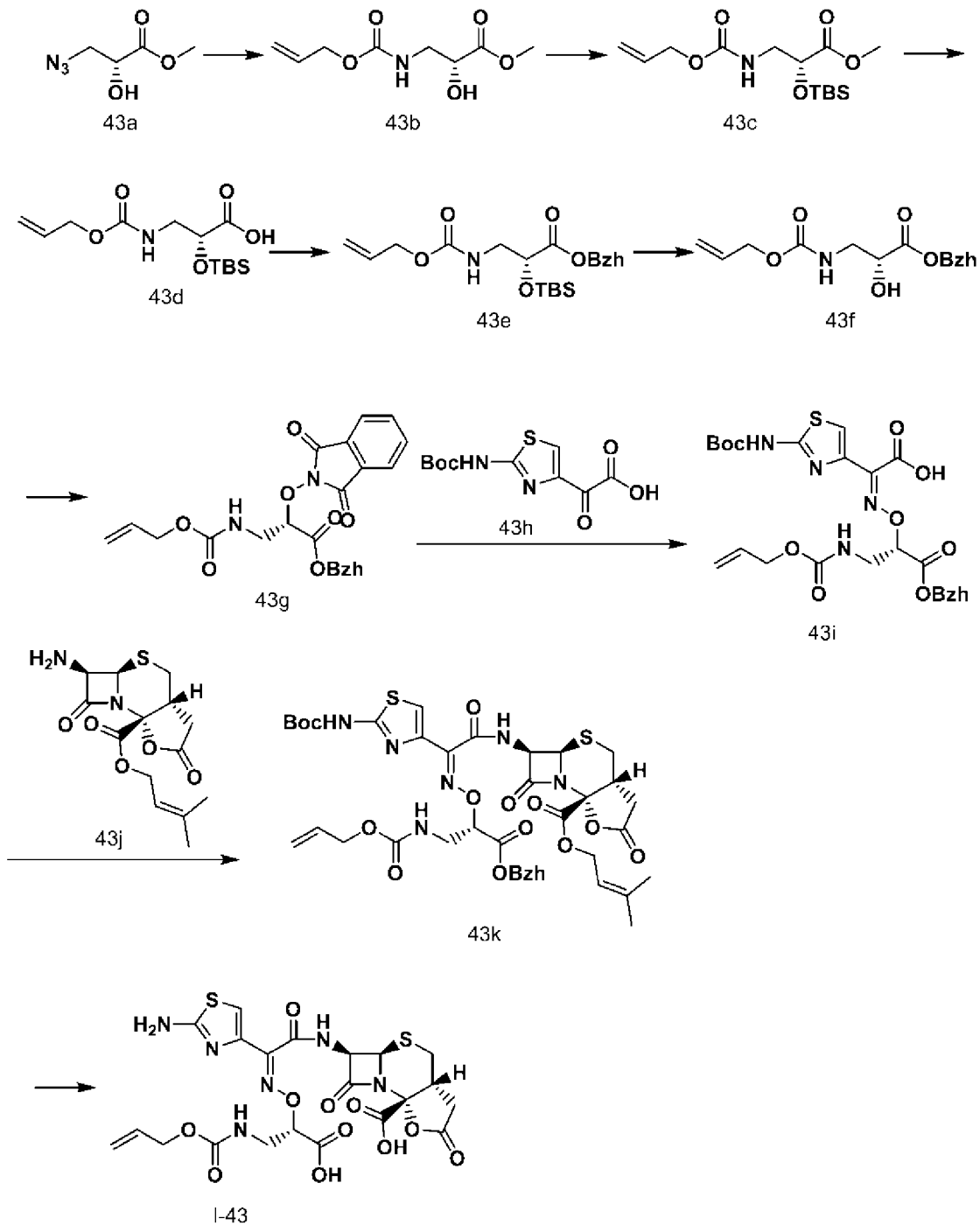
1H-NMR (D2O) δ: 6.98 (1H, s), 5.34 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.33-4.28 (1H, m), 4.12 (1H, d, J = 6.7 Hz), 3.99 (3H, s), 3.13-2.97 (2H, m), 2.73 (1H, dd, J = 13.4, 3.5 Hz), 2.51 (1H, d, J = 18.3 Hz).

［Ｍ＋Ｈ］＝４４２、保持時間：0.73分、測定条件１

実施例 17

[0272] 化合物Ｉ－４３の合成

[化141]



工程１　化合物４３ｂ

化合物４３ａ（７．４３ｇ、５１．２ｍｍｏｌ、合成法はＷＯ２００６１２７９６１Ａ１に記載。）のテトラヒドロフラン（３４２ｍＬ）および水（３４．２ｍＬ）溶液に、０℃でアリル（２，５－ジオキシピロリジン－１－イル）カーボネート（１２．２４ｇ、６１．４ｍｍｏｌ）を加え、トリフェニ

ルホスフィン（１７．４６ｇ、６６．６ｍｍｏｌ）を加えた後、室温で３日間撹拌した。得られた溶液を減圧濃縮し、得られた無色透明のオイルに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物にトリフェニルホスフィンの種晶を加え、ジイソプロピルエーテル（４５ｍＬ）を加え、得られた白色サスペンジョンを濾過した。得られた母液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物４３ｂ（６．４４ｇ、収率６１．９％）を無色透明オイルとして得た。

1H-NMR (CDCl3) δ: 3.31 (1H, s), 3.53-3.60 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.29-4.30 (1H, m), 4.56 (2H, d, J = 4.8 Hz), 5.22 (2H, d, J = 10.4 Hz), 5.30 (1H, d, J = 17.2 Hz), 5.88-5.93 (1H, m).

工程２　化合物４３ｃ

イミダゾール（３．４４ｇ、５０．６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１９２ｍＬ）溶液に、０℃で化合物４３ｂ（６．８５ｇ、３３．７ｍｍｏｌ）およびｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（７．６２ｇ、５０．６ｍｍｏｌ）を加え、室温で終夜静置した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物４３ｃ（１０．８１ｇ、収率１００％）を無色透明オイルとして得た。

1H-NMR (CDCl3) δ: 0.00 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.83 (9H, s), 3.38-3.43 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.24 (1H, t, J = 4.8 Hz), 4.49 (2H, br s), 4.97 (1H, br s), 5.13 (1H, d, J = 10.4 Hz), 5.22 (1H, d, J = 17.2 Hz), 5.80-5.86 (1H, m).

工程３　化合物４３ｅ

化合物４３ｃ（１１．３２ｇ、３５．７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（

１９２ｍＬ）溶液に、０℃で８Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（８．９１ｍＬ、７１．３ｍｍｏｌ）を加え、室温で終夜静置した。０℃で１Ｎ塩酸水溶液（７８ｍＬ、７８ｍｍｏｌ）を加え、減圧濃縮し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮し、化合物４３ｄ（９．０８ｇ、収率８３．９％）を粗生成物として得た。

化合物４３ｄ（９．０８ｇ、２９．９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５４．５ｍＬ）溶液に、室温でジフェニルジアゾメタン（５．８１ｇ、２９．９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３６．３ｍＬ）溶液を２０分間かけて加え、室温で終夜静置した。得られた溶液に、室温でジフェニルジアゾメタン（１．７４ｇ、８．９８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）溶液を２０分間かけて加え、室温で再び終夜静置した。得られた溶液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物４３ｅ（５．０ｇ、収率３５．６％）を薄黄色オイルとして得た。

1H-NMR (CDCl3) δ: -0.07 (3H, s), -0.06 (3H, s), 0.74-0.80 (9H, m), 3.34-3.41 (1H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 4.31 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.43 (2H, ddd, J = 22.4, 13.3, 5.6 Hz), 4.91 (1H, br s), 5.10 (1H, dd, J = 10.4, 1.4 Hz), 5.19 (1H, dd, J = 17.3, 1.5 Hz), 5.76-5.82 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.18-7.30 (10H, m).

工程４　化合物４３ｆ

化合物４３ｅ（５．０ｇ、１０．６５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）溶液に、０℃で酢酸（０．９１３ｍＬ、１５．９７ｍｍｏｌ）およびテトラブチルアンモニウムフルオリド（１Ｍテトラヒドロフラン溶液、１５．９７ｍＬ、１５．９７ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は、８．４％炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物

はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物４３ｆ（３．２ｇ、収率８４．６％）を無色透明オイルとして得た。

1H-NMR (CDCl3) δ: 3.24 (1H, d, J = 4.1 Hz), 3.50-3.56 (1H, m), 3.69-3.73 (1H, m), 4.39-4.40 (1H, m), 4.53 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.04 (1H, br s), 5.20 (1H, dd, J = 10.4, 1.1 Hz), 5.28 (1H, dq, J = 17.2, 1.5 Hz), 5.85-5.91 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.27-7.37 (10H, m).

工程５　化合物４３ｇ

化合物４３ｆ（３．２ｇ、９．０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３２ｍＬ）溶液に、室温で２－ヒドロキシインドリン－１，３－ジオン（１．７６３ｇ、１０．８１ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（２．８３ｇ、１０．８１ｍｍｏｌ）を加え、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（２．１０ｍＬ、１０．８１ｍｍｏｌ）を滴下しながら加え、室温で１．５時間撹拌した。得られた溶液に、室温で２－ヒドロキシインドリン－１，３－ジオン（１．７６３ｇ、１０．８１ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（２．８３ｇ、１０．８１ｍｍｏｌ）を加え、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（６．３ｍＬ、３２．４３ｍｍｏｌ）を滴下しながら加え、室温で３日間静置した。得られた溶液を、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、減圧乾燥した後、メタノール（５０ｍＬ）を加え、得られた白色スラリーを濾過して、白色固体Ｘ１（３．８７ｇ）と母液Ｍ１を得た。母液Ｍ１を濃縮後、メタノール（５０ｍＬ）を加え、得られた白色スラリーを濾過して、白色固体Ｘ２（２２４．２ｍｇ）と母液Ｍ２を得た。白色固体Ｘ１（３．８７ｇ）とＸ２（２２４．２ｍｇ）をジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶かし、メタノール（１０ｍＬ）を加え、２５０Ｔｏｒｒ、３５℃の条件で、ジクロロメタンのみを減圧濃縮し、得られた白色スラリーにメタノールを加え、濾過することで、化合物４３ｇ（２．９６ｇ、収率６５．７％）を白色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) δ: 3.78 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.49-4.59 (2H, m), 4.91

(1H, t, J = 5.3 Hz), 5.20 (1H, d, J = 10.5 Hz), 5.30 (1H, d, J = 17.2 Hz), 5.86-5.95 (2H, m), 6.94 (1H, s), 7.24-7.37 (10H, m), 7.74-7.78 (2H, m), 7.80-7.82 (2H, m).

工程６　化合物４３ｋ

化合物４３ｇ（２．９６ｇ、５．９１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２０．７ｍＬ）溶液に、０℃でメチルヒドラジン（０．３５１ｍＬ、６．５０ｍｍｏｌ）を一度に加え、０℃で１時間撹拌した。得られた溶液を濾過してジクロロメタン（８．９ｍＬ）で洗浄し、得られたジクロロメタン溶液に、メタノール（１４．８ｍＬ）を加え、０℃で化合物４３ｈ（１．５４５ｇ、５．６７ｍｍｏｌ）を加え、０℃で１時間撹拌した。１Ｎ塩酸水溶液（６０ｍＬ）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮し、化合物４３ｉ（３．７７ｇ、収率１００％）を粗生成物として得た。

化合物４３ｉ（３．１１ｇ、４．９８ｍｍｏｌ）のジメチルアセトアミド（６．８ｍＬ）溶液を－２０℃まで冷却した後、トリエチルアミン（０．８６３ｍＬ、６．２３ｍｍｏｌ）メタンスルホニルクロリド（０．４５３ｍＬ、５．８１ｍｍｏｌ）を加えた。－２０℃で３０分間攪拌することで、溶液Ｃを得た。

実施例１２の工程３に記載された方法で合成した化合物４３ｊ（１．３５４ｇ、４．１５ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１３．５ｍＬ）溶液に、氷冷下でピリジン（０．４０２ｍＬ、４．９８ｍｍｏｌ）、溶液Ｃを加えた。氷冷下で９０分間攪拌した後、希塩酸水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、８．４％炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物４３ｋ（１．５２６ｇ、収率３９．４％）を黄色フォームとして得た。

1H-NMR (CDCl3) δ: 1.54 (9H, s), 1.70 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.57-2.64 (1H, m), 2.70-2.86 (3H, m), 3.18-3.27 (1H, m), 3.79-3.87 (2H, m), 4.51-4.59 (2H, m), 4.77 (4H, dd, J = 14.3, 8.7 Hz), 4.97 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.14-5.17 (2H, m), 5.28 (1H, dd, J = 17.2, 1.5 Hz), 5.35-5.37 (1H, m), 5.49-5.55 (1H, m), 5.67-5.71 (1H, m), 5.85-5.90 (1H, m), 6.84 (1H, s), 7.29-7.39 (10H, m), 8.12 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 8.9 Hz).

工程７　化合物Ｉ－４３

実施例１の工程４と同様の方法で、化合物４３ｋを用いて、化合物Ｉ－４３（２５２．５ｍｇ、２９．６％）を白色固体として得た。

1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.63-2.67 (1H, m), 2.74 (1H, dd, J = 14.0, 9.0 Hz), 2.85 (2H, dd, J = 18.1, 8.5 Hz), 3.04-3.09 (1H, m), 3.15 (1H, dd, J = 14.1, 4.4 Hz), 3.54-3.60 (1H, m), 4.48 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.61 (1H, dd, J = 8.0, 5.0 Hz), 5.16-5.18 (2H, m), 5.28 (1H, dd, J = 17.1, 1.6 Hz), 5.56 (1H, dd, J = 8.5, 4.6 Hz), 5.90 (1H, ddd, J = 22.6, 10.5, 5.4 Hz), 6.81 (1H, s), 7.25-7.27 (3H, m), 9.64 (1H, d, J = 8.5 Hz).

ＭＳ（Ｍ＋１）＝５９９、保持時間：０．８０分、測定条件１

元素分析：Ｃ２１Ｈ２２Ｎ６Ｏ１１Ｓ２（Ｈ２Ｏ）１．８．

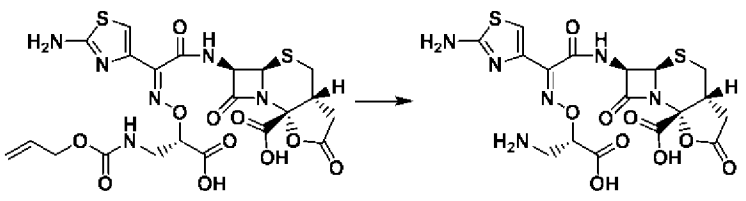
計算値C: 39.97%, H: 4.09%, N: 13.32%, S: 10.16%.

実測値C: 40.06%, H: 4.11%, N: 13.22%, S: 10.18%.

実施例 18

[0273]　化合物Ｉ－４４の合成

[化142]



I-43　　I-44

工程１

化合物Ｉ－４３（２０４．９ｍｇ、０．３４２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４．１ｍＬ）溶液に、室温でジメドン（１４４ｍｇ、１．０２７ｍｍｏｌ）を加え、溶液を脱気した後、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３９．６ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）を加え、室温で５時間撹拌した。溶液を脱気した後、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３９．６ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）を加え、室温で８時間撹拌した。反応液にジイソプロピルエーテル、氷、アセトニトリルを順に加えて攪拌し、不溶物を完全に溶解させた後、水層を分取した。有機層を再度水で抽出した後、すべての水層を合せＨＰ２０－ＳＳ樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液に２Ｎ塩酸を加え、ＯＤＳカラムクロマトグラフィ（水－アセトニトリル）により精製した。所望の化合物を含む分画を集め、減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物Ｉ－４４（７１．９ｍｇ、４４．５％収率）を白色粉末として得た。

1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.41 (1H, d, J = 17.7 Hz), 2.65-2.71 (2H, m), 2.91-2.94 (2H, m), 3.03-3.07 (1H, m), 3.23 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.85 (1H, d, J = 9.7 Hz), 5.11 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.43 (1H, dd, J = 7.7, 4.6 Hz), 6.84 (1H, s), 7.29 (2H, s), 8.19 (2H, br s), 10.30 (1H, s).

ＭＳ（Ｍ＋１）＝５１５、保持時間：０．３８分、測定条件１

元素分析：C17H18N6O9S2(H2O)3.5.

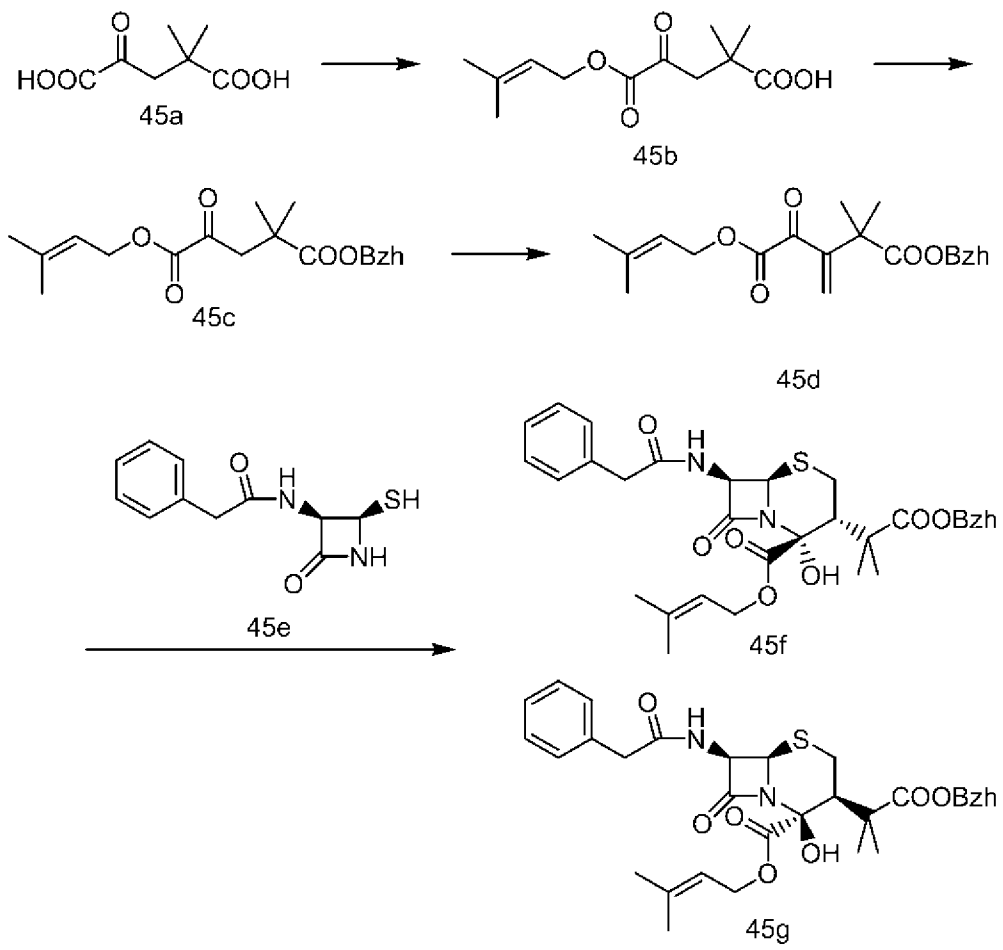
計算値C: 35.55%, H: 4.36%, N: 14.55%, S: 11.10%.

実測値C: 35.34%, H: 4.31%, N: 14.60%, S: 11.21%.

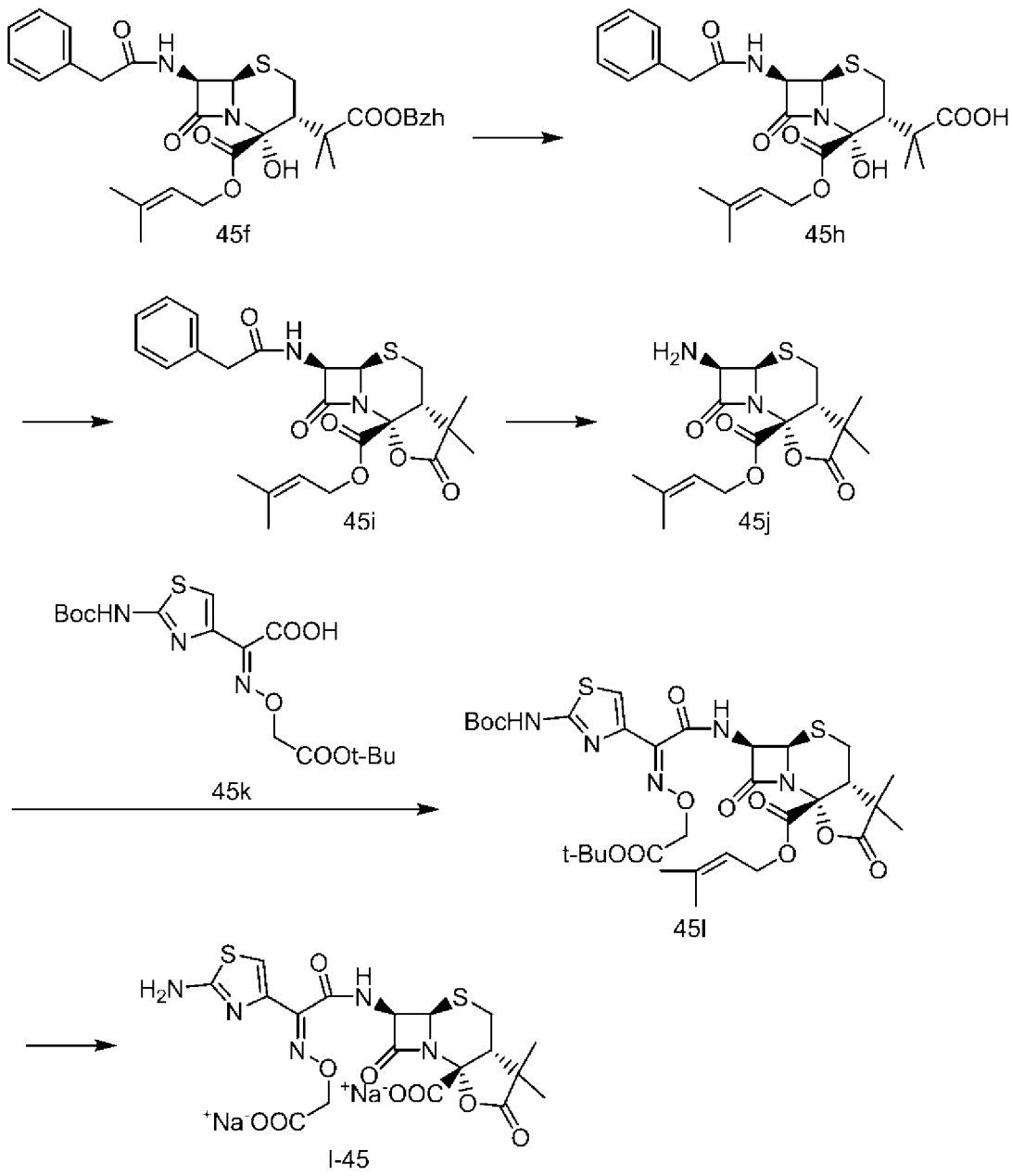
実施例 19

[0274] 化合物Ｉ－４５の合成

[化143]


HOOC
COOH
45a
O
COOH
45b
COOBzh
45c
COOBzh
45d
SH
NH
45e
S
N
OH
COOBzh
45f
45g

[化144]



工程１　化合物４５ｂの合成

化合物４５ａ（１０ｇ、５８ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（７０ｍＬ）溶液に、ジシクロヘキシルアミン（１１．５ｍＬ、５８ｍｍｏｌ）、1－ブロモ－３－メチル－２－ブテン（７．３ｍＬ、６４ｍｍｏｌ）を順に５０℃で加えた。６０℃で１時間攪拌した後、酢酸エチルをを加え、不溶物をろ過により除いた。ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物を

ろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物４５ｂ（８．０７ｇ、収率５８％）を橙色オイルとして得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.19 (6H, s), 1.69 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.66 (2H, d, J = 7.1 Hz), 5.33 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.17 (1H, s).

工程２　化合物４５ｃの合成

化合物４５ｂ（８．０７ｇ、３３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３２ｍＬ）溶液に、ジフェニルジアゾメタン（７．１２ｇ、３７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２４ｍＬ）溶液を滴下した。室温で５日間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物４５ｃ（４．８０ｇ、収率３５％）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.33 (6H, s), 1.73 (3H, s), 1.77 (3H, s), 3.15 (2H, s), 4.70 (2H, d, J = 7.3 Hz), 5.35-5.38 (1H, m), 6.82 (1H, s), 7.26-7.34 (10H, m).

工程３　化合物４５ｄの合成

化合物４５ｃ（４．８ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に、氷冷下でＮ，Ｎ，Ｎ’Ｎ’－テトラメチルメタンジアミン（６．４０ｍＬ、４７ｍｍｏｌ）を加えた後、無水酢酸（５．５５ｍＬ、５９ｍｍｏｌ）、酢酸（４．７０ｍＬ、８２ｍｍｏｌ）を順に滴下した。５０℃で６時間攪拌した後、反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物４５ｄ（４．８３ｇ、収率９２％）を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41 (6H, s), 1.75 (3H, s), 1.79 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 7.4 Hz), 5.37-5.42 (1H, m), 6.24 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.31 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.81 (1H, s), 7.23-7.32 (10H, m).

工程４　化合物４５ｆ及び４５ｇの合成

化合物４５ｄ（４．８３ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）のアセトン（４８ｍＬ）溶液に、化合物４５ｅ（２．７９ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）、ヘキサメチルリン酸トリアミド（６．５４ｍＬ、３７．６ｍｍｏｌ）を加えた。室温で終夜攪拌した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物４５ｆ（６７７ｍｇ、収率１０％）を白色フォームとして、化合物４５ｇ（７２２ｍｇ、収率１０％）を白色フォームとして得た。

化合物４５ｆ

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.22 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.73 (3H, s), 2.41 (1H, d, J = 14.1 Hz), 2.96 (1H, d, J = 11.9 Hz), 3.11 (1H, t, J = 13.0 Hz), 3.62 (2H, dd, J = 24.8, 15.9 Hz), 4.19 (1H, s), 4.66-4.75 (1H, m), 4.91 (1H, dd, J = 11.9, 7.6 Hz), 5.02 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.37-5.45 (2H, m), 6.06 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.81 (1H, s), 7.26-7.39 (15H, m).

化合物４５ｇ

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.73 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.42 (1H, dd, J = 13.7, 2.9 Hz), 2.74 (1H, t, J = 13.1 Hz), 3.61 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.18 (1H, dd, J = 12.4, 2.9 Hz), 4.57 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.73 (2H, t, J = 8.0 Hz), 5.28-5.40 (2H, m), 5.90 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.52 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.24-7.38 (15H, m).

工程５　化合物４５ｉの合成

化合物４５ｆ（６７７ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４．７ｍＬ）溶液に、－２０℃でトリフルオロ酢酸（２．４ｍＬ、３０．９ｍｍｏｌ）を１０分間かけて滴下した。－２０℃で１時間攪拌した後、反応混合物を氷冷した炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンの混合液に加えた。

続いて、希塩酸をｐＨ＝２になるまで加えた後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮することにより化合物４５ｈを得た。得られた４５ｈは精製せずにそのまま次の反応に用いた。

得られた４５ｈ全量をジクロロメタン（６．８ｍＬ）溶液に溶解させた後、氷冷下でＥＤＣ塩酸塩（２１７ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１時間撹拌した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物４５ｉ（３５４ｍｇ、収率７３％）を白色フォームとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.71 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.59 (1H, dd, J = 14.2, 10.7 Hz), 2.84-2.94 (2H, m), 3.64 (2H, dd, J = 24.2, 16.1 Hz), 4.73-4.84 (2H, m), 4.96 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.36-5.40 (1H, m), 5.55 (1H, dd, J = 8.8, 4.8 Hz), 6.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.28-7.39 (5H, m).

工程６　化合物４５ｌの合成

化合物４５ｋ（３６１ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）のジメチルアセトアミド（１．８ｍＬ）溶液を－２０℃まで冷却した後、トリエチルアミン（０．１５６ｍＬ、１．１２ｍｍｏｌ）メタンスルホニルクロリド（０．０８２ｍＬ、１．０５ｍｍｏｌ）を加えた。－２０℃で３０分間撹拌することで、溶液Ａを得た。

五塩化リン（３１２ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．８ｍＬ）懸濁液を－７８℃まで冷却した後、ピリジン（０．１３３ｍＬ、１．６５ｍｍｏｌ）を加え、次いで化合物４５ｉ（３５４ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．８ｍＬ）溶液を滴下した。－１０℃で１時間撹拌した後、反応混合物を－７８℃まで冷却し、冷却したメタノール（１．８ｍＬ）を加えた。－３０℃で２時間撹拌した後、反応混合物に炭酸水素ナトリウ

ム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、無機物をろ過により除去した。ろ液に酢酸エチルを加え、ジクロロメタン及びメタノールを減圧留去することにより化合物４５ｊの酢酸エチル溶液を得た。得られた化合物４ｊの酢酸エチル溶液に、氷冷下でピリジン（０．０７３ｍＬ、０．９０ｍｍｏｌ）、及び上記で得られた溶液Ａを加えた。氷冷下で３０分間攪拌した後、希塩酸水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物４５ｌ（４０７ｍｇ、収率７４％）を白色フォームとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.23 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.48 (9H, s), 1.54 (9H, s), 1.72 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.62 (1H, dd, J = 15.9, 11.2 Hz), 2.97-3.02 (2H, m), 4.73-4.88 (4H, m), 5.08 (1H, d, J = 4.6 Hz), 5.37-5.42 (1H, m), 5.67 (1H, dd, J = 8.4, 4.6 Hz), 7.37 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 8.4 Hz).

工程７　化合物Ｉ－４５の合成

化合物４５ｌ（４０７ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４ｍＬ）溶液を－４０℃まで冷却した後、アニソール（０．４８ｍＬ、４．４ｍｍｏｌ）、２ｍｏｌ／Ｌ　塩化アルミニウム／ニトロメタン溶液（２．２ｍＬ、４．４ｍｍｏｌ）を順に加え、－３０℃で３０分間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテル、氷水、アセトニトリルを加えて攪拌し、不溶物を完全に溶解させた後、水層を分取した。有機層を再度水で抽出した後、すべての水層を合せＨＰ２０－ＳＳ樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去し、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸（１．０ｍＬ）を加えた。得られた混合液をＯＤＳカラムクロマトグラフィ（水－アセトニトリル）により精製した。所望の化合物を含む分画を集め、０．２ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液ｐＨ＝５．５まで加えた後、少量のドライアイスを加えた。得られた溶液を減圧濃縮した後、

凍結乾燥することによりＩ－４５（１８０ｍｇ、収率５９％）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ: 1.26 (3H, s), 1.29 (3H, s), 2.84-2.97 (2H, m), 3.13 (1H, dd, J = 13.3, 4.1 Hz), 4.58 (2H, s), 5.24 (1H, d, J = 4.6 Hz), 5.62 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.06 (1H, s).

MS (m+1) = 514.05、保持時間：0.71分、測定条件１

元素分析：C18H17N5Na2O9S2(H2O)3.0

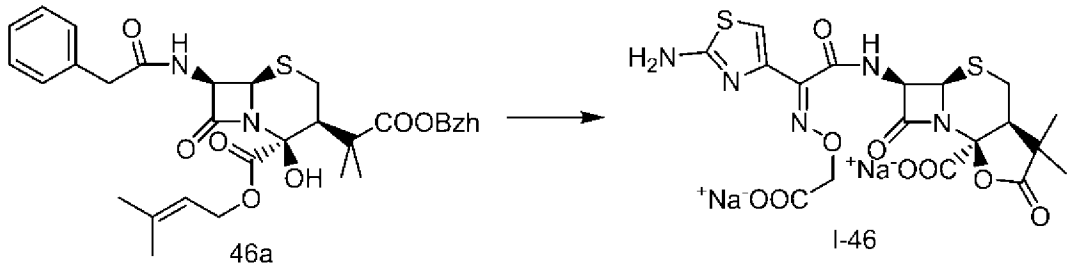
計算値：C,35.36; H,3.79; N,11.45; Na,7.52; S,10.49 (%)

実測値：C,35.34; H,3.83; N,11.62; Na,7.38; S,10.48 (%)

実施例 20

[0275] 化合物Ｉ－４６の合成

[化145]



化合物４６ａを用いて、実施例１９の工程５～７と同様にして化合物Ｉ－４６を合成した。

^{1}H-NMR (D_2O) δ: 1.33 (3H, s), 1.34 (3H, s), 2.88 (1H, dd, J = 7.4, 4.5 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 14.7, 7.4 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 14.7, 4.5 Hz), 4.57 (2H, s), 5.38 (1H, d, J = 4.1 Hz), 5.47 (1H, d, J = 4.1 Hz), 7.14 (1H, s).

MS (m+1) = 514.02、保持時間：0.58分、測定条件１

元素分析：C18H17N5Na2O9S2(H2O)2.5(NaHCO3)0.1

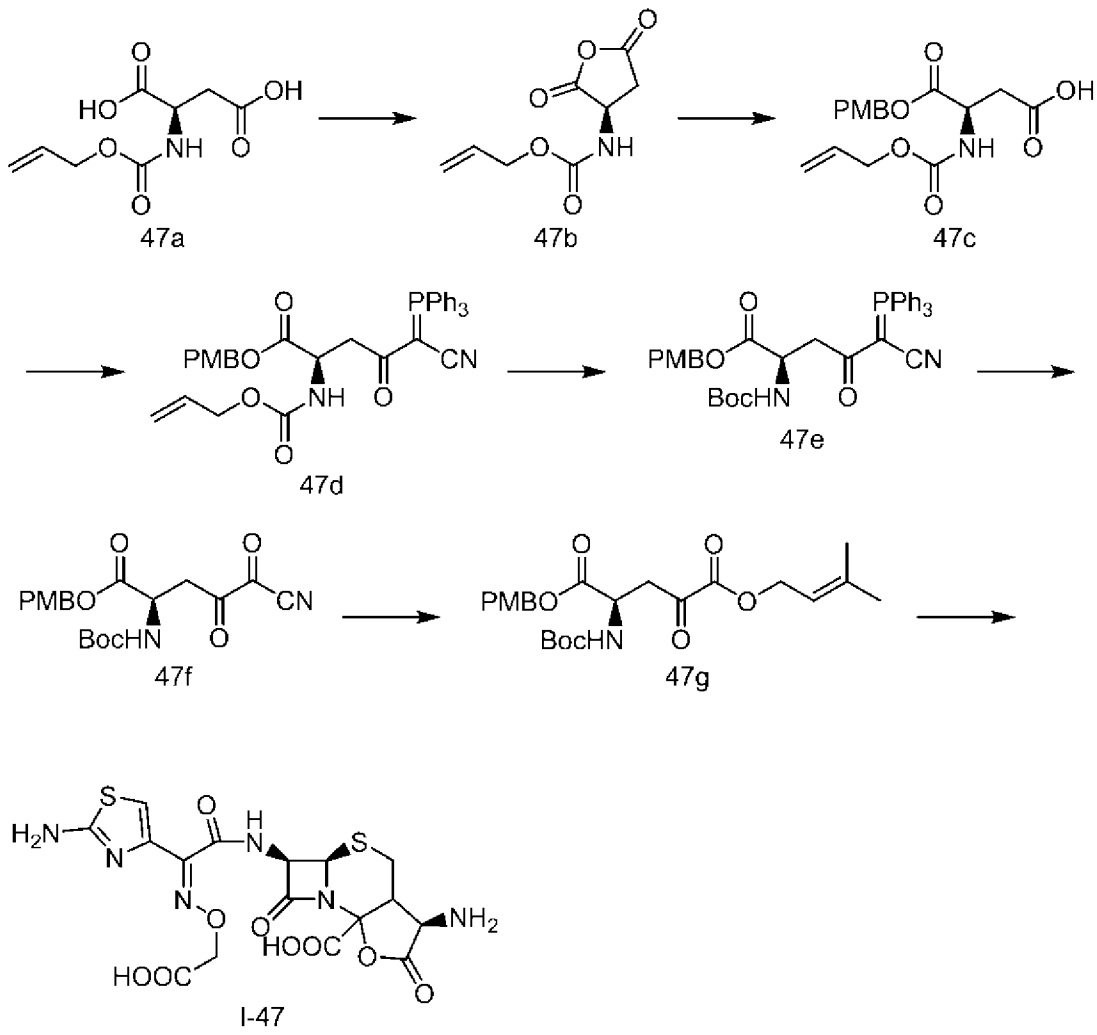
計算値：C,35.59; H,3.65; N,11.46; Na,7.90; S,10.50 (%)

実測値：C,35.53; H,3.70; N,11.55; Na,7.88; S,10.53 (%)

実施例 21

[0276] 化合物Ｉ－４７の合成

[化146]



工程１　化合物４７ｃの合成

化合物４７ａ（７．３８ｇ、３４ｍｍｏｌ）に、無水酢酸（２４．１ｍＬ、２５５ｍｍｏｌ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより化合物４７ｂを得た。得られた４７ｂは精製せずにそのまま次の反応に用いた。

得られた４７ｂ全量にｐ－メトキシベンジルアルコール（２３．５ｇ、１７０ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で４時間半攪拌した。反応混合物を氷冷した後、冷却した１０％炭酸ナトリウム水溶液をｐＨ＝９まで滴下した。氷冷下でしばらく攪拌した後、酢酸エチルを加え、水層を分取した。分取した水層

に２ｍｏｌ／Ｌ塩酸をｐＨ＝２まで加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮することにより化合物４７ｃ（９．４２ｇ、収率８２％）を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.55-2.85 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.34-4.47 (3H, m), 5.03 (2H, d, J = 7.6 Hz), 5.16 (1H, d, J = 10.1 Hz), 5.27 (1H, d, J = 17.2 Hz), 5.84-5.93 (1H, m), 6.92 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.3 Hz).

工程２　化合物４７ｄの合成

化合物４７ｃ（２０．４ｇ、６０．６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４００ｍＬ）溶液にトリフェニルホスホラニリデンアセトニトリル（１６．４ｇ、５４．５ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．７４ｇ、６．１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ塩酸塩（１２．８ｇ、６６．７ｍｍｏｌ）を順に加えた。室温で１時間攪拌した後、減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物４７ｄ（１９．９５ｇ、収率５３％）を橙色フォームとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.07 (1H, dd, J = 16.7, 3.5 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 16.5, 4.2 Hz), 3.78 (3H, s), 4.56 (2H, br s), 4.64 (1H, t, J = 4.3 Hz), 5.05 (2H, dd, J = 21.3, 12.0 Hz), 5.17 (1H, d, J = 10.1 Hz), 5.27 (1H, d, J = 17.2 Hz), 5.84-5.92 (1H, m), 5.99 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.25 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.50-7.65 (15H, m).

工程３　化合物４７ｅの合成

化合物４７ｄ（２０．８ｇ、３３．５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０８ｍＬ）溶液を減圧脱気した後、モルホリン（６．４２ｍＬ、７３．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１．９４ｇ、１．６８ｍｍｏｌ）を順に加えた。室温で１時間攪拌した後、Ｂｏｃ$_2$Ｏ（２１．８ｍＬ、９４ｍｍｏｌ）を

加えた。さらに室温で１時間半攪拌した後、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（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物４７ｅ（２０．１２ｇ、収率９４％）を白色フォームとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41 (9H, s), 3.03 (1H, d, J = 16.7 Hz), 3.58 (1H, d, J = 16.4 Hz), 3.78 (3H, s), 4.59 (1H, s), 5.04 (2H, s), 5.78 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.82 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.51-7.65 (15H, m).

工程４　化合物４７ｇの合成

化合物４７ｅ（１８ｇ、２８．３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３６０ｍＬ）溶液を、－７８℃でオゾンガスをバブリングしながら２時間半攪拌した。系内を窒素ガスで置換した後、ジメチルスルフィド（６．２７ｍＬ、８５ｍｍｏｌ）を加え、－７８℃で５分間攪拌した。次いで、３－メチル－２－ブテン－１－オール（４．３１ｍＬ、４２．４ｍｍｏｌ）を加え、－７８℃で１時間半攪拌した。反応混合物を０℃程度まで昇温した後、５％炭酸ナトリウム水溶液を加え、室温で５分間攪拌した。ジクロロメタンを減圧留去した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物４７ｇ（４．２７ｇ、収率３４％）を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41 (9H, s), 1.73 (3H, s), 1.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.11-4.15 (3H, m), 4.66 (1H, s), 4.73 (2H, d, J = 7.3 Hz), 5.36-5.43 (3H, m), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz).

工程５　化合物Ｉ－４７の合成

化合物４７ｇから実施例１９の工程３～７と同様にして合成し、ジアステレオマー混合物として得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ: 2.62 (1H, d, J = 12.9 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 14.8, 3.2 Hz), 3.13-3.26 (2H, m), 3.47 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.56 (1H, d, J =

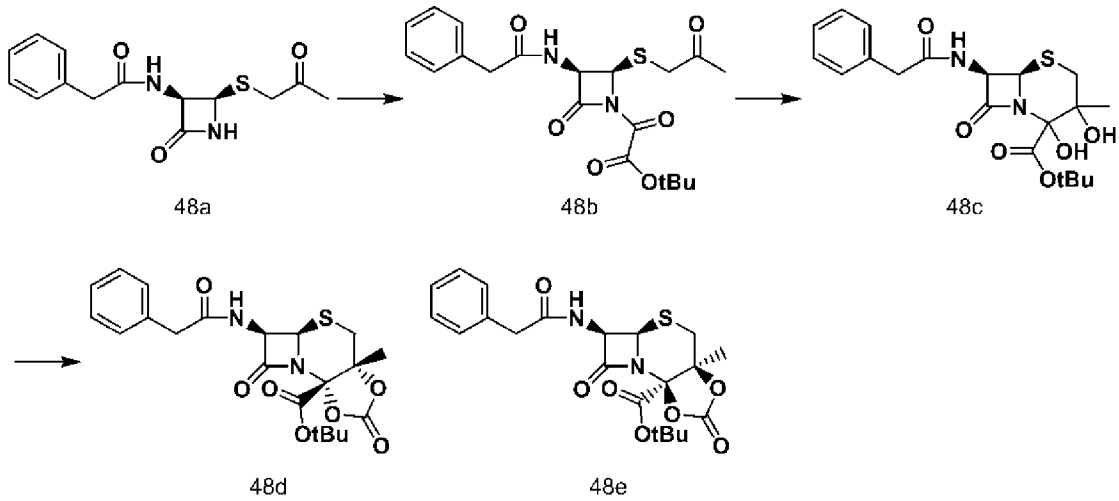
9.9 Hz), 3.75 (1H, s), 4.69 (4H, d, J = 3.0 Hz), 5.19 (1H, d, J = 3.5 Hz), 5.28 (1H, d, J = 9.9 Hz), 5.38 (2H, br s), 5.50 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.13 (1H, s), 7.27 (1H, s).

MS (m+1) = 501.06、保持時間：0.45分、測定条件１

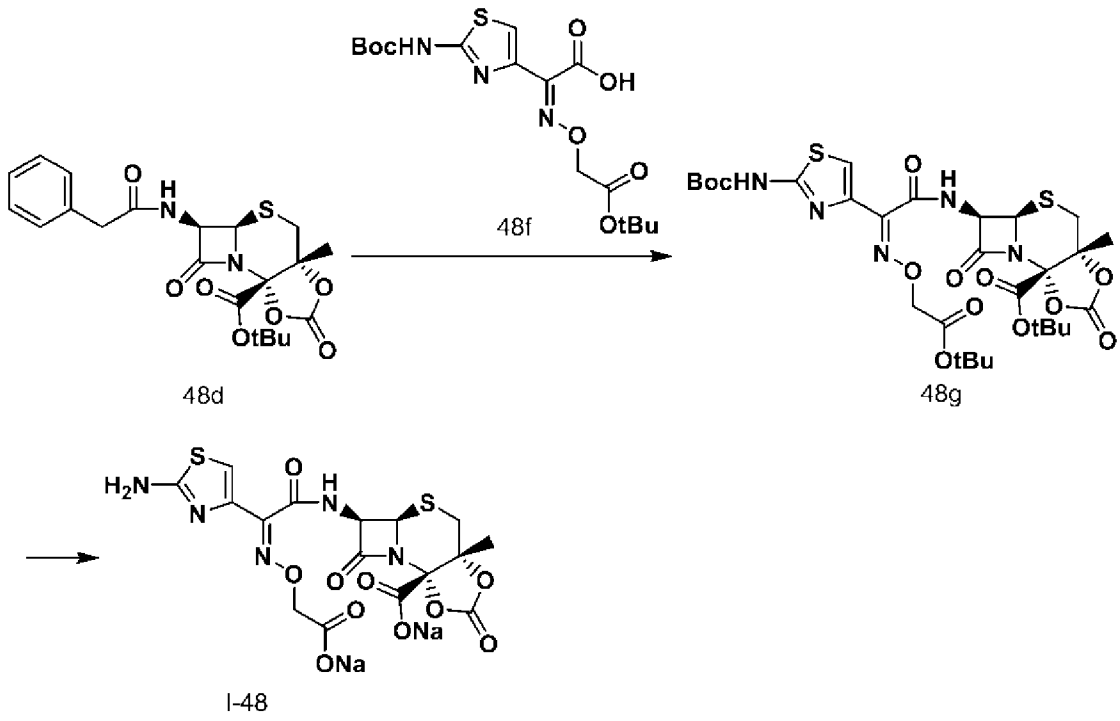
実施例 22

[0277] 化合物Ｉ－４８の合成

[化147]



[化148]



工程１　化合物４８ｂの合成

ｔｅｒｔ－ブチル　２－クロロ－２－オキソアセテート（３０．４ｇ、１８５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３００ｍＬ）溶液に、氷冷下で塩化カルシウム（４１．０ｇ、３６９ｍｍｏｌ）を加え、化合物４８ａ（３０．０ｇ、１０３ｍｍｏｌ、合成法はＤＥ２１３８３２０Ａ１に記載。）とジイソプロピルエチルアミン（３２．３ｍＬ、１８５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１５０ｍＬ）溶液を加えた。－５℃で３０分間攪拌した後、濾過をし、得られた濾液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を、８．４％炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物４８ｂ（１４．１３ｇ、収率３２．７％）を黄色フォームとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.55 (9H, s), 2.24 (3H, s), 3.60 (1H, d, J = 16.7 Hz), 3.68 (2H, s), 3.78 (1H, d, J = 16.6 Hz), 5.40 (1H, d, J = 6.4 Hz), 5.46 (1H, dd, J = 8.3, 6.5 Hz), 6.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.29-7.38 (5H, m).

工程２　化合物４８ｄおよび４８ｅの合成

化合物４８ｂ（７ｇ、１６．６５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３５０ｍＬ）溶液に対して減圧脱気を３回繰り返し行った後、－７８℃で０．１ｍｏｌ／Ｌヨウ化サマリウム（テトラヒドロフラン溶液、３５０ｍＬ，３５０ｍｍｏｌ）を４０分間かけて滴下する。－７８℃で５分間撹拌した後、酢酸エチル（８００ｍＬ）、氷冷した８．４％炭酸水素ナトリウム水溶液（５００ｍＬ）を加え、セライト濾過をし、得られた濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物４８ｃ（４．０７ｇ、収率５７．９％）を黄色フォームとして得た。

化合物４８ｃ（４．０７ｇ、９．６３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１５１ｍＬ）溶液に、－２０℃でピリジン（５．４４ｍＬ、６７．４ｍｍｏｌ）を加え、トリホスゲン（２．８６ｇ、９．６３ｍｍｏｌ）をゆっくり投入した。－２０℃で１時間撹拌した後、氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸、８．４％炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物４８ｄ（６５８．２ｍｇ、収率１５．２％）を黄色フォームとして得、化合物４８ｅ（１．１３ｇ、収率２６．２％）を黄色フォームとして得た。

化合物４８ｄ

1H-NMR (CDCl3) δ: 1.55 (9H, s), 1.58 (3H, s), 2.90 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.18 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.68 (2H, s), 4.98 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.21 (1H, dd, J = 8.2, 4.5 Hz), 6.03 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31-7.38 (5H, m).

化合物４８ｅ

1H-NMR (CDCl3) δ: 1.54 (3H, s), 1.54 (9H, s), 3.07 (2H, dd, J = 17.9, 15.2 Hz), 3.65 (2H, dd, J = 21.3, 15.8 Hz), 5.09 (1H, d, J = 4.6 Hz), 5.57 (1H, dd, J = 8.4, 4.6 Hz), 6.24 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.27-7.40 (5H, m).

工程３　化合物４８ｇの合成

五塩化リン（６１１ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３．３ｍＬ）懸濁液を－７８℃まで冷却した後、ピリジン（０．２６１ｍＬ、３．２ｍｍｏｌ）を加え、次いで化合物４８ｄ（６５８．２ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３．３ｍＬ）溶液を滴下した。－１０℃で２時間攪拌した後、反応混合物を－７８℃まで冷却し、エタノール（３．３ｍＬ）を加えた。－３０℃で１．５時間攪拌した後、反応混合物に氷冷した８．４％炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無

水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、無機物をろ過により除いた。ろ液に酢酸エチルを加え、ジクロロメタン及びエタノールを減圧留去することにより酢酸エチル溶液Ａを得た。

化合物４８ｆ（７０７ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）のジメチルアセトアミド（２．４ｍＬ）溶液を－２０℃まで冷却した後、トリエチルアミン（０．３０５ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）メタンスルホニルクロリド（０．１６ｍＬ、２．０６ｍｍｏｌ）を加えた。－２０℃で３０分間攪拌することで、溶液Ｂを得た。

酢酸エチル溶液Ａに、氷冷下でピリジン（０．１４２ｍＬ、１．７６ｍｍｏｌ）、溶液Ｂを加えた。氷冷下で４０分間攪拌した後、希塩酸水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、８．４％炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物４８ｇ（４５３．７ｍｇ、収率４３．４％）を黄色オイルとして得た。

1H-NMR (CDCl3) δ: 1.47 (9H, s), 1.54 (9H, s), 1.58 (9H, s), 1.63 (3H, s), 2.91 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.34 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.78 (2H, s), 5.11 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.37 (1H, dd, J = 7.8, 4.5 Hz), 7.43 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 7.8 Hz).

工程４　化合物Ｉ－４８の合成

化合物４８ｇ（４５３．７ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６．８ｍＬ）溶液を－３０℃まで冷却した後、アニソール（０．８３３ｍＬ、７．６３ｍｍｏｌ）と２ｍｏｌ／Ｌ塩化アルミニウム／ニトロメタン溶液（３．８１ｍＬ、７．６３ｍｍｏｌ）を順に加え、－３０℃で２０分間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテル、氷、アセトニトリルを順に加えて攪拌し、不溶物を完全に溶解させた後、水層を分取した。有機層を再度水で抽出した後、すべての水層を合せＨＰ２０－ＳＳ樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液に１Ｎ塩酸を加え、ＯＤＳカラムクロマトグ

ラフィ（水－アセトニトリル）により精製した。所望の化合物を含む分画を集め、氷冷下で０．２ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液を加え、ｐＨが６．０のところでドライアイスをひとかけら加え、減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物Ｉ－４８（２１５．８ｍｇ、６２．２％収率）を白色粉末として得た。

1H-NMR (D2O) δ: 1.65 (3H, s), 3.19 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.36 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.58 (2H, s), 5.32 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.45 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.19 (1H, s).

ＭＳ（Ｍ＋１）＝５０２、保持時間：０．５９分、測定条件１

元素分析：C16H13N5Na2O10S2(H2O)4.5.

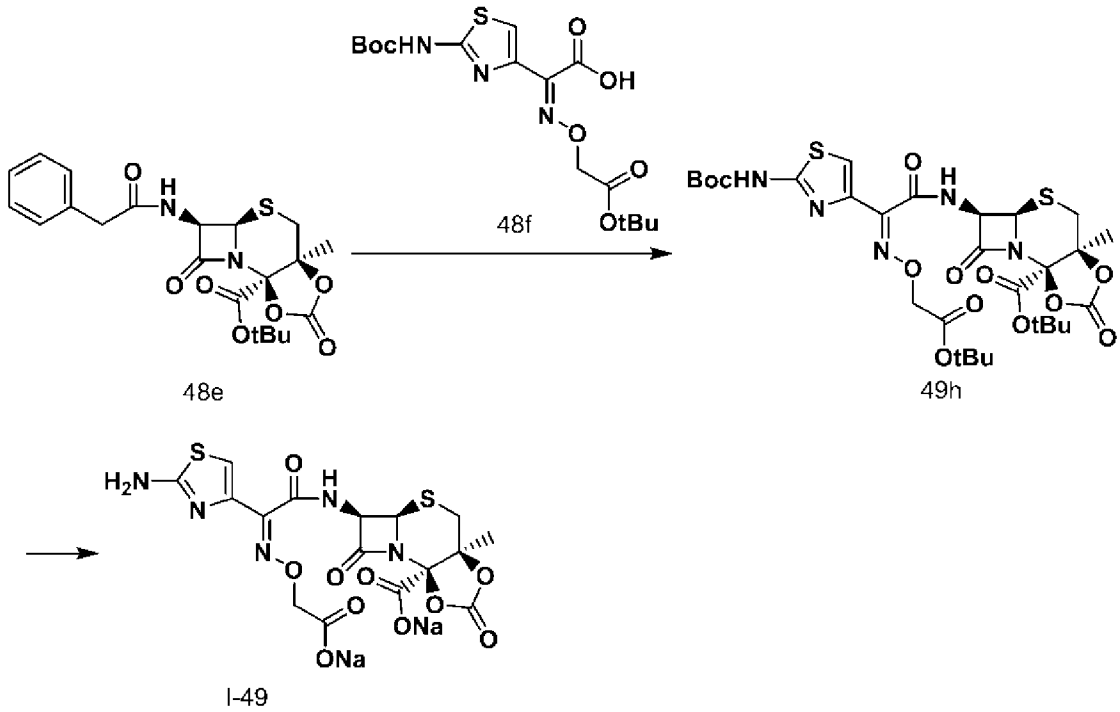
計算値C: 30.68%, H: 3.54%, N: 11.18%, S: 10.24%, Na: 7.34%.

実測値C: 30.72%, H: 3.45%, N: 11.36%, S: 9.94%, Na: 7.41%.

実施例 23

[0278] 化合物Ｉ－４９の合成

[化149]



工程１　化合物Ｉ－４９の合成

実施例２２の工程２で得た化合物４８ｅを用いて、実施例２２の工程３、４と同様にして、化合物Ｉ－４９（１７８．３ｍｇ、１８．２％収率（２工程））を黄色固体として得た。

1H-NMR (D2O) δ: 1.57 (3H, s), 3.41 (2H, s), 4.58 (2H, s), 5.42 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.46 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.08 (1H, s).

ＭＳ（Ｍ＋１）＝５０２、保持時間０．４７分、測定条件１

元素分析：C16H13N5Na2O10S2(H2O)3.8.

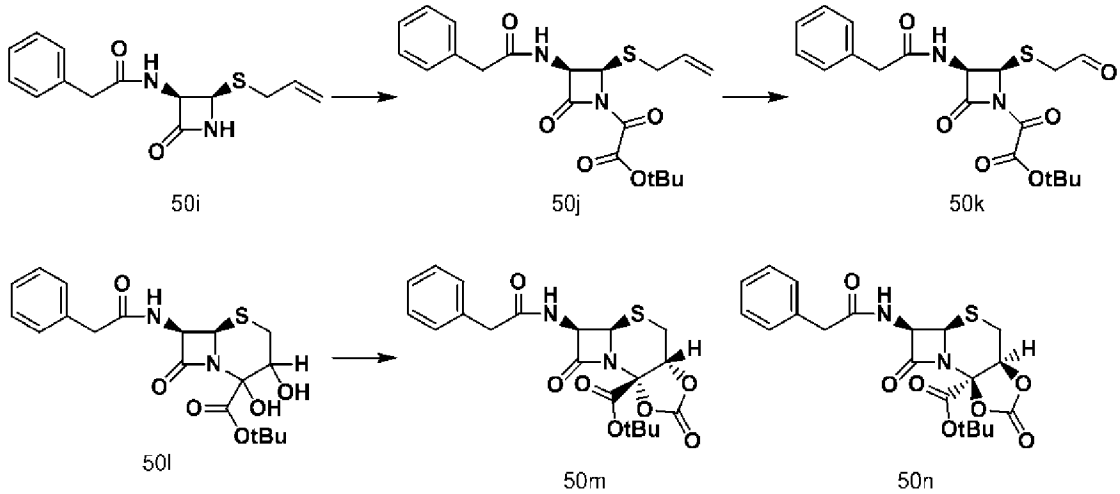
計算値C: 31.31%, H: 3.38%, N: 11.41%, S: 10.45%, Na: 7.49%.

実測値C: 31.29%, H: 3.29%, N: 11.56%, S: 10.25%, Na: 7.61%.

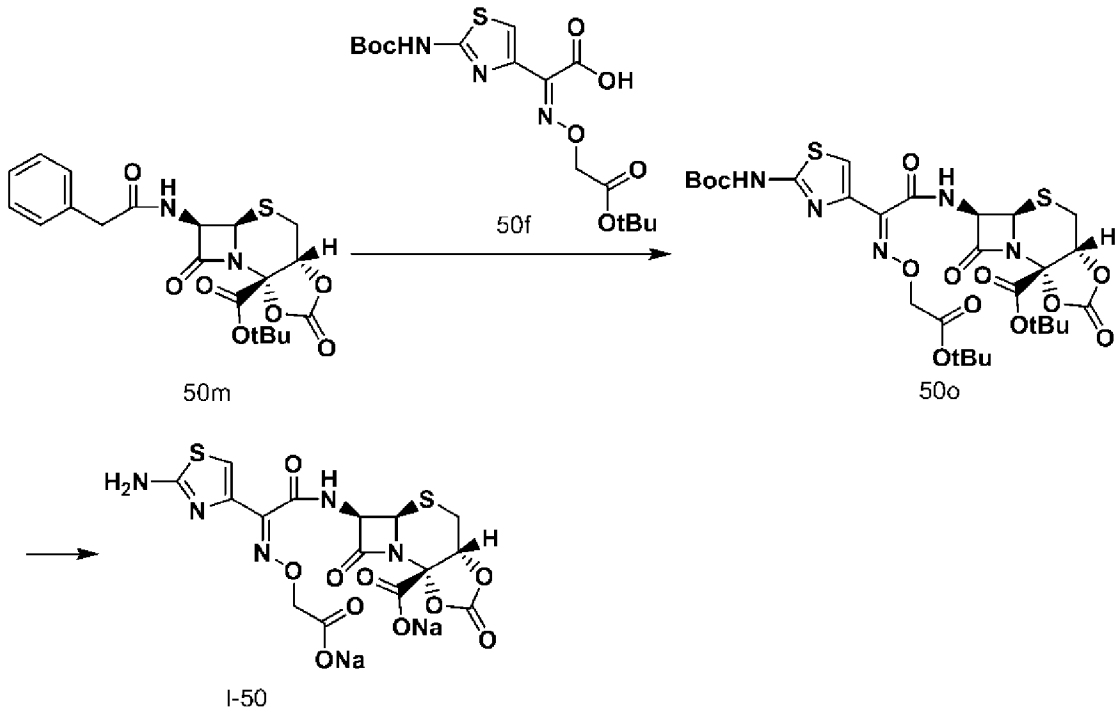
実施例 24

[0279] 化合物Ｉ－５０の合成

[化150]



[化151]



工程１　化合物５０ｊの合成

Ｊｏｕｎａｌ　ｏｆ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｓｏｃｉｅｔｙ，　Ｐｅｒｋｉｎ　Ｔｒａｎｓａｃｔｉｏｎｓ　１：　Ｏｒｇａｎｉｃ　ａｎｄ　Ｂｉｏ－Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　（１９７２－１９９９）　（１９９５），　（５），　４３２－４３８.に記載されている方法を用いて合成した化合物５０ｉを用いて、実施例２２の工程１と同様にして、化合物５０ｊ（２１．５４ｇ、４０．０％収率）を白色固体として得た。

1H-NMR (CDCl3) δ: 1.56 (9H, s), 3.26 (1H, dd, J = 13.7, 5.9 Hz), 3.56 (1H, dd, J = 13.7, 8.5 Hz), 3.68 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.17 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.24 (1H, dd, J = 16.9, 1.1 Hz), 5.36 (1H, d, J = 6.4 Hz), 5.62 (1H, dd, J = 9.0, 6.5 Hz), 5.66-5.75 (1H, m), 6.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.27-7.41 (5H, m).

工程２　化合物５０ｍおよび５０ｎの合成

化合物５０ｊ（２１．０ｇ、５１．９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４２０ｍＬ）溶液に、－７８℃でオゾンガスを吹き込みながら、４０分間撹拌する

。得られた青色溶液に窒素を５分間吹き込み、ジメチルスルフィド（１１．５ｍＬ，１５６ｍｍｏｌ）を加え、－７８℃で１５分間撹拌し、０℃で１時間撹拌し、氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮し、化合物５０ｋ（２２．９８ｇ）を粗生成物として得た。

化合物５０ｋ（２２．９８ｇ）を用いて、実施例２２の工程２と同様にして、化合物５０ｍ（１．０２ｇ、４．７％収率）を黄色フォームとして、化合物５０ｎ（７６５．６ｍｇ、３．５％収率）を黄色フォームとして得た。

化合物５０ｍ

1H-NMR (CDCl3) δ: 1.54 (9H, s), 2.84 (1H, dd, J = 15.2, 5.6 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 15.2, 3.0 Hz), 3.68 (2H, s), 4.98 (1H, d, J = 4.3 Hz), 5.25 (1H, dd, J = 5.3, 3.0 Hz), 5.34 (1H, dd, J = 7.8, 4.5 Hz), 6.03 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.28-7.39 (5H, m).

化合物５０ｎ

1H-NMR (CDCl3) δ: 1.56 (9H, s), 3.01-3.08 (2H, m), 3.66 (2H, dd, J = 21.5, 16.2 Hz), 4.77 (1H, dd, J = 5.4, 3.9 Hz), 4.98 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.28-5.32 (1H, m), 5.58 (1H, dd, J = 8.2, 4.7 Hz), 6.18 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29-7.38 (5H, m).

工程３　化合物Ｉ－５０の合成

実施例２２の工程３～４と同様にして、化合物５０ｍを用いて、化合物Ｉ－５０（１６９．９ｍｇ、２７．３％収率（２工程））を黄色固体として得た。

1H-NMR (D2O) δ: 3.15 (1H, dd, J = 15.2, 5.6 Hz), 3.32 (1H, dd, J = 14.9, 2.8 Hz), 4.58 (2H, s), 5.31 (1H, d, J = 4.3 Hz), 5.40 (1H, dd, J = 5.7, 2.9 Hz), 5.49 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.17 (1H, s).

ＭＳ（Ｍ＋１）＝４８８、保持時間：０．５７分、測定条件１

元素分析：C15H11N5Na2O10S2(H2O)4.1 .

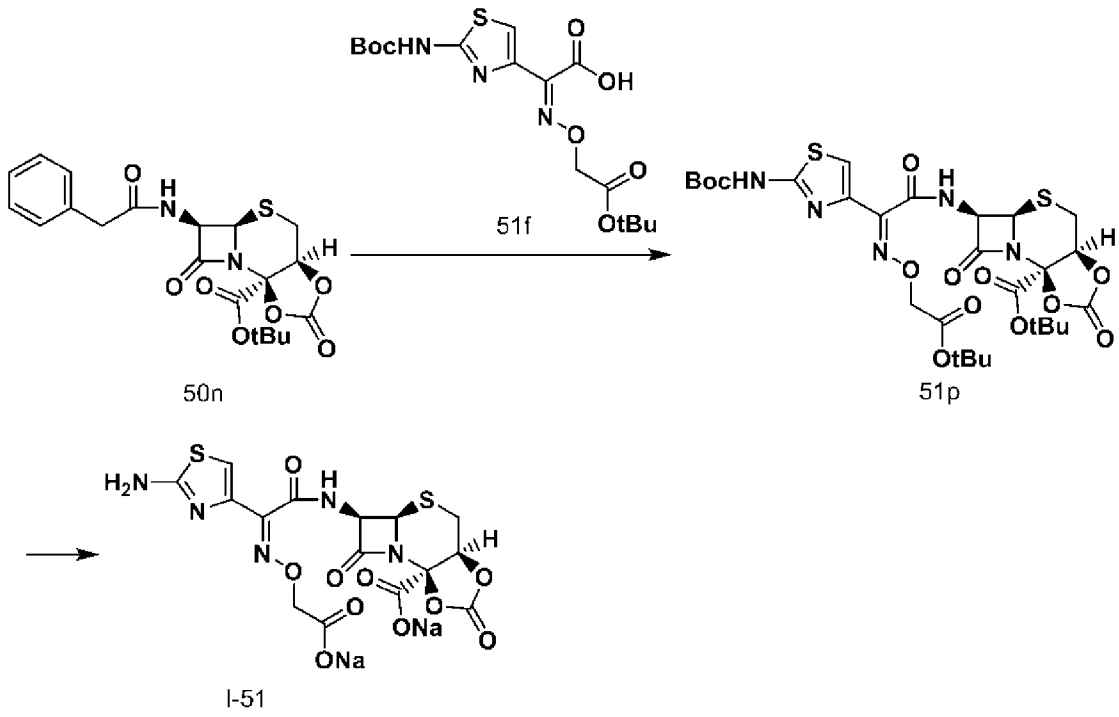
計算値C: 29.77%, H: 3.20%, N: 11.57%, S: 10.59%, Na: 7.60%.

実測値C: 29.76%, H: 3.16%, N: 11.56%, S: 10.37%, Na: 7.67%.

実施例 25

[0280] 化合物Ｉ－５１の合成

[化152]



工程１　化合物Ｉ－５１の合成

実施例２２の工程３～４と同様にして、実施例２４の工程２で得られた化合物５０ｎを用いて、化合物Ｉ－５１（４０．０ｍｇ、８．５％収率（２工程））を黄色固体として得た。

1H-NMR (D2O) δ: 3.42-3.47 (2H, m), 4.58 (2H, s), 5.09 (1H, dd, J = 3.2, 1.6 Hz), 5.34 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.52 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.08 (1H, s).

ＭＳ（Ｍ＋１）＝４８８、保持時間：０．４４分、測定条件１

元素分析：C15H11N5Na2O10S2(H2O)4.3(NaHCO3)0.2 .

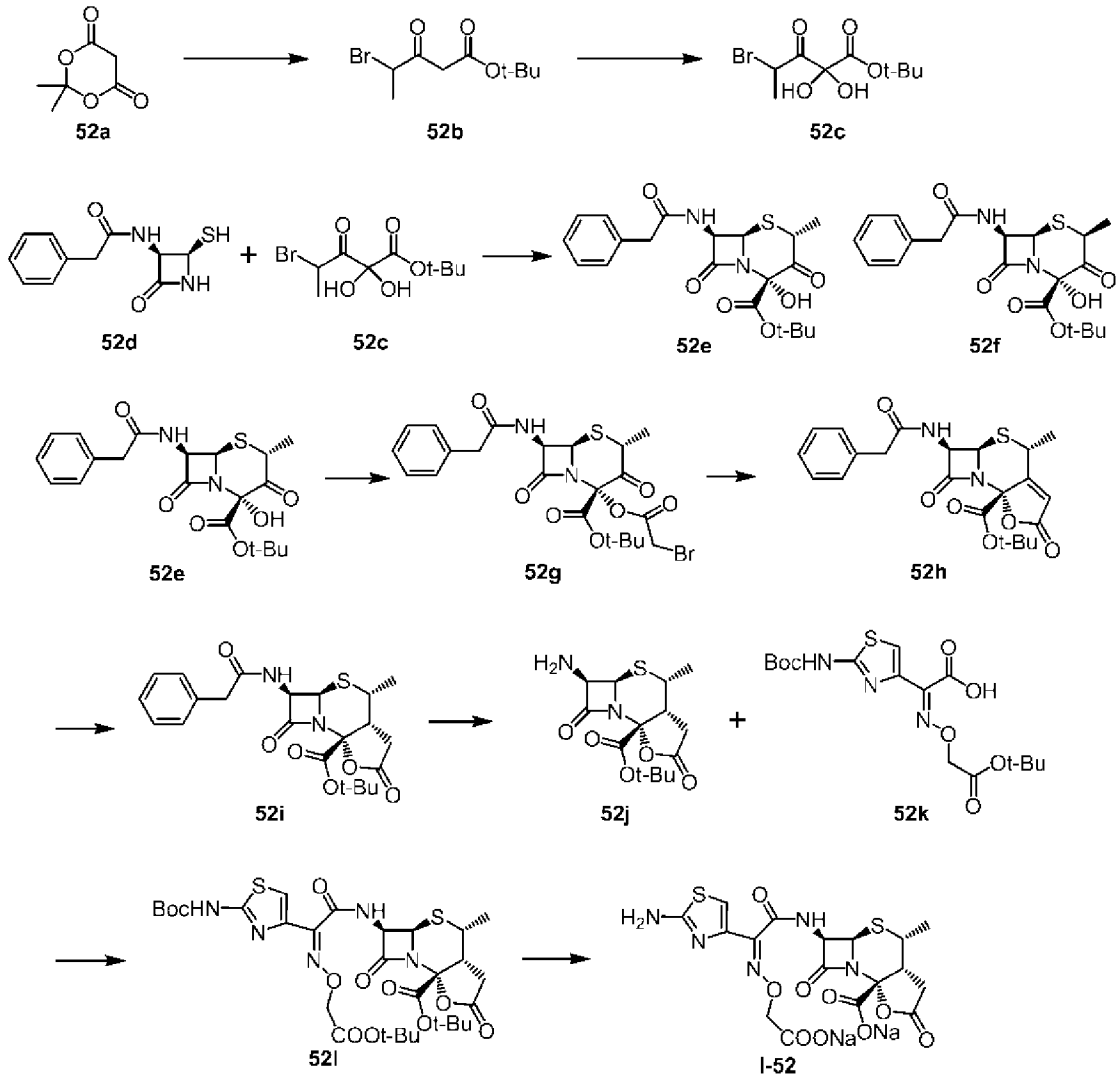
計算値C: 29.18%, H: 3.19%, N: 11.19%, S: 10.25%, Na: 8.08%.

実測値C: 29.43%, H: 3.24%, N: 11.27%, S: 9.96%, Na: 8.19%.

実施例 26

[0281] 化合物Ｉ－５２の合成

[化153]



工程１　化合物５２ｂの合成

メルドラム酸５２ａ（３０．０ｇ、２０８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３００ｍＬ）溶液を氷冷した後、ピリジン（３３．６ｍＬ、４１６ｍｍｏｌ）を加え、次いで２－ブロモプロピオニルブロミド（２４．０ｍＬ、２２９ｍｍｏｌ）を加えた。氷冷下で３０分間攪拌した後、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下濃縮した。得られた茶色のオイルをｔ－ブチルアルコール（２２５ｍＬ）に溶解し、８０℃で４５分間撹拌したのち溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

ィー（ヘキサン－酢酸エチル）により精製して化合物５２ｂ（４１．５ｇ、８０％）を得た。５２ｂはケト体：エノール体＝４．５：１の混合物として得られた。

ケト体: 1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 1.77 (3H, d, J = 6.8 Hz), 3.54 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.77 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.62 (1H, q, J = 6.8 Hz).

エノール体: 1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.50 (9H, s), 1.83 (3H, d, J = 6.8 Hz), 4.43 (1H, q, J = 6.8 Hz), 5.16 (1H, s), 12.23 (1H, s).

工程２　化合物５２ｃの合成

化合物５２ｂ（４１．５ｇ、１６５ｍｍｏｌ）のジオキサン（２１５ｍＬ）溶液に酸化セレン（ＩＶ）（４０．４ｇ、３６４ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で１、５時間撹拌した。反応液を室温に冷却後、不溶物をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を減圧留去した後、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）により精製して化合物５２ｃ（２１．３ｇ、４６％）を得た。

1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.52 (9H, s), 1.82 (3H, d, J = 6.8 Hz), 4.77 (1H, s), 4.86 (1H, q, J = 6.8 Hz), 4.99 (1H, s).

工程３　化合物５２ｅ、５２ｆの合成

化合物５２ｄ（３．１９ｇ、１３．５ｍｍｏｌ)と化合物５２ｃ（３．８２ｇ、１３．５ｍｍｏｌ)をアセトン（３８ｍＬ）に溶解し、ＨＭＰＡ（１５．７ｍＬ、９０．０ｍｍｏｌ）を加えて室温で１５分間撹拌した。反応液を氷冷した後、トリエチルアミン（２．０６ｍＬ、１４．８ｍｍｏｌ）を加え、０℃で３０分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）により精製して化合物５２ｅ（２．１８ｇ、３８％）、５２ｆ（４８３ｍｇ、８．５％）を得た。

５２ｅ：1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.49 (9H, s), 3.7

4 (2H, s), 4.15 (1H, q, J = 6.3 Hz), 4.42 (1H, s), 4.99-5.08 (2H, m), 5.99 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.31-7.43 (5H, m).

５２ｆ：1H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.36 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.47 (9H, s), 3.64 (1H, d, J = 16.2 Hz), 3.68 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.04 (1H, q, J = 6.8 Hz), 4.70 (1H, s), 5.48 (1H, dd, J = 8.6, 4.5 Hz), 5.52 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.88 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.24-7.41 (5H, m).

工程４　化合物５２ｇの合成

化合物５２ｅ(５．５４ｇ、１３．２ｍｍｏｌ)のジクロロメタン（５５ｍＬ）溶液を氷冷した後、ブロモアセチルブロミド（２．０６ｍＬ、２３．７ｍｍｏｌ）を加え、次いでトリエチルアミン（３．２９ｍＬ、２３．７ｍｍｏｌ）を加えた。氷冷下で２時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）により精製して化合物５２ｇ（４．２１ｇ、５９％）を得た。

1H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.32 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.48 (9H, s), 3.73 (2H, s), 4.01 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.02 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.26 (1H, q, J = 6.7 Hz), 5.07-5.13 (2H, m), 6.03 (1H, m), 7.29-7.43 (5H, m).

工程５　化合物５２ｈの合成

化合物５２ｇ（４．２１ｇ、７．７８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４２ｍＬ）溶液にトリフェニルホスフィン（２．４５ｇ、９．３３ｍｍｏｌ）を加えた。室温下１、５時間撹拌した後、８．４％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０．０ｍＬ、２０．０ｍｍｏｌ）を加えた。室温下２０分間撹拌した後、反応混合物に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）により精製して化合物５２ｈ（１．７６ｇ、５１％）を得た。

1H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.44 (9H, s), 1.65 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.65 (1H, d

, J = 16.7 Hz), 3.66 (1H, d, J = 16.7 Hz), 4.13 (1H, m), 5.04 (1H, d, J = 4.3 Hz), 5.60 (1H, dd, J = 9.1, 4.3 Hz), 6.10 (1H, m), 6.19 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.24-7.42 (5H, m).

[M+Na]＝467.00

工程６　化合物５２ｉの合成

化合物５２ｈ（３６０ｍｇ、０．８１０ｍｍｏｌ）のメタノール（１０．５ｍＬ）溶液を－５０℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（９２．０ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）を加えた。－５０℃で４．５時間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）により精製して化合物５２ｉ（２１６ｍｇ、６０％）を得た。

1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.53 (9H, s), 2.60 (1H, dd, J = 18.6, 10.2 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 18.6, 8.5 Hz), 3.21 (1H, qd, J = 6.9, 2.6 Hz), 3.34 (1H, ddd, J = 10.2, 8.5, 2.6 Hz), 3.69 (2H, s), 4.84 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.35 (1H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz), 6.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28-7.41 (5H, m).

[M+Na]＝469.10

工程７　化合物５２ｊの合成

五塩化リン（２１８ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．５ｍＬ）懸濁液に氷冷下ピリジン（０．０９３ｍＬ、１．１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を－７８℃まで冷却した後、化合物５２ｉ（２３４ｍｇ、０．５２４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．５ｍＬ）を溶液を加えた。氷冷下３０分間攪拌した後、反応混合物を－７８℃まで冷却し、エタノール（２．５ｍＬ）を加えた。－３０℃で４５分間攪拌した後、水（０．９４４ｍＬ）を加えた。－３０℃で２５分間攪拌した後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、硫酸マグネシウムをろ過した後、ろ液をジクロロメタン

が１０ｍＬ程度になるまで減圧留去して、５２ｊのジクロロメタン溶液を得た。

工程８　化合物５２Ｉの合成

化合物５２ｋ（２１０ｍｇ、０．５２４ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（１．５ｍＬ）溶液を－２０℃に冷却し、トリエチルアミン（０．１０２ｍＬ、０．７３４ｍｍｏｌ）およびメタンスルホニルクロリド（０．０５３ｍＬ、０．６８１ｍｍｏｌ）を加え、－２０℃で３０分間撹拌し、反応混合物Ａを得た。工程７で得た５２ｊのジクロロメタン溶液に氷冷下ピリジン（０．０５１ｍＬ、０．６２９ｍｍｏｌ）を加え、次いで反応混合物Ａを滴下した。０℃で４０分間攪拌した後、水を加え、ジクロロメタンを減圧留去した。酢酸エチルと２ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）により精製して化合物５２Ｉ（３３４ｍｇ、９０％）を得た。

1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.19 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.46 (9H, s), 1.54 (9H, s), 1.55 (9H, s), 2.64 (1H, dd, J = 18.4, 10.1 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 18.4, 8.3 Hz), 3.38 (1H, m), 3.56 (1H, m), 4.76 (1H, d, J = 16.9 Hz), 4.78 (1H, d, J = 16.9 Hz), 4.97 (1H, d, J = 4.3 Hz), 5.52 (1H, dd, J = 8.1, 4.3 Hz), 7.44 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 8.1 Hz).

[M+H]＝712.15

工程９　化合物Ｉ－５２の合成

化合物５２Ｉ（３３４ｍｇ、０．４６９ｍｍｏｌ)のジクロロメタン（７ｍＬ）溶液にアニソール（０．４１０ｍＬ、３．７５ｍｍｏｌ）および２ｍｏｌ／Ｌ塩化アルミニウム／ニトロメタン溶液（１．８８ｍＬ、３．７５ｍｍｏｌ）を加え－３０℃から－２３℃で３０分間撹拌した。反応混合物を氷水、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸、アセトニトリルに溶解させた後、ジイソプロピルエー

テルで洗浄した。水層にＨＰ２０－ＳＳ樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液をＯＤＳカラムクロマトグラフィー（水－アセトニトリル）により精製した。所望の化合物を含むフラクションを混合し、ｐＨメーターを用いＯ．１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（５．２ｍＬ）を氷冷下ゆっくり滴下し、ｐＨ５．０３になった時点でドライアイスの小片を加えると、ｐＨは４．８６となった。この混合液を減圧下濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物Ｉ－５２（１６５ｍｇ、６５％)を得た。

1H-NMR (D_2O) δ: 1.21 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 21.6, 12.8 Hz), 3.28-3.37 (2H, m), 3.70 (1H, qd, J = 6.9, 2.4 Hz), 4.59 (2H, s), 5.22 (1H, d, J = 4.1 Hz), 5.42 (1H, d, J = 4.1 Hz), 7.21 (1H, s).

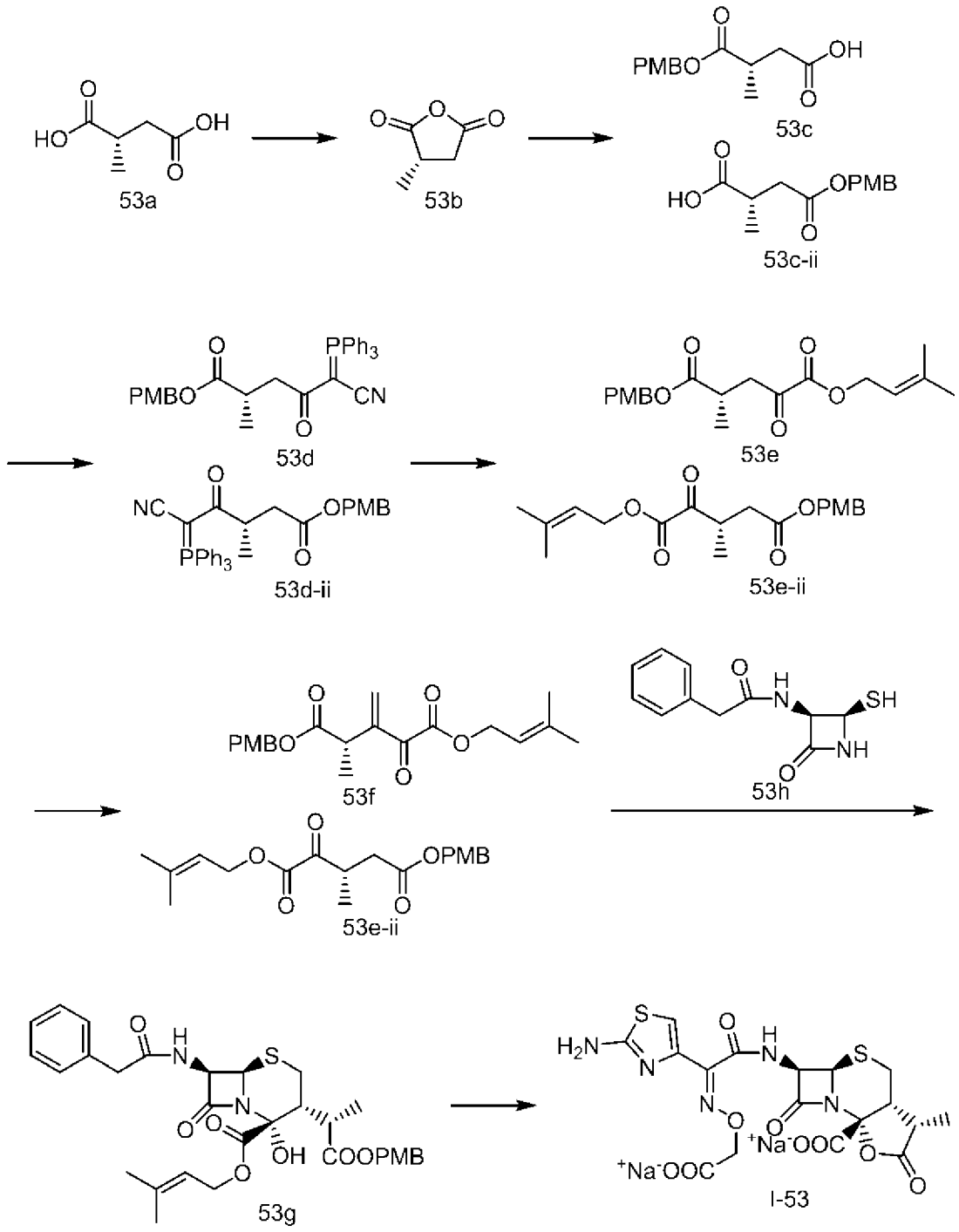
[M+H]＝500、保持時間：０．９２分、測定条件２

C17H15.2N5O9S2Na1.8(H_2O)3.6 計算値C : 33.81%, H : 3.74%, N : 11.60%, S : 10.62%, Na : 6.85%. 実測値C : 33.97%, H : 3.78%, N : 11.78%, S : 10.34%, Na : 6.99%.

実施例 27

[0282] 化合物Ｉ－５３の合成

[化154]



工程１　化合物５３ｃの合成

化合物５３ａ（１３．８ｇ、１０４ｍｍｏｌ）に無水トリフルオロ酢酸（１７．７ｍＬ、１２５ｍｍｏｌ）を氷冷下で加えた。氷冷下で３時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣にトルエンを加え、再び減圧濃縮することにより、化合物５３ｂを得た。得られた５３ｂは精製せずにそのまま次の反応に用い

た。

得られた５３ｂ全量のテトラヒドロフラン（６４ｍＬ）溶液にｐ－メトキシベンジルアルコール（２３．２ｇ、１６８ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１．３７ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）を加え、６時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、水層を分取した。分取した水層に２ｍｏｌ／Ｌ塩酸をｐＨ＝２まで加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮することにより化合物５３ｃと５３ｃ－ｉｉの混合物（２１ｇ、収率７４％）を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.09-1.12 (6H, m), 2.31-2.46 (2H, m), 2.53-2.63 (2H, m), 2.67-2.80 (2H, m), 3.75 (6H, s), 5.01 (4H, s), 6.92 (4H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (4H, d, J = 8.3 Hz).

工程２　化合物５３ｄの合成

化合物５３ｃと５３ｃ－ｉｉの混合物（２１ｇ、８３ｍｍｏｌ）から実施例６の工程２と同様にして化合物５３ｄと５３ｄ－ｉｉの混合物（２５．８８ｇ、収率５８％）を白色フォームとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.25 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.30 (1H, dd, J = 16.5, 4.7 Hz), 2.77-2.85 (2H, m), 3.02 (1H, dd, J = 13.9, 7.1 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 16.0, 7.7 Hz), 3.63-3.68 (1H, m), 3.78 (6H, s), 4.98-5.06 (4H, m), 6.84 (4H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (4H, d, J = 14.9 Hz), 7.49-7.61 (30H, m).

工程３　化合物５３ｅの合成

化合物５３ｄと５３ｄ－ｉｉの混合物（２５．９ｇ、４８ｍｍｏｌ）から実施例６の工程４と同様にして化合物５３ｅと５３ｅ－ｉｉの混合物（６．１１ｇ、収率３６％）を白色フォームとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.19 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.23 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.74 (6H, s), 1.77 (6H, s), 2.49 (1H, dd, J = 16.9, 5.3 Hz), 2.82-2.

91 (2H, m), 3.02 (1H, dd, J = 13.4, 7.1 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 18.6, 7.7 Hz), 3.63-3.70 (1H, m), 3.81 (6H, s), 4.73-4.76 (4H, m), 5.04 (4H, d, J = 8.8 Hz), 5.39 (2H, s), 6.88 (4H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (4H, br s).

工程４　化合物５３ｇの合成

化合物５３ｅと５３ｅ－ｉｉの混合物（６．１１ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３０ｍＬ）溶液に、氷冷下でＮ，Ｎ，Ｎ’Ｎ’－テトラメチルメタンジアミン（７．１７ｍＬ、５２．６ｍｍｏｌ）を加えた後、無水酢酸（６．３０ｍＬ、６６．６ｍｍｏｌ）、酢酸（５．３２ｍＬ、９３ｍｍｏｌ）を順に滴下した。室温で終夜攪拌した後、反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除くことにより化合物５３ｆと５３ｅ－ｉｉの混合物の酢酸エチル溶液を得た。

得られた化合物５３ｆと５３ｅ－ｉｉの混合物の酢酸エチル溶液に、化合物４ｅ（２．４９ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）、ヘキサメチルリン酸トリアミド（９．１６ｍＬ、５２．６ｍｍｏｌ）を加えた。室温で終夜攪拌した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン－酢酸エチル）により精製し、化合物５３ｇ（２．６４ｇ、収率４２％）を白色フォームとして得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.13 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.70 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.50-2.54 (2H, m), 2.68 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 14.0, 11.5 Hz), 3.61 (2H, dd, J = 25.0, 15.9 Hz), 3.81 (3H, s), 4.04 (1H, s), 4.69 (1H, dd, J = 11.9, 7.6 Hz), 4.89 (1H, dd, J = 11.9, 7.6 Hz), 5.02 (2H, s), 5.07 (1H, d, J = 4.3 Hz), 5.37 (1H, t, J = 6.8 Hz), 5.46 (1H, dd, J = 9.1, 4.5 Hz), 6.09 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.24-7.39 (7H, m).

工程５　化合物Ｉ－５３の合成

化合物５３ｇから実施例１９の工程５～７と同様にして合成し、化合物Ｉ－５３を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ: 1.19 (3H, d, J = 5.8 Hz), 2.77 (1H, t, J = 14.0 Hz), 3.03-3.09 (3H, m), 4.58 (2H, s), 5.26 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.65 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.05 (1H, s).

MS (m+1) = 499.94、保持時間：0.69分、測定条件１

元素分析：C17H15N5Na2O9S2(H2O)2.3(NaHCO3)0.2

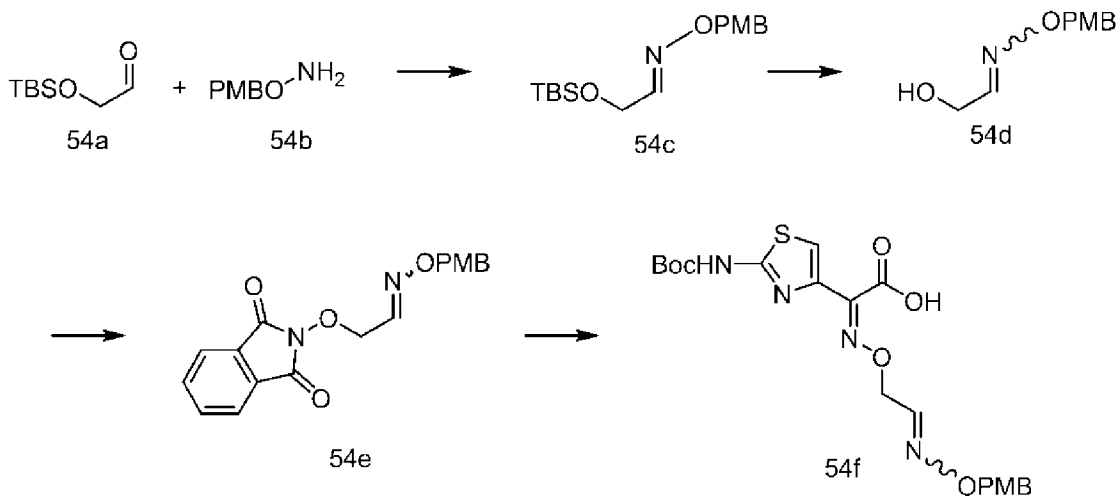
計算値：C,34.34; H,3.32; N,11.64; Na,8.41; S,10.66 (%)

実測値：C,34.38; H,3.68; N,11.96; Na,8.43; S,10.67 (%)

実施例 28

[0283]　化合物Ｉ－５４の合成

[化155]



（式中、波線はシス体およびトランス体の混合体を意味する。）

工程１　化合物５４ｃの合成

化合物５４ａ（５．００ｇ、２８．７ｍｍｏｌ）をメタノール（５０ｍｌ）に溶解し、氷冷下化合物５４ｂ（４．６１ｇ、３０．１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２５ｍｌ）溶液を加えた。氷冷下で１時間撹拌した後、室温で一晩撹拌した。減圧下濃縮し粗生成物として化合物５４ｃを得た。化合物５４ｃは精製することなく次の反応に用いた。

工程２　化合物５４ｄの合成

得られた化合物５４ｃ（２８．７ｍｍｏｌ相当）をテトラヒドロフラン（３０ｍｌ）に溶解し、酢酸（４．９２ｍｌ、８６ｍｍｏｌ）と１ｍｏｌ／ＬのＴＢＡＦテトラヒドロフラン溶液（８６ｍｌ、８６ｍｍｏｌ）を加えた。３時間撹拌した後水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを除去した後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン／酢酸エチルで溶離させた。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、化合物５４ｄ（４．３６ｇ、７８％）を約２：１の混合物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.55 (1H, t, J = 4.0 Hz), 7.29 (3H, t, J = 7.8 Hz), 6.89 (4H, d, J = 8.1 Hz), 5.04 (1H, s), 5.02 (2H, s), 4.41 (1H, d, J = 3.5 Hz), 4.26 (2H, d, J = 4.0 Hz), 3.81 (5H, s).

工程３　化合物５４ｅの合成

化合物５４ｄ（４．３６ｇ、２２．３３ｍｍｏｌ）、Ｎ－ヒドロキシフタルイミド（４．３７ｇ、２６．８ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（７．０３ｇ、２６．８ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（４５ｍｌ）に溶解し、氷冷下アゾジカルボン酸ビス（2-メトキシエチル）（６．２８ｇ、２６．８ｍｍｏｌ）を加えた。氷冷下１時間撹拌した後、減圧下濃縮した。残渣にメタノールを加え固体を析出させ、析出した固体をろ取することで化合物５４ｅ（５．０６ｇ、６７％）を約２：１の混合物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.85-7.81 (3.0H, m), 7.77-7.75 (3.0H, m), 7.68 (1.0H, t, J = 6.2 Hz), 7.23-7.17 (3.0H, m), 6.84 (1.0H, d, J = 7.8 Hz), 6.76 (2.0H, d, J = 8.3 Hz), 5.03-5.01 (1.0H, m), 5.00 (1.0H, br s), 4.94 (2.0H, br s), 4.75 (2.0H, d, J = 6.3 Hz), 3.79 (1.5H, s), 3.77 (3.0H, s).

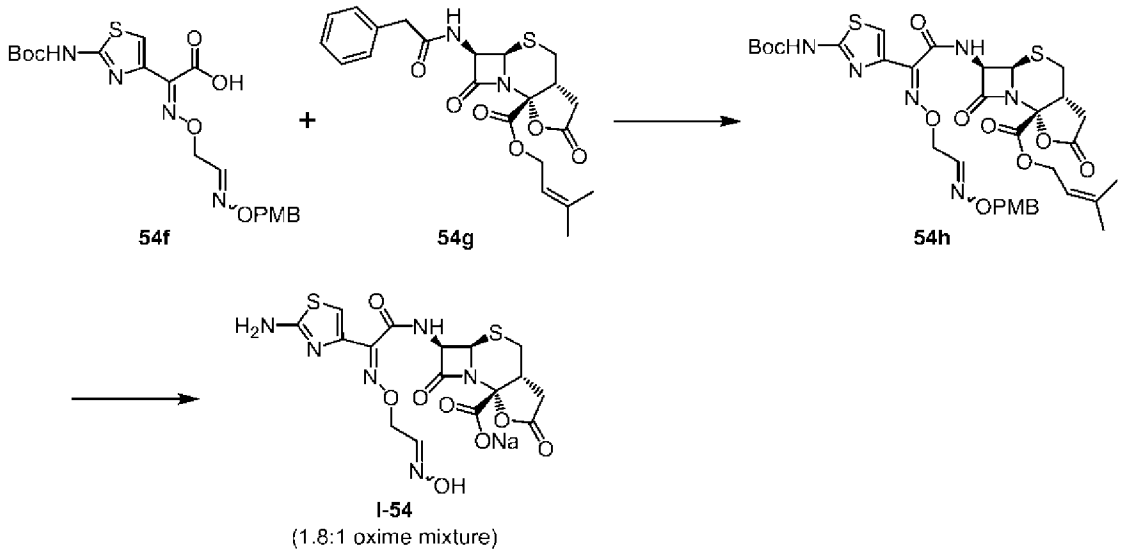
工程４　化合物５４ｆの合成

化合物５４ｅ（１．００ｇ、２．９４ｍｍｏｌ）を用いて実施例１２の工程

２と同様にして化合物５４ｆ（１．２０ｇ、８８％）の粗生成物約２：１の混合物として得た。

[M+H]＝465、保持時間：１．９８分、測定条件１

[化156]



工程５　化合物５４ｈの合成

化合物５４ｆ（１．０４ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）と化合物５４ｇ（１．００ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を用いて実施例１２の工程３と同様にして化合物５４ｈ（１．６０ｇ、９２％）の粗生成物約１．２：１の混合物として得た。

[M+H]＝773、保持時間：２．６７分、測定条件２

工程６　化合物Ｉ－５４の合成

化合物５４ｈ（７０８ｍｇ、０．９１６ｍｍｏｌ）を用いて実施例１２の工程４と同様にして化合物Ｉ－５４（７５．６ｍｇ、１６％）を１．８：１のオキシムの異性体混合物として得た。

major: 1H-NMR (D2O) δ: 2.68 (1H, dd, J = 18.4, 2.4 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 13.1, 9.2 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 18.4, 7.8 Hz), 3.07-3.20 (2H, m), 4.79-4.85 (2H, m), 5.28 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.59 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.11 (1H, s), 7.70 (1H, t, J = 5.6 Hz).

minor: 1H-NMR (D2O) δ: 2.68 (1H, dd, J = 18.4, 2.4 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 13.1, 9.2 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 18.4, 7.8 Hz), 3.07-3.20 (2H,

m), 5.07 (2H, d, J = 3.9 Hz), 5.30 (1H, d, J = 4.6 Hz), 5.60 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.13 (1H, s), 7.14 (1H, t, J = 3.9 Hz).

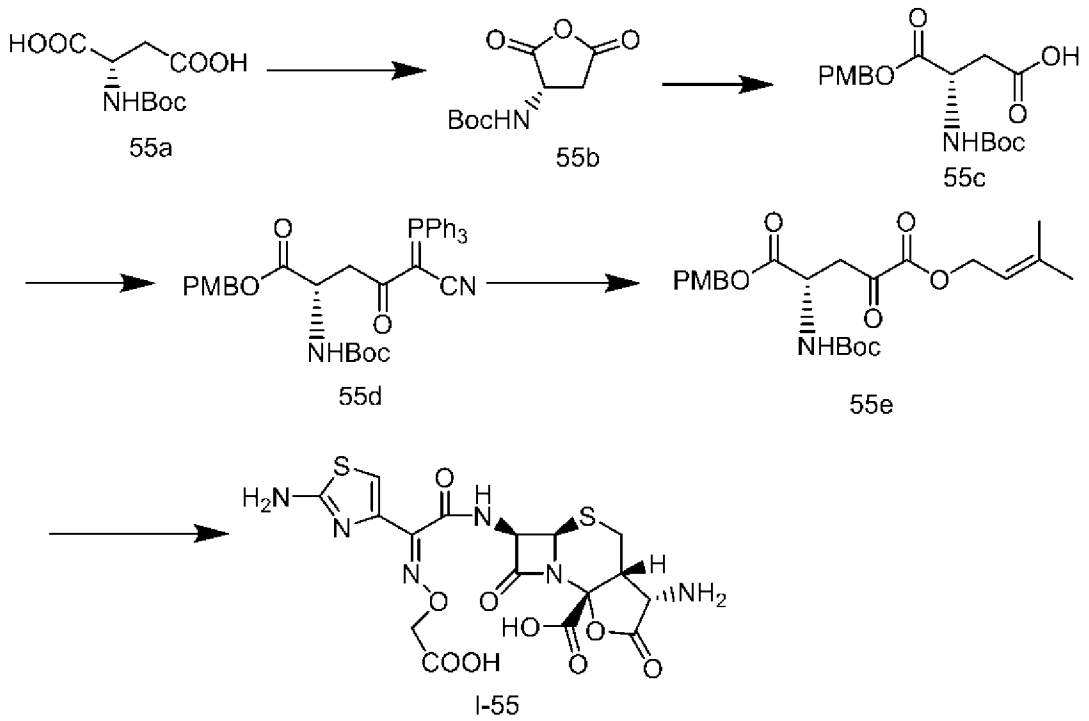
[M+H]＝485、保持時間：０．８３分、測定条件２

C16H15N6O8S2Na1(H2O)2.6(NaHCO3)0.1 計算値C : 34.43%, H : 3.64%, N : 14.96%, S : 11.42%, Na : 4.50%. 実測値C : 34.44%, H : 3.81%, N : 15.09%, S : 11.25%, Na : 4.40%.

実施例 29

[0284] 化合物Ｉ－５５の合成

[化157]



工程1 化合物５５ｂの合成

N-Boc-L-アスパラギン酸（６５．０ｇ、１５３ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（６５０ｍＬ）に溶解し、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（３２．３ｇ、１６９ｍｍｏｌ）を加え室温で終夜撹拌した。この反応液を０．１ｍｏｌ／Ｌ塩酸水を加え、目的物をジクロロメタンで抽出した。この有機層を精製水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過材をろ過により除去し、溶媒を減圧下留

去し、得られた残渣にジイソプロピルエーテル、酢酸イソプロピルを加え結晶化させた。析出した結晶をろ過により集め減圧下乾燥し化合物５５ｂを得た。（収量１９．１ｇ、収率５８％）

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 9.0, 18.4 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 18.4, 6.2 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H).

工程２　化合物５５ｃの合成

化合物５５ｂ（１９．１ｇ、８９．０ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（３８ｍＬ）に懸濁させ、４－メトキシフェニルメタノール（３６．８ｇ、２６７ｍｍｏｌ）を加え５０度で１０時間撹拌した。反応終了後、この反応液に精製水を加え、水層から目的物をジクロロメタンで抽出した。集めた有機層を精製水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥材を濾過により除去し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、化合物５５ｃを得た。（収量１２．０ｇ、収率３８％）

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 12.42 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.39-4.29 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.70 (dd, J = 16.6, 5.6 Hz, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

工程３　化合物５５ｄの合成

化合物５５ｃ（１２．０ｇ、３４．０ｍｍｏｌ）を用い実施例６の工程２と同様の方法で化合物５５ｄを合成した。（収量２０．２ｇ、収率９４％）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.67-7.46 (m, 20H), 7.25 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.78 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 15.8, 12.0 Hz, 2H), 4.62-4.53 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.58 (dd, J = 16.3, 4.4 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H).

工程４　化合物５５ｅの合成

化合物５５ｄ（２０．２ｇ、３１．７ｍｍｏｌ）を用い実施例６の工程３と同様の方法で化合物５５ｅを合成した。（収量５．０１ｇ、収率３５％）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.25 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.91-6.86 (m, 2H), 5.37 (ddd, J = 9.6, 5.3, 2.1 Hz, 2H), 5.10 (dt, J = 23.8, 8.6 Hz, 2H), 4.74 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.69-4.61 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

工程５　化合物Ｉ－５５の合成

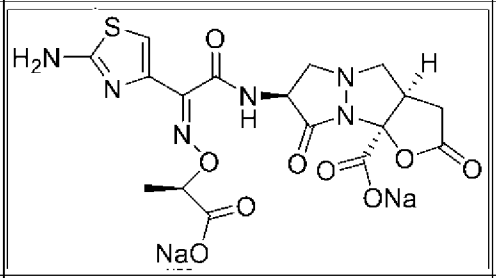
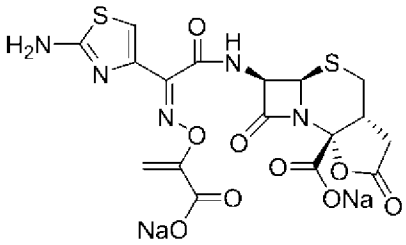
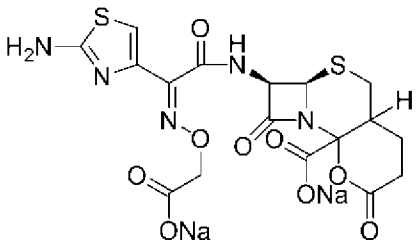
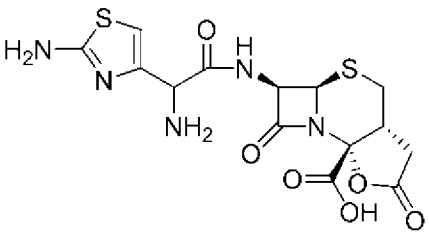
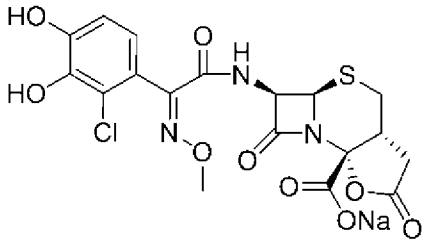
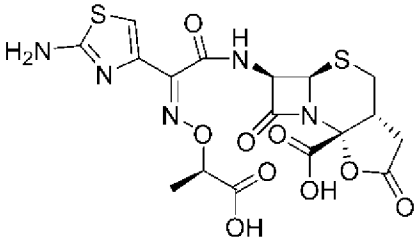
化合物５５ｅを用いて実施例６の工程５と同様の方法で化合物Ｉ－５５を合成した。

1H-NMR (D2O) δ: 7.09 (s, 1H), 5.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.22-3.09 (m, 1H), 2.97-2.82 (m, 2H).

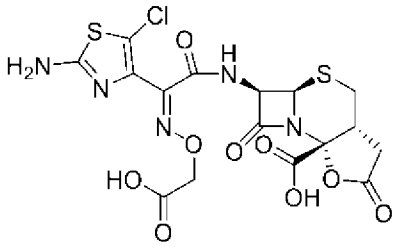
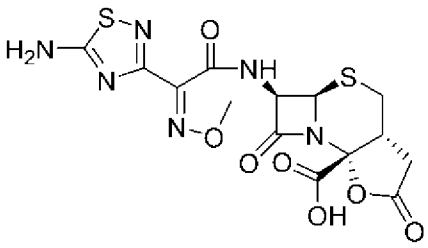
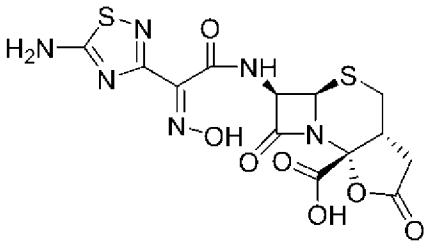
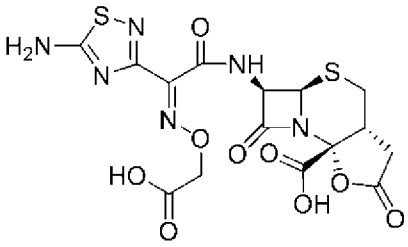
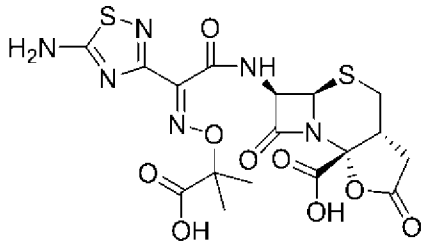
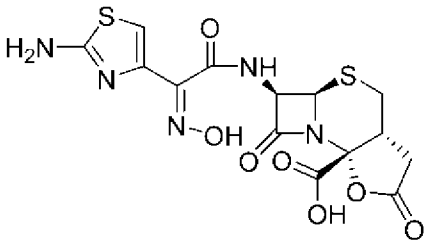
MS (m+1) = 500.95、保持時間：0.32分、測定条件１

[0285] 同様の方法により、以下の化合物を合成した。なお、化合物Ｉ－００１～Ｉ－０３２のＬＣＭＳ分析は測定条件１で分析を行った。

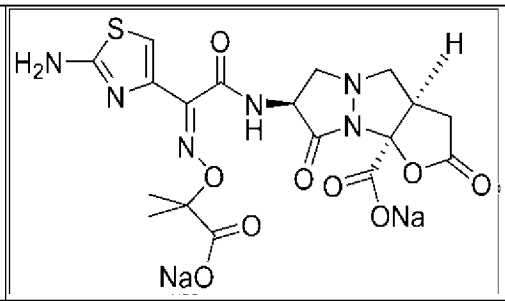
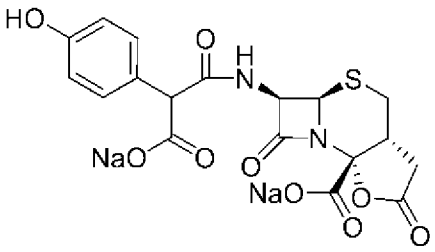
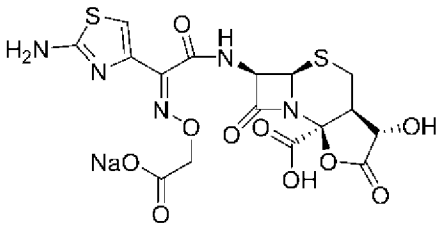
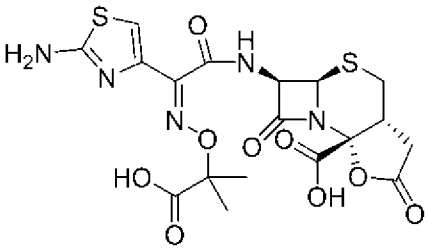
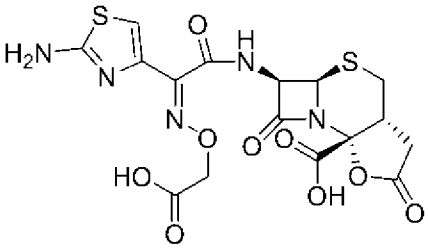
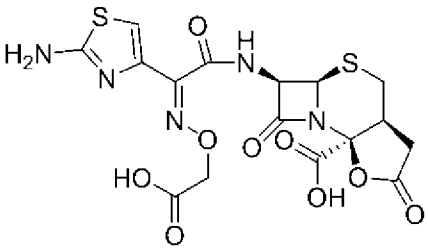
[表1]

化合物番号	構造	[M+H]	保持時間（分）	コメント
I-001		483.0	0.72	
I-002		498.0	0.81	
I-005		499.9	0.79	
I-006		414.0	0.39	ジアステレオマー混合物
I-010		486.0	0.95	
I-011		500.0	0.76	

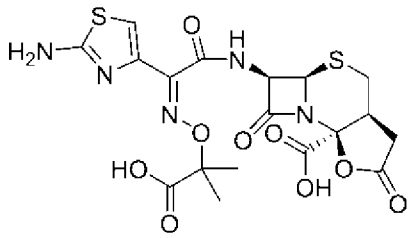
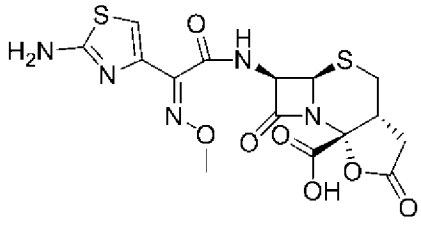
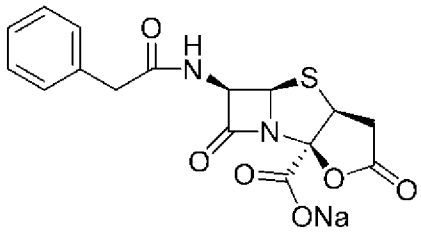
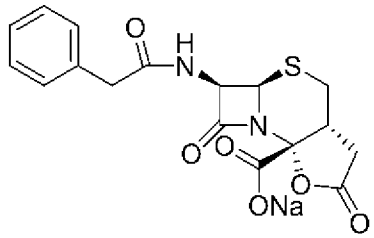
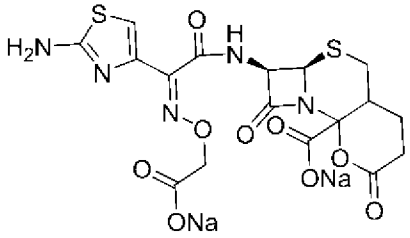
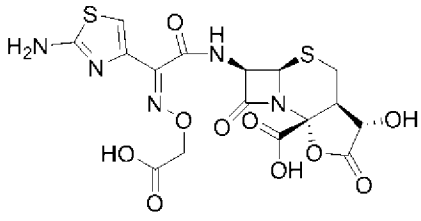
[表2]

I-012		519.9	0.99	
I-013		442.9	0.81	
I-014		428.9	0.46	
I-015		486.9	0.58	
I-016		515.0	0.88	
I-017		427.9	0.58	

[表3]

I-019		497.0	0.66	
I-020		437.0	0.65	ジアステレオマー混合物
I-021		501.9	0.57	
I-022		514.0	0.78	
I-023		485.9	0.62	
I-024		486.0	0.57	

[表4]

I-025		514.0	0.70	
I-026		442.0	0.61	
I-027		363.0	1.09	
I-028		377.0	1.22	
I-030		499.9	0.81	
I-032		502.0	0.70	

[表5]

実施例番号	NMR	元素分析
I-001	1H-NMR (D2O) δ: 7.03 (br s, 1H), 5.26-5.16 (m, 1H), 4.62 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.92-2.72 (m, 7H), 1.43 (d, J = 7.1 Hz, 3H).	C17H16N6Na2O9S(H2O)5.2(NaHCO3)0.3 計算値:C:32.2, H:4.17, N:13.02, Na:8.19, S:4.97 (%) 実測値:C:31.9, H:4.06, N:13.31, Na:8.22, S:5.01 (%)
I-002	1H-NMR (D_2O) δ: 7.27 (1.0H, s), 5.64 (1.0H, d, J = 4.4 Hz), 5.32 (1.0H, s), 5.27 (1.0H, d, J = 4.4 Hz), 5.17 (1.0H, s), 3.16-3.08 (2.0H, m), 2.92-2.68 (3.0H, m).	C17H13N5O9S2Na2(H2O)0.7(NaHCO3)0.8 計算値:C,34.41; H,2.47; N,11.27; S,10.32; Na,10.36 (%) 実測値:C,34.06; H,3.22; N,11.99; S,10.88; Na,10.48 (%)
I-005	1H-NMR (D_2O) δ: 1.84-1.85 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 2.51-2.68 (m, 2H), 2.75-2.90 (m, 2H), 3.15 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 5.33 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H).	C17H15N5Na2O9S2(H2O)4.2(NaHCO3)0.3 計算値:C, 32.25; H, 3.71; N, 10.87; S, 9.95; Na, 8.21 (%)実測値:C, 32.16; H, 3.73; N, 11.08; S, 10.07; Na, 8.22 (%)
I-006	1H-NMR (D_2O) δ: 6.97 (0.4H, s), 6.93 (0.5H, s), 5.51 (0.4H, d, J = 4.3 Hz), 5.38 (0.5H, d, J = 4.5 Hz), 5.21-5.15 (1.8H, m), 3.17-2.60 (4.5H, m).	C14H15N5O6S2(H2O)3.1 計算値:C,35.83; H,4.55; N,14.92; S,13.66 (%) 実測値:C,35.71; H,4.46; N,15.10; S,13.75 (%)
I-010	1H-NMR (D_2O) δ: 7.01 (1.0H, d, J = 8.1 Hz), 6.92 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 5.57 (1.0H, br s), 5.26 (1.0H, br s), 4.05-4.00 (3.0H, m), 3.17-2.61 (5.0H, m).	C18H15ClN3O9SNa(H2O)2.5(NaHCO3)0.2 計算値:C,38.37; H,3.57; N,7.38; Cl,6.22; S,5.63; Na,4.84 (%) 実測値:C,38.17; H,3.57; N,7.69; Cl,6.38; S,5.71; Na,5.03 (%)
I-011	1H-NMR (D_2O) δ: 1.51 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.69-2.94 (3H, m), 3.19-3.12 (2H, m), 5.27 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.57 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.18 (1H, s).	C17H17N5O9S2(H2O)3.0 計算値:C,36.89; H,4.19; N,12.65; S,11.58 (%)実測値:C,36.82; H,3.99; N,12.74; S,11.53 (%)

[表6]

I-012	1H-NMR (D_2O) δ: 2.62 (1H, d, *J* = 18.4 Hz), 2.79-2.94 (2H, m), 3.07-3.15 (2H, m), 5.27 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 5.63 (1H, d, *J* = 4.5 Hz).	C16H14ClN5O9S2(H2O)3.3 計算値：C,33.17; H,3.58; Cl,6.12; N,12.09; S,11.07 (%)実測値：C,33.17; H,3.35; Cl,6.08; N,12.23; S,11.00 (%)
I-013	1H-NMR (D2O) δ: 2.64-2.59 (1H, m), 2.80-2.94 (2H, m), 3.04-3.15 (2H, m), 4.08 (3H, s), 5.27 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.61 (1H, d, J = 4.5 Hz).	C14H14N6O7S2(H2O)2.1 計算値：C,35.01; H,3.82; N,17.50; S,13.35 (%)実測値：C,35.24; H,3.81; N,17.31; S,13.17 (%)
I-014	1H-NMR (D2O) δ: 2.62-2.67 (1H, m), 2.80-2.94 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 5.28 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.64 (1H, d, J = 4.8 Hz).	C13H12N6O7S2(H2O)2.2 計算値：C, 33.36; H, 3.53; N, 17.96; S, 13.70 (%)実測値：C, 33.59; H, 3.58 ; N, 17.94; S, 13.49 (%)
I-015	1H-NMR (D2O) δ: 2.63 (1H, d, J = 18.2 Hz), 2.80-2.94 (2H, m), 3.05-3.14 (2H, m), 4.88 (2H, s), 5.28 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.64 (1H, d, J = 4.5 Hz).	C15H14N6O9S2(H2O)4.4 計算値：C, 32.16; H, 3.99; N, 15.00; S, 11.44 (%)実測値：C, 32.25; H, 3.79 ; N, 14.93; S, 11.20 (%)
I-016	1H-NMR (D2O) δ: 1.56 (3H, s), 1.58 (3H, s), 2.63 (1H, d, J = 18.1 Hz), 2.80-2.94 (2H, m), 3.16-3.05 (2H, m), 5.28 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.63 (1H, d, J = 4.6 Hz).	C17H18N6O9S2(H2O)5 計算値：C,33.77; H,4.67; N, 13.90; S 10.61 (%) 実測値：C,33.71; H,4.12; N, 14.07; S,10.54 (%)
I-017	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.60 (1H, d, J = 18.3 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 14.0, 9.3 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 18.1, 8.6 Hz), 3.07-3.01 (1H, m), 3.14 (1H, dd, J = 14.1, 4.2 Hz), 5.11 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.48 (1H, dd, J = 8.2, 4.6 Hz), 6.67 (1H, s), 7.11 (2H, s), 9.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 11.26 (1H, s).	C14H13N5O7S2(H2O)2.9 計算値：C, 35.06; H, 3.95; N, 14.60; S 13.37 (%) 実測値：C,34.95; H,3.73; N, 14.62; S,13.27 (%)

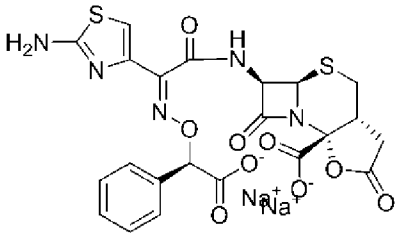
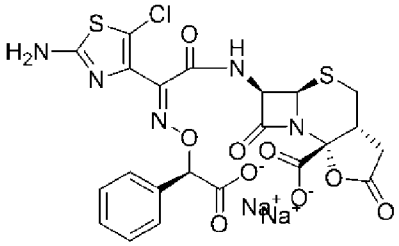
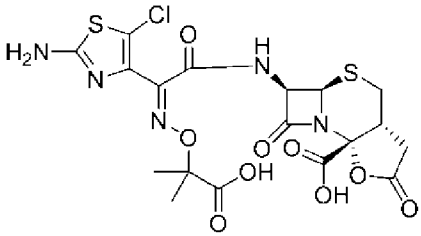
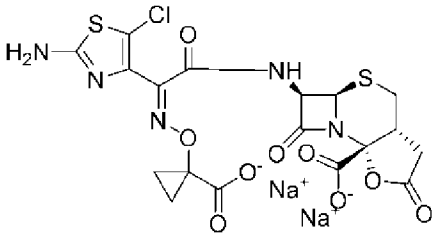
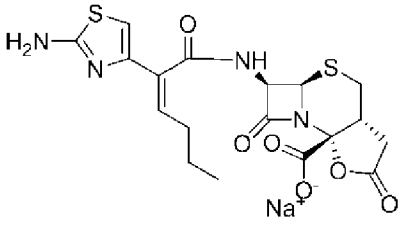
[表7]

I-019	1H-NMR (D2O) δ: 6.99 (s, 1H), 5.22-5.13 (br m, 1H), 3.82-2.74 (m, 7H), 1.47 (d, J = 3.5 Hz, 6H).	C18H18N6Na2O9S(H2O)2.8 計算値:C:36.59, H:4.03, N:14.22, Na:7.78, S:5.43 (%) 実測値:C:36.49, H:4.05, N:14.49, Na:7.88, S:5.32 (%)
I-020	1H-NMR (D_2O) δ: 7.29-7.27 (2.0H, m), 6.91-6.89 (2.0H, m), 5.44-5.40 (1.0H, m), 5.19-5.14 (1.0H, m), 4.52 (0.5H, d, *J* = 11.6 Hz), 3.14-3.05 (2.0H, m), 2.92-2.63 (3.0H, m).	C18H14N2O9SNa1.8(H2O)4 計算値:C,39.47; H,4.05; N,5.11; S,5.85; Na,7.55 (%) 実測値:C,39.24; H,3.76; N,5.42; S,5.85; Na,7.41 (%)
I-021	1H-NMR (D_2O) δ: 2.84 (1H, d, *J* = 11.1 Hz), 3.16 (1H, dd, *J* = 15.3, 2.9 Hz), 3.54 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.59 (2H, s), 5.21 (1H, d, *J* = 10.9 Hz), 5.43 (1H, d, *J* = 4.3 Hz), 5.47 (1H, d, *J* = 4.3 Hz), 7.09 (1H, s).	C16H14N5Na2O10S2(H2O)4.8 計算値:C,30.37; H,3.76; N,11.07; Na,7.27; S,10.13 (%)実測値:C,30.17; H,3.49; N,11.02; Na,7.12; S,10.43 (%)
I-022	1H-NMR (D_2O) δ: 1.49 (3H, s), 1.51 (3H, s), 2.69 (1H, d, *J* = 17.7 Hz), 2.84-2.95 (2H, m), 3.15-3.19 (2H, m), 5.28 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 5.60 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 7.04 (1H, s).	C18H19N5O9S2(H2O)4.2 計算値:C,36.70; H,4.69; N,11.89; S,10.88 (%)実測値:C,36.58; H,4.42; N,12.11; S,10.60 (%)
I-023	1H-NMR (D_2O) δ: 2.69-2.94 (3H, m), 3.11-3.18 (2H, m), 5.27 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 5.57 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 7.22 (1H, s).	C16H15N5O9S2(H2O)2.6 計算値:C,36.10; H,3.83; N,13.16; S,12.05 (%)実測値:C,35.96; H,3.76; N,13.44; S,11.91 (%)
I-024	1H-NMR (D_2O) δ: 2.75 (1H, dd, *J* = 17.7, 7.6 Hz), 3.02-3.08 (2H, m), 3.21 (1H, dd, *J* = 17.7, 11.1 Hz), 3.40-3.44 (1H, m), 4.77 (2H, s), 5.38 (1H, d, *J* = 4.3 Hz), 5.43 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 7.20 (1H, s).	C16H15N5O9S2(H2O)2.0 計算値:C,36.85; H,3.67; N,13.43; S,12.30 (%)実測値:C,36.80; H,3.60; N,13.65; S,12.08 (%)

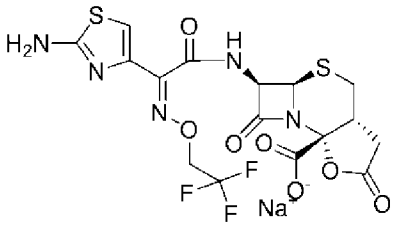
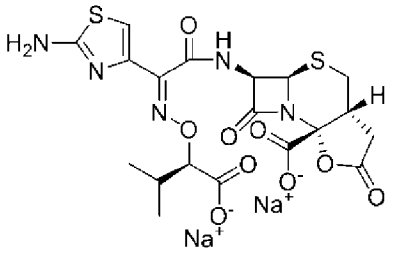
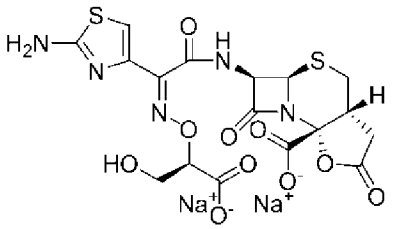
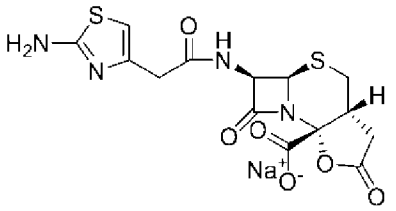
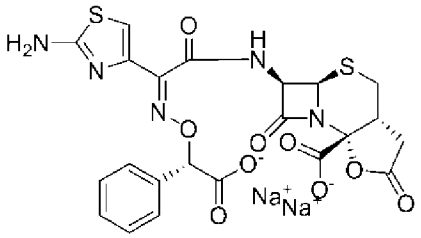
[表8]

I-025	1H-NMR (D_2O) δ: 1.53 (3H, s), 1.55 (3H, s), 2.75 (1H, dd, *J* = 17.8, 7.7 Hz), 3.04-3.08 (2H, m), 3.22 (1H, dd, *J* = 17.8, 11.1 Hz), 3.40-3.45 (1H, m), 5.39 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 5.43 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 7.13 (1H, s).	C18H19N5O9S2(H2O)3.0 計算値：C,38.09; H,4.44; N,12.34; S,11.30 (%)実測値：C,37.99; H,4.13; N,12.82; S,11.20 (%)
I-026	1H-NMR (D_2O) δ: 2.69 (1H, d, *J* = 18.9 Hz), 2.82-2.94 (2H, m), 3.09-3.17 (2H, m), 4.01 (3H, s), 5.27 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 5.56 (1H, d, *J* = 4.3 Hz), 7.10 (1H, s).	C15H15N5O7S2(H2O)2.6 計算値：C,36.90; H,4.17; N,14.34; S,13.13 (%)実測値：C,36.86; H,3.94; N,14.38; S,13.29 (%)
I-027	1H-NMR (D2O) δ: 2.84 (dd, J = 19.2, 9.6 Hz, 1H), 3.24-3.33 (m, 1H), 3.65-3.77 (m, 2H), 5.40 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.27-7.44 (m, 5H).	
I-028	1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.67 (1H, d, *J* = 18.7 Hz), 2.76-2.93 (2H, m), 3.09-3.13 (2H, m), 3.72 (2H, dd, *J* = 22.6, 15.0 Hz), 5.15 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 5.38 (1H, d, *J* = 4.3 Hz), 7.37-7.44 (5H, m).	C17H15N2NaO6S(H2O)1.4 計算値：C,48.20; H,4.24; N,6.61; Na,5.43; S,7.57 (%)実測値：C,48.12; H,4.33; N,6.75; Na,5.41; S,7.54 (%)
I-030	1H-NMR (D_2O) δ: 1.56-1.62 (m, 1H), 1.93-1.96 (m, 1H), 2.56-2.59 (m, 1H), 2.74-2.76 (m, 2H), 2.92 (dd, *J* = 12.2, 12.0 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 12.0, 3.5 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 5.58 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H).	C17H15N5Na2O9S2(H2O)4.1(NaHCO3)0.4 計算値: C, 32.11; H, 3.65; N, 10.76; Na, 8.48; S, 9.85 (%) 実測値: C, 31.88; H, 3.62; N, 11.05; Na, 8.61; S, 9.94 (%)
I-032	1H-NMR (D_2O) δ: 2.65 (1H, d, *J* = 12.1 Hz), 2.82-2.88 (1H, m), 2.93-3.00 (1H, m), 3.47 (1H, dd, *J* = 10.0, 3.9 Hz), 4.57 (2H, s), 5.71 (1H, d, *J* = 4.3 Hz), 5.76 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 7.07 (1H, s).	

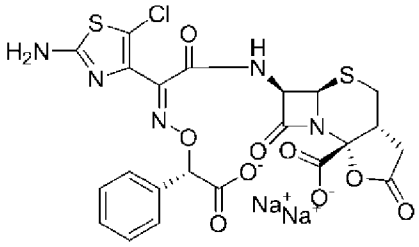
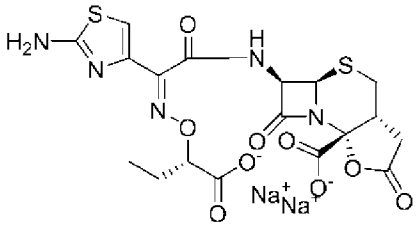
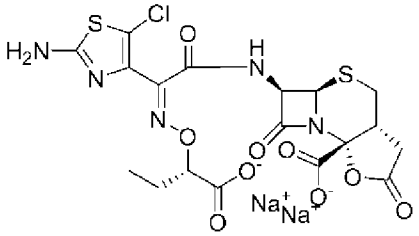
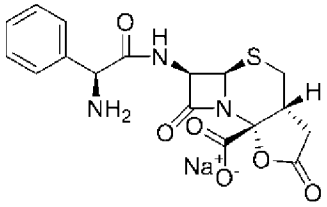
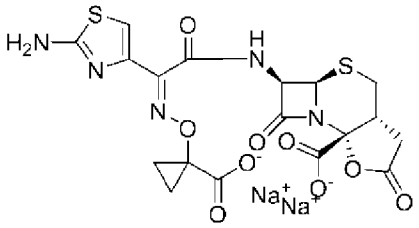
[表9]

化合物番号	構造	[M+H]	保持時間（分）	LC/MS測定条件	コメント
I-056		562	1.03	1	
I-057		596	1.31	1	
I-058		548	1.1	1	
I-059		546	1.02	1	
I-060		453	0.89	1	

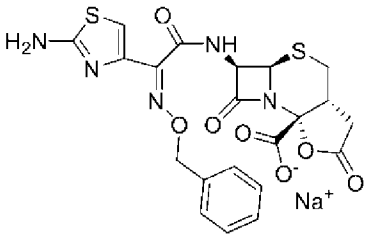
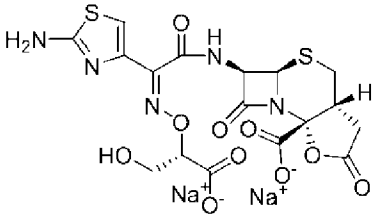
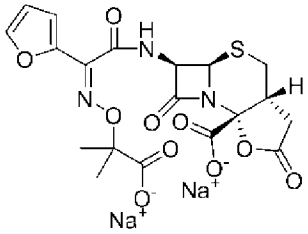
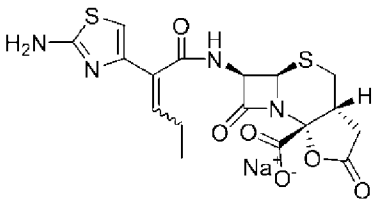
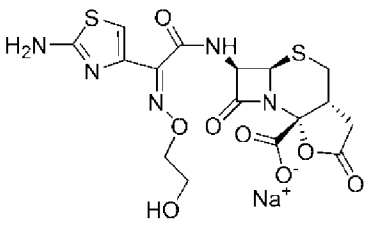
[表10]

I-061		510	0.96	1	
I-062		528	0.98	1	
I-063		516	0.56	1	
I-064		399	0.43	1	
I-065		562	0.96	1	

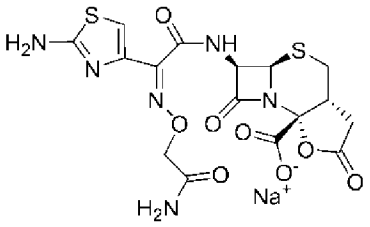
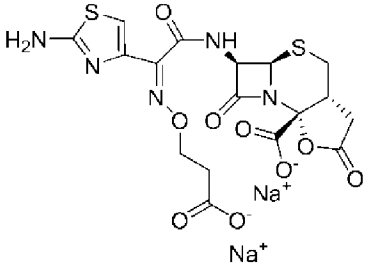
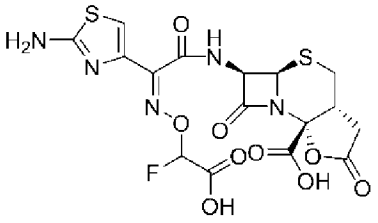
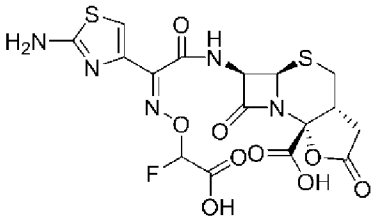
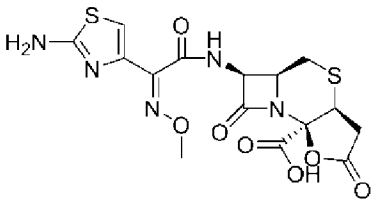
[表11]

I-066		596	1.19	1	
I-067		514	0.77	1	
I-068		548	1.02	1	
I-069		392	0.50	1	
I-070		512	0.77	1	

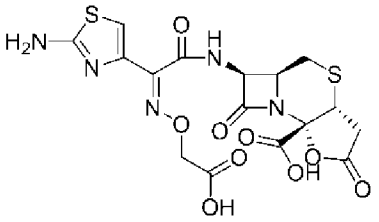
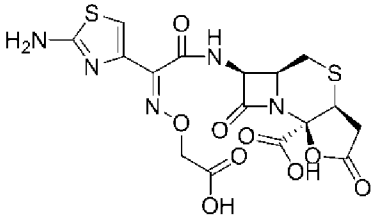
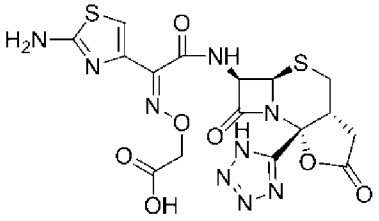
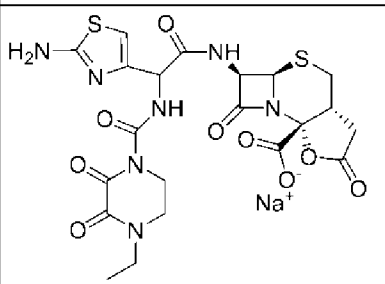
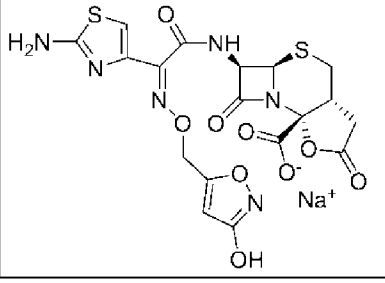
[表12]

I-071		518	1.14	1	
I-072		516	0.46	1	
I-073		482	1.03	1	
I-074		439	0.70	1	
I-075		472	0.58	1	

[表13]

I-076		485	0.52	1	
I-077		500	0.63	1	
I-078		504	0.43	1	光学活性体
I-079		504	0.25	1	光学活性体 I-079のジアステレオマー
I-080		442	0.56	1	

[表14]

I-082		486	0.61	1	
I-083		486	0.50	1	
I-084		510	0.69	1	
I-085		582	0.79, 0.82	2	ジアステレオマー混合物 (1.2 : 1)
I-086		525	0.92	2	

[表15]

化合物番号	NMR	元素分析
I-056	1H-NMR (D2O) δ: 2.63-2.72 (2H, m), 2.87-3.02 (2H, m), 3.06-3.12 (1H, m), 5.16 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.49 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.56 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.44-7.46 (3H, m), 7.53-7.54 (2H, m).	C22H17N5Na2O9S2 (NaHCO3) 0.2 (H2O) 3.1 計算値C : 39.32%, H : 3.48%, N : 10.33%, S : 9.46%, Na: 7.46 実測値C : 39.26%, H : 3.58%, N : 10.63%, S : 9.40%, Na: 7.36
I-057	1H-NMR (D2O) δ: 2.58-2.68 (2H, m), 2.87-2.96 (2H, m), 3.04-3.10 (1H, m), 5.13 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.48 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.57-5.60 (1H, m), 7.47-7.44 (3H, m), 7.57-7.54 (2H, m).	C22H16ClN5Na2O9S2 (NaHCO3) 0.2 (H2O) 2.8 計算値C : 37.70%, H : 3.11%, N : 9.90%, S : 9.07%, Cl: 5.01, Na: 7.15 実測値C : 37.60%, H : 3.23%, N : 10.16%, S : 9.12%, Cl: 5.06, Na: 7.28
I-058	1H-NMR (D2O) δ: 1.53 (3H, s), 1.57 (3H, s), 2.60-2.65 (1H, m), 2.80-2.94 (2H, m), 3.05-3.16 (2H, m), 5.28 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.61 (1H, d, J = 4.5 Hz).	C18H18ClN5O9S2 (H2O) 2 (H2O) 1.4 計算値C: 35.49%, H: 4.10%, N: 11.50%, S: 10.53%, Cl: 5.82, 実測値C: 35.58%, H: 3.87%, N: 11.55%, S: 10.36%, Cl; 5.07
I-059	1H-NMR (D2O) δ: 1.27-1.40 (4H, m), 2.62-2.67 (1H, m), 2.79-2.96 (2H, m), 3.17-3.08 (2H, m), 5.27 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.60 (1H, d, J = 4.8 Hz).	C18H14ClN5Na2O9S2 (H2O) 5.6 (NaHCO3) 0.1 計算値C: 31.09%, H: 3.65%, N: 10.02%, S: 9.17%, Cl: 5.07, Na:6.91, 実測値C: 30.91%, H: 3.58%, N: 10.25%, S: 9.04%, Cl; 5.06, Na:7.15.
I-060	1H-NMR (D2O) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.46-1.56 (2H, m), 2.23-2.29 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J = 18.7, 2.3 Hz), 2.83-2.95 (2H, m), 3.07-3.19 (2H, m), 5.29 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.55 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.41 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.54 (1H, s).	C18H19N4NaO6S2 (H2O) 2.6 (NaHCO3) 0.1 計算値C: 41.04%, H: 4.62%, N: 10.58%, S: 12.10%, Na:4.77, 実測値C: 41.08%, H: 4.57%, N: 10.74%, S: 11.99%, Na:4.81.
I-061	1H-NMR (D2O) δ: 2.67-2.72 (1H, m), 2.83-2.96 (2H, m), 3.09-3.19 (2H, m), 4.72 (2H, q, J = 8.5 Hz), 5.29 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.59 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.17 (1H, s).	C16H13F3N5NaO7S2 (H2O) 4.1 (NaHCO3) 0.2 計算値C: 31.28%, H: 3.47%, N: 11.26%, S: 10.31%, Na:4.43, F:9.16, 実測値C: 31.01%, H: 3.18%, N: 11.37%, S: 10.57%, Na:4.39, F: 9.21.
I-062	1H-NMR (D2O) δ: 0.98 (3H, d, J = 10.0 Hz), 1.00 (3H, d, J = 8.1 Hz), 2.12-2.16 (1H, m), 2.71-2.98 (3H, m), 3.12-3.19 (2H, m), 4.29 (1H, d, J = 5.8 Hz), 5.28 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.56 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.08 (1H, s).	C19H19N5Na2O9S2 (H2O) 2.8 (NaHCO3) 0.7 計算値C: 34.76%, H: 3.75%, N: 10.29%, S: 9.42%, Na: 9.12%, 実測値C: 34.82%, H: 3.69%, N: 10.29%, S: 9.26%, Na: 9.07%.

[表16]

I-063	1H-NMR (D2O) δ: 2.72 (1H, dd, J = 18.4, 2.0 Hz), 2.84-2.93 (2H, m), 3.14-3.19 (2H, m), 3.93-4.01 (2H, m), 4.71 (1H, dd, J = 6.6, 4.0 Hz), 5.29 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.62 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.10 (1H, s).	C17H15N5Na2O10S2(H2O)3.8(NaHCO3)0.7 計算値C: 30.96%, H: 3.42%, N: 10.20%, S: 9.34%, Na: 9.04%, 実測値C: 30.79%, H: 3.41%, N: 10.43%, S: 9.36%, Na: 9.22%.
I-064	1H-NMR (D2O) δ: 2.69 (1H, dd, J = 18.6, 2.1 Hz), 2.84-2.89 (2H, m), 3.07-3.15 (2H, m), 3.59-3.65 (2H, m), 5.19 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.43 (1H, d, J = 4.3 Hz), 6.55 (1H, s).	C14H13N4NaO6S2(H2O)2 計算値C: 36.84%, H: 3.75%, N: 12.28%, S: 14.05%, Na: 5.04%, 実測値C: 36.57%, H: 3.78%, N: 12.55%, S: 13.97%, Na: 4.96%.
I-065	1H-NMR (D2O) δ: 2.62-2.69 (2H, m), 2.85-2.96 (2H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 5.15 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.52 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.57 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.47-7.44 (3H, m), 7.54-7.52 (2H, m).	C22H17N5Na2O9S2(H2O)2.8(NaHCO3)0.1 計算値C : 39.96%, H : 3.44%, N : 10.54%, S : 9.65%, Na: 7.27, 実測値C : 40.26 %, H : 3.46%, N : 10.68%, S : 9.37%, Na: 7.44.
I-066	1H-NMR (D2O) δ: 2.57-2.67 (2H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 2.97-3.03 (1H, m), 5.14 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.53 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.58 (1H, s), 7.46-7.45 (3H, m), 7.55-7.53 (2H, m).	C22H16ClN5Na2O9S2(NaHCO3)0.2(H2O)3.6 計算値C : 36.95 %, H : 3.27%, N : 9.71%, S : 8.89%, Na: 7.01, Cl:4.91, 実測値C : 36.95 %, H : 3.26%, N : 9.87%, S : 8.71%, Na: 7.12, Cl:4.90.
I-067	1H-NMR (D2O) δ: 0.97 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.83-1.92 (2H, m), 2.70-2.75 (1H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.12-3.19 (2H, m), 4.53 (1H, t, J = 6.1 Hz), 5.29 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.61 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.07 (1H, s).	C18H17N5Na2O9S2(NaHCO3)0.1(H2O)3.9 計算値C : 34.18%, H : 3.95%, N : 11.01%, S : 10.08%, Na: 7.59, 実測値C : 34.15%, H : 3.86%, N : 11.31%, S : 9.71%, Na:7.67.
I-068	1H-NMR (D2O) δ: 0.98 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.85-1.92 (2H, m), 2.64-2.69 (1H, m), 2.95-2.80 (2H, m), 3.18-3.08 (2H, m), 4.55 (1H, t, J = 6.1 Hz), 5.28 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.65 (1H, d, J = 4.8 Hz).	C18H16ClN5Na2O9S2(H2O)4.5 計算値C : 32.13%, H : 3.74%, N : 10.41%, S : 9.53%, Na: 6.83, Cl: 5.27, 実測値 C :32.10%, H :3.71%, N : 10.63%, S : 9.45%, Na:6.98, Cl: 5.23.
I-069	1H-NMR (D2O) δ: 2.72 (1H, dd, J = 18.4, 3.0 Hz), 2.79-2.97 (2H, m), 3.01-3.24 (2H, m), 5.18 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.24 (1H, br s), 5.31 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.54-7.55 (5H, m).	

[表17]

I-070	1H-NMR (D2O) δ: 1.26-1.42 (4H, m), 2.72-2.67 (1H, m), 2.95-2.80 (2H, m), 3.19-3.11 (2H, m), 5.27 (1H, d, J = 4.6 Hz), 5.58 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.11 (1H, s).	C18H15N5Na2O9S2(H2O)2 計算値C : 36.55 %, H : 3.24%, N : 11.84%, S : 10.84%, Na: 7.77, 実測値C : 36.43 %, H : 3.33%, N : 12.07%, S : 10.60%, Na:7.95.
I-071	1H-NMR (D2O) δ: 2.66 (1H, d, J = 18.2 Hz), 2.77 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J = 18.2, 7.6 Hz), 3.01-3.13 (2H, m), 5.22 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.28 (2H, s), 5.55 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.06 (1H, s), 7.38-7.57 (5H, m).	C21H18N5O7S2Na1(H2O)3.5(NaHCO3)0.1 計算値C : 41.48%, H : 4.14%, N : 11.46%, S : 10.49%, Na : 4.14%. 実測値C : 41.44 %, H : 4.14%, N : 11.74%, S : 10.36%, Na : 4.22%.
I-072	1H-NMR (D2O) δ: 2.72 (1H, dd, J = 18.5, 2.6 Hz), 2.81-2.96 (2H, m), 3.13-3.18 (2H, m), 3.95-4.01 (2H, m), 4.72 (1H, dd, J = 7.0, 3.2 Hz), 5.30 (1H, d, J = 4.6 Hz), 5.64 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.10 (1H, s).	C17H15N5Na2O10S2(H2O)3.3(NaHCO3)0.1 計算値C: 32.74%, H: 3.49%, N: 11.16%, S: 10.22%, Na: 7.70%, 実測値C: 32.69%, H: 3.60%, N: 11.39%, S: 10.00%, Na: 7.74%.
I-073	1H-NMR (D2O) δ: 1.50 (3H, s), 1.53 (3H, s), 2.70 (1H, dd, J = 18.2, 1.9 Hz), 2.85-2.93 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 5.30 (1H, d, J = 4.6 Hz), 5.61 (1H, d, J = 4.6 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 3.5, 1.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.67 (1H, d, J = 1.3 Hz).	
I-074	1H-NMR (D2O) δ: 1.03 (0.23H, t, J = 7.6 Hz), 1.11 (3H, t, J = 22.9 Hz), 2.20-2.26 (2.46H, m), 2.67-2.72 (1.23H, m), 2.80-2.95 (2.46H, m), 3.04-3.18 (2.46H, m), 5.23 (0.23H, d, J = 4.5 Hz), 5.28 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.50 (0.23H, d, J = 4.5 Hz), 5.55 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.39 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.55 (1H, s), 6.69 (0.23H, s), 6.91 (0.23H, t, J = 7.7 Hz).	C17H17N4NaO6S2(H2O)2.7 計算値C: 40.11%, H: 4.44%, N: 11.01%, S: 12.59%, Na: 4.52%, 実測値C: 40.21%, H: 4.39%, N: 10.96%, S: 12.43%, Na: 4.75%.
I-075	1H-NMR (D2O) δ: 2.69 (1H, dd, J = 18.5, 2.4 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 13.5, 9.6 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 18.5, 7.9 Hz), 3.10 (1H, m), 3.16 (1H, dd, J = 13.5, 4.6 Hz), 3.89 (2H, m), 4.33 (2H, m), 5.30 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.60 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.08 (1H, s).	C16H16N5O8S2Na1(H2O)3.5(NaHCO3)0.05 計算値C : 34.38%, H : 4.14%, N : 12.49%, S : 11.44%, Na : 4.31%. 実測値C : 34.39 %, H : 4.23%, N : 12.67%, S : 11.24%, Na : 4.34%.
I-076	1H-NMR (D2O) δ: 2.70 (1H, dd, J = 18.4, 2.4 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 13.2, 9.2 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 18.4, 7.8 Hz), 3.07-3.21 (2H, m), 4.74 (2H, s), 5.30 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.61 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.17 (1H, s).	C16H15N6O8S2Na1(H2O)2.1(NaHCO3)0.1 計算値C : 34.99%, H : 3.52%, N : 15.21%, S : 11.60%, Na : 4.58%. 実測値C : 34.82 %, H : 3.72%, N : 15.47%, S : 11.51%, Na : 4.52%.

[表18]

I-077	1H-NMR (D2O) δ: 2.68 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.69 (1H, m), 2.84 (1H, dd, J = 13.5, 9.6 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 18.3, 7.8 Hz), 3.07-3.20 (2H, m), 4.44 (2H, m), 5.27 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.56 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.06 (1H, s).	C17H15.2N5O9S2Na1.8(H2O)3.5 計算値C : 33.91%, H : 3.72%, N : 11.63%, S : 10.65%, Na : 6.87%. 実測値C : 33.90 %, H : 3.76%, N : 11.93%, S : 10.64%, Na : 7.02%.
I-078	1H-NMR (D2O) δ: 7.23 (1H, s), 6.02 (1H, d, J = 60.0 Hz), 5.57 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.26 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.17-3.08 (2H, m), 2.94-2.67 (3H, m).	
I-079	1H-NMR (D2O) δ: 7.23 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.03 (1H, d, J = 60.5 Hz), 5.57 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.26 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.17-3.08 (2H, m), 2.94-2.66 (3H, m).	
I-080	1H-NMR (D2O) δ: 7.00 (1H, s), 5.07 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.37 (1H, dt, J = 11.4, 4.4 Hz), 4.00 (3H, s), 3.84 (1H, dd, J = 10.7, 9.2 Hz), 3.12-2.99 (3H, m), 2.66 (1H, dd, J = 13.7, 4.0 Hz).	
I-082	1H-NMR (D2O) δ: 7.11 (1H, s), 5.35 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.72 (2H, s), 4.33-4.28 (1H, m), 4.13 (1H, d, J = 6.6 Hz), 3.12-2.99 (2H, m), 2.73 (1H, dd, J = 13.3, 3.2 Hz), 2.50 (1H, d, J = 18.4 Hz).	C16H15N5O9S2(H2O)2.7 計算値C : 35.98%, H : 3.85%, N : 13.11%, S : 12.01% 実測値C : 35.77%, H : 3.68%, N : 13.29%, S : 11.90%
I-083	1H-NMR (D2O) δ: 7.10 (1H, s), 5.10 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.69 (2H, s), 4.38 (1H, dt, J = 11.4, 4.3 Hz), 3.84 (1H, dd, J = 10.9, 8.9 Hz), 3.13-2.99 (3H, m), 2.65 (1H, dd, J = 13.7, 4.0 Hz).	

[表19]

I-084	1H-NMR (D2O) δ: 2.83-2.84 (2H, m), 3.02 (1H, dd, J = 14.5, 9.5 Hz), 3.29 (1H, dd, J = 14.3, 4.4 Hz), 3.49-3.55 (1H, m), 4.57 (2H, s), 5.42 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.60 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.08 (1H, s).	C16H15N907S2(H20)7.5 計算値C ： 29.81%, H ： 4.69%, N ： 19.56%, S ： 9.95%, 実測値 C ：30.07%, H ：4.36%, N ： 19.03%, S ： 9.61%.
I-085	major: 1H-NMR (D2O) δ: 1.20 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.60-2.95 (3H, m), 2.98-3.18 (2H, m), 3.53 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.73 (2H, m), 4.06 (2H, m), 5.17 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.48 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.48 (1H, s), 6.83 (1H, s). minor: 1H-NMR (D2O) δ: 1.20 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.60-2.95 (3H, m), 2.98-3.18 (2H, m), 3.53 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.73 (2H, m), 4.06 (2H, m), 5.20 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.38 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.46 (1H, s), 6.78 (1H, s).	C21H22.17N709S2Na0.83(H20)4.4 計算値C ： 37.14%, H ： 4.60%, N ： 14.44%, S ： 9.44%, Na ： 2.81%. 実測値C ： 37.12 %, H ： 4.43%, N ： 14.68%, S ： 9.16%, Na ： 2.82%.
I-086	1H-NMR (D2O) δ: 2.67 (1H, dd, J = 18.3, 2.4 Hz), 2.82 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J = 18.3, 7.8 Hz), 3.04-3.15 (2H, m), 5.21 (2H, s), 5.25 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.56 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.12 (1H, s), 7.11 (1H, s).	C18H15N609S2Na1(H20)3.4(NaHC03)0.1 計算値C ： 35.29%, H ： 3.58%, N ： 13.64%, S ： 10.41%, Na ： 4.10%. 実測値C ： 35.16%, H ： 3.60%, N ： 13.77%, S ： 10.62%, Na ： 3.99%.

[0286] （試験例１）

本発明化合物のｉｎ　Ｖｉｔｒｏ抗菌活性を確認した。

（試験方法）

最小発育阻止濃度（MIC）の測定は、CLSI（Clinical and Laboratory Standards Institute）が推奨する方法に準じ、接種菌量は1×10^5 CFU/mL、試験培地はカチオン調整ミューラーヒントンブロスを用いて、微量液体希釈法により実施した。

使用した菌株は以下の表のとおりである。

[表20]

No.	菌種	株名	産生酵素	株種
1	K. pneumoniae	SR01453	NDM-1	MBL産生株 多剤耐性（キノロン耐性、セフタジジム耐性、カルバペネム耐性）
2	E. cloacae	SR01778	NDM-1	MBL産生株 多剤耐性（キノロン耐性、セフタジジム耐性、カルバペネム耐性）
3	K. pneumoniae	SR01343	KPC-2	KPC産生株 多剤耐性（キノロン耐性、セフタジジム耐性、カルバペネム耐性）
4	K. pneumoniae	ATCC BAA-1705	KPC-2	KPC産生株 多剤耐性（キノロン耐性、セフタジジム耐性、カルバペネム耐性）
5	E. coli SR21266	SR21266	CTX-M-14	ESBL産生株 多剤耐性（キノロン耐性、セフタジジム耐性、カルバペネム耐性）
6	K. pneumoniae	SR08787	OXA-48	クラスD型βーラクタマーゼ産生株 キノロン耐性、カルバペネム耐性

（結果）

試験結果を表２０および２１に示す。表中、阻害活性の数値の単位はμｇ／ｍＬである。

[表21]

化合物番号	菌株No.					
	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6
I-002	1	0.125	0.25	0.25	≦0.0310	0.5
I-003		0.125	0.25	0.5	0.063	0.5
I-004		0.5	0.5			
I-011	2	0.25	0.5		0.125	1
I-013	0.5				0.25	
I-015	1	0.5	0.125	0.25	0.063	1
I-017	2		0.5	0.5		
I-019	4	0.25	0.5	1	0.125	0.5
I-023	2	0.125	0.125	0.25	≦0.0310	1
I-026	0.25	0.125	0.125	0.125	0.063	1
I-029	4	0.25	0.25	0.5	0.125	1
I-031	4	0.25	0.25	0.5	0.063	2

[表22]

化合物番号	菌株No.					
	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6
I-039	2					2
I-041	1				0.25	
I-042			0.5	0.5	0.063	2
I-044	0.5	0.5		1	0.25	
I-048						1
I-050						0.25
I-053		0.125	0.25	0.5	0.063	1
I-054		0.5		1		2
I-055		0.25	0.25	0.5		0.5
I-059	2					
I-060	2					
I-063	2				0.25	
I-067		0.5	0.5	1	0.125	1
I-070	2	0.25	0.5	1	0.063	1
I-072		0.25	0.25	0.5	0.125	1
I-074	2					
I-075	2	0.125	0.125	0.25	0.063	1
I-076	2	0.125	0.125	0.125	0.063	1
I-077		0.25	0.125	0.25	0.063	0.5
I-078		0.25	0.5	0.5	0.063	1
I-079		0.125	0.25	0.5	≦0.031	0.5
I-082		0.25	0.25	0.5	0.063	0.125
I-084	0.5				0.125	
I-086		0.25	0.25	0.25		0.5

[0287] 以上の結果から、式（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＩ）で示される化合物が広範な抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性菌に対して強力な抗菌スペクトルを示し、および／または多剤耐性菌、特にクラムＢ型のメタロ－β－ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示し、および／または基質特異性拡張型β－ラクタマーゼ（ＥＳＢＬ）産生菌に対し強い抗菌活性を示す。また、カルバペネマーゼ耐性を含む多剤耐性菌に対しても有効であり、β－ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対しても高い安定性を有していることが示される。

[0288] （試験例１－２）

本発明化合物とβ－ラクタマーゼ阻害作用を有する化合物との併用効果を

確認するため、ｉｎ　Ｖｉｔｒｏ抗菌活性を確認した。

（試験方法）

最小発育阻止濃度（MIC: ug/mL)の測定は、CLSI（Clinical and Laboratory Standards Institute）法に準じ、接種菌量は10000 cfu/spot、試験培地はミューラーヒントン寒天培地を用いて、微量液体希釈法により実施した。なお、β－ラクタマーゼ阻害作用を有する化合物の使用量は、３－アミノフェニルボロン酸：400 ug/ml、アビバクタム：4 ug/mlであった。

使用した菌株は以下の表のとおりである。

[表23]

No.	菌種	株名	ラクタマーゼ遺伝子	性状
7	Klebsiella pneumoniae	SR01758	NDM-1, CTX-M-15, CMY-2 type, DHA-like, OXA-9	カルバペネム耐性株
8	Escherichia coli	SR08587	NDM-1, CTX-M-15, CMY-6, OXA-1, TEM-1	カルバペネム耐性株
9	Escherichia coli	SR09616	CMY-2 type	—
10	Klebsiella pneumoniae	SR09635	DHA	—
11	Enterobacter cloacae	SR36276	AmpC	AmpC高産生株

試験結果を表２４に示す。表中、阻害活性の数値の単位はug/mlであり、ＡＰＢは３－アミノフェニルボロン酸、ＡＶＩはアビバクタムを意味する。

[表24]

化合物番号	菌株No.				
	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5
I-023	32	>32	16	16	8
I-023 + APB	1	8	0.125	0.25	0.063
I-023 + AVI	1	4	0.125	0.063	0.125

[0289] 以上の結果から、式（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＩ）で示される本発明化合物とβ－ラクタマーゼ阻害作用を有する化合物とを組み合わせて使用することにより、さらに広範な抗菌スペクトルを有し、クラスＡ，Ｂ，ＣおよびＤ型全てのβ－ラクタマーゼを産生する菌株に対して強い抗菌活性を示す。すなわち、クラムＢ型のメタロ－β－ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示し、および／または基質特異性拡張型β－ラクタマーゼ（

ＥＳＢＬ）産生菌に対し強い抗菌活性を示す。また、カルバペネマーゼ耐性を含む多剤耐性菌に対しても有効であり、各種のβ－ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対しても高い安定性を有していることが示される。

[0290] 試験例２：ＣＹＰ阻害試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト主要ＣＹＰ５分子種（ＣＹＰ１Ａ２、２Ｃ９、２Ｃ１９、２Ｄ６、３Ａ４）の典型的基質代謝反応として７－エトキシレゾルフィンのＯ－脱エチル化（ＣＹＰ１Ａ２）、トルブタミドのメチル－水酸化（ＣＹＰ２Ｃ９）、メフェニトインの４’－水酸化（ＣＹＰ２Ｃ１９）、デキストロメトルファンのＯ脱メチル化（ＣＹＰ２Ｄ６）、テルフェナジンの水酸化（ＣＹＰ３Ａ４）を指標とし、それぞれの代謝物生成量が本発明化合物によって阻害される程度を評価した。

[0291] 反応条件は以下のとおり：基質、０．５μｍｏｌ／Ｌ　エトキシレゾルフィン（ＣＹＰ１Ａ２）、１００μｍｏｌ／Ｌ　トルブタミド（ＣＹＰ２Ｃ９）、５０μｍｏｌ／Ｌ　Ｓ－メフェニトイン（ＣＹＰ２Ｃ１９）、５μｍｏｌ／Ｌ　デキストロメトルファン（ＣＹＰ２Ｄ６）、１μｍｏｌ／Ｌ　テルフェナジン（ＣＹＰ３Ａ４）；反応時間、１５分；反応温度、３７℃；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム０．２ｍｇ　タンパク質／ｍＬ；本発明化合物濃度、１、５、１０、２０μｍｏｌ／Ｌ（４点）。

[0292] ９６穴プレートに反応溶液として、５０ｍｍｏｌ／Ｌ　Ｈｅｐｅｓ緩衝液中に各５種の基質、ヒト肝ミクロソーム、本発明化合物を上記組成で加え、補酵素であるＮＡＤＰＨを添加して、指標とする代謝反応を開始した。３７℃、１５分間反応した後、メタノール／アセトニトリル＝１／１（Ｖ／Ｖ）溶液を添加することで反応を停止した。３０００ｒｐｍ、１５分間の遠心後、遠心上清中のレゾルフィン（ＣＹＰ１Ａ２代謝物）を蛍光マルチラベルカウンタで定量し、トルブタミド水酸化体（ＣＹＰ２Ｃ９代謝物）、メフェニトイン４’水酸化体（ＣＹＰ２Ｃ１９代謝物）、デキストロルファン（ＣＹＰ２Ｄ６代謝物）、テルフェナジンアルコール体（ＣＹＰ３Ａ４代謝物）をＬＣ／ＭＳ／ＭＳで定量した。

[0293] 本発明化合物を溶解した溶媒であるＤＭＳＯのみを反応系に添加したものをコントロール（１００％）とし、溶媒に加えた本発明化合物の各濃度における残存活性（％）を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりＩＣ$_{50}$を算出した。

[0294] 試験例３：ＢＡ試験

経口吸収性の検討実験材料と方法

（１）使用動物：マウスあるいはＳＤラットを使用した。

（２）飼育条件：マウスあるいはＳＤラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させた。

（３）投与量、群分けの設定：経口投与、静脈内投与を所定の投与量により投与した。以下のように群を設定した。（化合物ごとで投与量は変更有）

経口投与　１～３０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝２～３）

静脈内投与　０．５～１０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝２～３）

（４）投与液の調製：経口投与は溶液または懸濁液として投与した。静脈内投与は可溶化して投与した。

（５）投与方法：経口投与は、経口ゾンデにより強制的に胃内に投与した。静脈内投与は、注射針を付けたシリンジにより尾静脈から投与した。

（６）評価項目：経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度をＬＣ／ＭＳ／ＭＳを用いて測定した。

（７）統計解析：血漿中本発明化合物濃度推移について、非線形最小二乗法プログラムＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（登録商標）を用いて血漿中濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）を算出し、経口投与群と静脈内投与群のＡＵＣから本発明化合物のバイオアベイラビリティ（ＢＡ）を算出した。

その結果、化合物Ｉ－１２はＢＡ＝５７％、Ｉ－３１はＢＡ＝３８％、Ｉ－１１はＢＡ＝２１％、Ｉ－１７はＢＡ＝１８％であった。

[0295] 試験例３－１：静脈内投与試験

静脈内投与試験の検討実験材料と方法

（１）使用動物：ＳＤラットを使用した。

（２）飼育条件：ＳＤラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させた。

（３）投与量、群分けの設定：所定の投与量により静脈内に投与した。以下のように群を設定した。（化合物ごとで投与量は変更有）

静脈内投与　０．５～１ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝２～３）

（４）投与液の調製：静脈内投与は可溶化して投与した。

（５）投与方法：静脈内投与は、注射針を付けたシリンジにより尾静脈から投与した。

（６）評価項目：経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度をＬＣ／ＭＳ／ＭＳを用いて測定した。

（７）統計解析：血漿中本発明化合物濃度推移について、非線形最小二乗法プログラムＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（登録商標）を用いて全身クリアランス（ＣＬｔｏｔ）及び消失半減期（ｔ１／２，ｚ）を算出した。

[0296] 試験例４：代謝安定性試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームと本発明化合物を一定時間反応させ、反応サンプルと未反応サンプルの比較により残存率を算出し、本発明化合物が肝で代謝される程度を評価した。

[0297] ヒト肝ミクロソーム０．５ｍｇタンパク質／ｍＬを含む０．２ｍＬの緩衝液（５０ｍｍｏｌ／Ｌ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ７．４、１５０ｍｍｏｌ／Ｌ　塩化カリウム、１０ｍｍｏｌ／Ｌ　塩化マグネシウム）中で、１ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＡＤＰＨ存在下で３７℃、０分あるいは３０分間反応させた（酸化的反応）。反応後、メタノール／アセトニトリル＝１／１（ｖ／ｖ）溶液の１００μＬに反応液５０μＬを添加、混合し、３０００ｒｐｍで１５分間遠心した。その遠心上清中の本発明化合物をＬＣ／ＭＳ／ＭＳにて定量し、反応後の本発明化合物の残存量を０分反応時の化合物量を１００％として計算した。なお、加水分解反応はＮＡＤＰＨ非存在下で、グルクロン酸抱合反応はＮＡＤＰＨに換えて５ｍｍｏｌ／Ｌ　ＵＤＰ－グルクロン酸の存在下で反応を行い、以後同じ操作を実施することができる。

[0298] 試験例５：ＣＹＰ３Ａ４蛍光ＭＢＩ試験

ＣＹＰ３Ａ４蛍光ＭＢＩ試験は、代謝反応による本発明化合物のＣＹＰ３Ａ４阻害の増強を調べる試験である。ＣＹＰ３Ａ４酵素（大腸菌発現酵素）により７－ベンジルオキシトリフルオロメチルクマリン（７－ＢＦＣ）が脱ベンジル化されて、蛍光を発する代謝物７－ハイドロキシトリフルオロメチルクマリン（７－ＨＦＣ）が生じる。７－ＨＦＣ生成反応を指標としてＣＹＰ３Ａ４阻害を評価した。

[0299] 反応条件は以下のとおり：基質、５．６μｍｏｌ／Ｌ　７－ＢＦＣ；プレ反応時間、０または３０分；反応時間、１５分；反応温度、２５℃（室温）；ＣＹＰ３Ａ４含量（大腸菌発現酵素）、プレ反応時６２．５ｐｍｏｌ／ｍＬ、反応時６．２５ｐｍｏｌ／ｍＬ（１０倍希釈時）；本発明化合物濃度、０．６２５、１．２５、２．５、５、１０、２０μｍｏｌ／Ｌ（６点）。

[0300] ９６穴プレートにプレ反応液としてＫ－Ｐｉ緩衝液（ｐＨ７．４）中に酵素、本発明化合物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の９６穴プレートに基質とＫ－Ｐｉ緩衝液で１／１０希釈されるようにその一部を移行し、補酵素であるＮＡＤＰＨを添加して指標とする反応を開始し（プレ反応無）、所定の時間反応後、アセトニトリル／０．５ｍｏｌ／Ｌ　Ｔｒｉｓ（トリスヒドロキシアミノメタン）＝４／１（Ｖ／Ｖ）を加えることによって反応を停止した。また残りのプレ反応液にもＮＡＤＰＨを添加しプレ反応を開始し（プレ反応有）、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質とＫ－Ｐｉ緩衝液で１／１０希釈されるように一部を移行し指標とする反応を開始した。所定の時間反応後、アセトニトリル／０．５ｍｏｌ／Ｌ　Ｔｒｉｓ（トリスヒドロキシアミノメタン）＝４／１（Ｖ／Ｖ）を加えることによって反応を停止した。それぞれの指標反応を行ったプレートを蛍光プレートリーダーで代謝物である７－ＨＦＣの蛍光値を測定した。（Ｅｘ＝４２０ｎｍ、Ｅｍ＝５３５ｎｍ）

[0301] 本発明化合物を溶解した溶媒であるＤＭＳＯのみを反応系に添加したものをコントロール（１００％）とし、本発明化合物をそれぞれの濃度添加した

ときの残存活性（％）を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりIC_{50}を算出した。IC_{50}値の差が５μｍｏｌ／Ｌ以上の場合を（＋）とし、３μｍｏｌ／Ｌ以下の場合を（－）とした。

[0302] 試験例６：Ｆｌｕｃｔｕａｔｉｏｎ　Ａｍｅｓ　Ｔｅｓｔ

本発明化合物の変異原性を評価した。

凍結保存しているネズミチフス菌（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ　ｔｙｐｈｉｍｕｒｉｕｍ　ＴＡ９８株、ＴＡ１００株）２０μＬを１０ｍＬ液体栄養培地（２．５％　Ｏｘｏｉｄ　ｎｕｔｒｉｅｎｔ　ｂｒｏｔｈ　Ｎｏ．２）に接種し３７℃にて１０時間、振盪前培養した。ＴＡ９８株は９ｍＬの菌液を遠心（２０００×ｇ、１０分間）して培養液を除去した。９ｍＬのＭｉｃｒｏＦ緩衝液（K_2HPO_4：３．５ｇ／Ｌ、KH_2PO_4：１ｇ／Ｌ、$(NH_4)_2SO_4$：１ｇ／Ｌ、クエン酸三ナトリウム二水和物：０．２５ｇ／Ｌ、$MgSO_4 \cdot 7H_2O$：０．１ｇ／Ｌ）に菌を懸濁し、１１０ｍＬのＥｘｐｏｓｕｒｅ培地（ビオチン：８μｇ／ｍＬ、ヒスチジン：０．２μｇ／ｍＬ、グルコース：８ｍｇ／ｍＬを含むＭｉｃｒｏＦ緩衝液）に添加した。ＴＡ１００株は３．１６ｍＬ菌液に対しＥｘｐｏｓｕｒｅ培地１２０ｍＬに添加し試験菌液を調製した。本発明化合物ＤＭＳＯ溶液（最高用量５０ｍｇ／ｍＬから２～３倍公比で数段階希釈）、陰性対照としてＤＭＳＯ、陽性対照として非代謝活性化条件ではＴＡ９８株に対しては５０μｇ／ｍＬの４－ニトロキノリン－１－オキシドＤＭＳＯ溶液、ＴＡ１００株に対しては０．２５μｇ／ｍＬの２－（２－フリル）－３－（５－ニトロ－２－フリル）アクリルアミドＤＭＳＯ溶液、代謝活性化条件ではＴＡ９８株に対して４０μｇ／ｍＬの２－アミノアントラセンＤＭＳＯ溶液、ＴＡ１００株に対しては２０μｇ／ｍＬの２－アミノアントラセンＤＭＳＯ溶液それぞれ１２μＬと試験菌液５８８μＬ（代謝活性化条件では試験菌液４９８μＬとＳ９　ｍｉｘ　９０μＬの混合液）を混和し、３７℃にて９０分間、振盪培養した。本発明化合物を暴露した菌液４６０μＬを、Ｉｎｄｉｃａｔｏｒ培地（ビオチン：８μｇ／ｍＬ、ヒスチジン：０．２μｇ／ｍＬ、グルコース：８ｍｇ／ｍＬ、ブロ

モクレゾールパープル：３７．５μｇ／ｍＬを含むＭｉｃｒｏＦ緩衝液）２３００μＬに混和し５０μＬずつマイクロプレート４８ウェル／用量に分注し、３７℃にて３日間、静置培養した。アミノ酸（ヒスチジン）合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、ｐＨ変化により紫色から黄色に変色するため、１用量あたり４８ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価した。変異原性が陰性のものを（－）、陽性のものを（＋）として示す。

[0303] 試験例７：ｈＥＲＧ試験

本発明化合物の心電図ＱＴ間隔延長リスク評価を目的として、ｈｕｍａｎ ｅｔｈｅｒ－ａ－ｇｏ－ｇｏ ｒｅｌａｔｅｄ ｇｅｎｅ （ｈＥＲＧ）チャンネルを発現させたＨＥＫ２９３細胞を用いて、心室再分極過程に重要な役割を果たす遅延整流K^+電流（I_{Kr}）への本発明化合物の作用を検討した。

全自動パッチクランプシステム（ＰａｔｃｈＸｐｒｅｓｓ ７０００Ａ、ＡｘｏｎＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｉｎｃ．）を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を－８０ｍＶの膜電位に保持した後、＋４０ｍＶの脱分極刺激を２秒間、さらに－５０ｍＶの再分極刺激を２秒間与えた際に誘発されるI_{Kr}を記録した。発生する電流が安定した後、本発明化合物を目的の濃度で溶解させた細胞外液（ＮａＣｌ：１３５ ｍｍｏｌ／Ｌ、ＫＣｌ：５．４ ｍｍｏｌ／Ｌ、NaH_2PO_4：０．３ｍｍｏｌ／Ｌ、$CaCl_2 \cdot 2H_2O$：１．８ｍｍｏｌ／Ｌ、$MgCl_2 \cdot 6H_2O$：１ｍｍｏｌ／Ｌ、グルコース：１０ｍｍｏｌ／Ｌ、ＨＥＰＥＳ（４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸）：１０ｍｍｏｌ／Ｌ、ｐＨ＝７．４）を室温で、１０分間細胞に適用させた。得られたI_{Kr}から、解析ソフト（ＤａｔａＸｐｒｅｓｓ ｖｅｒ．１、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測した。さらに、本発明化合物適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、媒体適用群（０．１％ジメチルスルホキシド溶

液）と比較して、本発明化合物のI_{Kr}への影響を評価した。

[0304] 試験例８：溶解性試験

本発明化合物の溶解度は、１％ＤＭＳＯ添加条件下で決定した。ＤＭＳＯにて１０ｍｍｏｌ／Ｌ化合物溶液を調製し、本発明化合物溶液６　μＬをｐＨ６．８人工腸液（０．２ｍｏｌ／Ｌ　リン酸二水素カリウム試液　２５０ｍＬに０．２ｍｏｌ／Ｌ　ＮａＯＨ試液１１８ｍＬ、水を加えて１０００ｍＬとした）５９４μＬに添加した。２５℃で１６時間静置させた後、混液を吸引濾過した。濾液をメタノール／水＝１／１（Ｖ／Ｖ）にて２倍希釈し、絶対検量線法によりＨＰＬＣまたはＬＣ／ＭＳ／ＭＳを用いて濾液中濃度を測定した。

[0305] 試験例９：粉末溶解度試験

適当な容器に本発明化合物を適量入れ、各容器にＪＰ－１液（塩化ナトリウム２．０ｇ、塩酸７．０ｍＬに水を加えて１０００ｍＬとする）、ＪＰ－２液（ｐＨ６．８のリン酸塩緩衝液５００ｍＬに水５００ｍＬを加える）、２０ｍｍｏｌ／Ｌ　タウロコール酸ナトリウム（ＴＣＡ）／ＪＰ－２液（ＴＣＡ１．０８ｇにＪＰ－２液を加え１００ｍＬとする）を２００μＬずつ添加する。試験液添加後に全量溶解した場合には、適宜、本発明化合物を追加する。密閉して３７℃で１時間振とう後に濾過し、各濾液１００μＬにメタノール１００μＬを添加して２倍希釈を行う。希釈倍率は、必要に応じて変更する。気泡および析出物がないことを確認し、密閉して振とうする。絶対検量線法によりＨＰＬＣを用いて本発明化合物を定量する。

[0306] 試験例１０：目視溶解性試験

化合物約5ｍｇを微量試験管3本に秤量し、各媒体(注射用水、生食注、0.5%ブドウ糖液)を化合物濃度20%になるように添加する。ボルテックスにて撹拌後、目視にて溶解の有無を確認する。溶解していればその媒体での溶解度を>20%とする。それら試験液に各媒体(注射用水、生食注、ブドウ糖液)を更に加えて化合物濃度10%の試験液を調製し、ボルテックスにて撹拌後、目視にて溶解の有無を確認する。溶解していればその媒体での溶解度を20%～10%とする。

同様に5%濃度、2.5%濃度、1%濃度まで試験をし、1%濃度で溶解しない場合はその媒体での溶解度を<1%とする。1%濃度の試験液でのpHを測定し、記録する。

[0307] 試験例１１：ｐＫａ測定（キャピラリー電気泳動法（capillary electrophoresis法，CE法)の測定方法）

キャピラリーゾーン電気泳動技術を用いた手法で，電解質を含む緩衝液中での各試料成分の自由泳動を利用した分離方法である。

pH2.5～11.5に調製した緩衝液が充填されたフューズドシリカキャピラリーに、化合物溶液を注入した後、キャピラリーに高電圧（Inlet側＋，Outlet側－）をかけると、化合物は緩衝液ｐＨにおけるイオン化状態を反映した速度（＋チャージした化合物は速く、－チャージした化合物は遅く）で移動する。この化合物の移動時間と中性分子（DMSO）の移動時間との差をpHに対してプロットし、フィッティングをかけてpKaを算出した。測定条件を以下に示す。

使用装置：Beckman P/ACEシステムMDQ　PDA

泳動液：pH2.5～11.5　Buffer（10vol%　MeOH含有）

サンプル溶液：　　Blank DMSO 10μL+注用水90μL混合

　　Sample　10mM DMSO stock solution 4μL + DMSO 6 μL + 注用水 90μL

（メソッド）

キャピラリー　　：Fused silica capillary (BECKMAN COULTER, 内径50 μm, 全長30.2 cm, 有効長20.0 cm)

印加電圧　　：10kV　(331 V/cm)

印加空気圧　　：0.7 psi

キャピラリー温度　　：25° C

電気浸透流マーカー　　：DMSO

検出　　：紫外部多波長吸光検出（測定波長；215 nm, 238 nm)

試料注入　　：加圧法（0.5 psi, 5 sec)

[0308] 製剤例

以下に示す製剤例は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。

製剤例１：　錠剤

本発明化合物、乳糖およびステアリン酸カルシウムを混合し、破砕造粒して乾燥し、適当な大きさの顆粒剤とする。次にステアリン酸カルシウムを添加して圧縮成形して錠剤とする。

[0309] 製剤例２：　カプセル剤

本発明化合物、乳糖およびステアリン酸カルシウムを均一に混合して粉末または細粒状として散剤をつくる。それをカプセル容器に充填してカプセル剤とする。

[0310] 製剤例３：　顆粒剤

本発明化合物、乳糖およびステアリン酸カルシウムを均一に混合し、圧縮成型した後、粉砕、整粒し、篩別して適当な大きさの顆粒剤とする。

[0311] 製剤例４：　口腔内崩壊錠

本発明化合物および結晶セルロースを混合し、造粒後打錠して口腔内崩壊錠とする。

[0312] 製剤例５：　ドライシロップ

本発明化合物および乳糖を混合し、粉砕、整粒、篩別して適当な大きさのドライシロップとする。

[0313] 製剤例６：　注射剤

本発明化合物およびリン酸緩衝液を混合し、注射剤とする。

[0314] 製剤例７：　点滴剤

本発明化合物およびリン酸緩衝液を混合し、点滴剤とする。

[0315] 製剤例８：　吸入剤

本発明化合物および乳糖を混合し細かく粉砕することにより、吸入剤とする。

[0316] 製剤例９：　軟膏剤

本発明化合物およびワセリンを混合し、軟膏剤とする。

[0317] 製剤例１０： 貼付剤

本発明化合物および粘着プラスターなどの基剤を混合し、貼付剤とする。

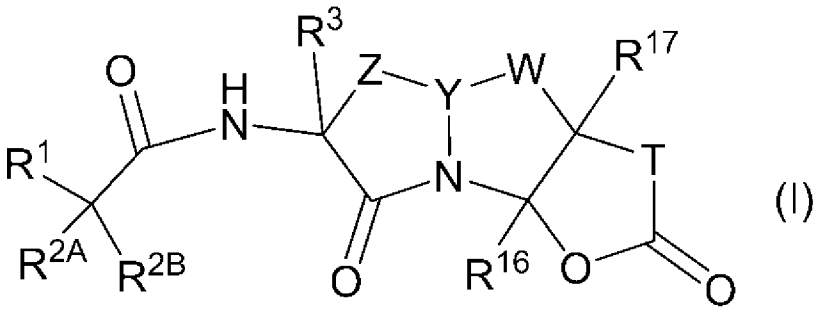
産業上の利用可能性

[0318] 本発明に係る化合物は、特にグラム陰性菌に対する広範な抗菌スペクトルを有し、β－ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対して高い安定性を有している抗菌薬として有効である。また、体内動態もよく、水溶性も高いため、特に注射薬または経口薬として有効である。

請求の範囲

[請求項1] 式（Ｉ）：

[化1]



(I)

（式中、

－Ｚ－は単結合または－ＣＲ^{7A}Ｒ^{7B}－であり；

Ｒ^{7A}およびＲ^{7B}はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、スルファニル、スルホ、シアノ、ニトロ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルファニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルファニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルファニル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは

非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルフィニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルフィニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、または置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニルであり；

ＹはＮまたはＣＨであり；

－Ｗ－は－Ｓ－、－Ｓ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｓ－または－ＣＨ$_2$－であり；

－Ｔ－は－ＣＲ^{4A}Ｒ^{4B}－、－ＣＲ^{5A}Ｒ^{5B}－ＣＲ^{6A}Ｒ^{6B}－または－Ｏ－であり；

Ｒ^{4A}、Ｒ^{4B}、Ｒ^{5A}、Ｒ^{5B}、Ｒ^{6A}およびＲ^{6B}はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、スルファニル、スルホ、シアノ、ニトロ、ウレイド、アミジノ、グ

アニジノ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のカルバモイルオキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルスルファニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルファニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルファニル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしく

は非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルフィニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルフィニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、または置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニルであり；

R^{16}はカルボキシ、シアノ、テトラゾリルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルであり；

R^{17}は水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり；

R^{1}は置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基であり；

R^{2A}およびR^{2B}については、

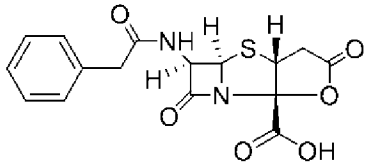
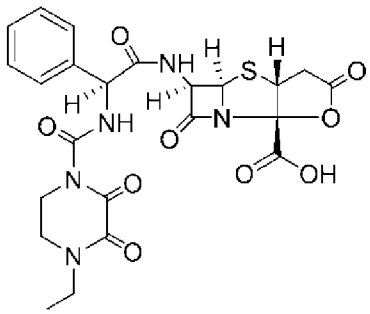
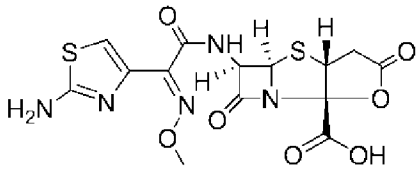
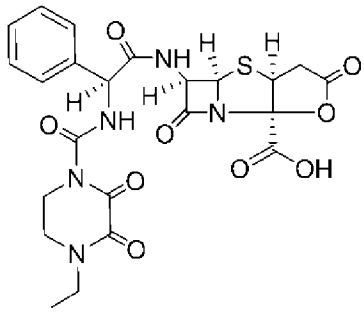
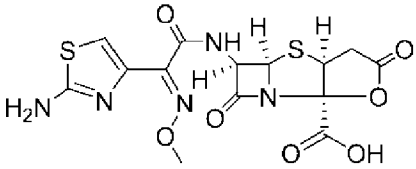
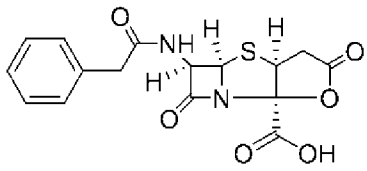
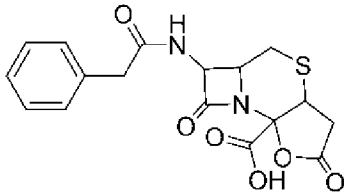
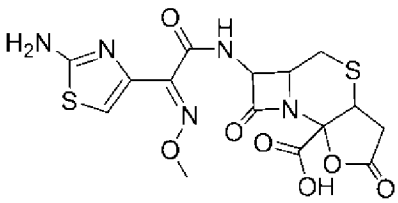
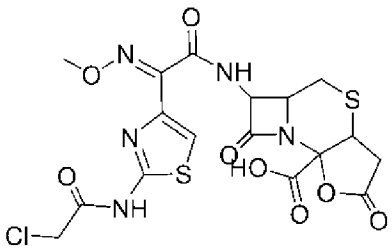
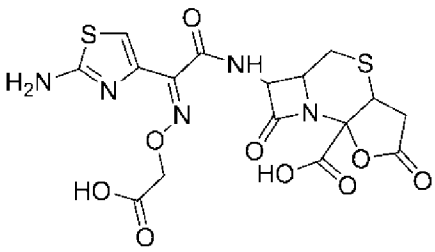
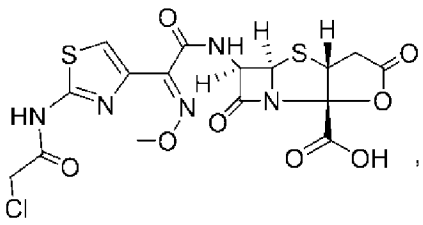
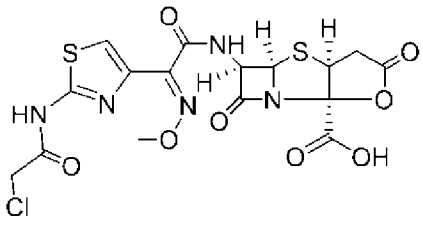
ａ）R^{2A}およびR^{2B}がそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアミノ、スルホ、置換もしくは非置換のアミノスルホニル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシであるか、または、

ｂ）R^{2A}およびR^{2B}が一緒になって、置換もしくは非置換のメチリデン、または置換もしくは非置換のヒドロキシイミノを形成し；

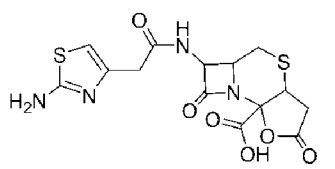
R^{3}は水素原子、－ＯＣＨ$_3$または－ＮＨ－ＣＨ（＝Ｏ）である。

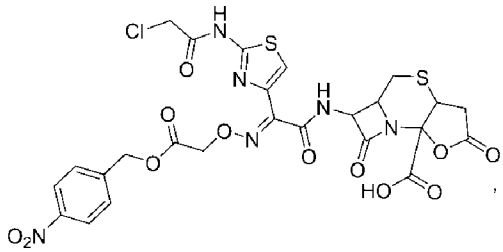
ただし、以下の化合物を除く。

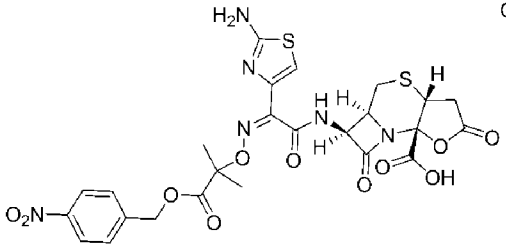
[化2]

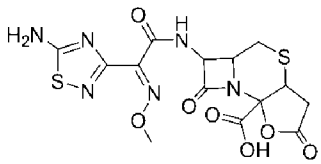

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

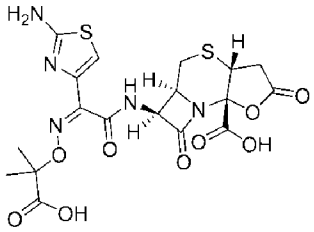
[化3]

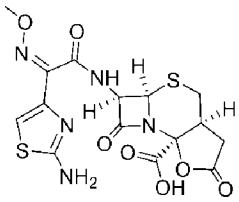


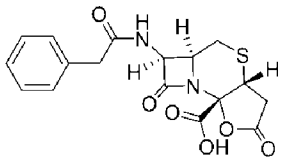


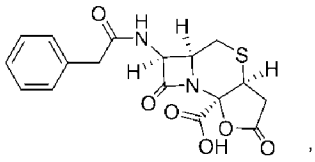


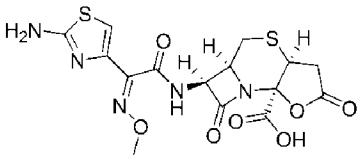


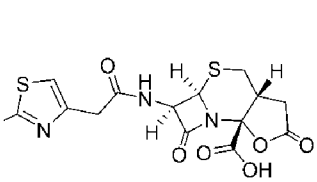




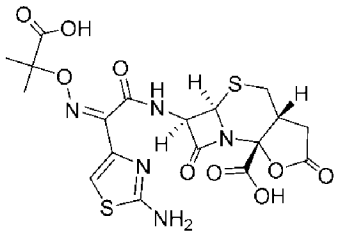
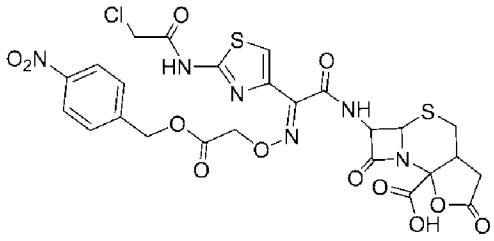
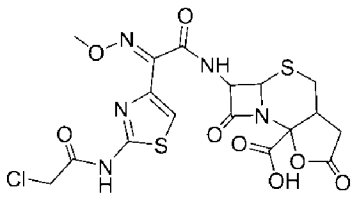
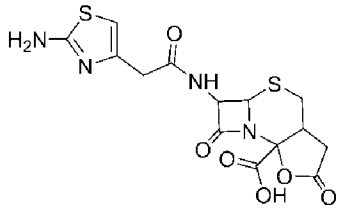
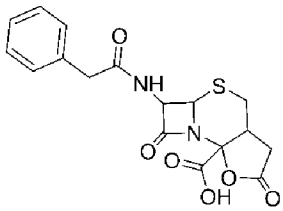
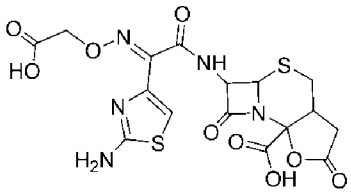
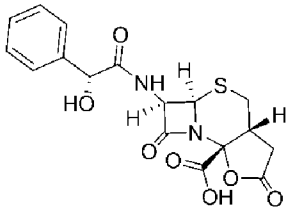
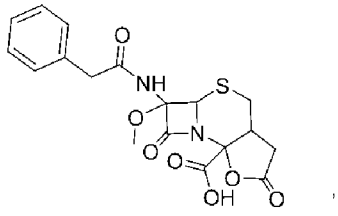
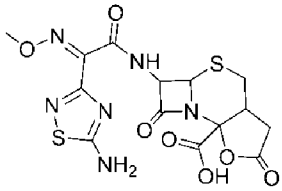
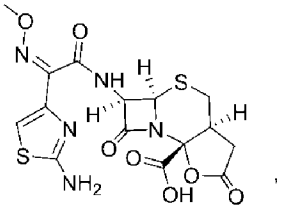




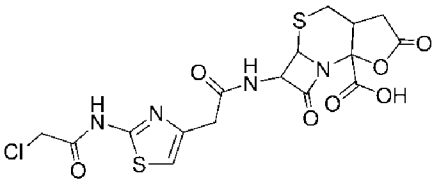
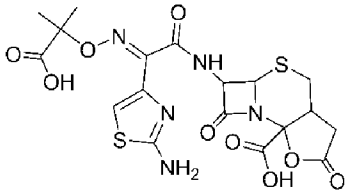




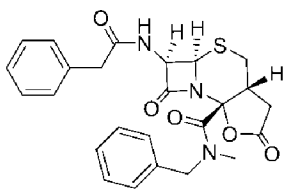
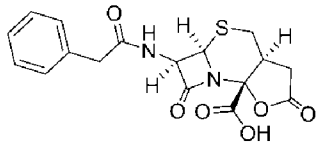
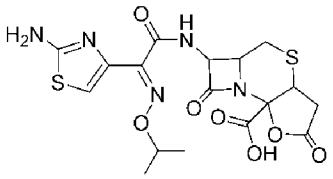
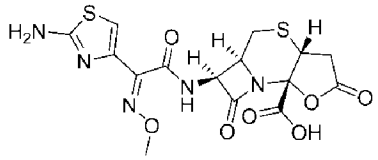
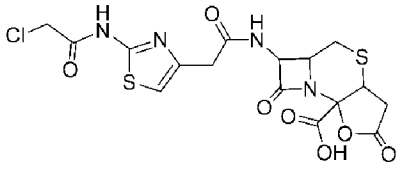
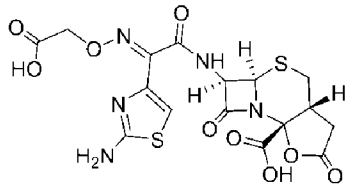
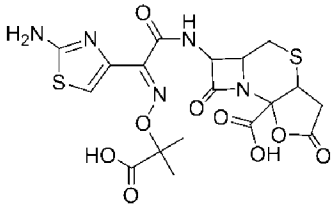
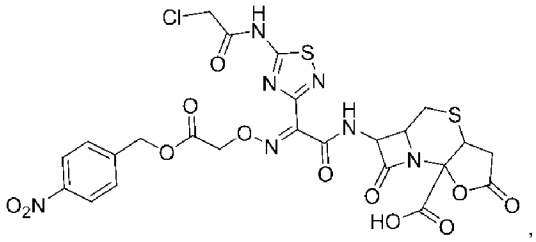
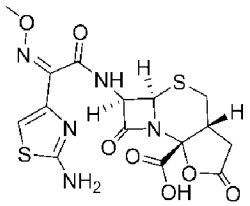
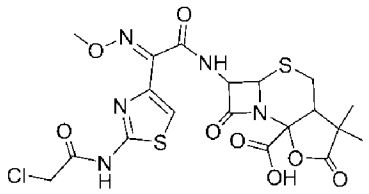
[化4]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

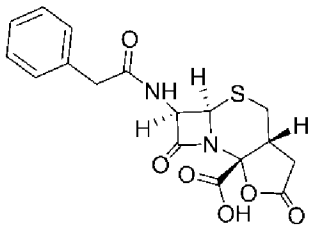
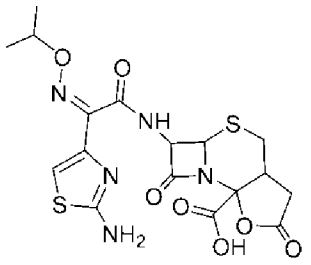
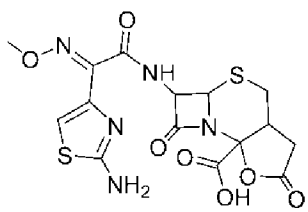
,

,

,

,

[化5]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[化6]


,

,

)

で示される化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[請求項2] －Ｚ－が単結合であり、ＹがＣＨであり、－Ｗ－が－Ｓ－ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$－Ｓ－である、請求項１記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

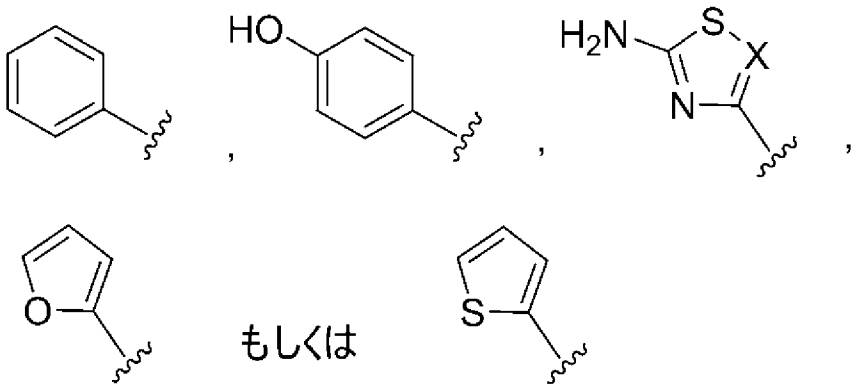
[請求項3] －Ｚ－が単結合であり、Ｒ^{4A}、Ｒ^{4B}、Ｒ^{5A}、Ｒ^{5B}、Ｒ^{6A}およびＲ^{6B}がそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のカルバモイルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアミノ、またはヒドロキシである、請求項２記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[請求項4] －Ｚ－が－ＣＲ^{7A}Ｒ^{7B}－であり、ＹがＮであり、－Ｗ－が－ＣＨ$_2$－であり、－Ｔ－が－ＣＲ^{4A}Ｒ^{4B}－である、請求項１記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[請求項5] Ｒ^{1}が置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の芳香族複素環式基である、請求項１～４のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[請求項6] Ｒ^{1}が下式：

[化7]

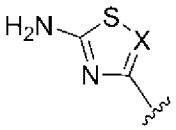


（式中、ＸはＣＨ、ＣＣｌ、ＣＦ、ＣＢｒまたはＮである）

で示される基である、請求項１～５のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[請求項7] Ｒ[1]が下式：

[化8]

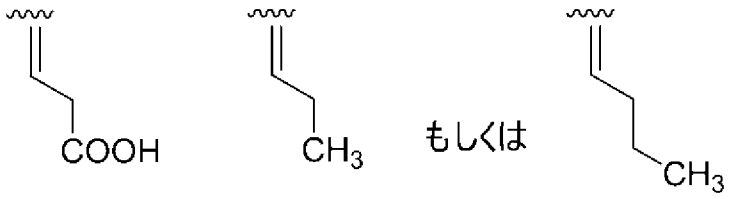


（式中、ＸはＣＣｌ、ＣＦまたはＣＢｒである）

で示される基である、請求項１～５のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

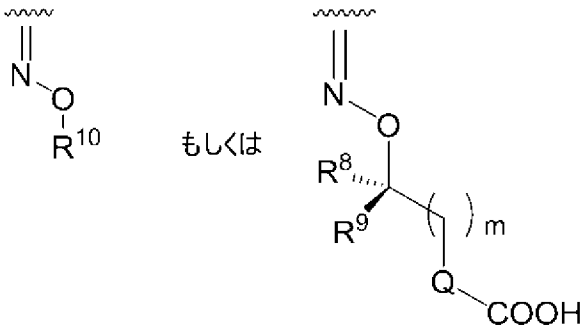
[請求項8] Ｒ[2A]およびＲ[2B]が一緒になって、以下に示す置換基を有するメチリデン：

[化9]



または以下に示す置換もしくは非置換のヒドロキシイミノ：

[化10]



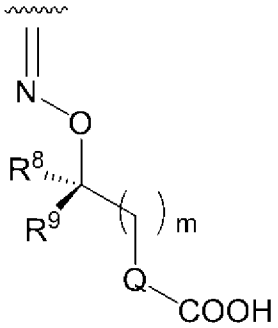
（式中、Ｒ[10]は水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであ

り、式中、R^8およびR^9はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の炭素環式基、もしくは置換もしくは非置換の複素環式基であるか、R^8およびR^9が一緒になって置換もしくは非置換のメチリデンを形成するか、またはR^8およびR^9は隣接原子と一緒になって置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成していてもよく；Qは単結合、置換もしくは非置換の炭素環ジイルまたは置換もしくは非置換の複素環ジイルであり；mは０～３の整数である）

である、請求項１～７のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[請求項9] R^{2A}およびR^{2B}が一緒になって下式：

[化11]



（式中、各記号は上記と同意義である。）

で示される基である、請求項１～７のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[請求項10] R^3が水素原子または－ＯＣＨ$_3$である、請求項１～９のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[請求項11] R^{16}がカルボキシである、請求項１～１０のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[請求項12] R^{17}が水素原子であり、請求項１～１１のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[請求項13] Ｔが－ＣＲ^{4A}Ｒ^{4B}－である、請求項１～１２のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[請求項14] －Ｚ－が単結合であり；

ＹがＣＨであり；

－Ｗ－が－Ｓ－ＣＨ$_2$－であり；

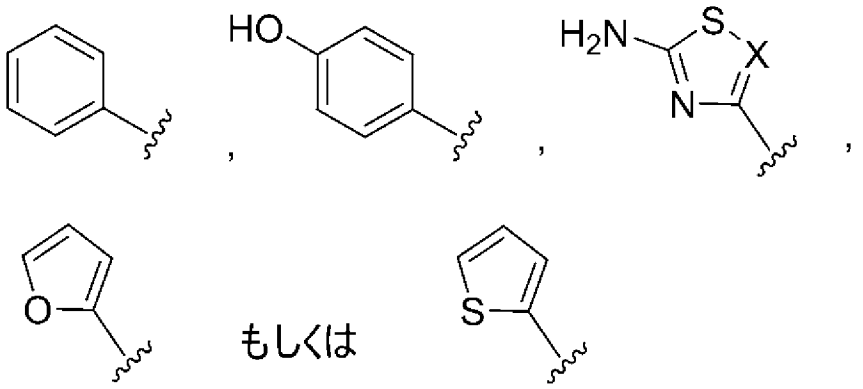
－Ｔ－が－ＣＲ^{4A}Ｒ^{4B}－または－ＣＲ^{5A}Ｒ^{5B}－ＣＲ^{6A}Ｒ^{6B}－であり；

Ｒ^{4A}およびＲ^{4B}がそれぞれ独立して水素原子、ヒドロキシ、アセチルオキシ、カルバモイルオキシ、メチル、またはアミノであり；

Ｒ^{5A}、Ｒ^{5B}、ＣＲ^{6A}およびＲ^{6B}が水素原子であり；

Ｒ^{1}が下式：

[化12]

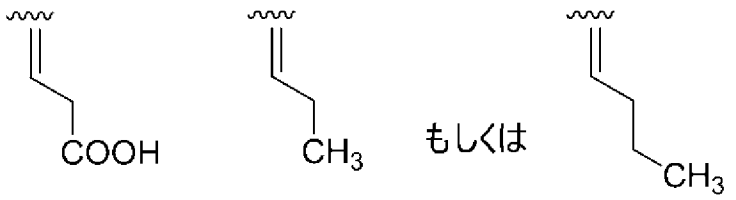


（式中、各定義は請求項６と同意義である）

であり；

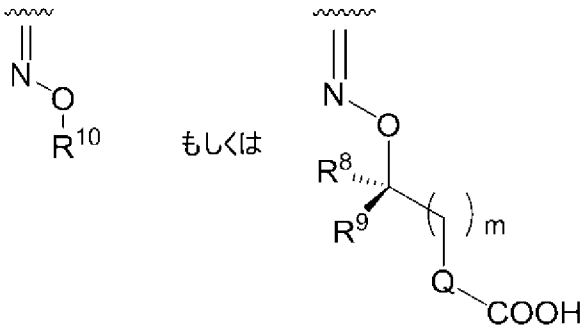
Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}が一緒になって、以下に示す置換基を有するメチリデン：

[化13]



または下式：

[化14]



（式中、各定義は請求項８と同意義である）

であり；

R^3が水素原子または－OCH_3であり、R^{16}がカルボキシであり、R^{17}が水素原子である、請求項１記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[請求項15] －Ｚ－が－$CR^{7A}R^{7B}$－であり；

Ｙが Ｎであり；

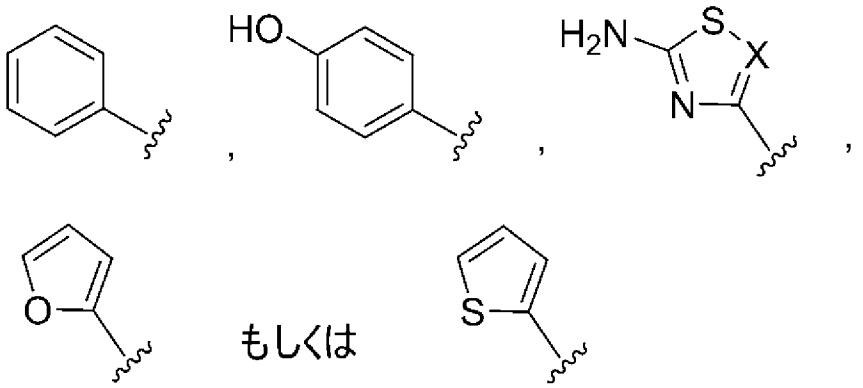
－Ｗ－が－CH_2－であり；

－Ｔ－が－$CR^{4A}R^{4B}$－であり；

R^{4A}およびR^{4B}がそれぞれ独立して水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のカルバモイルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアミノであり；

R^1が下式：

[化15]



（式中、各定義は請求項６と同意義である）

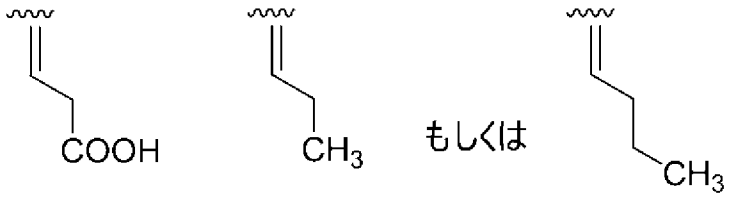
で示される基であり；

R^{2A}およびR^{2B}については、

ａ）R^{2A}が、水素原子、置換もしくは非置換のアミノ、スルホ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシであり、およびR^{2B}が水素原子であり、

ｂ－１）R^{2A}およびR^{2B}が一緒になって、以下に示す置換基を有するメチリデン：

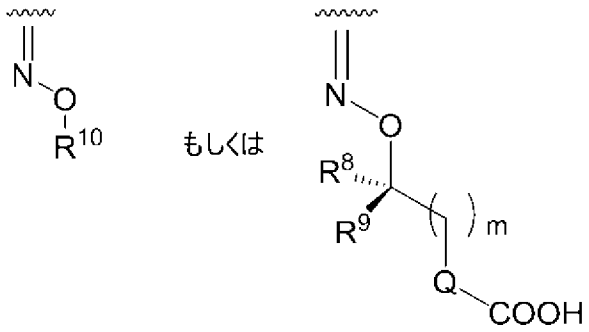
[化16]



または、

ｂ－２）下式：

[化17]



（式中、各定義は上記と同意義である）

であり；

R^3が水素原子またはOCH_3であり；R^{16}はカルボキシ、テトラゾリルまたはカルバモイルであり；かつ、R^{17}が水素原子またはアルキルである、請求項１記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[請求項16] 化合物Ｉ－００２，　Ｉ－００３，　Ｉ－０１１，　Ｉ－０１７，Ｉ－０１８，　Ｉ－０１９，　Ｉ－０２９，　Ｉ－０３１，　Ｉ－０３９，　Ｉ－０５３，　Ｉ－０５５，　Ｉ－０６３，　Ｉ－０７０，　Ｉ－０７２，　Ｉ－０７５，　Ｉ－０７６，　Ｉ－０７７，　およびＩ－０８６の請求項１記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[請求項17] 請求項１～１６のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

[請求項18] 抗菌作用を有する、請求項１７記載の医薬組成物。

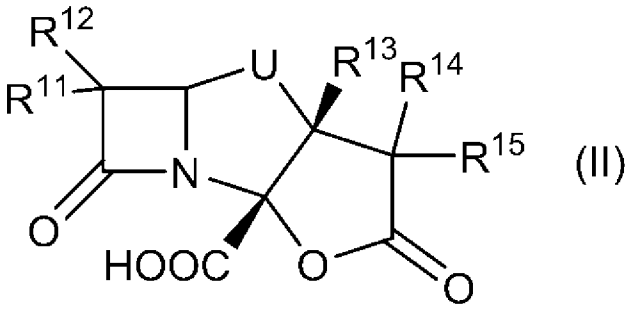
[請求項19] 請求項１～１６のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を投与することを特徴とする、菌感染に関連する疾患の治療またはその予防法。

[請求項20] 菌感染に関連する疾患を治療または予防するための、請求項１～１６のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

[請求項21] （Ａ－１）請求項１～１６のいずれかに記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物と、（Ｂ－１）β－ラクタマーゼ阻害作用を有する化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を組み合わせることを特徴とする医薬。

[請求項22] 式（ＩＩ）：

[化18]



(II)

（式中、

R^{11}はアミノ、またはアシルで置換されたアミノであり；

R^{12}は水素原子、－ＯＣＨ$_3$または－ＮＨ－ＣＨ（＝Ｏ）であり；

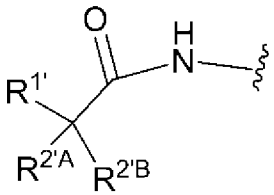
R^{13}、R^{14}およびR^{15}はそれぞれ独立して水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり；

Ｕは－Ｓ－、－Ｓ－ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$－Ｓ－である）

で示される化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有する、カルバペネム耐性菌に対して抗菌作用を有する医薬組成物。

[請求項23] R^{11}が下式：

[化19]



（式中、$R^{1'}$は置換もしくは非置換の複素環式基であり；

$R^{2'A}$および$R^{2'B}$については、

ａ）$R^{2'A}$および$R^{2'B}$がそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアミノ、SO_3H、置換もしくは非置換のアミノスルホニル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシであるか、または、

ｂ）$R^{2'A}$および$R^{2'B}$が一緒になって、置換もしくは非置換のヒドロキシイミノを形成してもよい）

で示される基であり；

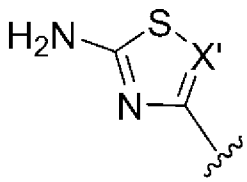
R^{13}は水素原子であり；

R^{14}およびR^{15}はそれぞれ独立して水素原子またはメチルである、

請求項２２記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有する、カルバペネム耐性菌に対して抗菌作用を有する医薬組成物。

[請求項24] $R^{1'}$が下式：

[化20]

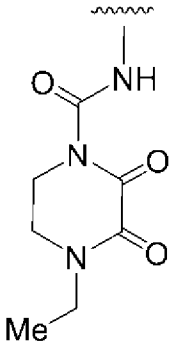


（式中、Ｘ’はＣＨまたはＮである）

で示される基であり、

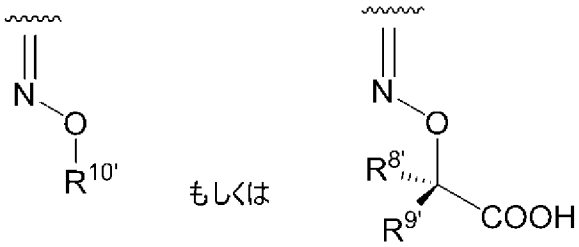
$R^{2'A}$および$R^{2'B}$がそれぞれ独立して水素原子、または下式：

[化21]



で示される基であるか、またはＲ２‘Ａおよびｒ２’Ｂが一緒になって下式：

[化22]

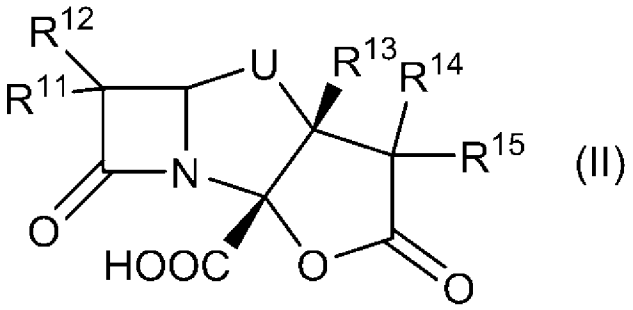


（式中、Ｒ１０’は水素原子またはアルキルであり、Ｒ８’およびＲ９’はそれぞれ独立して水素原子またはアルキルである）

で示される基であり、Ｒ１２が水素原子またはメトキシである、請求項２２または２３記載の化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有する、カルバペネム耐性菌に対して抗菌作用を有する医薬組成物。

[請求項25] （Ａ－２）式（ＩＩ）：

[化23]



（式中、

R^{11}はアミノ、またはアシルで置換されたアミノであり；

R^{12}は水素原子、－OCH_3または－NH－CH（＝O）であり；

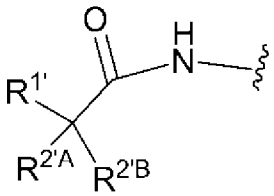
R^{13}、R^{14}およびR^{15}はそれぞれ独立して水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり；

Uは－S－、－S－CH_2－または－CH_2－S－である）

で示される化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物と（B－1）β－ラクタマーゼ阻害作用を有する化合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を組み合わせることを特徴とする医薬。

[請求項26] （A－2）のR^{11}が下式：

[化24]



（式中、$R^{1'}$は置換もしくは非置換の複素環式基であり；

$R^{2'A}$および$R^{2'B}$については、

a）$R^{2'A}$および$R^{2'B}$がそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアミノ、SO_3H、置換もしくは非置換のアミノスルホニル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシであるか、または、

b）$R^{2'A}$および$R^{2'B}$が一緒になって、置換もしくは非置換のヒドロキシイミノを形成してもよい）

で示される基であり；

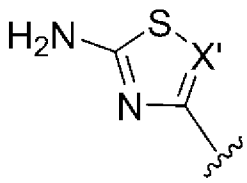
R^{13}は水素原子であり；

R^{14}およびR^{15}はそれぞれ独立して水素原子またはメチルである化

合物、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物である、請求項２５記載の医薬。

[請求項27] （Ａ－２）のＲ$^{1'}$が下式：

[化25]

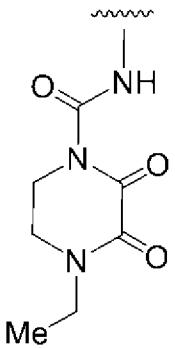


（式中、Ｘ’はＣＨまたはＮである）

で示される基であり、

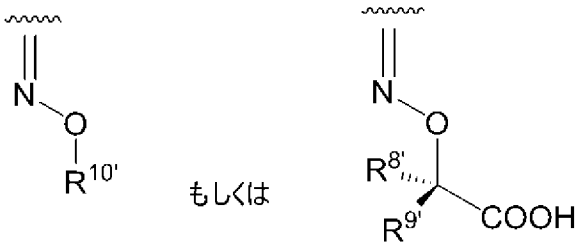
Ｒ$^{2'A}$およびＲ$^{2'B}$がそれぞれ独立して水素原子、または下式：

[化26]



で示される基であるか、またはＲ$^{2'A}$およびＲ$^{2'B}$が一緒になって下式：

[化27]



（式中、Ｒ$^{10'}$は水素原子またはアルキルであり、Ｒ$^{8'}$およびＲ$^{9'}$はそれぞれ独立して水素原子またはアルキルである）

で示される基であり、Ｒ^{12}が水素原子またはメトキシである化合物

、そのエステル体もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物である、請求項２６記載の医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/063138

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D491/147(2006.01)i, *A61K31/427*(2006.01)i, *A61K31/431*(2006.01)i, *A61K31/542*(2006.01)i, *A61K31/546*(2006.01)i, *A61P31/04*(2006.01)i, *C07D499/897*(2006.01)i, *C07D501/14*(2006.01)i, *C07D507/00*(2006.01)i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D491/147, A61K31/427, A61K31/431, A61K31/542, A61K31/546, A61P31/04, C07D499/897, C07D501/14, C07D507/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII),
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y	JP 63-152384 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 24 June 1988 (24.06.1988), general formula (I); examples 1 to 48 & US 4956358 A general formula (I); examples 1 to 48 & US 4891427 A & EP 253337 A2	1-3,5-14, 16-20,22-24/ 21,25-27
X/Y	JP 63-107956 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 12 May 1988 (12.05.1988), general formula (I); examples 1 to 26 & US 4876251 A general formula (I); examples 1 to 26 & EP 249909 A1	1-3,5-14, 16-20,22-24/ 21,25-27

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 July 2016 (15.07.16)	02 August 2016 (02.08.16)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/063138

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 1-226887 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 11 September 1989 (11.09.1989), general formula (I); referential examples 3 to 4 (Family: none)	1-3,5,6, 10-13,20
Y	WO 2008/16007 A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 07 February 2008 (07.02.2008), paragraphs [0001], [0002] & JP 2013-100289 A & JP 5301272 B	21,25-27
Y	WO 2014/198849 A1 (ANTABIO SAS), 18 December 2014 (18.12.2014), page 1 to page 3, line 10 & JP 2016-520658 A & EP 3008045 A1	21,25-27
Y	WO 2014/179885 A1 (MCMASTER UNIVERSITY), 13 November 2014 (13.11.2014), paragraphs [0003], [0012] & JP 2016-520582 A & US 2016/0081960 A1 & EP 2994124 A1 & KR 10-2016-0018530 A	21,25-27
A	YAMASHITA, Y. et al, NO cations as highly efficient catalysts for carbon-carbon bond forming reactions, Chemistry Letters, 2009, Vol.38, No.7, pp.678-679	4,15

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１６／０６３１３８

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D491/147(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61K31/431(2006.01)i, A61K31/542(2006.01)i, A61K31/546(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, C07D499/897(2006.01)i, C07D501/14(2006.01)i, C07D507/00(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D491/147, A61K31/427, A61K31/431, A61K31/542, A61K31/546, A61P31/04, C07D499/897, C07D501/14, C07D507/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１６年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１６年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１６年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X / Y	JP 63-152384 A (武田薬品工業株式会社) 1988.06.24, 一般式(I), 実施例 1-48 & US 4956358 A ; 一般式(I), 実施例 1-48 & US 4891427 A & EP 253337 A2	1-3,5-14,16-20,22-24/21,25-27
X / Y	JP 63-107956 A (武田薬品工業株式会社) 1988.05.12, 一般式(I), 実施例 1-26 & US 4876251 A ; 一般式(I), 実施例 1-26 & EP 249909 A1	1-3,5-14,16-20,22-24/21,25-27

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 １５．０７．２０１６	国際調査報告の発送日 ０２．０８．２０１６
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　９８３７ 安藤　倫世 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	JP 1-226887 A (武田薬品工業株式会社) 1989.09.11, 一般式(I), 参考例 3-4 (ファミリーなし)	1-3,5,6,10-13,20
Y	WO 2008/16007 A1 (明治製菓株式会社) 2008.02.07, 段落 0001,0002 & JP 2013-100289 A & JP 5301272 B	21,25-27
Y	WO 2014/198849 A1 (ANTABIO SAS) 2014.12.18, 第 1 頁-第 3 頁 10 行 & JP 2016-520658 A & EP 3008045 A1	21,25-27
Y	WO 2014/179885 A1 (MCMASTER UNIVERSITY) 2014.11.13, 段落 0003,0012 & JP 2016-520582 A & US 2016/0081960 A1 & EP 2994124 A1 & KR 10-2016-0018530 A	21,25-27
A	YAMASHITA, Y. et al, NO cations as highly efficient catalysts for carbon-carbon bond forming reactions, Chemistry Letters, 2009, Vol.38, No.7, pp.678-679	4,15