(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4515704号
(P4515704)
(45)発行日　平成22年8月4日(2010.8.4)　(24)登録日　平成22年5月21日(2010.5.21)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 471/08	(2006.01)	C07D 471/08	CSP
A61K 31/529	(2006.01)	A61K 31/529	
A61P 9/10	(2006.01)	A61P 9/10	
A61P 11/00	(2006.01)	A61P 11/00	
A61P 17/00	(2006.01)	A61P 17/00	101

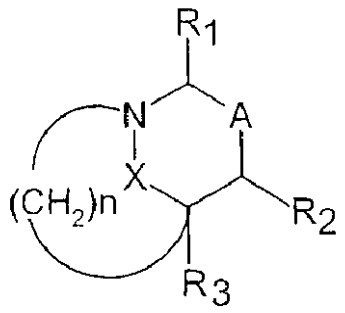
請求項の数 20　(全 74 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2002-515901 (P2002-515901)
(86)(22)出願日　平成13年7月24日 (2001.7.24)
(65)公表番号　特表2004-505088 (P2004-505088A)
(43)公表日　平成16年2月19日 (2004.2.19)
(86)国際出願番号　PCT/FR2001/002418
(87)国際公開番号　WO2002/010172
(87)国際公開日　平成14年2月7日 (2002.2.7)
審査請求日　平成17年10月19日 (2005.10.19)
(31)優先権主張番号　00/10121
(32)優先日　平成12年8月1日 (2000.8.1)
(33)優先権主張国　フランス(FR)

(73)特許権者　508276176
ノヴェクセル
フランス国９３２３０ロマンビル、アヴニュ・ガストン・ルーセル１０２
(74)代理人　110000523
アクシス国際特許業務法人
(72)発明者　マクシム　ランピラス
フランス国　エフ９３２３０　ローマンヴィル、リュ　ヴェーヴ　オブレ、６０
(72)発明者　ジョゼフ　アスゾディ
フランス国　エフ７７３４０　ポントルコンボル、リュ　ロベスピエール、９０
(72)発明者　デイビッド　アラン　ローランズ
フランス国　エフ７８３００　プワジ、イル　ド　ミニオー、８
最終頁に続く

(54)【発明の名称】新規な複素環式化合物、それらの製造法及びそれらの薬剤、特に抗菌剤としての使用

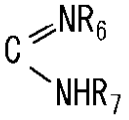
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（Ｉ）：
【化１】



(I)

［ここで、
R_1は水素原子、ＣＯＯＨ、ＣＮ、ＣＯＯＲ、$CONR_6R_7$、$(CH_2)_n$'R_5又は次式：

【化２】



の基を表わし、

Ｒは、ピリジル若しくはカルバモイル基により置換されていてよい１～６個の炭素原子を含有するアルキル基、合計で３～９個の炭素原子を含有する－CH_2－アルケニル基、６～１０個の炭素原子を含有するアリール基又は７～１１個の炭素原子を含有するアラルキル基よりなる群から選ばれ、該アリール又はアラルキル基の環はＯＨ、NH_2、NO_2、１～６個の炭素原子を含有するアルキル基、１～６個の炭素原子を含有するアルコキシ基又は１個以上のハロゲン原子により置換されていてよく、

R_6及びR_7は同一であっても異なっていてもよく、水素原子、１～６個の炭素原子を含有するアルキル基、６～１０個の炭素原子を含有するアリール及び７～１１個の炭素原子を含有するアラルキル基（これらはカルバモイル、ウレイド又はジメチルアミノ基により置換されていてよい）並びにピリジル基により置換された１～６個の炭素原子を含有するアルキル基よりなる群から選ばれ、

ｎ'は１又は２に等しく、

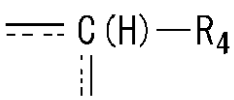
R_5はＣＯＯＨ、ＣＮ、ＯＨ、NH_2、ＣＯ－NR_6R_7、ＣＯＯＲ、ＯＲ、ＯＣＯＨ、ＯＣＯＲ、ＯＣＯＯＲ、ＯＣＯＮＨＲ、ＯＣＯNH_2、ＮＨＲ、ＮＨＣＯＨ、ＮＨＣＯＲ、$NHSO_2R$、ＮＨ－ＣＯＯＲ、ＮＨ－ＣＯＮＨＲ又はＮＨＣＯNH_2（ここに、Ｒ、R_6及びR_7は上で定義した通りである）よりなる群から選ばれ、

R_2は水素原子又は（CH_2）$_{n'1}R_5$基（ここに、n'_1は０、１又は２に等しく、R_5は上で定義した通りである）を表わし、

R_3は水素原子又は１～６個の炭素原子を含有するアルキル基を表わし、

ＡはR_1及びR_2を持つ２個の炭素の間の結合又は次式：

【化３】



（ここに、R_4は水素原子又は（CH_2）$_{n'1}R_5$基（ここに、n'_1及びR_5は上で定義した通りである）を表わし、点線は置換基R_1及びR_2を持つ炭素の一方又は他方との可能な結合を表わす）

の基を表わし、

ｎは１又は２に等しく、

Ｘは炭素原子により窒素原子に結合した２価の－Ｃ（Ｏ）－Ｂ－基を表わし、

Ｂは酸素原子によりカルボニルに結合した２価の－Ｏ－（CH_2）$_{n''}$－基、窒素原子によりカルボニルに結合した－NR_8－（CH_2）$_{n''}$－又は－NR_8－Ｏ－基を表わし、

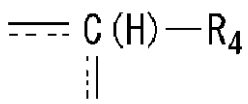
ｎ”は０又は１に等しく、

R_8は水素原子、ＯＨ、Ｒ、ＯＲ、Ｙ、ＯＹ、Y_1、OY_1、Y_2、OY_2、Y_3、$OCH_2CH_2SO_mR$、$OSiR_aR_bR_c$及び$SiR_aR_bR_c$基よりなる群から選ばれ、

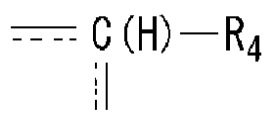
ここに、R_a、R_b及びR_cは個々に１～６個の炭素原子を含有する線状若しくは分岐状アルキル基又は６～１０個の炭素原子を含有するアリール基を表わし、Ｒは上で定義した通りであり、ｍは０、１又は２であり、

ＹはＣＯＨ、ＣＯＲ、ＣＯＯＲ、$CONH_2$、ＣＯＮＨＲ、ＣＯＮＨＯＨ、$CONHSO_2R$、CH_2COOH、CH_2COOR、$CH_2CONHOH$、$CH_2CONHCN$、CH_2－テトラゾール、ベンジル基で保護されたテトラゾール、CH_2SO_3H、CH_2SO_2R、$CH_2PO(OR)_2$、$CH_2PO(OR)(OH)$、$CH_2PO(R)(OH)$及びCH_2

ＰＯ（ＯＨ）$_2$基よりなる群から選ばれ、
Ｙ$_1$はＳＯ$_2$Ｒ、ＳＯ$_2$ＮＨＣＯＨ、ＳＯ$_2$ＮＨＣＯＲ、ＳＯ$_2$ＮＨＣＯＯＲ、ＳＯ$_2$ＮＨＣＯＮＨＲ、ＳＯ$_2$ＮＨＣＯＮＨ$_2$及びＳＯ$_3$Ｈよりなる群から選ばれ、
Ｙ$_2$はＰＯ（ＯＨ）$_2$、ＰＯ（ＯＲ）$_2$、ＰＯ（ＯＨ）（ＯＲ）及びＰＯ（ＯＨ）（Ｒ）よりなる群から選ばれ、
Ｙ$_3$はテトラゾール、Ｒ基により置換されたテトラゾール、スクワレート、ＮＨ若しくはＮＲテトラゾール、Ｒ基により置換されたＮＨ若しくはＮＲテトラゾール、ＮＨＳＯ$_2$Ｒ及びＮＲＳＯ$_2$Ｒ（ここに、Ｒは上で定義した通りである）よりなる群から選ばれ、
ただし、ｎが１に等しく、Ａが次式：
【化４】



（ここで、Ｒ$_4$は水素原子である）
の基を表わし且つ
・Ｘが－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_{n''}$基（ここに、ｎ”は０又は１である）を表わすか、又は、
・Ｘが－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ$_8$－（ＣＨ$_2$）$_{n''}$基（ここに、ｎ”は１であり、Ｒ$_8$はイソプロピル基である）を表わすか、又は
・Ｘが－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ$_8$－（ＣＨ$_2$）$_{n''}$基（ここに、ｎ”は０であり、Ｒ$_8$は水素又はフェニル基である）を表わすか
の何れかであるときは、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$及びＲ$_3$の３個の全てが同時に水素原子を表わし得ないものとする］
の化合物又はその塩類の一つ。
【請求項２】
ｎが１に等しいことを特徴とする請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ａが請求項１に記載の次式：
【化５】



の基を表わすことを特徴とする請求項１又は２に記載の化合物。
【請求項４】
Ｒ$_4$が水素原子を表わすことを特徴とする請求項３に記載の化合物。
【請求項５】
Ｘが２価の－Ｃ（Ｏ）－Ｂ－基（ここに、Ｂは請求項１に記載の－ＮＲ$_8$－（ＣＨ$_2$）$_{n''}$－基を表わす）を表わすことを特徴とする請求項１～４のいずれかに記載の化合物。
【請求項６】
Ｒ$_8$基がＹ$_1$又はＯＹ$_1$基（ここに、Ｙ$_1$はＳＯ$_2$Ｒ、ＳＯ$_2$ＮＨＣＯＲ、ＳＯ$_2$ＮＨＣＯＯＲ、ＳＯ$_2$ＮＨＣＯＮＨＲ及びＳＯ$_3$Ｈから選ばれ、Ｒは請求項１に記載の通りである）であることを特徴とする請求項１～５のいずれかに記載の化合物。
【請求項７】
前記化合物名が下記のいずれかである請求項１に記載の化合物：
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド及びその塩基塩、

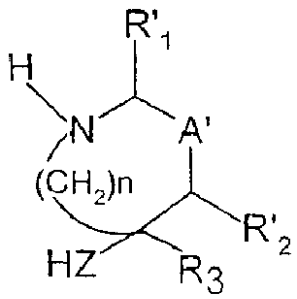
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－（フェニルメチル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド及びその塩基塩、
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－（４－ピリジニルメチル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド及びその塩基塩、
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－（３－ピリジニルメチル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド及びその塩基塩、
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－（２－アミノ－２－オキソエチル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド及びその塩基塩、
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸フェニルメチル。

【請求項８】
前記塩基塩がナトリウム塩である請求項７に記載の化合物。

【請求項９】
前記化合物名が、ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのナトリウム塩である請求項１に記載の化合物。

【請求項１０】
請求項１～９のいずれかに記載の式（Ｉ）の化合物を製造するにあたり、少なくとも以下の２つの工程ａ）及びｂ）：
ａ）次式（II）：

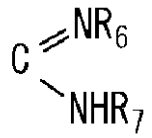
【化６】



(II)

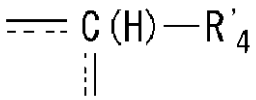
［ここで、
R'_1は水素原子又はＣＮ、保護されたＣＯＯＨ、ＣＯＯＲ'、$(CH_2)_{n'}R'_5$、$CONR_6R_7$若しくは保護された次式：

【化７】



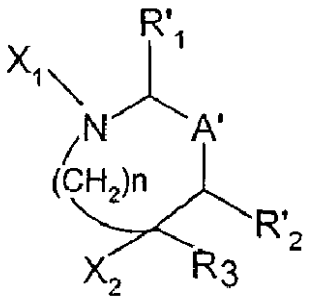
の基（ここに、ｎ'、R_6及びR_7は請求項１に記載の通りであり、Ｒ'及びR'_5はそれぞれ請求項１に記載のＲ及びR_5の定義を有するが、その存在し得る反応性官能基が保護されていてよいものである）を表わし、
R'_2は水素原子又は$(CH_2)_{n'1}R'_5$基（ここに、n'_1は請求項１に記載の通りであり、R'_5は上記の通りである）を表わし、
R_3は請求項１に記載の通りであり、
Ａ'はR'_1及びR'_2を持つ２個の炭素の間の結合又は次式：

【化８】



（ここに、R'_4は水素原子又は（CH_2）$_{n'1}R'_5$基（ここに、n'_1及びR'_5は上で定義した通りである）を表わし、点線は置換基R'_1及びR'_2を持つ炭素の一方又は他方との可能な結合を表わす）
の基を表わし、
nは請求項１に記載の通りであり、
HZはHO－（CH_2）$_{n''}$－基、HNR'$_8$－（CH_2）$_{n''}$－又はHNR'$_8$－O－基｛ここに、n”は上で定義した通りであり、R'$_8$は水素原子、保護されたOH、R'、OR'基、Y'若しくはOY'基（ここに、Y'はCOH、COR'、COOR'、$CONH_2$、CONHR'、保護されたCONHOH、$CONHSO_2R'$、保護されたCH_2COOH、CH_2COOR'、保護された$CH_2CONHOH$、$CH_2CONHCN$、R'により置換されたCH_2－テトラゾール、CH_2SO_2R'、$CH_2PO(OR')_2$、保護されたCH_2SO_3、保護された$CH_2PO(OR')(OH)$、保護された$CH_2PO(R')(OH)$及び保護された$CH_2PO(OH)_2$基から選ばれる）、Y'$_1$若しくはOY'$_1$基（ここに、Y'$_1$はSO_2R'、SO_2NHCOH、SO_2NHCOR'、$SO_2NHCOOR'$、$SO_2NHCONH_2$、$SO_2NHCONHR'$及び保護されたSO_3Hから選ばれる）、Y'$_2$若しくはOY'$_2$基（ここに、Y'$_2$は保護された$PO(OH)_2$、保護されたPO（OH）（OR'）、保護されたPO（OH）（R'）又は$PO(OR')_2$を表わす）又はY'$_3$基（ここに、Y'$_3$はベンジル基で保護されたテトラゾール、R'基により置換されたテトラゾール、保護されたNH若しくはNR'テトラゾール、R'基により置換されたNH若しくはNR'テトラゾール、$NHSO_2R'$及びNR'SO_2R'よりなる群から選ばれる）を表わし、ここにR'は上で定義した通りである｝を表わす］
の化合物を、場合によっては塩基の存在下に、カルボニル化剤と反応させて次式(III)：

【化９】



(III)

［ここで、R'$_1$、R'$_2$、R_3、A'及びnは上記したものと同じ意味を有し、X_1は水素原子であり及びX_2は－Z－CO－X_3基（ここに、X_3はカルボニル化剤の残基を表わす）を表わすか、又はX_2は－ZH基を表わし及びX_1はCO－X_3基（ここに、X_3は上で定義した通りである）を表わす］
の中間体化合物を得る工程、
ｂ）上で得られた中間体を塩基の存在下に環化する工程、
を含むことを特徴とする、式（Ｉ）の化合物の製造方法。

【請求項１１】
工程ａ）の前に下記の反応：
・反応性官能基の保護、
・アシル化、
・スルホニル化、

・アルキル化、
・二重結合の導入、
・スルフィドからスルホキシド及び（又は）スルホンへの酸化、
の一つ又はいくつかを適当な順序で実施することを特徴とする請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
工程ｂ）に続いて下記の反応：
・反応性官能基の脱保護、
・エステル化、
・けん化、
・サルフェート化、
・ホスフェート化、
・アミド化、
・アシル化、
・スルホニル化、
・アルキル化、
・テトラゾール基の導入、
・カルボン酸の還元、
・塩形成、
・イオン交換、
・ジアステレオマーの分割又は分離、
の一つ又はいくつかを適当な順序で実施することを特徴とする請求項１０又は１１に記載の方法。
【請求項１３】
工程ａ）及び（又は）工程ｂ）の間に下記の反応：
・尿素基の形成、
・アミドのニトリルへの脱水、
・けん化、
の一つ又はいくつかを適当な順序で実施することを特徴とする請求項１０～１２のいずれかに記載の方法。
【請求項１４】
カルボニル化剤がホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、クロルぎ酸アリール、クロルぎ酸アラルキル、クロルぎ酸アルキル、クロルぎ酸アルケニル、アルキルジカーボネート、カルボニルジイミダゾール及びこれらの２種以上の混合物よりなる群から選ばれることを特徴とする請求項１０に記載の方法。
【請求項１５】
カルボニル化反応が塩基の存在下に行なわれることを特徴とする請求項１０～１４のいずれかに記載の方法。
【請求項１６】
塩基がアミンであることを特徴とする請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
工程ｂ）において、塩基がアミン、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物、アルコラート、アミド又は炭酸塩よりなる群から選ばれることを特徴とする請求項１０に記載の方法。
【請求項１８】
請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物であって、R_1、R_2及びR_3はそれぞれ請求項１で表された通りであり、Ａが－CH_2－、ｎが１、Ｘが－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（OSO_3H）－をそれぞれ表す化合物、又はそれらの製薬上許容できる酸又は塩基との塩類よりなる抗菌剤。
【請求項１９】
下記のいずれかである前記化合物又はそれらの製薬上許容できる酸又は塩基との塩類よりなる請求項１８に記載の抗菌剤：

ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド、
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－（フェニルメチル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド、
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－（４－ピリジニルメチル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド、
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－（３－ピリジニルメチル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド、
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－（２－アミノ－２－オキソエチル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド、
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸フェニルメチル。

【請求項２０】

請求項１８又は１９に記載の抗菌剤の少なくとも１種を活性成分として含有する製薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

本発明は、新規な複素環式化合物、それらの製造法及びそれらの薬剤、特に抗菌剤としての使用に関する。

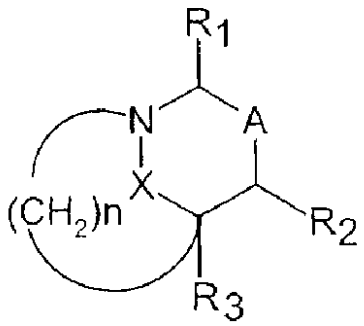
【０００２】

雑誌Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、Ｖｏｌ．３７、Ｎｏ．５、１９７２、ｐ．６９７－６９９には、分子式$C_{10}H_{18}N_2O$の二環式誘導体の製造が特に記載されている。
雑誌Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、Ｖｏｌ．４５、Ｎｏ．２６、１９８０、ｐ．５３２５－５３２６には、分子式$C_6H_9NO_2$及び$C_7H_{11}NO_2$の二環式誘導体の製造が特に記載されている。
雑誌Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　１９８３、Ｖｏｌ．８３、Ｎｏ．５、ｐ．５４９－５５５には、分子式$C_{10}H_{18}N_2O$及び$C_7H_{12}N_2O$の二環式誘導体の製造が特に記載されている。
雑誌Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．２０００、３９、Ｎｏ．３、ｐ．６２５－６２８には、分子式$C_{12}H_{12}N_2O$の化合物の製造が特に記載されている。
しかし、これらの化合物を治療の分野に特に使用することはこれらの文献には全く記載されていない。

【０００３】

本発明の主題は、一般式（Ｉ）：

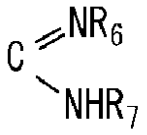
【化１１】



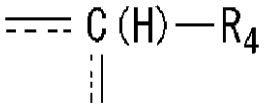
(I)

［ここで、
R_1は水素原子、ＣＯＯＨ、ＣＮ、ＣＯＯＲ、ＣＯＮR_6R_7、（CH_2）$_n$，R_5又は次式：

【化１２】

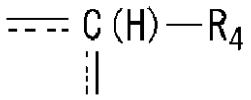


の基を表わし、
Ｒは、ピリジル若しくはカルバモイル基により置換されていてよい１～６個の炭素原子を含有するアルキル基、合計で３～９個の炭素原子を含有する－ＣＨ$_2$－アルケニル基、６～１０個の炭素原子を含有するアリール基又は７～１１個の炭素原子を含有するアラルキル基よりなる群から選ばれ、該アリール又はアラルキル基の環はＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＯ$_2$、１～６個の炭素原子を含有するアルキル基、１～６個の炭素原子を含有するアルコキシ基又は１個以上のハロゲン原子により置換されていてよく、
Ｒ$_6$及びＲ$_7$は同一であっても異なっていてもよく、水素原子、１～６個の炭素原子を含有するアルキル基、６～１０個の炭素原子を含有するアリール及び７～１１個の炭素原子を含有するアラルキル基（これらはカルバモイル、ウレイド又はジメチルアミノ基により置換されていてよい）並びにピリジル基により置換された１～６個の炭素原子を含有するアルキル基よりなる群から選ばれ、
ｎ'は１又は２に等しく、
Ｒ$_5$はＣＯＯＨ、ＣＮ、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＣＯ－ＮＲ$_6$Ｒ$_7$、ＣＯＯＲ、ＯＲ、ＯＣＯＨ、ＯＣＯＲ、ＯＣＯＯＲ、ＯＣＯＮＨＲ、ＯＣＯＮＨ$_2$、ＮＨＲ、ＮＨＣＯＨ、ＮＨＣＯＲ、ＮＨＳＯ$_2$Ｒ、ＮＨ－ＣＯＯＲ、ＮＨ－ＣＯＮＨＲ又はＮＨＣＯＮＨ$_2$（ここに、Ｒ、Ｒ$_6$及びＲ$_7$は上で定義した通りである）よりなる群から選ばれ、
Ｒ$_2$は水素原子又は（ＣＨ$_2$）$_{n'_1}$Ｒ$_5$基（ここに、ｎ'$_1$は０、１又は２に等しく、Ｒ$_5$は上で定義した通りである）を表わし、
Ｒ$_3$は水素原子又は１～６個の炭素原子を含有するアルキル基を表わし、
ＡはＲ$_1$及びＲ$_2$を持つ２個の炭素の間の結合又は次式：
【化１３】



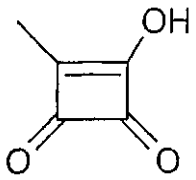
（ここに、Ｒ$_4$は水素原子又は（ＣＨ$_2$）$_{n'_1}$Ｒ$_5$基（ここに、ｎ'$_1$及びＲ$_5$は上で定義した通りである）を表わし、点線は置換基Ｒ$_1$及びＲ$_2$を持つ炭素の一方又は他方との可能な結合を表わす）
の基を表わし、
ｎは１又は２に等しく、
Ｘは炭素原子により窒素原子に結合した２価の－Ｃ（Ｏ）－Ｂ－基を表わし、　Ｂは酸素原子によりカルボニルに結合した２価の－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_{n''}$－基、窒素原子によりカルボニルに結合した－ＮＲ$_8$－（ＣＨ$_2$）$_{n''}$－又は－ＮＲ$_8$－Ｏ－基を表わし、
ｎ”は０又は１に等しく、
Ｒ$_8$は水素原子、ＯＨ、Ｒ、ＯＲ、Ｙ、ＯＹ、Ｙ$_1$、ＯＹ$_1$、Ｙ$_2$、ＯＹ$_2$、Ｙ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＳＯ$_m$Ｒ、ＯＳｉＲ$_a$Ｒ$_b$Ｒ$_c$及びＳｉＲ$_a$Ｒ$_b$Ｒ$_c$基よりなる群から選ばれ、
ここに、Ｒ$_a$、Ｒ$_b$及びＲ$_c$は個々に１～６個の炭素原子を含有する線状若しくは分岐状アルキル基又は６～１０個の炭素原子を含有するアリール基を表わし、Ｒは上で定義した通りであり、ｍは０、１又は２であり、
ＹはＣＯＨ、ＣＯＲ、ＣＯＯＲ、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯＮＨＲ、ＣＯＮＨＯＨ、ＣＯＮＨＳＯ$_2$Ｒ、ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ、ＣＨ$_2$ＣＯＯＲ、ＣＨ$_2$ＣＯＮＨＯＨ、ＣＨ$_2$ＣＯＮＨＣＮ、ＣＨ$_2$－テトラゾール、保護されたＣＨ$_2$－テトラゾール、ＣＨ$_2$ＳＯ$_3$Ｈ、ＣＨ$_2$ＳＯ$_2$Ｒ、ＣＨ$_2$ＰＯ（ＯＲ）$_2$、ＣＨ$_2$ＰＯ（ＯＲ）（ＯＨ）、ＣＨ$_2$ＰＯ（Ｒ）（ＯＨ）及びＣＨ$_2$ＰＯ（Ｏ

Ｈ）$_2$基よりなる群から選ばれ、
Y_1はＳＯ$_2$Ｒ、ＳＯ$_2$ＮＨＣＯＨ、ＳＯ$_2$ＮＨＣＯＲ、ＳＯ$_2$ＮＨＣＯＯＲ、ＳＯ$_2$ＮＨＣＯＮＨＲ、ＳＯ$_2$ＮＨＣＯＮＨ$_2$及びＳＯ$_3$Ｈよりなる群から選ばれ、
Y_2はＰＯ（ＯＨ）$_2$、ＰＯ（ＯＲ）$_2$、ＰＯ（ＯＨ）（ＯＲ）及びＰＯ（ＯＨ）（Ｒ）よりなる群から選ばれ、
Y_3はテトラゾール、Ｒ基により置換されたテトラゾール、スクワレート、ＮＨ若しくはＮＲテトラゾール、Ｒ基により置換されたＮＨ若しくはＮＲテトラゾール、ＮＨＳＯ$_2$Ｒ及びＮＲＳＯ$_2$Ｒ（ここに、Ｒは上で定義した通りである）よりなる群から選ばれ、
ただし、ｎが１に等しく、Ａが次式：
【化１４】

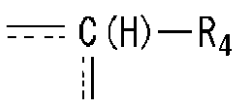


（ここで、R_4は水素原子である）
の基を表わし且つ
・Ｘが－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_{n''}$基（ここに、ｎ”は０又は１である）を表わすか、又は、
・Ｘが－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ$_8$－（ＣＨ$_2$）$_{n''}$基（ここに、ｎ”は１であり、R_8はイソプロピル基である）を表わすか、又は
・Ｘが－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ$_8$－（ＣＨ$_2$）$_{n''}$基（ここに、ｎ”は０であり、R_8は水素又はフェニル基である）を表わすか
の何れかであるときは、R_1、R_2及びR_3の３個の全てが同時に水素原子を表わし得ないものとする］
に相当する化合物である。
【０００４】
また、本発明の主題は、有機又は無機の塩基又は酸によって得ることができる上記の化合物の塩類並びに場合によりある種の化合物がある種の条件下で存在し得る形での内部塩類にある。
【０００５】
式（Ｉ）の化合物に含まれる不斉炭素原子は、互いに無関係にＲ、Ｓ又はＲＳ立体配置を有することができ、従って本発明の主題は純粋なエナンチオマー又は純粋なジアステレオマーの形或いはエナンチオマーの混合物、特にラセミ体又はジアステレオマー混合物の形で提供される式（Ｉ）の化合物にある。
【０００６】
後者の結果として、一方の個々に存在する置換基R_1、R_2及びR_4と他方のＸとはこれらが結合している環に関してｃｉｓ－及び（又は）ｔｒａｎｓ－位置にあり得ることとなり、従って本発明の主題はｃｉｓ－異性体又はｔｒａｎｓ－異性体又はこれらの混合物の形で存在する式（Ｉ）の化合物にある。
【０００７】
１～６個の炭素原子を含有するアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、並びに線状若しくは分岐状のブチル、ペンチル又はヘキシル基を意味する。
【０００８】
３～９個の炭素原子を含有する－ＣＨ$_2$－アルケニル基とは、例えば、アリル基、又はブテニル、ペンテニル若しくはヘキセニル基を意味する。
【０００９】
６～１０個の炭素原子を含有するアリール基とは、フェニル又はナフチル基を意味する。
【００１０】
７～１１個の炭素原子を含有するアラルキル基とは、ベンジル、フェネチル又はメチルナフチル基を意味する。

【００１１】
１～６個の炭素原子を含有するアルキルオキシ基とは、特に、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、並びにブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ又はｔ－ブトキシ基を意味する。
【００１２】
ハロゲン原子とは、弗素、塩素、臭素又は沃素原子を意味する。
【００１３】
スクワレート基とは、次式：
【化１５】



の基であると解されたい。
【００１４】
式（Ｉ）の化合物の酸との塩では、中でも、例えば、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硫酸若しくは燐酸のような無機酸、例えば、ぎ酸、酢酸、トリフルオル酢酸、プロピオン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、こはく酸、酒石酸、くえん酸、しゅう酸、グリオキシル酸、アスパラギン酸のような有機酸、例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸のようなアルカンスルホン酸、例えばベンゼンスルホン酸及びｐ－トルエンスルホン酸のようなアリールスルホン酸により形成された塩類が挙げられる。
【００１５】
式（Ｉ）の化合物の塩基との塩では、中でも、例えば水酸化ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム若しくはアンモニウムのような無機塩基、又は例えばメチルアミン、プロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジメチルエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、エタノールアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、モルホリン、ベンジルアミン、プロカイン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、Ｎ－メチルグルカミンのような有機塩基、或いはまた、例えば、アルキルホスホニウム、アリールホスホニウム、アルキルアリールホスホニウム、アルケニルアリールホスホニウムのようなホスホニウム塩、テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムのような第四アンモニウム塩が挙げられる。
【００１６】
式（Ｉ）の化合物の中でも、本発明の特定の主題は、ｎが１に等しい化合物、並びにＡが次式：
【化１６】



の基を表わす化合物、特にこれらのうちでもR_4が水素原子を表わす化合物にある。
【００１７】
式（Ｉ）の化合物の中でも、本発明の特定の主題は、Ｘが２価の－Ｃ（Ｏ）－Ｂ－基（ここに、Ｂは－NR_8－（CH_2）$_n$－基を表わす）を表わす化合物、特にこれらのうちでもR_8基がY_1又はOY_1基（ここに、Y_1は上記の通りである）である化合物にある。
【００１８】
式（Ｉ）の化合物のうちでも、本発明の全く特定の主題は、下記の名称の化合物である。ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド及びその塩基塩、特にナトリウム塩、

ｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－（フェニルメチル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド及びその塩基塩、特にナトリウム塩、
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－（４－ピリジニルメチル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド及びその塩基塩、特にナトリウム塩、
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－（３－ピリジニルメチル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド及びその塩基塩、特にナトリウム塩、
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－（２－アミノ－２－オキソエチル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド及びその塩基塩、特にナトリウム塩、
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸フェニルメチル。

【００１９】

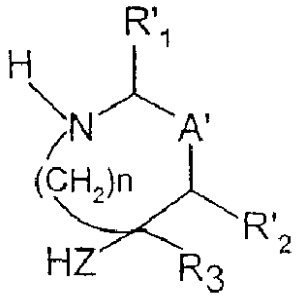
また、本発明の他の主題は、式（Ｉ）の化合物の製造を可能にする方法にある。

【００２０】

この方法は、

ａ）次式（II）：

【化１７】

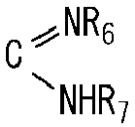


(II)

［ここで、

Ｒ'$_1$は水素原子又はＣＮ、保護されたＣＯＯＨ、ＣＯＯＲ'、（ＣＨ$_2$）$_n$，Ｒ'$_5$、ＣＯＮＲ$_6$Ｒ$_7$若しくは保護された次式：

【化１８】



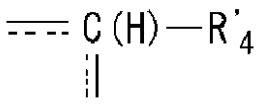
の基（ここに、ｎ'、Ｒ$_6$及びＲ$_7$は請求項１に記載の通りであり、Ｒ'及びＲ'$_5$はそれぞれ請求項１に記載のＲ及びＲ$_5$の定義を有するが、その存在し得る反応性官能基が保護されていてよいものである）を表わし、

Ｒ'$_2$は水素原子又は（ＣＨ$_2$）$_{n'-1}$Ｒ'$_5$基（ここに、ｎ'$_1$は請求項１に記載の通りであり、Ｒ'$_5$は上記の通りである）を表わし、

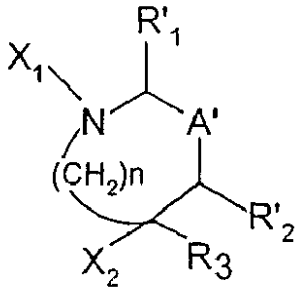
Ｒ$_3$は請求項１に記載の通りであり、

Ａ'はＲ'$_1$及びＲ'$_2$を持つ２個の炭素の間の結合又は次式：

【化１９】



（ここに、R'$_4$は水素原子又は（CH_2）$_{n'-1}$R'$_5$基（ここに、n'$_1$及びR'$_5$は上で定義した通りである）を表わし、点線は置換基R'$_1$及びR'$_2$を持つ炭素の一方又は他方との可能な結合を表わす）
の基を表わし、
nは請求項１に記載の通りであり、
HZはHO－（CH_2）$_{n''}$－基、HNR'$_8$－（CH_2）$_{n''}$－又はHNR'$_8$－O－基｛ここに、n''は上で定義した通りであり、R'$_8$は水素原子、保護されたOH、R'、OR'基、Y'若しくはOY'基（ここに、Y'はCOH、COR'、COOR'、$CONH_2$、CONHR'、保護されたCONHOH、$CONHSO_2R'$、保護されたCH_2COOH、CH_2COOR'、保護された$CH_2CONHOH$、$CH_2CONHCN$、R'により置換されたCH_2－テトラゾール、CH_2SO_2R'、$CH_2PO(OR')_2$、保護されたCH_2SO_3、保護された$CH_2PO(OR')(OH)$、保護された$CH_2PO(R')(OH)$及び保護された$CH_2PO(OH)_2$基から選ばれる）、Y'$_1$若しくはOY'$_1$基（ここに、Y'$_1$はSO_2R'、SO_2NHCOH、SO_2NHCOR'、$SO_2NHCOOR'$、$SO_2NHCONH_2$、$SO_2NHCONHR'$及び保護されたSO_3Hから選ばれる）、Y'$_2$若しくはOY'$_2$基（ここに、Y'$_2$は保護された$PO(OH)_2$、保護されたPO（OH）（OR'）、保護されたPO（OH）（R'）又は$PO(OR')_2$を表わす）又はY'$_3$基（ここに、Y'$_3$は保護されたテトラゾール、R'基により置換されたテトラゾール、保護されたNH若しくはNR'テトラゾール、R'基により置換されたNH若しくはNR'テトラゾール、$NHSO_2R'$及び$NR'SO_2R'$よりなる群から選ばれる）を表わし、ここに、R'は上で定義した通りである｝を表わす］
の化合物を、場合によっては塩基の存在下に、カルボニル化剤と反応させて次式(III)：
【化２０】



(III)

［ここで、R'$_1$、R'$_2$、R_3、A'及びnは上記したものと同じ意味を有し、X_1は水素原子であり及びX_2は－Z－CO－X_3基（ここに、X_3はカルボニル化剤の残基を表わす）を表わすか、又はX_2は－ZH基を表わし及びX_1はCO－X_3基（ここに、X_3は上で定義した通りである）を表わす］
の中間体化合物を得る工程、
ｂ）上で得られた中間体を塩基の存在下に環化する工程、
ｃ）随意に、工程ａ）の前に及び（又は）工程ｂ）に続いて下記の反応：
・反応性官能基の保護、
・反応性官能基の脱保護、
・エステル化、
・けん化、
・サルフェート化、
・ホスフェート化、
・アミド化、
・アシル化、
・スルホニル化、
・アルキル化、
・二重結合の導入、

・尿素基の形成、
・テトラゾール基の導入、
・カルボン酸の還元、
・アミドのニトリルへの脱水、
・塩形成、
・イオン交換、
・ジアステレオマーの分割又は分離、
・スルフィドからスルホキシド及び（又は）スルホンへの酸化
の一つ又はいくつかを適当な順序で実施する工程
を含むことを特徴とする。

【００２１】
カルボニル化剤としては、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、クロルぎ酸フェニル又はクロルぎ酸ｐ－ニトロフェニルのようなクロルぎ酸アリール、クロルぎ酸ベンジルのようなクロルぎ酸アラルキル、クロルぎ酸メチルのようなクロルぎ酸アルキル、クロルぎ酸アリルのようなクロルぎ酸アルケニル、ｔ－ブチルジカーボネートのようなアルキルジカーボネート、カルボニルジイミダゾール及びこれらの２種以上の混合物を使用することができる。

【００２２】
反応は、好ましくは、形成される酸を中和させる塩基又は塩基混合物の存在下に行なわれる。それは、特に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン又はジメチルアミノピリジンのようなアミンであってよい。しかし、反応は、式（II）の出発物質を塩基として使用して実施することもできる。実験の部で一例を示す。
場合によっては、式（II）の化合物は、酸の塩、例えば塩酸塩又はトリフルオル酢酸塩の形で使用される。

【００２３】
工程ｂ）における塩基としては、アミン、或いはアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物、アルコラート、アミド又は炭酸塩も使用することができる。　アミンは、例えば上記の列挙から選ばれる。
水素化物としては、水素化ナトリウム又はカリウムが特に使用できる。
アルカリ金属アルコラートとしては、好ましくはカリウムｔ－ブチラートが使用される。
アルカリ金属アミドとしては、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドが特に使用できる。
炭酸塩としては、炭酸又は重炭酸ナトリウム又はカリウムを特に使用することができる。

【００２４】
場合によっては、式(III) の中間体は、カルボニル化反応中に生じる酸塩、特に塩酸塩の形で得ることができる。次いで、これはこの形で環化に使用できる。
随意であるが、環化は、式(III) の中間体を単離することなく実施することができる。

【００２５】
工程ｃ）に述べた反応は一般に標準的な反応であり、当業者に周知である。
随意であるが、保護するのに好適である反応性官能基は、カルボン酸、アミン、アミド、ヒドロキシ及びヒドロキシルアミン官能基である。

【００２６】
酸官能基の保護は、特に、アルキルエステル、アリル、ベンジル、ベンズヒドリル又はｐ－ニトロベンジルエステルの形で行なわれる。
脱保護は、けん化、酸加水分解、水添分解、又はパラジウム（０）の可溶性化合物を使用する解裂により行なわれる。
これらの保護及び脱保護の例を後記の実験の部に示す。

【００２７】
アミン及びアミドの保護は、特に、ベンジル化誘導体の形、カルバミン酸エステルの形、特にアリル、ベンジル、フェニル又はｔ－ブチルの形で、或いはｔ－ブチルジメチル、ト

リメチル、トリフェニル又はジフェニルｔ－ブチル－シリル誘導体のようなシリル化誘導体の形で行なわれる。
脱保護は、保護基の種類に応じて、液体アンモニア中でのナトリウム又はリチウムにより、水添分解により、或いはパラジウム（０）の可溶性化合物を使用して、酸の作用により、又は弗化テトラブチルアンモニウムの作用により実施される。
これらの例を後記の実験の部に示す。
【００２８】
ヒドロキシルアミンの保護は、特に、ベンジル又はアリルエーテルの形で行なわれる。
エーテルの解裂は、水添分解により又はパラジウム（０）の可溶性化合物を使用して実施される。
後記の実験の部で例示する。
【００２９】
アルコールの保護は、標準的な態様で、エーテル、エステル又は炭酸エステルの形で実施される。エーテルは、アルキル又はアルコキシアルキルエーテル、好ましくはメチル又はメトキシエトキシメチルエーテル、アリール又は好ましくはアラルキルエーテル、例えばベンジルエーテル、又はシリル化エーテル、例えば上記のシリル化誘導体であってよい。
エステルは、当業者に知られたどんな解裂できるエステル、好ましくは酢酸エステル、プロピオン酸エステル、安息香酸エステル又はｐ－ニトロ安息香酸エステルであってよい。
炭酸エステルは、例えば、炭酸メチル、ｔ－ブチル、アリル、ベンジル又はｐ－ニトロベンジルであってよい。
【００３０】
脱保護は、当業者に知られた手段、特に、けん化、水添分解、パラジウム（０）の可溶性化合物による解裂、酸媒体中の加水分解又はシリル化誘導体のためには弗化テトラブチルアンモニウムによる処理によって実施される。
実験の部に例を示す。
【００３１】
サルフェート化反応は、SO_3－ピリジン又はSO_3－ジメチルホルムアミドのようなSO_3－アミン錯体の作用により、ピリジン中で操作することにより行なわれ、形成された塩、例えばピリジン塩は、例えば別のアミンの塩、第四アンモニウム塩又はアルカリ金属塩により交換することができる。
【００３２】
ホスフェート化反応は、例えば、クロロ燐酸ジメチル、ジベンジル又はジフェニルのようなクロロ燐酸エステルの作用によって実施される。
【００３３】
アミド化反応は、カルボン酸から出発し、クロルぎ酸アルキル又はＥＤＣＩのような活性化剤を使用して、水酸化アンモニウム又は適当なアミン若しくはそれらの酸塩の作用により実施される。後記の実験の部に例を示す。
【００３４】
アシル化及びスルホニル化反応は、ヒドロキシ尿素に適当なカルボン酸ハロゲン化物又は無水物を、或いは適当なスルホン酸ハロゲン化物をそれぞれ作用させることによって実施される。いくつかの例を後記の実験の部に示す。
【００３５】
アルキル化反応は、ヒドロキシル化誘導体にハロゲン化アルキル又は置換アルキルを作用させることにより、特に遊離の又はエステル化されたカルボキシ基により実施される。例を後記の実験の部に示す。
【００３６】
次いで、好ましくはR_4とR_1を保持する炭素原子の間に位置する二重結合の場合により行なう最終的導入は、セレンのハロゲン化誘導体の作用、次いで当業者に知られた方法による酸化によって行なわれる。後記の実験の部に例がある。
【００３７】

置換基R_8に関する尿素基の形成は、好ましくは、遊離のＮＨに適当なイソシアン酸エステルを作用させることによって実施される。例を後記の実験の部に示す。

【００３８】

テトラゾールの導入は、保護されたテトラゾールのハロゲン化誘導体、特に弗素化誘導体の作用により実施される。脱保護は水添分解により実施することができる。

【００３９】

酸からアルコールへの還元は、ボランの作用により、中間体混合無水物を経て、又はアルカリ金属硼水素化物の作用により行なうことができる。混合無水物は、例えばクロルぎ酸アルキルを使用して製造される。例を実験の部に示す。

【００４０】

アミドからニトリルへの脱水は、カルボニル化及び環化反応条件下で行なうことができる。

【００４１】

スルフィドからスルホキシド及び（又は）スルホンへの酸化は、ｍ－クロル過安息香酸又は過フタル酸のような過酸或いは当業者に知られたその他の適当な反応剤の作用により実施することができる。

【００４２】

酸による塩形成は、化合物に酸を可溶相で添加することによって行なわれる。塩基によるけん化は、酸官能基、特にカルボキシ官能基を有するもの、又はスルホオキシ官能基若しくは燐酸誘導体を含むもの、又は酸特性を有する複素環を含むもののいずれかに関する。第一の場合には、操作は、適当な塩基、例えば上で述べたものを添加することによって実施される。第二の場合には、ピリジウム塩がSO_3－ピリジン化合物の作用中に直接得られ、その他の塩はこのピリジウム塩から得られる。いずれの場合も、操作は樹脂上でのイオン交換により実施することができる。塩形成の例は後記の実験の部に見える。

【００４３】

エナンチオマー及びジアステレオマーの分離は、当業者に知られた技術により、特にクロマトグラフィーにより実施することができる。

【００４４】

上記の方法によるのと同様に、式（Ｉ）の化合物は、勿論、R'_1、Ａ'、R'_2、R_3及びＨＺが製造する必要のある化合物の意味を直接（転化なしに）導く意味を有する式（II）の化合物を出発時に使用する方法によって得ることができる。場合によっては、反応性官能基、例えば上記したものを含有するこれらの意味を持つ官能基が保護され、その脱保護が環化工程ｂ）に続いて又は合成の任意の他の適当な時点で行なわれる。次いで、保護及び脱保護が上記のように実施される。

このような方法を後記の実験の部に示す。

【００４５】

一般式（Ｉ）の化合物は、葡萄球菌属のようなグラム陽性細菌に対し非常に良好な抗生物質活性を持っている。グラム陰性菌、特に大腸菌に対するそれらの有効性は、特に著しい。

これらの性質は、該化合物並びにそれらの製薬上許容できる酸及び塩基との塩類を、感受性細菌感染症の治療に、特に、葡萄球菌性敗血症、顔又は皮膚の悪性葡萄球菌感染症、膿皮症、敗血性又は化膿性創傷、炭疽、フレグモーネ、丹毒、原発性又はインフルエンザ後急性アンギナ、気管支肺炎、肺化膿症のような葡萄球菌感染症の治療に薬剤として使用するのに好適ならしめるものである。

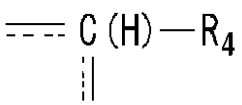
【００４６】

また、これらの化合物は、大腸菌症及び関連感染症、プロテウス属、クレブシエラ属及びサルモネラ属の感染症、更にグラム陰性菌に原因するその他の状態の治療に薬剤として使用することもできる。

【００４７】

従って、本発明の主題は、薬剤、特に抗菌剤としての、上記の式（Ｉ）の化合物並びにそ

れらの製薬上許容できる酸及び塩基との塩類にある。
本発明の特定の主題は、薬剤としての、ｎが１に等しい式（Ｉ）の化合物、並びにＡが次式：
【化２１】



の基を表わす化合物、特にR_4が水素原子を表わす化合物にある。
また、本発明の特定の主題は、薬剤としての、Ｘが２価の－Ｃ（Ｏ）－Ｂ－基（ここに、Ｂは－NR_8－（CH_2）$_n$－基を表わす）を表わす式（Ｉ）の化合物、特にこれらのうちでもR_8基がY_1又はOY_1基（ここに、Y_1は上記の通りである）である化合物にある。
【００４８】
式（Ｉ）の化合物うちでも、本発明の全く特定の主題は、薬剤としての、下記の化合物名を持つ化合物にある。
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド及びその塩基塩、特にナトリウム塩、
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－（フェニルメチル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド及びその塩基塩、特にナトリウム塩、
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－（４－ピリジニルメチル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド及びその塩基塩、特にナトリウム塩、
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－（３－ピリジニルメチル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド及びその塩基塩、特にナトリウム塩、
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－（２－アミノ－２－オキソエチル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド及びその塩基塩、特にナトリウム塩、
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸フェニルメチル。
【００４９】
また、本発明の主題は、上記の本発明に従う化合物の少なくとも１種を活性成分として含有する薬剤組成物にある。
【００５０】
これらの組成物は、経口的に、直腸経路で又は非経口的に、特に筋肉内経路で、或いは皮膚及び粘膜上への局部適用として局部経路で投与することができる。　本発明に従う組成物は、固体又は液体状であってよく、人の医薬として慣用されている製薬形態で、例えば無味の錠剤又は糖衣錠、ゼラチンカプセル、顆粒、座薬、注射用製剤、軟膏、クリーム、ジェルの形で提供できる。これらは、通常の方法により製造される。活性成分は、これらの製薬組成物に通常使用される補助剤、例えばタルク、アラビアゴム、ラクトース、でんぷん、ステアリン酸マグネシウム、ココアバター、水性又は非水性ビヒクル、動物性又は植物性の脂肪物質、パラフィン誘導体、グリコール、各種の湿潤剤、分散剤又は乳化剤、保存剤と配合することができる。
これらの組成物は、また、適当なビヒクル、例えば非発熱性無菌水に即時に溶解するように意図された粉末の形態で提供できる。
【００５１】
投薬量は、治療する疾病、問題の患者、投与経路及び化合物によって変わる。それは、例えば、例１に記載の化合物については、成人の場合に経口で１日当たり０．２５０ｇ～１０ｇ又は筋肉内若しくは静脈内経路で１日当たり０．２５ｇ～１０ｇであろう。

また、式（Ｉ）の化合物は、外科用器具の消毒剤として使用することもできる。

【００５２】

最後に、本発明の主題は、新規な工業用化合物、特に式（Ｉ）の化合物を製造するのに必要な中間体化合物としての、上記の式(III) の化合物、並びにそれらの酸との塩類、特に塩酸塩にある。

【００５３】

式（II）の化合物は、既知であるか又は当業者に知られた方法に従って製造することができる。文献への参照並びに製造を後記の実験の部に示す。

【００５４】

下記の実施例は本発明を例示するもので、その範囲を制限するものではない。

実施例

以下の実施例において、下記の略語を使用した。

ＤＥＡＤ：アゾジカルボン酸ジエチル
ＴＥＡ　：トリエチルアミン
ＤＭＡＰ：４－ジメチルアミノピリジン
ＥＤＣＩ：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
ＴＨＦ　：テトラヒドロフラン
ＡＩＢＮ：２，２’－アゾビスイソブチロニトリル
Ｍ　　：分子量
ＭＳ　　：質量分光法
ＥＩ　　：電子衝撃
ＳＩＭＳ：第二イオン質量分光法
ＦＡＢ　：高速原子照射

【００５５】

例１

ｃｉｓ－７－オキソ－６－オキサ－１－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－４－プロパン酸ジフェニルメチル

３．１６ｇ（１０．６ミリモル）の３－オキソ－１－（フェニルメチル）－４－ピペリジンプロパン酸塩酸塩（Ｍ＝２９７．７）（日本特許出願Ｊ５４０９８７７２に記載）を１００ｍＬのエタノールと混合し、１０℃に冷却する。窒素気流中で、温度を８～１３℃の間に保持しながら、１．８４ｇの$NaBH_4$を１５分間で添加する。温度を周囲温度に上昇させ、反応媒体を１時間３０分接触させる。更に３８０ｍｇの$NaBH_4$を添加し、反応媒体を周囲温度で終夜反応させる。

溶媒を減圧下に蒸発させ、残留物を５０ｍＬの水で溶解させ、ｐＨを濃塩酸を使用して１０から２に調節する。反応媒体を再度減圧下に蒸発させる。固体残留物（約１０．８ｇ）を１００ｍＬのエタノールで２回洗浄し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。

このようにして、３．１０ｇの３－ヒドロキシ－１－（フェニルメチル）－４－ピペリジンプロパン酸塩酸塩（Ｍ＝２９９．７ｇ）を得た。これは９７％の収率に相当する。

【００５６】

上で得た化合物の３．１０ｇ（１０．３ミリモル）を１００ｍＬのエタノールで希釈し、次いで３０ｍＬのエタノール中の９００ｍｇのＰｄ／Ｃ（予備水素化１０重量％）に添加する。

反応媒体を水素雰囲気下に常圧で終夜放置し、次いで触媒をろ別し、エタノールを減圧下に蒸発させることにより除去する。

１．９０ｇのｔｒａｎｓ－３－ヒドロキシ－４－ピペリジンプロパン酸塩酸塩（Ｍ＝２０９．６ｇ）を得た。即ち、８８％の収率。

上で得られた化合物の１．７９ｇ（８．５４ミリモル）を２０ｍＬのエタノール及び２０ｍＬの水と混合する。

次いで、濃苛性ソーダをｐＨがほぼ８．５となるまで添加する。

次いで、１ｍＬのクロルぎ酸アリル及び濃苛性ソーダをｐＨを８～９の間に保持するように添加する。
反応混合物を酢酸エチルで抽出し、次いで水性相を濃塩酸の添加によりｐＨ２まで酸性化し、酢酸エチルで再抽出する。溶媒を乾燥し、減圧下に蒸発させた後、１．６９ｇの粗生成物を得た。これをジクロルメタンとエタノールとの混合物で溶解させ、ろ過し、次いで溶媒を再度減圧下に蒸発させる。
このようにして、１．４０ｇのｔｒａｎｓ－３－ヒドロキシ－１－［（２－プロペニルオキシ）カルボニル］－４－ピペリジンプロパン酸（Ｍ＝２５７ｇ）を得た。即ち、６０％の収率。

【００５７】

３．２４ｇ（１２．６ミリモル）の上記のヒドロキシ酸と６．４ｇのトリフェニルホスフィンを６０ｍＬのＴＨＦに０℃で窒素雰囲気下に溶解させる。次いで、２．５ｍＬのＤＥＡＤを添加し、１５分後に反応混合物を減圧下に蒸発させて１２ｇの粗生成物を得た。反応媒体をシリカでクロマトグラフィーし、ジクロルメタンと酢酸エチルとの混合物９／１、８／２、７／３で続けて溶離することにより精製してｃｉｓ－及びｔｒａｎｓ－ラクトンを分離する。
このようにして、２．７２ｇのｃｉｓ－ラクトンを還元されたＤＥＡＤ及びホスフィンオキシドとの混合物状で得た。
この生成物を再度１０ｍＬのＤＭＥに溶解させ、８ｍＬの１ＮのＮａＯＨ溶液を添加する。１時間接触させた後、反応混合物を酢酸エチルで２回抽出し、次いで２ＮのＨＣｌによりｐＨ２まで酸性化し、酢酸エチルで再抽出する。溶媒を乾燥し、減圧下に蒸発させた後、１．０７ｇのヒドロキシ酸を得た。

【００５８】

１．０ｇの粗製ヒドロキシ酸を５ｍＬのジクロルメタンと２ｍＬのメタノールの混合物に溶解し、次いで過剰のジフェニルジアゾメタンのジクロルメタン溶液により出発物質が消失するまで処理する。溶媒を減圧下に蒸発させ、生成物をクロマトグラフィーにより精製して１．３９ｇのｃｉｓ－３－ヒドロキシ－［（２－プロペニルオキシ）カルボニル］－４－ピペリジンプロパン酸ジフェニルメチル（Ｍ＝４２３ｇ）を得た。即ち、２６％の全収率。
次いで、上で得られた生成物の１．２ｇ（２．８３ミリモル）を２３ｍＬのジクロルメタンに窒素雰囲気下に溶解させる。次いで、３９０μＬの酢酸、次いで８６０μＬのBu_3SnH及び７０ｍｇの$Pd(PPh_3)_4$を添加する。
溶媒を減圧下に蒸発させて３．８２ｇの粗生成物を得た。これを石油エーテルで洗浄する。１．２７ｇの生成物を得た。これをシリカでジクロルメタンを、次いでジクロルメタンとメタノールの混合物９５／５、次いで９０／１０を使用してクロマトグラフィーする。
このようにして、０．８７ｇのｃｉｓ－３－ヒドロキシ－４－ピペリジンプロパン酸ジフェニルメチル（Ｍ＝３３９ｇ）を得た。即ち、７７％の収率。

【００５９】

上で得た化合物の４００ｍｇ（１．００ミリモル）を２５ｍＬのジクロルメタンに溶解し、８０μＬのジホスゲン（$Cl_3COCOCl$）、３３６μＬのＴＥＡ、１４４ｍｇのＤＭＡＰを添加した。
反応媒体を周囲温度で５時間３０分反応させ、次いでジクロルメタンで希釈し、次いで１０％酒石酸水溶液、次いでｐＨ７の燐酸ナトリウム緩衝剤溶液で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。このようにして、３８０ｍｇの粗生成物を得た。
０．１％の水を含むジクロルメタン／酢酸エチル混合物９５／５を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
１８４ｍｇの標記の化合物（Ｍ＝３６５．４３ｇ）を得た。即ち、５０％の収率。
プロトンＮＭＲスペクトル
$CDCl_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度

１．６０～１．８８（ｍ）：ＮＣH_2－ＣH_2－ＣH；２．４８（ｍ）：ＣH_2－ＣH_2－ＣＯ；２．７８（ｄ）－２．９０（ｍ）－３．３３～３．４７（ｍ）：ＣH_2－Ｎ－ＣH_2；４．５０（ｄ）：ＣHＯ－ＣH_2；６．８９（ｓ）：CO_2CＨ（C_6H_5）$_2$；７．３３（ｍ）：（C_6H_5）$_2$

ＩＲ（$CHCl_3$）：１７８４，１７３４，１６００，１５８５，１４９６cm^{-1}

ＭＳ（正のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^+$＝３６５

【００６０】

例１ａ

ｃｉｓ－７－オキソ－６－オキサ－１－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－４－プロパン酸

上で得た化合物の１７６ｍｇ（０．４８２ミリモル）を１０ｍＬのアセトンに溶解させる。９０ｍｇの１０重量％Ｐｄ／Ｃを添加する。

反応媒体を水素雰囲気下に常圧で３時間反応させる。また、２５ｍｇの触媒も添加し、反応を１時間１５分継続させる。

触媒をろ別し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させて１４６ｍｇの生成物を得た。

この生成物を１０ｍＬのアセトン中で水素雰囲気下に３５ｍｇの１０重量％Ｐｄ／Ｃと反応させ、反応を１時間で完了させる。

次いで、触媒をろ別し、ろ液を減圧下に蒸発させる。１３７ｍｇの粗生成物を得た。これをエチルエーテルと石油エーテルとの混合物から結晶化する。このようにして、７５ｍｇの所期の化合物（Ｍ＝１９９ｇ）を得た。即ち、７８％の収率。

【００６１】

プロトンＮＭＲスペクトル

$CDCl_3$中、２５０ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度

１．３０～１．６３（ｍ）及び１．８８（ｍ）：ＮＣH_2－ＣH_2－ＣH；２．２５（ｔ）：ＣH_2－ＣH_2－ＣＯ；３．０６（ｍ）及び３．３８（ｍ）：ＣH_2－Ｎ－ＣH_2；４．６５（ｄ）：ＣHＯ－ＣH_2；１２．０８（ｓ）易動性Ｈ

ＩＲ（ヌジョール）：１７８５，１７１７cm^{-1}

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２００；１５９

【００６２】

例２

ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－オキサ－１－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－４－酢酸ジフェニルメチル

９４ｍｇ（０．２５９ミリモル）のｔｒａｎｓ－３－ヒドロキシ－４－ピペリジン酢酸ジフェニルメチル塩酸塩化合物（Ｍ＝３６１．８７ｇ）（Ｅｕｒ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．－Ｃｈｉｍ．Ｔｈｅｒ．１９８２、１７（６）、ｐ．５３１－５に記載）と７ｍＬのジクロルメタンを不活性雰囲気下に混合する。

反応媒体を氷浴を使用して冷却し、１９μＬのジホスゲンを注入する。反応媒体を２５分間撹拌し、次いで７２μＬのＴＥＡを注入する。反応媒体を周囲温度で３０分間撹拌し、溶媒を減圧下に蒸発させる。

次いで、反応媒体を７ｍＬのトルエンに溶解させる。

３６μＬのＴＥＡ、次いで３１ｍｇのＤＭＡＰを添加する。

反応媒体を１００℃で１５分間加熱し、次いで周囲温度に戻し、次いで４ｍＬの１０％酒石酸水溶液で２回、次いで４ｍＬの塩化ナトリウム飽和水で洗浄する。

反応媒体を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。

７８ｍｇの油状物を得た。これをジクロルメタンと酢酸エチルとの９５／５混合物を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーする。

このようにして、３５．７ｍｇの所期の化合物（Ｍ＝３５１．４０５ｇ）を得た。即ち、３９％の収率。

【００６３】

例２ａ

ｃｉｓ－７－オキソ－６－オキサ－１－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－４－酢酸上で得た化合物の３８．７ｍｇ（０．１１０ミリモル）と２ｍＬのアセトン及び３８，ｇの１０重量％Ｐｄ／Ｃ触媒を不活性雰囲気下に混合する。
反応媒体を常圧で水素雰囲気下に置く。
反応媒体を４５分間反応させ、次いで触媒をろ別し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、３２．６ｍｇの粗生成物を得た。
エチルエーテルから再結晶して１４．２ｍｇの所期の化合物の白色結晶（$C_8H_{10}NO_4$、Ｍ＝１８５．１８１ｇ）を得た。即ち、６９％の収率。

【００６４】

例３

ｃｉｓ－７－オキソ－６－オキサ－１－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－４－酢酸ジフェニルメチル
１．５ｇ（５．７８ミリモル）のｔｒａｎｓ－１－［（１，１－ジメチルエトキシ）カルボニル］－３－ヒドロキシ－４－ピペリジン酢酸（Ｅｕｒ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．－Ｃｈｉｍ．Ｔｈｅｒ．１９８２、１７（６）、ｐ．５３１－５に記載）、７ｍＬのジクロルメタン、３．０３ｇのトリフェニルホスフィン及び２２ｍＬのテトラヒドロフランを混合する。
０．９１ｍＬのＤＥＡＤを２．５ｍＬのテトラヒドロフランに溶解してなる溶液を添加する。反応媒体を３時間２０分反応させ、次いで８．７ｍＬの１Ｎ苛性ソーダを添加し、１時間１５分撹拌する。
酢酸エチルで２回抽出し、次いで２Ｎ塩酸によりｐＨ２まで調節し、次いで酢酸エチルで３回抽出する。
有機相を一緒にし、塩化ナトリウム飽和水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、１．３７ｇの（３ａα，７ａα）－ヘキサヒドロ－２－オキソフロ［２，３－ｃ］ピリジン－６（２Ｈ）－カルボン酸１，１－ジメチルエチル（$C_{12}H_{21}NO_5$、Ｍ＝２５９．３０４ｇ）の白色結晶を得た。即ち、９１％の収率。

【００６５】

上で得た化合物の１．３７ｇ（５．２８ミリモル）と３２ｍＬのジクロルメタンを不活性雰囲気下に混合する。
過剰のジフェニルジアゾメタンのジクロルメタン溶液を出発物質が消失するまで導入する。
次いで、溶媒を減圧下に蒸発させ、これにより２．８１ｇの粗生成物を得た。これを、ジクロルメタン、次いでジクロルメタン／酢酸エチル混合物９５／５を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
２．００ｇのｃｉｓ－１－［（１，１－ジメチルエチルエトキシ）カルボニル］－３－ヒドロキシ－４－ピペリジン酢酸ジフェニルメチルの白色結晶（Ｍ＝４２５．５２８ｇ）を得た。即ち、８９％の収率。

【００６６】

上で得た化合物の０．６ｇ（１．４１ミリモル）と１．９３ｍＬの塩化水素メタノール溶液（７．３モル／Ｌ）を導入する。
反応媒体を周囲温度で撹拌し、１５分後に１ｍＬのジクロルメタンを添加する。
更に１５分後に、反応媒体を減圧下に蒸発させる。
また、ジクロルメタンも添加し、次いで反応媒体を再度蒸発させる。この操作を数回繰り返す。
次いで、生成物をエチルエーテルから結晶化する。
このようにして、０．４４ｇの分子式$C_{20}H_{23}NO_3$・ＨＣｌのｃｉｓ－３－ヒドロキシ－４－ピペリジン酢酸ジフェニルメチル塩酸塩（Ｍ＝３６１．８７１ｇ）を得た。即ち、８６％の収率。

【００６７】

また、この反応は、可変量の（３ａα，７ａα）－ヘキサヒドロフロ［２，３－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オンラクトン塩酸塩（Ｍ＝１７７．６ｇ）も形成させる。
上で得た化合物$C_{20}H_{23}NO_3$・ＨＣｌの０．２８ｇ（０．７７ミリモル）と１９ｍＬのジクロルメタンを不活性雰囲気下に混合する。
６０μＬのジホスゲンを０℃で添加し、撹拌する。２５分後に、０．３２ｍＬのＴＥＡを導入する。次いで、９４ｍｇのＤＭＡＰを添加し、反応媒体を周囲温度に戻す。
反応媒体を４時間１５分撹拌し、次いで１０％酒石酸水溶液、次いで塩化ナトリウム飽和水により順次洗浄する。
次いで、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、０．２６５ｇの分子式$C_{21}H_{21}NO_4$の所期の化合物（Ｍ＝３５１．４０５ｇ）を得た。即ち、９８％の収率。

【００６８】

プロトンＮＭＲスペクトル
$CDCl_3$中、２５０ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．８２（ｍ）：$NCH_2-C\underline{H_2}$；２．３０～２．７０（ｍ）：$CO-CH_2-CH$；２．９３（ｄ）－２．９９（ｄｔ）及び３．４５（ｍ）：$C\underline{H_2}-N-C\underline{H_2}$；４．６０（ｄ）：$CH-C\underline{H}O-CH_2$；６．８７（ｓ）：$CO_2C\underline{H}(C_6H_5)_2$；７．１０～７．３５（ｍ）：$(C_6\underline{H_5})_2$
ＩＲ（$CHCl_3$）：１７８６、１７３４、１６００、１５８７、１４９６cm^{-1}
ＭＳ（ＳＩＭＳ）ｍ／ｚ：$[M+Na]^+=374^+$

【００６９】

例３ａ
ｃｉｓ－７－オキソ－６－オキサ－１－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－４－酢酸
例３で得た化合物の５５ｍｇ（０．１５６ミリモル）、３ｍＬの酢酸エチル及び５５ｍｇの１０重量％Ｐｄ／Ｃ触媒を混合する。
反応媒体を常圧で水素雰囲気下に置く。
反応媒体を１時間３０分反応させ、次いで触媒をろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、３８ｍｇの粗生成物を得た。これをペンタンとエチルエーテルとの混合物から結晶化する。
この態様で、１６ｍｇの所期の化合物（Ｍ＝１８５．１８１ｇ）の白色結晶を得た。即ち、５５％の収率。

【００７０】

プロトンＮＭＲスペクトル
$CDCl_3$中、２５０ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．６３～１．８６（ｍ）及び１．９１（ｍ）：$NCH_2-C\underline{H_2}$；２．２７～２．４９（ｍ）及び２．５４（ｄｄ）：$CO-C\underline{H_2}-CH$；２．９８（ｄ）及び３．５４（ｄ）：$C\underline{H_2}-N-CH_2-CH_2$；３．０４（ｄｔ）及び３．４１（ｄｄ）：$CH_2-N-C\underline{H_2}-CH_2$；４．７１（ｄ）：$CH-C\underline{H}O-CH_2$
ＩＲ（ヌジョール）：１７８４、１７３４、１６８６cm^{-1}
ＭＳ（ＳＩＭＳ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+=186^+$、167^+

【００７１】

例３ｂ
ｃｉｓ－７－オキソ－６－オキサ－１－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－４－酢酸メチル
例３ａで得た化合物の７８ｍｇ（０．４２１ミリモル）を１ｍＬのジクロルメタンに溶解させる。
過剰のジアゾメタンを黄色が留まるまで滴下し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、８０ｍｇの粗生成物を得た。これを、ジクロルメタン／酢酸エチル混合物９５／５を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
８．２ｍｇの所期の化合物（Ｍ＝１９９．２０８ｇ）を得た。即ち、１０％の収率。

【００７２】
例４
ｃｉｓ－７－オキソ－６－オキサ－１－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－４－アセトニトリル
例３で製造した６７ｍｇ（０．８ミリモル）の（３ａα，７ａα）－ヘキサヒドロフロ［２，３－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン塩酸塩（Ｍ＝１７７．６ｇ）を１ｍＬのアンモニアメタノール溶液（４．１７モル／Ｌ）に溶解させる。
反応媒体を５時間撹拌し、溶媒を減圧下に蒸発させ、次いで１ｍＬのアンモニアメタノール溶液を再度添加し、反応を１８時間継続させる。
溶媒を減圧下に蒸発させ、このようにして７９ｍｇの分子式$C_7H_{14}O_2N_2$のｃｉｓ－３－ヒドロキシ－４－ピペリジンアセトアミドを得た。
上で得た化合物の７５ｍｇを９ｍＬのジクロルメタンに溶解してなる溶液を不活性雰囲気下に混合する。
反応媒体を氷浴により冷却し、３０μＬのジホスゲンを導入する。
反応媒体を０～５℃に４０分間保持し、次いで０．１６ｍＬのＴＥＡを導入し、５分後に４６ｍｇのＤＭＡを添加する。
周囲温度で４時間撹拌する。
反応媒体を２ｍＬの１０％酒石酸水溶液で２回、次いで２ｍＬの塩化ナトリウム飽和水溶液により洗浄する。
反応媒体を$MgSO_4$で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させる。このようにして、３５ｍｇの粗生成物を得た。これを酢酸エチルとジクロルメタンとの混合物３０／７０で溶解させる。不純物をろ別し、ろ液を減圧下に蒸発させる。
このようにして、２３ｍｇの所期の化合物（Ｍ＝１６６．１８ｇ）を油状物の形で得た。即ち、ほぼ２６％の収率。
ＩＲ（ヌジョール）：２２４１、１７７７cm^{-1}
ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：$[M]^+$＝１６６、１３７、８２、５５、４２
【００７３】
例５
３－ベンゾイル－１，３－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－オン
１．０１ｇ（５．４３ミリモル）の３－アミノ－１－ピロリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル（Ｍ＝１８６．２５ｇ）（国際特許出願ＷＯ９８０１４２６に記載）と１０ｍＬのジクロルメタンを不活性雰囲気下に混合し、溶液を０℃に冷却し、次いで０．７６ｍＬのＴＥＡを滴下する。
温度を０℃に保持しながら、１５分間撹拌し、次いで０．６３ｍＬの塩化ベンゾイルを添加する。
反応媒体を周囲温度に戻し、次いで１０ｍＬのジクロルメタンを添加することにより希釈する。
次いで、反応媒体を１０％酒石酸水溶液で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ジクロルメタンを減圧下に蒸発させることにより除去する。
このようにして、１．３０ｇの３－（ベンゾイルアミノ）－１－ピロリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル（Ｍ＝２９２．３６ｇ）を黄色油状物の形で得た。相当する収率は８２％である。
この化合物の１．３０ｇ（４．４６ミリモル）を１０ｍＬのメタノールと混合する。
この溶液を０℃に冷却し、次いで６．１２ｍＬの塩化水素メタノール溶液（７．３モル／Ｌ）を続けて導入する。
次いで、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、１．０１ｇのＮ－（３－ピロリジニル）ベンズアミド塩酸塩（Ｍ＝２２６．７０７ｇ）を褐色油状物の形で得た。即ち、１００％に近い収率。
【００７４】
１．０１ｇ（４．４６ミリモル）の上で得た化合物と１０ｍＬのジクロルメタンを不活性

雰囲気下に混合する。
反応媒体を０℃に冷却し、次いで１．３６ｍＬのＴＥＡを滴下する。
１５分間撹拌し、１．４４ｍＬのジホスゲンを滴下する。
反応媒体を０℃で３０分間保持し、次いで周囲温度に戻す。
次いで、反応媒体をジクロルメタンで希釈し、１０％酒石酸水溶液で洗浄し、次いで水洗する。
次いで、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させることにより濃縮して０．６１５ｇの粗生成物を得た。
粗生成物を、ジクロルメタン／アセトン混合物９０／１０を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
このようにして、結晶化する０．３２０ｇの３－（ベンゾイルアミノ）－１－ピロリジンカルボン酸クロリドを回収する。相当する収率は２８％である。

【００７５】

次いで、上記の化合物の０．５８５ｇ（２．３１ミリモル）を不活性雰囲気下に１８ｍＬのテトラヒドロフランに溶解させる。
溶液を－７８℃に冷却し、次いで２．５５ｍＬのリチウムビス（トリメチルシリル）アミドの１Ｍ溶液をテトラヒドロフランに滴下する。
黄色溶液が得られた。これを－７８℃に２０分間保持し、次いで温度を上昇させながら１時間撹拌し続ける。０℃で、３５０μＬの酢酸、次いで５ｍＬの１０％酒石酸水溶液を添加する。反応媒体を酢酸エチルで希釈し、次いで１０％酒石酸溶液で、ｐＨ＝７の燐酸塩緩衝剤溶液で洗浄し、次いで水洗する。
有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させることにより濃縮する。
このようにして、０．３１５ｇの粗生成物を黄色固体の形で得た。
この粗生成物を、ジクロルメタン／酢酸エチル混合物９０／１０を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
このようにして、０．１４０ｇの所期の化合物$C_{12}H_{12}N_2O_2$（Ｍ＝２１６．２４ｇ）を白色固体として回収した。即ち、２８％の収率。
ＩＲ（$CHCl_3$）：１８０１、１７７５、１６７５、１６２０、１６０３、１５８２cm^{-1}
ＭＳ（正のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：$[M]^+$＝２１６、１０５、７７

【００７６】

例６
ｔｒａｎｓ－６－［（フェニルメトキシ）カルボニル］－２－オキソ－１，３－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－酢酸のカリウム塩
１ｇ（３．１２ミリモル）のｔｒａｎｓ－４－アミノ－１，２－ピロリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－（フェニルメチル）（Ｍ＝１８６．２５ｇ）（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９１、５６、ｐ．３００９－３０１６に記載）、１０ｍＬのテトラヒドロフラン、５６０μＬのブロム酢酸アリル及び６６０μＬのＴＥＡを混合する。
反応媒体を撹拌しながら周囲温度で１４時間、次いで５０℃で３時間反応させる。
次いで、酢酸エチルで希釈し、１０％酒石酸水溶液で、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄する。
有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、１．２１ｇの粗生成物を得た。これを、ジクロルメタン／酢酸エチル混合物８０／２０を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。

【００７７】

このようにして、０．９９ｍｇの分子式$C_{12}H_{30}N_2O_6$（Ｍ＝４１８ｇ）のｔｒａｎｓ－４－［［［（２－プロペニルオキシ）カルボニル］メチル］アミノ］－１，２－ピロリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－（フェニルメチル）を回収した。
上で得た化合物の０．９９ｇ（２．３６ミリモル）に６ｍＬの塩化水素の４Ｍ酢酸エチル

溶液を窒素雰囲気下に０℃で添加する。次いで、反応媒体を周囲温度で１５分間反応させる。
溶媒を減圧下に蒸発させる。粗生成物を得た。これをエチルエーテルから結晶化して０．９５ｇの分子式$C_{17}H_{23}N_2O_4$・２ＨＣｌのｔｒａｎｓ－４－［［［（２－プロペニルオキシ）カルボニル］メチル］アミノ］－２－ピロリジンカルボン酸フェニルメチル二塩酸塩（Ｍ＝３９４ｇ）を得た。
０．５ｇのこの化合物を２０ｍＬのジクロルメタンに溶解し、１．３ｍＬの２Ｎ苛性ソーダと３ｍＬの水を添加する。この溶液を静置し、次いでジクロルメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いでろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、３３９ｍｇの遊離のジアミンを得た。相当する収率は８３％である。

【００７８】
上で得たジアミンの１００ｍｇ（０．３１４ミリモル）を５ｍＬのアセトニトリルに０℃で窒素雰囲気下に溶解させる。
２１μＬのジホスゲンを添加する。１５分間接触させた後、この溶液を、３８ｍｇのＤＭＡＰと８８μＬのＴＥＡを１０ｍＬのアセトニトリル中に含有する混合物に窒素雰囲気下に４時間で添加する。
添加が終了した後、反応混合物を再度１時間加熱し、次いで冷却し、酢酸エチルで希釈し、１０％酒石酸水溶液、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で順次に洗浄する。硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させた後、５８ｍｇの粗生成物を得た。この生成物を、ジクロルメタン／酢酸エチル混合物８／２を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることにより精製し、１９ｍｇの分子式$C_{18}H_{20}N_2O_5$（Ｍ＝３４４．５７ｇ）のｔｒａｎｓ－６－［（フェニルメトキシ）カルボニル］－２－オキソ－１，３－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－酢酸２－プロペニルを得た。即ち、１７％の収率。

【００７９】
次いで、上記の化合物の２４ｍｇ（０．０６９ミリモル）を２５０μＬのジクロルメタンに溶解させる。３ｍｇの$Pd(PPh_3)_4$を窒素雰囲気下に導入し、次いで１５０μＬの２－エチルヘキサン酸カリウムの０．５Ｍ酢酸エチル溶液を添加する。数分後にそれは沈殿を生成するので、これを遠心分離し、５００μＬの酢酸エチルで２回洗浄する。
２４ｍｇの所期の化合物$C_{15}H_{15}KN_2O_5$（Ｍ＝３４２ｇ）を得た。即ち、定量的収率。

【００８０】
プロトンＮＭＲスペクトル
$CDCl_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．８３（ｄｄｄ）及び２．５６：Ｎ－CH_2－ＣＨＮ－CH_2；２．５０及び２．７９（ｄ）：Ｎ－CH_2－ＣＨＮ－CH_2；３．２３（ｄ）及び３．４１（ｄ）：＝Ｃ－Ｎ－CH_2－Ｃ＝Ｏ；３．６２（ｄｄｄ）：Ｏ＝Ｃ－ＣＨＮ－CH_2；４．１３（ｓ）：Ｎ－CH_2－ＣＨＮ－CH_2；５．１６（ｓ）：＝Ｃ－Ｏ－CH_2－C_6H_5；７．３８（ｍ）：C_6H_5－CH_2
ＭＳ（正のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［２ＭＫ＋Ｈ］$^+$＝７２３、［２ＭＫ＋Ｎａ］$^+$＝７０７、［ＭＫ＋Ｋ］$^+$＝３８１、［ＭＫ＋Ｎａ］$^+$＝３６５、［ＭＫ＋Ｈ］$^+$＝３４３

【００８１】
例７
ｔｒａｎｓ－３－ベンゾイル－２－オキソ－１，３－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－カルボン酸メチル
０．４７１ｇ（１．９３ミリモル）のｔｒａｎｓ－４－アミノ－１，２－ピロリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－メチル（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９１、５６、ｐ．３００９－３０１６に記載）と３．５ｍＬの乾燥ジクロルメタンを窒素雰囲気下に溶解混合する。
この溶液を０℃に冷却し、次いで２６９μＬのＴＥＡを滴下する。
０℃に保持しながら、反応媒体を１５分間撹拌し、次いで２２４μＬの塩化ベンゾイルを

滴下する。
次いで、温度を１時間で２０℃に戻す。
反応媒体を３０ｍＬのジクロルメタンで希釈し、次いで１０％酒石酸水溶液、次いで重炭酸ナトリウム飽和水で洗浄し、次いで水洗する。
反応媒体を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ジクロルメタンを減圧下に蒸発させることにより濃縮する。
【００８２】
このようにして、０．６ｇの黄色油状物を得た。これを、ジクロルメタン／メタノール混合物９９／１を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
このようにして、０．４９９ｇの分子式$C_{18}H_{24}N_2O_5$（Ｍ＝３４８ｇ）のｔｒａｎｓ－４－（ベンゾイルアミノ）－１，２－ピロリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－メチルを回収した。即ち、７４％の収率。
上で得た化合物の０．４００ｇ（１．１５ミリモル）を窒素雰囲気下に３ｍＬの酢酸エチルと混合してこの化合物を溶解させ、次いでこの溶液を０℃に冷却し、２．８９ｍＬのＨＣｌの酢酸エチル溶液（４モル／Ｌ）を添加する。
１５分してから、周囲温度で１時間撹拌し続ける。
次いで、溶媒を減圧下に蒸発させることにより除去する。
このようにして、０．３５０ｇの分子式$C_{13}H_{15}N_2O_3HCl$（Ｍ＝２８４．７４４ｇ）のｔｒａｎｓ－４－（ベンゾイルアミノ）－２－ピロリジンカルボン酸メチル塩酸塩をベージュ色固体として得た。
【００８３】
上で得た化合物の０．３２７ｇ（１．１５ミリモル）を窒素雰囲気下に４ｍＬのジクロルメタンに溶解させる。
次いで、この懸濁液を０℃に冷却し、次いで３５２μＬのＴＥＡを添加する。反応媒体を０℃で１５分間撹拌し、次いで１３８μＬのジホスゲンを添加する。０℃で５分間ｌ撹拌し、次いで反応混合物を周囲温度に戻す。また、３０分間反応させる。
次いで、反応媒体をジクロルメタンで希釈し、１０％酒石酸水溶液で洗浄し、次いで水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥する。
ろ過した後、溶媒を減圧下に蒸発させることにより除去する。０．３６０ｇの粗生成物を得た。これを、ジクロルメタン／アセトン混合物９５／５を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
このようにして、９３．７ｍｇのｔｒａｎｓ－４－（ベンゾイルアミノ）－１－（クロルカルボニル）－２－ピロリジンカルボン酸メチル塩酸塩（$C_{14}H_{14}N_2O_4$・ＨＣｌ、Ｍ＝３１０．７４ｇ）を回収した。即ち、２６％の収率。
【００８４】
上で得た化合物の９３．７ｍｇ（０．３０１ミリモル）を窒素雰囲気下に３ｍＬのテトラヒドロフランと混合する。この溶液の温度を－７８℃に低下させ、次いで３３２μＬのリチウムビス（トリメチルシリル）アミドの１Ｍ溶液をテトラヒドロフラン中に滴下し、反応媒体を－７８℃に更に５分間保持する。
次いで、反応媒体を周囲温度で３０分間撹拌する。
次いで、溶液を０℃に冷却し、５５μＬの酢酸を添加する。２０ｍＬの酢酸エチルと３ｍＬのｐＨ＝７．０の燐酸塩緩衝液を添加する。この溶液を静置させ、次いで水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、蒸発により濃縮する。このようにして、７６ｍｇの発泡体を得た。これを、ジクロルメタン／アセトン混合物９７／３を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
５ｍｇの分子式$C_{14}H_{14}N_2O_4$・ＨＣｌ（Ｍ＝２７４．２７９ｇ）の純粋な所期の化合物を回収した。即ち、６％の収率。
ＩＲ（$CHCl_3$）：１８０５、１７７９、１７４３、１６６９、１６０３、１５８９、１４８６cm^{-1}
ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：$[M]^+$＝２７４、２１５、１６９、１０５、７７

【００８５】
例７ａ
ｔｒａｎｓ－３－ベンゾイル－２－オキソ－１，３－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－カルボン酸フェニルメチル
例７に示した方法と類似の方法で、０．９２ｇのｔｒａｎｓ－４－アミノ－１，２－ピロリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－フェニルメチル（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９１、５６、ｐ．３００９－３０１６に記載）から出発して、操作を行ない、所期の化合物を４工程で５．４％の全集率でもって得た。
【００８６】
例８
ｔｒａｎｓ－２－オキソ－３－（フェニルスルホニル）－１，３－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－カルボン酸フェニルメチル
２．９７ｇ（９．２６ミリモル）の分子式$C_{17}H_{24}N_2O_4$（Ｍ＝３２０．３９２ｇ）のｔｒａｎｓ－４－アミノ－１，２－ピロリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－（フェニルメチル）（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９１、５６、ｐ．３００９－３０１６に記載）を窒素雰囲気下に混合し、２５ｍＬのジクロルメタンを添加する。反応媒体を０℃に冷却し、１．３ｍＬのＴＥＡを添加する。１０分間撹拌し、次いで１．６３ｇの塩化ベンゼンスルホニルを添加する。
反応媒体を５℃で１５分間撹拌し、次いで反応媒体の温度を４５分間の間に２０℃に上昇させる。
反応媒体をジクロルメタンを使用して希釈し、次いで１０％酒石酸水溶液、次いでｐＨ＝７．０の燐酸塩緩衝液で、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄する。反応媒体を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
【００８７】
このようにして、４．５ｇの粗生成物を得た。これを、ジクロルメタン／酢酸エチル混合物９０／１０を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーする。
しかして、４．０６ｇの分子式$C_{23}H_{28}N_2O_6S$（Ｍ＝４６０．５５２ｇ）のｔｒａｎｓ－４－［（フェニルスルホニル）アミノ］－１，２－ピロリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－（フェニルメチル）を回収した。９５％の収率に相当する。
上で得たスルホンアミドの３．８３ｇ（８．３１ミリモル）を１０ｍＬの無水メタノールと混合する。
この溶液を０℃に冷却し、８．２ｍＬの塩酸メタノール溶液（１０モル／Ｌ）をこの温度で添加する。
溶液を０℃で５分間撹拌し、次いで温度を周囲温度に上昇させる。
３０分後に、メタノールを減圧下に蒸発させ、反応媒体をメタノールに数回、次いでジクロルメタンに溶解させる。次いで、塩酸塩をエチルエーテルから結晶化させる。
【００８８】
このようにして、３．２ｇの分子式$C_{18}H_{20}N_2O_4S \cdot HCl$（Ｍ＝３９６．８９６ｇ）のｔｒａｎｓ－４－［（フェニルスルホニル）アミノ］－２－ピロリジンカルボン酸フェニルメチル塩酸塩を得た。これは９６％の収率に相当する。
上で得た塩酸塩の２．７８ｇ（７ミリモル）を不活性雰囲気下に２８ｍＬのジクロルメタンと混合する。
次いで、反応媒体を約０～５℃に冷却し、次いで２．１５ｍＬのＴＥＡを添加する。
０～５℃の温度で１５分間撹拌し続け、次いで０．４６ｍＬのジホスゲンを添加する。
反応媒体をこの温度に４分間保持し、次いで１０％酒石酸水溶液を添加し、反応媒体をジクロルメタンを使用して希釈し、デカンテーションし、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。
このようにして、３．１ｇの黄色油状物を得た。これを、ジクロルメタン／酢酸エチル混合物９／１を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることによって精製する。
１．８２ｇの分子式$C_{19}H_{19}ClN_2O_5S$（Ｍ＝４２２．８９ｇ）のｔｒａｎｓ－１－（

クロルカルボニル）－４－［（フェニルスルホニル）アミノ］－２－ピロリジンカルボン酸フェニルメチルを回収した。これは６１％の収率に相当する。
上で得た塩化カルボニルの１．８１ｇ（４．２８ミリモル）を不活性雰囲気下に３１ｍＬのテトラヒドロフランと混合する。
得られた溶液を－７０℃に冷却し、次いでこの温度で４．７ｍＬのリチウムビス（トリメチルシリル）アミドの１Ｍテトラヒドロフラン溶液を１０分間で添加する。
反応媒体を－７０℃で４５分間撹拌し、次いで温度を約５０℃に上昇させる。反応媒体をこの温度で２時間３０分保持する。
次いで、２９５μＬの酢酸を添加する。
反応媒体をジクロルメタンで希釈し、次いで１０％酒石酸水溶液で、ｐＨ＝７の燐酸塩緩衝液、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄する。
次いで、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に乾燥して濃縮する。
この粗生成物を、ジクロルメタン／酢酸エチル混合物９５／５を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。

【００８９】

このようにして、２４４ｍｇの分子式$C_{19}H_{18}N_2O_5S$（Ｍ＝３８６．４２９ｇ）の所期の化合物を得た。これは１４％の収率に相当する。
プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、４００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
２．１５（ｍ）：Ｏ＝Ｃ－ＣＨ－Ｃ$\underline{H_2}$；２．８５（ｄ）及び３．０８（ｄ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$；３．６２（ｍ）：Ｏ＝Ｃ－Ｃ$\underline{H}$－Ｎ－CH_2；４．９４（ｓ）：O_2S－Ｎ－Ｃ$\underline{H}$－Ｃ$\underline{H_2}$；５．１６：$CO_2C\underline{H_2}$－C_6H_5；７．３４（ｍ）：$C_6\underline{H_5}$；７．５７（ｍ）－７．６８（ｍ）及び８．０３（ｍ）：$SO_2C_6\underline{H_5}$
ＩＲ（$CHCl_3$）：１７８０、１７４３、１５８６、１４９９cm^{-1}
ＭＳ（正のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［２Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝７９５、［Ｍ＋Ｎａ＋CH_3CN］$^+$＝４５０、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝４０９、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８７

【００９０】

例９
ｔｒａｎｓ－３－ベンゾイル－４－メチル－２－オキソ－１，３－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－カルボン酸フェニルメチル
１８．６９ｇ（５８．５２ミリモル）の分子式$C_{17}H_{21}NO_5$（Ｍ＝３１９．３６１ｇ）の４－オキソ－１，２－ピロリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－（フェニルメチル）（Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．４３（８），ｐ．１３０２－１３０６に記載）と５００ｍＬの無水エチルエーテルを不活性雰囲気下に混合する。
得られた溶液に、１０ｇの$CeCl_3$を５０ｍＬの無水エチルエーテルに加えてなる懸濁液を添加する。
懸濁液を２０℃で３０分間撹拌し、次いで－６０℃に冷却する。
次いで、２０ｍＬのＭｅＭｇＢｒの３Ｍエチルエーテル溶液を添加する。
反応媒体を－６０℃で１時間反応させ、次いで温度を３０分間で０℃に上昇させる。１０％NH_4Cl水溶液で中和を実施し、次いでジクロルメタンで抽出し、ろ過し、有機相を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に乾燥して濃縮する。
このようにして、１９．３３ｇの油状物を得た。これを、ジクロルメタン／ｔ－ブチルメチルエーテル混合物９０／１０を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
７．２１ｇの分子式$C_{18}H_{25}NO_5$（Ｍ＝３３５．４０４ｇ）のｃｉｓ－４－ヒドロキシ－４－メチル－１，２－ピロリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－（フェニルメチル）（即ち、３６％の収率）並びに２．５ｇのアルコールエピマーを得た。

【００９１】

上で得た化合物の３．１７ｇ（９．４５ミリモル）と７０ｍＬのジクロルメタンを不活性

雰囲気下に混合した。反応媒体を５℃に冷却し、２．３ｍＬのＴＥＡ、次いで１．２８ｍＬの塩化メタンスルホニルを滴下する。
反応媒体を５℃で４５分間撹拌する。
次いで、１０％酒石酸水溶液で、次いでｐＨ＝７の燐酸塩緩衝剤水溶液で洗浄し、次いで水洗する。
有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に乾燥するまで濃縮する。
このようにして、３．９ｇの油状物を得た。これをジクロロルメタン／酢酸エチル混合物９０／１０を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
２．７５ｇの分子式$C_{19}H_{27}NO_7S$（Ｍ＝４１３．４９４ｇ）のｃｉｓ－４－メチル－４－［（メチルスルホニル）オキシ］－１，２－ピロリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－（フェニルメチル）を回収した。これは７０％の収率に相当する。

【００９２】
上で得たメシレートの２．５４ｇ（６．１４ミリモル）を４０ｍＬのジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液を調製する。
次いで、５１９ｍｇ（７．９８ミリモル）のNaN_3を２０℃で添加し、反応媒体を５０℃で２時間加熱する。冷却した後、これを２５０ｍＬの水に注ぎ入れ、２５０ｍＬのジクロロルメタンで抽出する。有機相を水洗し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に乾燥するまで蒸発させる。
２．４ｇの粗生成物を得た。これを、ジクロロルメタン／酢酸エチル混合物９５／５を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
１．６６ｇの分子式$C_{18}H_{24}N_4O_4$（Ｍ＝３６０．４２ｇ）ｔｒａｎｓ－４－アジド－４－メチル－１，２－ピロリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－（フェニルメチル）を回収した（タイターはほぼ３０重量％）。これはほぼ２５％の収率に相当する。

【００９３】
上で得たアジドの１．８５ｇ（即ち、ほぼ１．７ミリモル）を１８ｍＬのトルエンに溶解させる。
次いで、１．３８ｍＬのBu_3SnHと８４ｍｇのＡＩＢＮを２０℃で添加する。
反応媒体を７５℃にもたらし、この温度で２時間保持する。
トルエンを蒸発させ、次いで酢酸エチルに再溶解させる。弗化カリウム飽和水溶液を周囲温度で３０分間撹拌する。
反応媒体をクラルセルでろ過し、静置させ、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥する。
溶媒を減圧下に蒸発させた後、３ｇの油状物を得た。これをジクロロルメタン／メタノール混合物９／１を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーする。
５６０ｍｇの分子式$C_{18}H_{26}N_2O_4$（Ｍ＝３３４．４１９ｇ）のｔｒａｎｓ－４－アミノ－４－メチル－１，２－ピロリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－（フェニルメチル）を回収した。収率は定量的である。

【００９４】
上で得たアミンの５７８ｍｇ（１．７２ミリモル）を不活性雰囲気下に３０ｍＬのジクロロルメタンと混合する。
反応媒体を５℃に冷却し、２９０μＬのＴＥＡ、次いで２４０μＬの塩化ベンゾイルを滴下する。
５０℃で３０分間撹拌し続ける。
反応媒体をジクロロルメタンで希釈し、１０％酒石酸水溶液、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、次いで水洗し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、９５０ｍｇの油状物を得た。これをジクロロルメタン／酢酸エチル混合物９０／１０を溶離剤として、クロマトグラフィーすることにより精製する。
このようにして、７３２ｍｇの分子式$C_{25}H_{30}N_2O_5$（Ｍ＝４３８．５２８ｇ）のｔｒａ

ｎｓ－４－（ベンゾイルアミノ）－４－メチル－１，２－ピロリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－（フェニルメチル）を回収した。これは９７％の収率に相当する。

【００９５】

上で得たアミドの６３６ｍｇ（１．４５ミリモル）を１．９ｍＬの酢酸エチルに溶解し、次いで氷浴により約０～５℃に冷却し、次いで３．２ｍＬの塩化水素の酢酸エチル溶液（４．６モル／Ｌ）を添加する。

温度を２０℃に上昇させ、次いで１時間後に、溶媒を減圧下に蒸発させる。

次いで、塩酸塩をエチルエーテルから結晶化させる。

このようにして、５７０ｍｇの分子式$C_{20}H_{22}N_2O_3$・ＨＣｌ（Ｍ＝３７４．８７ｇ）のｔｒａｎｓ－４－（ベンゾイルアミノ）－４－メチル－２－ピロリジンカルボン酸フェニルメチル塩酸塩を白色粉末として回収した。従って、収率は定量的である。

【００９６】

上で得た塩酸塩の１００ｍｇ（０．２６７ミリモル）を不活性雰囲気下に１．５ｍＬのジクロルメタンに溶解させる。

反応媒体を０～５℃に冷却し、次いで９０μＬのＴＥＡを添加する。

反応媒体を５℃で１５分間撹拌し、次いで２０μＬのジホスゲンを添加する。

５℃で３０分間撹拌し続ける。

次いで、反応媒体を１０％酒石酸水溶液で処理し、ジクロルメタンで抽出し、有機相を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下に蒸発させる。

このようにして、１３０ｍｇの油状物を得た。これをジクロルメタン／酢酸エチル混合物９／１を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。

次いで、７２ｍｇの分子式$C_{21}H_{21}N_2O_4Cl$（Ｍ＝４００．８６５ｇ）のｔｒａｎｓ－４－（ベンゾイルアミノ）－１－（クロルカルボニル）－４－メチル－２－ピロリジンカルボン酸フェニルメチルを回収した。これは６７％の収率に相当する。

【００９７】

上で得た化合物の３７３ｍｇ（０．９３０ミリモル）を９ｍＬのテトラヒドロフランに溶解させる。

次いで、この溶液を－７０℃に冷却し、１ｍＬのリチウムビス（トリメチルシリル）アミドの１Ｍテトラヒドロフラン溶液を５分間で添加する。

反応媒体を４５分間で０℃まで加温させ、次いで６９μＬの酢酸を添加する。

次いで、反応媒体をジクロルメタンで希釈し、１０％酒石酸水溶液、次いでｐＨ＝７．０の燐酸塩緩衝剤溶液で、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄する。

有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に乾燥濃縮し、３３０ｍｇの粗生成物を得た。これをジクロルメタン／酢酸エチル混合物９８／２（０．１容量％のＴＥＡを含有）を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることによって精製する。

このようにして、１２３ｍｇの分子式$C_{21}H_{20}N_2O_4$（Ｍ＝３６４．４０４ｇ）の所期の化合物を回収した。これは３６％の収率に相当する。

【００９８】

プロトンＮＭＲスペクトル

$CDCl_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度

１．７６（ｓ）：C$\underline{H_3}$；２．１１（ｄｄ）及び２．７３（ｄｄｄ）：Ｎ－ＣＨ－C$\underline{H_2}$；２．９３（ｄｔ）及び３．００（ｄ）：Ｎ－C$\underline{H_2}$；３．９６（ｄｄｄ）：Ｎ－C$\underline{H}$－CH_2；５．２１：$CO_2C\underline{H_2}C_6H_5$；７．３６（ｍ）：$CH_2C_6\underline{H_5}$；７．４３（ｔ）及び７．５７（ｔｔ）及び７．７２（ｄ）：$COC_6\underline{H_5}$ＩＲ（$CHCl_3$）：１７７６、１７４５、１６８２、１６０１、１５８０、１４９８cm^{-1}

ＭＳ（正のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：$[2M+Na]^+$＝７５１、$[2M+H]^+$＝７２９、$[M+Na]^+$＝３８７、$[M+H]^+$＝３６５

【００９９】

例１０

ｔｒａｎｓ－２－オキソ－３－（スルホオキシ）－１，３－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－カルボン酸フェニルメチルの１－プロペニルトリフェニルホスホニウム塩

１５ｇ（４６．７１ミリモル）の分子式$C_{17}H_{23}NO_5$（Ｍ＝３２１．３７７ｇ）のｃｉｓ－４－ヒドロキシ－１，２－ピロリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－（フェニルメチル）（市販品）を不活性雰囲気下に２２５ｍＬの無水ジクロルメタンに溶解させる。

この溶液に５．４２ｍＬの２，６－ルチジンを添加する。次いで、－７０℃に冷却し、次いで８．２５ｍＬのトリフルオルメタンスルホン酸無水物を導入する。

反応媒体を－７０℃で１０分間撹拌し、次いで４．４３ｇのＯ－アリルヒドロキシルアミンを－７０℃で導入する。

次いで、反応混合物を周囲温度で２７時間放置する。

反応混合物をジクロルメタンで希釈し、次いで１０％酒石酸水溶液、次いで$NaHCO_3$飽和水溶液で洗浄し、次いで水洗する。

有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。

【０１００】

このようにして、２３ｇの粗製油状物を得た。これを、溶離剤を順次に９５／５、９０／１０、次いで８０／２０のジクロルメタン／酢酸エチル混合物として、シリカでクロマトグラフィーすることによって精製する。

７．１８ｇの分子式$C_{20}H_{28}N_2O_5$（Ｍ＝３７６．４５６ｇ）のｔｒａｎｓ－４－［（２－プロペニルオキシ）アミノ］－１，２－ピロリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－（フェニルメチル）を回収した。これは４０％の収率に相当する。

上で得た化合物の３．２５ｇ（８．６３ミリモル）を３．５ｍＬの酢酸エチルに溶解させる。

反応媒体を約０～５℃に冷却し、次いで１９ｍＬの塩化水素の酢酸エチル溶液（４．６モル／Ｌ）を添加する。

反応媒体を約０～５℃にで撹拌しながら４０分間反応させる。

溶媒を減圧下に蒸発させ、次いでジエチルエーテルにより上層液を抽出しながら、数回で溶解して取る。

【０１０１】

このようにして、２．５４ｇの塩酸塩を白色沈殿の形で得た。これを５５ｍＬのジクロルメタンに撹拌しながら溶解させる。７．３ｍＬの２Ｎ苛性ソーダを添加する。デカンテーションした後、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥する。

ジクロルメタンを減圧下に蒸発させる。

このようにして、２．１２ｇの分子式$C_{15}H_{20}N_2O_3$（Ｍ＝２７６．３３７ｇ）のｔｒａｎｓ－４－［（２－プロペニルオキシ）アミノ］－２－ピロリジンカルボン酸フェニルメチルを油状物として得た。即ち、８９％の収率。

上で得た化合物の４．１４ｇ（１５ミリモル）を不活性雰囲気下に１．５ｍＬのアセトニトリルに溶解させる。

反応媒体を約０～５℃に冷却し、１．１４ｍＬのジホスゲンを添加する。０～５℃に保持しながら１５分間撹拌し、次いで４．６ｍＬのＴＥＡ、次いで１．８３ｇのＤＭＡＰを８０ｍＬのアセトニトリルに溶解してなるものを続けて添加する。

温度を周囲温度に上昇させ、反応媒体を２６時間反応させ、次いで溶媒の半分を減圧下に蒸発させる。

次いで、反応媒体を１０％酒石酸水溶液で処理し、次いでジクロルメタンで抽出する。有機相を塩化ナトリウム飽和水溶液を使用して洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。

【０１０２】

このようにして、４３ｇの粗生成物を得た。これをジクロルメタン／酢酸エチル混合物９

０／１０（０．１％のＴＥＡを含有）を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
３１２ｍｇの分子式$C_{16}H_{18}N_2O_4$（Ｍ＝３０２．３３ｇ）のｔｒａｎｓ－２－オキソ－３－（２－プロペニルオキシ）－１，３－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－カルボン酸フェニルメチルを回収した。これは７％の収率に相当する。
上で得た化合物の７０．２ｍｇ（０．２３２ミリモル）を不活性雰囲気下に２．３ｍＬのジクロルメタンに溶解させる。次いで、２６．５μＬの酢酸及び１３４ｍｇのＰｄ（Ｐ（Ｐｈ）$_3$）$_4$を導入する。
反応媒体を周囲温度で４０分間反応させ、次いで温度を－２０℃に低下させ、２．９６ｍＬのSO_3－ピリジン錯体溶液（０．３１４モル／Ｌ）を添加する。反応媒体を２時間３０分反応させ、次いでジクロルメタンを添加し、減圧下に蒸発させ、次いで４０ｍＬのジクロルメタンに溶解させ、５ｍＬの水で洗浄する。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。　このようにして、２８０ｍｇの粗生成物を得た。これをシリカでクロマトグラフィーし、ジクロルメタン／アセトン混合物８０／２０（０．１％のＴＥＡを含有）、次いでジクロルメタン／アセトン混合物５０／５０（０．１％のＴＥＡを含有）で続けて溶離することによって精製する。３４．０ｍｇの分子式$C_{34}H_{33}N_2O_7SP$（Ｍ＝６４４．６８９ｇ）の所期の化合物を黄色油状物として回収した。即ち、２３％の収率。
【０１０３】
プロトンＮＭＲスペクトル
$CDCl_3$中、４００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
２．００（ｍ）及び２．４８（ｍ）：CH_2－ＣＨ－Ｃ＝Ｏ；２．７２（ｄ）及び３．１２（ｓ）：ＣＨ－CH_2－Ｎ；３．７５（ｍ）：CH_2－ＣＨＣ＝O_2；４．７１（ｓ）：ＣＨ－CH_2－Ｎ；５．１８［ＡＢ］：CH_2－C_6H_5；７．３５（ｍ）：$CH_2C_6H_5$；２．２９（ｍ）：CH_3－ＣＨ＝ＣＨ；６．６２及び７．２１：CH_3－ＣＨ＝ＣＨ；７．６０－７．８５：Ｐ（C_6H_5）$_5$
ＭＳ（負及び正のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：
［Ｍ陰イオン］$^-$＝３４１
［２陽イオン］$^+$＝３０３
【０１０４】
例１１
ｔｒａｎｓ－２－オキソ－３－（スルホオキシ）－１，３－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－カルボン酸メチルの１－プロペニルトリフェニルホスホニウム塩
例１０におけるようにするが、ただし、２０７ｍｇのｃｉｓ－４－ヒドロキシ－１，２－ピロリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－メチルから出発して、操作を行なう。
このようにして、１２ｍｇの分子式$C_7H_{10}N_2O_7S$（Ｍ＝２６６．２３１ｇ）の所望の化合物を得た。
ＭＳ（負及び正のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：
［Ｍ陰イオン］$^-$＝２６５
［２陽イオン］$^+$＝３０３
【０１０５】
例１２ａ
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－オキサ－１－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボン酸ジフェニルメチル
８ｍＬのジクロルメタンと３４７ｍｇ（１ミリモル）のｃｉｓ－５－ヒドロキシ－３－ピペリジンカルボン酸ジフェニルメチル塩酸塩（Ａｃｔａ　Ｃｈｅｍ．Ｓｃａｎｄ．Ｓｅｒ．Ｂ、３５（４）、ｐ．２８９－２９４に記載）を不活性雰囲気下に混合する。
反応媒体を０℃に冷却し、次いで３４６μＬのＴＥＡ及び７２μＬのジホスゲンを添加する。

温度を０℃に保持しながら反応媒体を１５分間反応させ、次いで溶媒を減圧下に蒸発させ、次いで２５ｍＬの乾燥トルエンに溶解させ、ろ過してＴＥＡ塩酸塩を除去する。
ろ液に５５３μＬのＴＥＡを添加し、４時間加熱還流する。
次いで、反応媒体を酢酸エチルで希釈し、１０％酒石酸水溶液、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥する。
減圧下に蒸発させ、３３９ｍｇの粗生成物を回収した。これをトルエン／酢酸エチル混合物７０／３０を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
このようにして、１４６ｍｇの所期の化合物（Ｍ＝３３７．３７８ｇ）を回収した。これは４３％の収率に相当する。

【０１０６】

プロトンＮＭＲスペクトル
$CDCl_3$中、２５０ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
２．１５（ｄｄｄ）及び２．７３（ｄｑ）：Ｎ－CH_2－ＣＨＯ－CH_2；２．９２（ｔｔ）：O_2C－Ｃ<u>Ｈ</u>－；３．００（ｄ）及び３．４５（ｄ）：Ｎ－CH_2－ＣＨＯ；３．４８（ｄｄ）及び４．０７（ｄｄ）：Ｎ－CH_2－ＣＨ－CO_2；４．７９（ｄｔ）：Ｎ－CH_2－Ｃ<u>Ｈ</u>Ｏ；６．９０（ｓ）：CO_2－Ｃ<u>Ｈ</u>－（C_6H_5）$_2$；７．３３（ｍ）：（C_6H_5）$_2$
ＩＲ（$CHCl_3$）：１７９２、１７３４、１６００、１５８５、１４９７cm^{-1}
ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^+$＝３３７、２９２、１８３、１６７

【０１０７】

例１２ｂ
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－オキサ－１－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボン酸
３２０ｍｇの例１２ａで得た化合物、１７ｍＬのアセトン及び７０ｍｇの２０重量％Ｐｄ／Ｃ触媒を混合する。
水素雰囲気下に常圧で撹拌する。
２時間３０分後に、７０ｍｇの触媒を添加し、更に１時間３０分反応させ、次いで反応媒体をろ過する。
溶媒を減圧下に蒸発させ、これにより３５０ｍｇの粗生成物を得、これをペンタンから結晶化する。
ろ過し、１５８ｍｇの分子式$C_7H_9NO_4$（Ｍ＝１７１．１５４ｇ）の所期の化合物を灰色固体として回収した。相当する収率は８９％である。

【０１０８】

プロトンＮＭＲスペクトル
$CDCl_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
２．１０（ｄｄｄ）及び２．４３（ｄｍ）：Ｎ－CH_2－ＣＨＯ－CH_2；２．８３（ｔｔ）：O_2C－Ｃ<u>Ｈ</u>－；３．１３（ｄ）及び３．２７（ｄｍ）：Ｎ－CH_2－ＣＨＯ；３．４０（ｄｄ）及び３．７２（ｄ）：Ｎ－CH_2－ＣＨ－CO_2H；４．８１（ｍ）：Ｎ－CH_2－Ｃ<u>Ｈ</u>Ｏ；１２．５４（広いｓ）：CO_2<u>Ｈ</u>
ＩＲ（ヌジョール）：１７８２、１６９２cm^{-1}
ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^+$＝１７７、１５５、１２７、８２、７０

【０１０９】

例１２ｃ
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－オキサ－１－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボン酸（４－ニトロフェニル）メチル
３０ｍｇの例１２ｂで得た酸と０．５ｍＬのジクロルメタンを不活性雰囲気下に混合する。次いで、２６．８ｍｇの４－ニトロベンジルアルコール、２．２ｍｇのＤＭＡＰ及び３７ｍｇのＥＤＣＩを添加する。
反応媒体を周囲温度で２時間撹拌しながら反応させる。
次いで、有機相をジクロルメタンで希釈し、１０％酒石酸水溶液、ｐＨ７の燐酸塩緩衝剤溶液で洗浄する。

有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させた後、５７ｍｇの粗生成物を得た。これを、トルエン／酢酸エチル混合物８５／１５を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
次いで、この生成物をエチルエーテルとペンタンとの混合物から結晶化して３４ｍｇの所期の化合物（Ｍ＝３０６．２７７ｇ）の白色結晶を生じさせた。相当する収率は６３．５％である。

【０１１０】

プロトンＮＭＲスペクトル
$CDCl_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
２．１４（ｄｄｄ）及び２．８４（ｄｍ）：Ｎ－CH_2－ＣＨＯ－$C\underline{H}_2$；２．９０（ｔｔ）：O_2C－$C\underline{H}$－；３．１０及び３．４９（ｄｍ）：Ｎ－$C\underline{H}_2$－ＣＨＯ；３．４３（ｄｄ）及び４．１４（ｂｄ）：Ｎ－$C\underline{H}_2$－ＣＨ－CO_2；５．２７［ＡＢ］：CO_2－Ｎ－$C\underline{H}_2$－C_6H_5；７．５６及び８．２４［ＡＡ’ＢＢ’］：Ｃ－C_6H_5－NO_2
ＩＲ（$CHCl_3$）：１７９９、１７８９、１７４１、１６０９、１５２６、１４９５ｃｍ$^{-1}$
ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：$[M]^+$＝３０６、１７０、１３６、１２６、１０６、８２

【０１１１】

例１３
６－（フェニルメチル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン
工程Ａ
２０．７１ｇの３－アミノピリジンを２００ｍＬの塩化メチレンに溶解してなる溶液に３０．７ｍＬのＴＥＡを約０～５℃で添加し、次いで２５．５ｍＬの塩化ベンゾイルを１５分間で滴下し、反応媒体を周囲温度に戻す。１時間撹拌した後、反応媒体を水洗し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で洗浄し、次いで有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。４２．２９ｇの所期の結晶化化合物（Ｍ＝１９８．２２６ｇ）を得た。

【０１１２】

工程Ｂ
１０ｇの工程Ａで得た化合物を２００ｍＬのメタノールに溶解してなる溶液に４．３ｍＬの濃塩酸及び５００ｍｇの５重量％ロジウム担持アルミナを添加する。反応媒体を水素雰囲気中に６０～１１０バールの圧力下に１５時間置く。
反応混合物をろ過し、メタノールですすぎ、次いでろ液を減圧下に濃縮する。所期の化合物の塩酸塩を１０％の出発物質の塩酸塩との混合物として得た。
この生成物を２５０ｍＬの塩化メチレンに溶解させ、１．１当量の１Ｎ苛性ソーダを添加する。１５分間撹拌した後、塩化メチレンをデカンテーションし、有機相を水洗し、減圧下に蒸発させる。残留物を塩化メチレン－メタノール－トリエチルアミン混合物９２／８／３を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーする。
７．４ｇの所期の結晶化化合物をえた。即ち、７２％の収率。

【０１１３】

工程Ｃ
Ｎ－（フェニルメチル）－３－ピペリジンアミン
工程Ｂに記載のようにして得た２０ｇの化合物を６００ｍＬの１，２－ジメトキシエタンに溶解させる。この溶液に１４．８ｇの水素化アルミニウムリチウムを３０分間で添加する。反応媒体を不活性ガス雰囲気下に撹拌しながら７５～８０℃に１６時間加熱し、次いで０℃に冷却し、１２℃を超えないようにして１１ｍＬの水を４５分間で添加する。反応媒体を１０分間撹拌し、ろ過し、沈殿を塩化メチレンで洗浄する。ろ液を減圧下に濃縮する。１７．８ｇの所期の化合物を油状物として得た。これを減圧下に蒸留する（沸点：１１４～１２１℃／０．８ミリバール）。１６ｇの所期の化合物を回収した。即ち、８６％の収率。

【０１１４】

工程Ｄ

６（フェニルメチル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン
工程Ｃで得た化合物の１．０６ｇを２８ｃｍ^{3}のトルエンに溶解し、次いで０℃に冷却し、３３７μＬのジホスゲンを不活性ガス雰囲気下に添加する。次いで、温度を上昇させ、２０℃に２時間保持する。反応媒体を減圧下に濃縮させ、次いで残留物をシリカでクロマトグラフィーし、塩化メチレン－アセトン９５／５、次いで８０／２０で、最後に塩化メチレン－メタノール／トリエチルアミン混合物９２／８／３で順次に溶離し、３６２ｍｇの所期の化合物$C_{13}H_{16}N_2O$（Ｍ＝２１６．８５ｇ）を得た。即ち、３０％の収率。
ＣＰＶ／質量分析法（ＥＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^+$＝２１６、１２５、９１
ＩＲ（$CHCl_3$）：１７１８、１４９８ｃｍ$^{-1}$

【０１１５】

例１４
６－ベンゾイル－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン工程Ａ
３－（ベンジルアミノ）－１－ピペリジンカルボン酸
例１３の工程Ｂで得た５ｇの化合物を窒素雰囲気下に１．２５Ｌの無水トルエンに溶解し、次いで３．４ｍＬのＴＥＡを添加し、１．４７ｍＬのジホスゲンを０～５℃で３分間で導入する。０～５℃で２０分後に、反応媒体を２０℃に加熱し、７５分間撹拌し続け、溶媒を減圧下に蒸発させる。残留物を塩化メチレン－アセトン混合物８／２を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーする。３．４４ｇの所期の化合物を得た（５２．６％の収率）。

【０１１６】

工程Ｂ
６－ベンゾイル－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン　４８ｍｇの水素化ナトリウムの５０％油中分散体と２０ｍＬのＴＨＦを窒素雰囲気下に導入する。反応媒体を約０～５℃に冷却し、次いで工程Ａで得た化合物の２６６ｍｇを一度に添加する。
温度を周囲温度に上昇させ、次いで６０μＬの酢酸及び１０ｍＬのｐＨ７の燐酸塩緩衝剤を添加する。
次いで、少量の酢酸エチルを添加し、次いで反応媒体をデカンテーションし、酢酸エチルで再抽出する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。粗生成物を２％のアセトンを含有するジクロルメタンを溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーする。
このようにして、１４３ｍｇの所期の化合物$C_{13}H_{12}N_2O_2$（Ｍ＝２２８．２５ｇ）を得た。相当する収率は６２％である。

【０１１７】

プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、２５０ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．２０－２．１５（ｍ）及び２．４２（ｍ）：ＮＣＨ－CH_2－CH_2；２．８０（ｄ）－２．９３（ｄ）；３．１１（ｍ）；３．２８～３．５８（ｍ）：CH_2－Ｎ；４．５４（ｍ）：CH－Ｎ；７．４３（ｍ）；７．５５（ｍ）；７．６９（ｍ）：C_6H_5
ＩＲ（$CHCl_3$）：１７５８、１６７２、１６０５、１５８６、１４９２ｃｍ$^{-1}$
ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^+$＝２３０、１２５、１０５、７７

【０１１８】

例１５
７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－酢酸
工程Ａ
５－［（１，１－ジメチルエチル）ジメチルシリル］－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン
８４３ｍｇのリチウムを窒素雰囲気下に置き、３２０ｍＬのアンモニアを－７０℃で凝縮させる。例１３で得た化合物の７．５６ｇ（３４．８ミリモル）を１６０ｍＬのテトラヒドロフランに溶解したものを－７０℃で１０分間で添加する。５分間撹拌し、次いで２０

℃でゆっくりと加熱しながらアンモニアを窒素気流中で蒸留し、得られた懸濁液に、７．９ｇの塩化（１，１－ジメチルエチル）ジメチルシリルを１０ｃｍ^{3}に溶解したものを２０℃でゆっくりと添加し、次いで１０分間撹拌し続ける。１６０ｃｍ^{3}の酢酸エチル、次いで６０ｃｍ^{3}の１０％酒石酸水溶液を添加する。デカンテーションを行ない、次いで酢酸エチルで再抽出し、有機相を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。得られた油状物を１０％の水を含むシリカでクロマトグラフィーし、塩化メチレンで、次いで塩化メチレン－アセトン混合物８／２で溶離し、３．０４ｇの所期の化合物を得た（収率：３６．２％）。

プロトンＮＭＲスペクトル

ＣＤＣｌ$_3$中、２５０ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度

０．２１（ｓ）及び０．４０（ｓ）：ＳｉＣ$\underline{H}_3$；０．９７（ｓ）：Ｓｉ$\underline{tBu}$；１．５～１．８（ｍ）及び２．０７（ｍ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H}$－Ｃ$\underline{H}_2$－Ｃ$\underline{H}_2$；２．８５（ｄ）及び３．３２（ｍ）：－Ｃ$\underline{H}$－Ｃ$\underline{H}_2$－Ｎ；２．９３（ｄｔ）及び３．３２（ｍ）：－ＣＨ$_2$－Ｃ$\underline{H}_2$－Ｎ；３．６５（ｍ）：Ｃ$\underline{H}$－Ｎ；７．４３（ｍ）

ＩＲ（ＣＨＣｌ$_3$）：１７１０、８４２ｃｍ$^{-1}$

ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^+$＝２４０、２２５、１８３、１００、８３、５７

【０１１９】

工程Ｂ

７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－酢酸フェニルメチル

工程Ａで得た化合物の１．４４ｇ（５．９９ミリモル）を窒素雰囲気下に１４．４ｍＬのテトラヒドロフランに溶解し、次いで９４１μＬのブロム酢酸フェニルメチルを添加し、次いで６ｍＬの弗化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムの１Ｍテトラヒドロフラン溶液を滴下する。反応媒体を２０℃で１０分間撹拌し、次いで１５ｍＬの酢酸エチルで希釈し、５ｍＬのｐＨ＝７の燐酸塩緩衝剤水溶液を添加する。反応媒体をデカンテーションし、酢酸エチルで再抽出し、有機相を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。油状残留物を１０％の水を含むシリカでクロマトグラフィーし、塩化メチレン－アセトン混合物８／２で溶離する。１４０ｍｇの所期の化合物を得た。相当する収率は９％である。ＩＲ（ＣＨＣｌ$_3$）：１７４６、１７２０ｃｍ$^{-1}$

ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^+$＝２７４、１８３、１５５、１３９、９１、８３

【０１２０】

工程Ｃ

７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－酢酸

工程Ｂで得た化合物の１３７ｍｇを１．５ｍＬの酢酸エチルに溶解し、次いで１４ｍｇの１０％パラジウム担持炭の溶液に添加し、水素雰囲気下に置く。１５分後に、更に１５ｍｇのパラジウム担持炭を添加し、反応媒体を１５分間撹拌する。触媒をろ過し、次いで酢酸エチルで、次いでアセトン及びメタノールですすぎ、溶媒を減圧下に蒸発させる。合計で６８ｍｇの粗生成物を得た。これをエーテルから結晶化する。５８ｍｇの分子式Ｃ$_{15}$Ｈ$_{18}$Ｎ$_2$Ｏ$_3$（Ｍ＝２７４．３２１ｇ）の所期の化合物を得た。相当する収率は６３％である。

プロトンＮＭＲスペクトル

ＣＤＣｌ$_3$中、４００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度

１．４８（ｍ）、１．６３（ｍ）、１．７３（ｍ）及び１．８６（ｍ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H}$－Ｃ$\underline{H}_2$－Ｃ$\underline{H}_2$；２．８５（ｄ）～３．００（ｍ）、３．１４（ｄｍ）及び３．６４（ｍ）：Ｃ$\underline{H}_2$－Ｎ－Ｃ$\underline{H}_2$及びＣ$\underline{H}$－Ｎ；３．７８及び４．１４［ＡＢ］：ＣＯＮ－Ｃ$\underline{H}_2$－ＣＯ

ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^+$＝１８４、１３９、１２５、１１１、９７、８３

【０１２１】

例１６

７－オキソ－Ｎ－フェニル－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－カルボキサミド

１ｍＬのテトラヒドロフランと例１５の工程Ａで得た化合物の９９ｍｇ（０．４１ミリモ

ル）を不活性ガス雰囲気下に混合する。
５０μＬのイソシアン酸フェニル、次いで４５０μＬの弗化テトラブチルアンモニウムの１Ｍテトラヒドロフラン溶液を続けて添加する。
反応媒体を１０分間反応させ、次いで酢酸エチルで希釈し、水洗する。反応媒体をデカンテーションし、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に蒸発させる。１４０ｍｇの粗生成物を得た。これをジクロルメタン／酢酸エチル混合物９０／１０を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることによって精製する。
２１ｍｇの分子式$C_{13}H_{15}N_3O$（Ｍ＝２４５．２８３ｇ）の標記の化合物を回収した。これは２０％の収率に相当する。
プロトンＮＭＲスペクトル
$CDCl_3$中、２５０ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．７８（ｍ）、２．０２（ｍ）及び２．１７（ｍ）：Ｎ－ＣＨ－$C\underline{H_2}$－$C\underline{H_2}$；２．８８（ｄ）、３．１３（ｄｔ）及び３．４２（ｍ）：$C\underline{H_2}$－Ｎ－$C\underline{H_2}$；４．４９（ｍ）：$C\underline{H}$－Ｎ；７．１１（ｔ）；７．３４（ｔ）及び７．５４（ｄ）：$C_6\underline{H_5}$；１０．０５：ＮＨ
ＩＲ（$CHCl_3$）：３３０２、３２６６、１７３４、１７００、１６０２、１５５３、１５０１cm^{-1}
ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：$[M]^+$＝２４５、１５３、１２６、１１９、９８、９２
【０１２２】
例１７ａ
６－［１－（フェニルメチル）－１－１Ｈ－テトラゾール－５－イル］－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン
例１５の工程Ａで得た化合物の４８０ｍｇ（２ミリモル）を不活性ガス雰囲気下に置く。次いで、７１２ｍｇの５－フルオル－１－（フェニルメチル）－１Ｈ－テトラゾールを１．５ｍＬのテトラヒドロフランに溶解してなる溶液、次いで２ｍＬの弗化テトラブチルアンモニウムの１Ｍテトラヒドロフラン溶液を添加する。反応媒体を１分間反応させる。
次いで、反応媒体を酢酸エチルで希釈し、水洗し、デカンテーションし、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
１．０６ｇの油状生成物を得た。これをジクロルメタン／酢酸エチル混合物９０／１０を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーする。
このようにして、１４３ｍｇの分子式$C_{14}H_{16}N_6O$（Ｍ＝２８４．３２４ｇ）の所期の化合物を非晶質白色生成物の形で得た。相当する収率は２５％である。
プロトンＮＭＲスペクトル
$CDCl_3$中、２５０ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．８０（ｍ）、２．０４（ｍ）及び２．６７（ｍ）：Ｎ－ＣＨ－$C\underline{H_2}$－$C\underline{H_2}$；２．８３（ｄ）、２．８５（ｄｍ）、３．１０（ｄｄ）及び３．４４（ｄｄ）：$C\underline{H_2}$－Ｎ－$C\underline{H_2}$；３．９９（ｍ）：$C\underline{H}$－Ｎ；５．６３及び５．８８［ＡＢ］：C_6H_5－$C\underline{H_2}$；７．１８（ｍ）及び７．３２（ｍ）：$C_6\underline{H_5}$
【０１２３】
例１７ｂ
６－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン
例１７ａで得た化合物の１２０ｍｇと２．４ｍＬのメタノール／酢酸エチル混合物９０／１０を混合し、次いで２．４ｍＬのＴＨＦを完全に溶解させるまで添加する。
次いで、２４ｍｇの１０％パラジウム触媒担持炭を添加し、次いで反応媒体を水素雰囲気下に撹拌する。３時間反応させた後、触媒をろ過し、次いでテトラヒドロフラン／メタノール混合物ですすぎ、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。次いで、生成物をエチルエーテルから結晶化させる。
このようにして、７２ｍｇの分子式$C_7H_{10}N_6O$（Ｍ＝１９４．１９８ｇ）の標記の化合物を白色結晶化生成物として得た。相当する収率は８８％である。

プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．６３（ｍ）、１．８９（ｍ）及び２．０７（ｍ）：Ｎ－ＣＨ－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｃ$\underline{H_2}$；３．１４（ｍ）～３．２０及び３．４３（ｍ）：Ｃ$\underline{H_2}$－Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$；４．５１（ｍ）：Ｃ$\underline{H}$－Ｎ
ＩＲ（ヌジョール）：１７４４、１５９４ｃｍ$^{-1}$
ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^+$＝１９４、１６５、１２４、１１１、９８、８３、６８、５６、４１
【０１２４】
例１８
６－アセチル－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン
例１５の工程Ａで得た化合物の１４０ｍｇ（０．５８２ミリモル）を１．４ｍＬのＴＨＦに溶解させる。
５５μＬの無水酢酸、次いで０．５８ｍＬの弗化テトラブチルアンモニウムの１Ｍテトラヒドロフラン溶液を続けて添加する。
次いで、反応媒体を酢酸エチルで希釈し、水洗し、デカンテーションし、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、１１６ｍｇの粗製の油状物を得た。これをジクロルメタン／アセトン混合物８０／２０を使用してシリカでクロマトグラフィーする。
このようにして、１８ｍｇの分子式$C_8H_{12}N_2O_2$（Ｍ＝１６８．１９６ｇ）の所期の化合物を得た。これは１８％の収率に相当する。
プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．６５～２．２０（ｍ）：Ｎ－ＣＨ－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｃ$\underline{H_2}$；２．５４（ｓ）：CH_3ＣＯ－Ｎ；２．８３（ｄ）、３．３３（ｄｍ）、３．１０（ｍ）及び３．４５（ｄｄ）：Ｃ$\underline{H_2}$－Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$；４．５５（ｍ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－ＣＨ
ＩＲ（ＣＨＣｌ$_3$）：１７５８、１６９６ｃｍ$^{-1}$
ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^+$＝１６８、１４０、１２６、９８、４３
【０１２５】
例１９ａ
６－（フェニルメトキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン
４４．０２ｇ（０．２２ミリモル）の３－オキソ－１－ピペリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル（$C_{10}H_{17}NO_3$、Ｍ＝１９９．２５１ｇ）（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９８６、２９、ｐ．２２４－２２９に記載）を４４０ｍＬのエタノールに溶解させる。
次いで、３８．７９ｇのＯ－ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩を添加する。次いで、この懸濁液に５４ｍＬのピリジンを滴下導入する。
反応媒体をほぼ２５℃で４時間撹拌しながら反応させ、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。反応媒体をジクロルメタン／酢酸エチル混合物により溶解させ、次いでろ過し、ジクロルメタンで、次いでジクロルメタン／酢酸エチル混合物ですすぐ。次いで、ろ液を減圧下に濃縮乾燥する。
このようにして、６９．８ｇの淡黄色油状物を得た。これをシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。使用した溶離剤はシクロヘキサン／酢酸エチル混合物８０／２０である。
５７．２１ｇの分子式$C_{17}H_{24}N_2O_3$（Ｍ＝３０４．３９ｇ）の３－［（フェニルメトキシ）イミノ］－１－ピペリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルを非常に淡い黄色油状物として回収した。相当する収率は８５％である。
【０１２６】
上で得たオキシムの２４．８２ｇ（０．０８１５ミリモル）を窒素雰囲気下に－１０℃に冷却した１６３ｍＬのエタノールに溶解させる。次いで、２５ｍＬのボラン－ピリジン錯体を添加し、次いで２０４ｍＬの２Ｎ塩酸を１時間１５分で滴下する。この溶液を－５℃で１時間１５分撹拌し、次いで１００ｍＬの炭酸水素ナトリウム飽和溶液で処理し、次い

で３５ｇの炭酸ナトリウムで処理するが、これは少量づつ添加する。しかして、ｐＨは７～８である。
反応媒体を酢酸エチルで抽出する。
有機相を一緒にし、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を減圧下に蒸発させる。このようにして、３９．０ｇの無色油状液体を得た。これを４００ｍＬの酢酸エチルで溶解させる。
この溶液を０．０５Ｎ塩酸水溶液で洗浄し、次いで有機相を一緒にし、溶媒を減圧下に蒸発させる。
３５．５ｇの油状無色液体を回収し、これを、ジクロルメタン／酢酸エチル混合物９５／５、次いでジクロルメタン／酢酸エチル混合物８０／２０を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
このようにして、１７．８９ｇの分子式$C_{17}H_{26}N_2O_3$（Ｍ＝３０６．４１ｇ）の３－［（フェニルメトキシ）アミノ］－１－ピペリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルを無色油状物として回収した。相当する収率は７２％である。
【０１２７】
上で得たピペリジンの６．７２ｇ（２１．９ミリモル）を－１０℃に冷却した２２ｍＬの酢酸エチルに溶解させる。２８ｍＬの無水塩酸の酢酸エチル溶液（４．０モル／Ｌ）ｗｐ３０分間で滴下する。
０℃で１時間後に、４０ｍＬのエチルエーテルを添加し、ジ塩酸塩沈殿をろ過し、エチルエーテルで洗浄する。
このようにして、３．８７ｇの白色固体を得た。
ろ液の結晶化により更に１．８０ｇの所望の化合物を得た。
得られた化合物を６０ｍＬの１Ｎ苛性ソーダ液と１２０ｍＬの酢酸エチルに溶解させた。デカンテーションした後、水性相に塩化ナトリウムを飽和させ、次いで酢酸エチルで２回抽出する。有機相を一緒にし、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで減圧下に濃縮乾燥する。
このようにして、３．６７ｇの分子式$C_{12}H_{18}N_2O$（Ｍ＝２０６．２９ｇ）のＮ－（フェニルメトキシ）－３－ピペリジンアミンを得た。これは８１％の収率に相当する。
【０１２８】
上で得た化合物の５１８ｍｇ（２．５ミリモル）を５ｍＬの無水ジクロルメタンに溶解し、次いで０．５ｍＬのＴＥＡを添加する。
得られた白色懸濁液を－６５℃に冷却し、次いで１２．５ｍＬのジホスゲンのジクロルメタン溶液（０．１０モル／Ｌ）を１５分間で添加する。
４５分間反応させた後、無色の溶液を１５ｍＬのジクロルメタンで希釈し、１５ｍＬの水で処理する。
反応媒体を静置させ、次いで水性相を２０ｍＬのジクロルメタンで抽出する。
一緒にした有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで減圧下に濃縮乾燥する。このようにして、淡黄色油状物が得られた。これを、ジクロルメタン／酢酸エチル混合物９０／１０、次いでジクロルメタン／酢酸エチル混合物８０／２０を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
このようにして、１９６ｍｇの分子式$C_{13}H_{16}N_2O_2$（Ｍ＝２３２．２８ｇ）の所期の化合物を無色油状物として回収した。相当する収率は３４％である。
【０１２９】
プロトンＮＭＲスペクトル
$CDCl_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．５９（ｍ）及び１．９３～２．１８（ｍ）：Ｎ－ＣＨ－$C\underline{H_2}$－$C\underline{H_2}$；２．７３（ｄｔ）、２．９４（ｄｔ）、３．１７（ｄｔ）及び３．４０（ｄｄ）：$C\underline{H_2}$－Ｎ－$C\underline{H_2}$；３．２９（ｔ）：Ｎ－$C\underline{H}$；４．８９（ｄ）：Ｎ－Ｏ－$C\underline{H_2}$－（C_6H_5）：７．３８：$C_6\underline{H_5}$
ＩＲ（$CHCl_3$）：１７４７、１４９８cm^{-1}
ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：$[M]^+$＝２３２、９１

【０１３０】
例１９ｂ
６－（アセチルオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン
例１９ａで得た化合物の９５ｍｇ（０．４１ミリモル）を５ｍＬのメタノールに溶解し、８ｍｇの１０重量％パラジウム担持炭を添加し、次いでこの懸濁液を水素雰囲気下に常圧で２５℃で１時間置き、次いで触媒をろ別する。
溶媒を減圧下に蒸発させた後、７０ｍｇの白色結晶を得た。
結晶を２ｍＬの無水ジクロルメタンに溶解させる。この溶液を窒素雰囲気下に－１０℃に冷却する。次いで、７０μＬのピリジン、次いで４０μＬの無水塩酸を添加し、２０分間撹拌する。反応媒体を減圧下に濃縮させ、７５ｍｇの白色結晶を得た。これを、ジクロルメタン／酢酸エチル混合物８０／２０を溶離剤として、シリカで精製する。
４９ｍｇの所期の化合物（Ｍ＝１８４．２０ｇ）を白色固体として回収した。相当する収率は６５％である。
プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．６０～２．２：Ｎ－ＣＨ－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｃ$\underline{H_2}$；２．２４（ｓ）：ＣH_3；２．９５（ｄ）及び３．５４（ｄｍ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$－ＣＨ；３．０７（ｄｔ）及び３．５４（ｂｄｄ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$－ＣH_2；３．９４（ｂｔ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－Ｃ$\underline{H}$
ＩＲ（ＣＨＣｌ$_3$）：１７９８、１７６４ｃｍ$^{-1}$
ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^+$＝１８４、１４２、１２５、４３
【０１３１】
例１９ｃ
６－（ベンゾイルオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン
例１９ｂに記載したのと類似の態様で、ただし例１９ａで製造した化合物の２０５ｍｇ及２００ｍｇの無水安息香酸から出発して、操作を行なう。
このようにして、６４ｍｇの分子式$C_{13}H_{14}N_2O_3$（Ｍ＝２４６．２７ｇ）の所期の化合物を得た。即ち、３０％の収率。
プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、２５０ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．６４～１．９５（ｍ）及び２．１０～２．３５（ｍ）：ＣＨ－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｃ$\underline{H_2}$；３．０２（ｄ）及び３．６５（ｄｍ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$－ＣＨ；３．１３（ｄｔ）及び３．５５（ｂｄｄ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$－ＣH_2；４．０９（ｂｔ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－Ｃ$\underline{H}$；７．４９（ｍ）、７．６５（ｔｔ）、８．１２（ｍ）：Ｃ$_6\underline{H_5}$
ＩＲ（ＣＨＣｌ$_3$）：１７７４、１７５６、１６０２、１５８５、１４９５ｃｍ$^{-1}$
ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^+$＝２４６、１０５、７７
【０１３２】
例１９ｄ
６－（１－オキソプロピル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン
例１９ｃに記載したのと類似の態様で、ただし例１９ａで製造した化合物の１６３ｍｇ及７０μＬの塩化プロピオニルから出発して、操作を行なう。
このようにして、１７ｍｇの分子式$C_9H_{14}N_2O_3$（Ｍ＝１９８．２３ｇ）の所期の化合物を得た。即ち、１２％の収率。
プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．２５（ｔ）：Ｏ＝Ｃ－ＣＨ$_2$－Ｃ$\underline{H_3}$；１．６５（ｍ）、１．７８（ｍ）及び２．１０（ｍ）：Ｎ－ＣＨ－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｃ$\underline{H_2}$；２．５２（ｍ）：Ｏ＝Ｃ－Ｃ$\underline{H_2}$－ＣH_3；２．９４（ｄ）及び３．５５（ｂｄ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$－ＣＨ；３．０７（ｄｔ）及び３．４８（ｄｄ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$－ＣH_2；３．９３（ｍ）：Ｎ－ＣＨ$_2$－Ｃ$\underline{H}$
ＩＲ（ＣＨＣｌ$_3$）：１７９２、１７６３ｃｍ$^{-1}$

ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^{+}$＝１９８、１７０、１４２、１２５、９７、５７

【０１３３】

例１９ｅ

６－［［（４－メチルフェニル）スルホニル］オキシ］－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン

例１９ｄに記載したのと類似の態様で、ただし例１９ａで製造した化合物の１３９ｍｇ及１２６ｍｇの塩化トシルから出発して、操作を行なう。

このようにして、７７ｍｇの分子式$C_{13}H_{16}N_2O_4S$（Ｍ＝２９６．３５ｇ）の所期の化合物を得た。即ち、４４％の収率。

プロトンＮＭＲスペクトル

ＣＤＣｌ$_3$中、２５０ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度

１．５５（ｍ）及び２．９９（ｍ）：Ｎ－ＣＨ－Ｃ$\underline{H}_2$－Ｃ$\underline{H}_2$；２．４５（ｓ）：CH_3；２．８９（ｄ）、３．００（ｄｔ）、３．２９（ｄｔ）及び３．３９（ｄｄ）：Ｃ$\underline{H}_2$－Ｎ－Ｃ$\underline{H}_2$；４．０４（ｍ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H}$；７．３５及び７．９１［ＡＡ’ＢＢ’］：CH_3－$C_6\underline{H}_4$－SO_2

ＩＲ（ＣＨＣｌ$_3$）：１７７５、１５９９、１４９５、１３８３、１１９３、１１８０ｃｍ$^{-1}$

ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^{+}$＝２９６、１５５、１４１、１２５、９１

【０１３４】

例１９ｆ

６－［（メチルスルホニル）オキシ］－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン

例１９ｅに記載したのと類似の態様で、ただし例１９ａで製造した化合物の２１１ｍｇ及８０μＬの塩化メシルから出発して、操作を行なう。

このようにして、５０ｍｇの分子式$C_{17}H_{12}N_2O_4S$（Ｍ＝２２０．２５ｇ）の所期の化合物を得た。即ち、２５％の収率。

プロトンＮＭＲスペクトル

ＣＤＣｌ$_3$中、２５０ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度

１．５６（ｍ）及び２．３８（ｍ）：Ｎ－ＣＨ－Ｃ$\underline{H}_2$－Ｃ$\underline{H}_2$；３．００（ｄｔ）、３．１２（ｄｔ）及び３．４９（ｍ）：Ｎ－（Ｃ$\underline{H}_2$）$_2$；３．２６（ｓ）：CH_3；４．１２（ｍ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H}$

ＩＲ（ＣＨＣｌ$_3$）：１７７５、１３８１、１１８７ｃｍ$^{-1}$

ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^{+}$＝２２０、１４１、１２５、９７、７９

【０１３５】

例１９ｇ

６－［［（４－ニトロフェニル）スルホニル］オキシ］－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン

例１９ｆに記載したのと類似の態様で、ただし例１９ａで製造した化合物の２７０ｍｇ及２８３ｍｇの塩化４－ニトロベンゼンスルホニルから出発して、操作を行なう。

このようにして、２０５．５ｍｇの分子式$C_{12}H_{13}N_3O_6S$（Ｍ＝３２７．３２ｇ）の所期の化合物を得た。即ち、５４％の収率。

プロトンＮＭＲスペクトル

ＣＤＣｌ$_3$中、２５０ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度

１．６４（ｄｔ）、１．８４（ｍ）、１．９４（ｍ）、２．３１（ｍ）：ＮＣＨ－Ｃ$\underline{H}_2$－Ｃ$\underline{H}_2$；２．９４（ｄ）、３．３０（ｄｔ）、３．０４（ｄｔ）及び３．４０（ｂｄｄ）：Ｎ－（Ｃ$\underline{H}_2$）$_2$；４．１４：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－Ｃ$\underline{H}$；８．２５及び８．４１［ＡＡ’ＢＢ’］：NO_2－$C_6\underline{H}_4SO_2$

ＩＲ（ＣＨＣｌ$_3$）：１７７６、１６１０、１５９０、１５３８、１３９３、１１９１ｃｍ$^{-1}$

ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^{+}$＝３２７、１８６、１４１、１２５、１１１

【０１３６】
例２０
６－［［（４－メチルフェニル）スルホニル］アミノ］－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン
５ｇ（２５．１ミリモル）の３－オキソ－１－ピペリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル（$C_{10}H_{17}NO_3$、Ｍ＝１９９．２５１ｇ）（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９８６、２９、ｐ．２２４－２２９に記載）を５０ｍＬのジクロルメタンに溶解させる。
次いで、この溶液に４．６７ｇのトシルヒドラジンを添加し、撹拌しながら２時間反応させ、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、９．５６ｇの分子式$C_{17}H_{25}N_3O_4S$（Ｍ＝３６７．４７ｇ）の３－［２－［（４－メチルフェニル）スルホニル］ヒドラゾノ］－１－ピペリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルを定量的収率で得た。
【０１３７】
上で得た化合物の４．５ｇ（１２．２ミリモル）、９０ｍＬのメタノール／テトラヒドロフラン混合物５０／５０及び数個のブロムクレゾールグリーン粒子を不活性ガス雰囲気下に混合する。
次いで、１．６２ｇのＮａＢＨ$_3$ＣＮを添加し、次いで反応媒体を０～５℃に冷却し、ガス状塩化水素のメタノール溶液（０．７モル／Ｌ）を媒体のｐＨを３．８～５．４の間に保持するように導入する。
反応媒体を２時間半撹拌しながら反応させる。
溶媒の３分の２を減圧下に蒸発させ、次いで２００ｍＬのジクロルメタンを添加し、反応媒体を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄する。
有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、４．４８ｇの分子式$C_{17}H_{27}N_3O_4S$（Ｍ＝３６９．４８６ｇ）の３－［２－［（４－メチルフェニル）スルホニル］ヒドラジノ］－１－ピペリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルを得た。
相当する収率は９９％である。
【０１３８】
上で得た化合物の４．４８ｇと９ｍＬの酢酸エチルを不活性ガス雰囲気下に０℃で混合する。
３０ｍＬのガス状塩化水素の酢酸エチル溶液（４モル／Ｌ）を添加し、１５分間撹拌し、次いでろ過し、塩酸塩を酢酸エチルで洗浄する。減圧下に乾燥し、３．４８ｇの分子式$C_{12}H_{19}N_3O_2S \cdot 2HCl$（Ｍ＝３４２．２８９ｇ）の４－メチルベンゼンスルホン酸の２－（３－ピペリジニル）ヒドラジドジ塩酸塩を得た。相当する収率は８４％である。
次いで、上で得た化合物の３．４８ｇと５ｍＬの脱塩水を溶解させる。１０．２ｍＬの２Ｎ苛性ソーダ水溶液を激しく撹拌しながら添加する。
１～２分の接触後に沈殿が生成する。次いで、１０分間撹拌し、次いで沈殿をろ過し、水洗し、次いで酢酸エチルで洗浄する。
得られた固体を減圧下に乾燥する。
このようにして、２．２１ｇの分子式$C_{12}H_{19}N_3O_2S$（Ｍ＝２６９．３２８ｇ）の４－メチルベンゼンスルホン酸の２－（３－ピペリジニル）ヒドラジドが得られた。相当する収率は８１％である。
【０１３９】
上で得たアミンの５００ｍｇ（１．８５ミリモル）と２０ｍＬのテトラヒドロフランを不活性ガス雰囲気下に混合する。
得られた懸濁液に１１２μＬのジホスゲン、次いで５１７μＬのＴＥＡ及び２３ｇのＤＭＡＰを０～５℃の添加する。
反応媒体を撹拌し且つ温度を２０℃に上昇させながら反応させる。
次いで、反応媒体を酢酸エチルで希釈し、次いで１０％酒石酸水溶液、次いで脱塩水で洗浄する。

有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。
７６９ｍｇの粗生成物を得た。これを７ｍＬのジクロルメタンと５１７μＬのＴＥＡに溶解させる。
反応媒体を撹拌しながら終夜反応させる。
反応媒体をジクロルメタンで希釈し、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
得られた発泡体（３９５ｍｇ）をジクロルメタン／酢酸エチル混合物８０／２０を使用してシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
４４ｍｇの分子式$C_{13}H_{17}N_3O_2S$（Ｍ＝２９５．３６２ｇ）の所期の化合物を回収した。相当する収率は８％である。

【０１４０】
プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、２５０ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．５５～１．８０（ｍ）及び２．１８（ｍ）：Ｎ－ＣＨ－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｃ$\underline{H_2}$；２．４２（ｓ）：CH_3；２．８８（ｄ）及び２．９３（ｍ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$－ＣＨ；３．１８～３．３２（ｍ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$－CH_2；４．０８（ｍ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H}$－CH_2；６．９８（ｂｓ）：ＮＨ
ＩＲ（ＣＨＣｌ$_3$）：３２６４、１７３７、１５９９、１４９０ｃｍ$^{-1}$
ＭＳ（正のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝３１８、［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９６

【０１４１】
例２１
６－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン
３０５ｍｇ（１．５２ミリモル）の分子式$C_{10}H_{20}N_2O_2$（Ｍ＝２００．２８２ｇ）の３－アミノ－１－ピペリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９９２、３５、ｐ．４３３４－４３４３に記載）を３ｍＬの無水ジクロルメタンに溶解させる。
次いで、２１２μＬのＴＥＡを添加し、次いでこの溶液を５℃に冷却し、２７８ｍｇの塩化トシルを添加する。反応媒体を温度を２０℃に戻しながら撹拌し、２時間反応させる。
次いで、反応媒体をジクロルメタンで希釈し、まず１０％酒石酸水溶液で、次いでｐＨ＝７の燐酸塩緩衝剤溶液で洗浄する。
有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。このようにして、油状物を得た。これをジクロルメタン／酢酸エチル混合物９／１を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
４４０ｍｇの分子式$C_{17}H_{26}N_2O_4S$（Ｍ＝３５４．４７２ｇ）の３－［［（４－メチルフェニル）スルホニル］アミノ］－１－ピペリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９９２、３５、ｐ．４３３４－４３４３に記載）を回収した。相当する収率は８２％である。

【０１４２】
上で得た化合物の４２５ｍｇと２．１ｍＬのトリフルオル酢酸／ジクロルメタン混合物５０／５０との混合物を０～５℃に３０分間冷却する。
反応媒体を撹拌しながら５℃で３０分間保持する。
次いで、溶媒を減圧下に蒸発させて４０３ｍｇの分子式$C_{14}H_{19}F_3N_2O_4S$（Ｍ＝３６８．３７７ｇ）の４－メチル－Ｎ－（３－ピペリジニル）ベンゼンスルホンアミドトリフルオル酢酸塩を得た。
上で得た化合物の２２８ｍｇを２ｍＬのメタノールに懸濁させる。この反応媒体を過剰量の、苛性ソーダで活性化させたダウエックス２１Ｋ樹脂（２０～５０メッシュ）で処理する。
ろ過した後、樹脂をメタノールですすぎ、次いでろ液を減圧下に蒸発させる。　このようにして、１２３ｍｇの分子式$C_{12}H_{18}N_2O_2S$（Ｍ＝２５４．３５３ｇ）の４－メチル－

Ｎ－（３－ピペリジニル）ベンゼンスルホンアミドを回収した。
【０１４３】
上で得たアミンの１１８ｍｇを不活性ガス雰囲気下に１．２ｍＬのジクロルメタンに溶解させる。
９８μＬのＴＥＡ、次いで２８μＬのジホスゲンを続いて導入する。反応媒体を０～５℃で３０分間撹拌しながら反応させる。反応媒体をジクロルメタンで希釈し、有機相を１０％酒石酸水溶液で洗浄し、次いで水洗する。硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過及び溶媒の減圧下での蒸発を行ない、粗生成物をジクロルメタン／アセトン混合物９５／５を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
このようにして、１１２ｍｇの分子式$C_{13}H_{17}ClN_2O_3S$（Ｍ＝３１６．３０８ｇ）の３－［［（４－メチルフェニル）スルホニル］アミノ］－１－ピペリジンカルボン酸クロリドを得た。相当する収率は７６％である。
【０１４４】
不活性雰囲気下に１０ｍｇの水素化ナトリウム（５５～６５％油中懸濁液）と２ｍＬの無水テトラヒドロフランを混合する。
次いで、上で得た化合物の７１ｍｇを添加する。
反応媒体を周囲温度で１５分間撹拌し、次いで１２μＬの酢酸及び２ｍＬのｐＨ＝７の燐酸塩緩衝剤溶液を添加する。
５分間再度撹拌し、次いで５ｍＬの酢酸エチルを添加し、反応媒体を静置させ、次いで酢酸エチルで再抽出する。次いで、有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、６５ｍｇの粗生成物を得た。これをジクロルメタン／アセトン混合物９５／５を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
このようにして、４０ｍｇの分子式$C_{13}H_{16}N_2O_3S$（Ｍ＝２８０．３４８ｇ）の所期の化合物を回収した。相当する収率は６４％である。
【０１４５】
プロトンＮＭＲスペクトル
$CDCl_3$中、２５０ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度（二つの立体配座体の存在）
１．４６（ｍ）、１．７６（ｍ）及び２．０８（ｄｍ）：ＮＣＨ－CH_2－CH_2；２．４４（ｓ）及び２．４５（ｓ）：CH_3；２．８２（ｄ）及び２．９８（ｍ）及び３．２８～３．５０（ｍ）：Ｎ－（CH_2）$_2$；４．５５（ｍ）及び４．６５（ｍ）：ＣＯ－Ｎ－ＣＨ；７．３３及び７．７８、７．３５及び８．０２［ＡＡ’ＢＢ’］：CH_3－C_6H_4－SO_2
ＩＲ（$CHCl_3$）：１７５８、１５９８、１９９５、１３６７、１１６９cm^{-1}
ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：$[M]^+$＝２８０、２１６、１５５、１２５、９７、９１
【０１４６】
例２２
６－オキサ－１－アザビシクロ［３．２．１］－３－オクテン－７－オン
５ｍＬのジクロルメタンと６８ｍｇの１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－３－オール塩酸塩（Ｍ＝１３５．５ｇ）（Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．３０（１０）、ｐ．３６１７－３６２３（１９８２）に記載）を不活性ガス雰囲気下に混合する。
３３μＬのジホスゲンを添加し、０℃で５分間撹拌する。次いで、１４０μＬのＴＥＡ及び６１ｍｇのＤＭＡＰを添加する。
反応媒体を周囲温度で２時間反応させ、次いでジクロルメタンで希釈し、１０％酒石酸水溶液で洗浄し、次いで水洗する。デカンテーションした後、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に蒸発させる。このようにして、５ｍｇの粗生成物を得た。これをジクロルメタン、次いでジクロルメタン／酢酸エチル混合物９５／５を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
このようにして、３ｍｇの分子式$C_6H_7NO_2$（Ｍ＝１２５ｇ）の所期の化合物を回収し

た。相当する収率は５％である。
【０１４７】
例２３
ｔｒａｎｓ－３－ベンゾイル－２－オキソ－４－オキサ－１，３－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－カルボン酸フェニルメチル
５．５０ｍｇ（１３．７ミリモル）の分子式$C_{18}H_{25}NO_7S$（Ｍ＝３９９．４６ｇ）のｃｉｓ－４－［（メチルスルホニル）オキシ］－１，２－ピロリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－（フェニルメチル）（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９１、５６、３００９－３０１６に記載）と１１０ｍＬのジメチルホルムアミドを不活性ガス雰囲気下に混合し、次いで２．５８ｇのＮ－ヒドロキシフタルイミド、次いで１．５２ｇの炭酸水素カリウムを添加する。
反応媒体を撹拌しながら１００℃に加熱し、この温度に４時間保持する。
反応媒体を２０℃に冷却し、２２０ｍＬの氷水を添加し、次いで反応媒体をイソプロピルエーテルで抽出する。
次いで、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで減圧下に蒸発乾燥する。
残留物をジクロルメタン／酢酸エチル混合物９０／１０を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーする。
このようにして、３．０６ｇの分子式$C_{25}H_{26}N_2O_7$（Ｍ＝４６６．４９４ｇ）のｔｒａｎｓ－４－［（１，３－ジヒドロ－１，３－ジオキソ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）オキシ］－１，２－ピロリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－（フェニルメチル）を回収した。相当する収率は４７％である。
【０１４８】
上で得たフタルイミドの３．２４ｇ（６．９４ミリモル）を３３ｍＬのジクロルメタンに溶解させる。
３７２μＬのヒドラジン水和物を添加する。
反応媒体を再度２０℃で２時間３０分撹拌する。
生成した沈殿をろ過し、ジクロルメタンですすぎ、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。
２．９１ｇの粗生成物を得た。これをジクロルメタン／酢酸エチル混合物９０／１０、８０／２０、次いで５０／５０を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることによって精製する。
このようにして、合わせて９４２ｍｇの分子式$C_{17}H_{24}N_2O_5$（Ｍ＝３３６．３９ｇ）のｔｒａｎｓ－４－（アミノオキシ）－１，２－ピロリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－（フェニルメチル）を回収した。相当する収率は４０％である。
【０１４９】
上で得た化合物の８５３ｍｇ（２．５３ミリモル）と８．５ｍＬの無水ジクロルメタンを不活性ガス雰囲気下に混合する。
反応媒体を約０～５℃に冷却し、次いで７０６μＬのＴＥＡ及び５８８μＬの塩化ベンゾイルを添加する。
反応媒体を０～５℃で１０分間撹拌し、次いで２０℃まで加熱し、更に３０分間反応させる。
有機相を１０％酒石酸水溶液で洗浄し、次いで水洗し、次いでデカンテーションし、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、１．３８ｇの生成物を得た。これを２５ｍＬのジクロルメタンと混合する。反応媒体を約１０～１５℃に冷却し、１２３μＬのヒドラジン水和物を添加する。
反応媒体を２０℃に２時間半撹拌しながら反応させる。
溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、１．１３ｇの粗生成物を得た。これをジクロルメタン／酢酸エチル混合物８０／２０を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることによって精製する。
このようにして、９４８ｍｇの分子式$C_{24}H_{28}N_2O_6$（Ｍ＝４４０．５０ｇ）のｔｒａｎｓ－４－［（ベンゾイルアミノ）オキシ］－１，２－ピロリジンジカルボン酸１－（１，

１－ジメチルエチル）・２－（フェニルメチル）を回収した。
従って、全収率は８５％である。
【０１５０】
上で得た化合物の９４８ｍｇを２ｍＬの酢酸エチルに溶解させる。
反応媒体を０～５℃に冷却し、次いで約４．７ｍＬのガス状塩化水素の４．６Ｍ酢酸エチル溶液を一度に添加する。
１時間後に、溶媒を減圧下に蒸発させ、生成物をエチルエーテルで３回溶解させる。
溶媒を減圧下に蒸発させる。このようにして、８４２ｍｇの分子式$C_{19}H_{20}N_2O_4$・ＨＣｌ（Ｍ＝３７６．８４ｇ）のｔｒａｎｓ－４－［（ベンゾイルアミノ）オキシ］－２－ピロリジンカルボン酸フェニルメチル塩酸塩を脆い白色発泡体として得た。
収率は定量的である。
【０１５１】
上で得た塩酸塩の４７ｍｇ（０．１２５ミリモル）を不活性ガス雰囲気下に０．５ｍＬのジクロルメタンに溶解させる。２５．２μＬのピリジンを添加し、次いで反応媒体を０～５℃に冷却し、９．５μＬのジホスゲンを添加する。
温度を２０℃に上昇させ、反応媒体をジクロルメタンで希釈し、次いで１０％酒石酸水溶液で洗浄し、次いで水洗する。
有機相をデカンテーションし、硫酸ナトリウムで乾燥する。次いで、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、４３．８ｍｇの粗生成物を得た。これをジクロルメタン／酢酸エチル混合物９０／１０を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることによって精製する。
３４．９ｍｇの分子式$C_{20}H_{19}ClN_2O_5$（Ｍ＝４０２．８３ｇ）のｔｒａｎｓ－４－［（ベンゾイルアミノ）オキシ］－１－（クロルカルボニル）－２－ピロリジンカルボン酸フェニルメチルを回収した。
相当する収率は６９％である。
【０１５２】
上で得た化合物の１３ｍｇ（０．０３２ミリモル）を４ｍＬのトルエンに溶解させる。
９μＬのＴＥＡ及び７．８ｍｇのＤＭＡＰを添加する。
反応媒体を１００℃に終夜加熱する。
溶媒を減圧下に蒸発させ、次いで残留物をジクロルメタンを溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることによって精製する。
このようにして、４．３ｍｇの分子式$C_{20}H_{18}N_2O_5$（Ｎ＝３３６．３７ｇ）の所期の化合物を回収した。相当する収率は４０％である。
【０１５３】
プロトンＮＭＲスペクトル
$CDCl_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．９７（ｄｄｄ）及び２．８５（ｄｄｄ）：Ｎ－Ｏ－ＣＨ－$C\underline{H_2}$－ＣＨ；３．８０（ｄｄ）及び４．１４（ｄｄ）：Ｎ－Ｏ－ＣＨ－$C\underline{H_2}$－Ｎ；４．７５（ｄｄ）：Ｎ－$C\underline{H}$－CH_2；４．９３（ｔ）：Ｎ－Ｏ－$C\underline{H}$－CH_2；５．０４及び５．３１［ＡＢ］：Ｏ－$C\underline{H_2}$－C_6H_5；７．７７及び７．２５～７．５０（ｍ）：CH_2－$C_6\underline{H_5}$及びＯＣ－$C_6\underline{H_5}$
ＩＲ（$CHCl_3$）：１７３５、１６１２、１５７５、１４９６cm^{-1}
【０１５４】
例２４
３－ベンゾイル－１，３－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－オン　窒素雰囲気下に、２．４ｇ（１０ミリモル）の分子式$C_{12}H_{16}N_2O$のＮ－（４－ピペリジニル）ベンズアミド塩酸塩（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎ．１７（１９７４）、ｐ．７３６－７３９に記載）を３０ｍＬのジクロルメタンに溶解させる。
反応媒体を０℃に冷却し、２．８ｍＬのＴＥＡ及び０．６６ｍＬのジホスゲンを添加する。

数分後に、反応媒体をジクロルメタンで希釈し、次いで１０％酒石酸水溶液で洗浄し、次いで水洗する。有機相をデカンテーションし、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。残留物をジクロルメタン／酢酸エチル混合物９０／１０を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
１．６２ｇの分子式$C_{13}H_{15}ClN_2O_5$（Ｍ＝２６６．５ｇ）の４－（ベンゾイルアミノ）－１－ピペリジンカルボン酸クロリドを得た。相当する収率は６１％である。

【０１５５】

上で得た化合物の１．２１ｇ（４８ミリモル）を窒素雰囲気下に３７ｍＬのテトラヒドロフランに溶解させる。
この溶液を－７８℃に冷却し、次いで５ｍＬのリチウムビス（トリメチルシリル）アミドの１Ｍテトラヒドロフラン溶液を滴下する。
反応媒体を－７８℃に１５分間保持し、次いで温度を周囲温度に上昇させ、１時間反応させる。
この溶液を０℃に冷却し、７２０μＬの酢酸を添加する。沈殿が生成する。酢酸エチルで希釈し、１０％酒石酸水溶液で、次いでｐＨ＝７．０の燐酸塩緩衝剤溶液で洗浄する。
有機相をデカンテーションし、硫酸マグネシウムで乾燥する。ろ過し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。粗生成物をジクロルメタン／酢酸エチル混合物９０／１０を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
このようにして、０．２１４ｇの分子式$C_{18}H_{14}N_2O_2$（Ｍ＝２３０ｇ）の所期の化合物をエチルエーテルから結晶化して得た。相当する収率は２０％である。

【０１５６】

プロトンＮＭＲスペクトル
$CDCl_3$中、２５０ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．７１～２．０２（ｍ）：$(C\underline{H}_2)_2-CHN$；３．１４（ｔ）：$N-(CH_2)_2$；４．８４（ｍ）：$(CH_2)_2-C\underline{H}N$；７．３９～７．６５（ｍ）：$C_6\underline{H}_5$
ＩＲ（$CHCl_3$）：１７３５、１６８２、１６１８、１６０２、１５８２、１４８８cm^{-1}
ＭＳ（正のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：$[2M+Na]^+$＝４８３、$[M+Na+CH_3CN]^+$＝２９４、$[M+Na]^+$＝２５３

【０１５７】

例２５
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－オキサ－１－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸ジフェニルメチル
１５ｍＬのジクロルメタンと１９７ｍｇ（０．６３３ミリモル）のｔｒａｎｓ－５－ヒドロキシ－２－ピペリジンカルボン酸ジフェニルメチル（Ｒｅｃ．Ｔｒａｖ．Ｃｈｉｍ．（１９５９）７８、ｐ．６４８－６５８に記載、分子式$C_{19}H_{21}NO_3$）を不活性雰囲気下に混合する。
反応媒体を０℃に冷却し、次いで４２μＬのジホスゲン、１７７μＬのＴＥＡ、次いで７７ｍｇのＤＭＡＰを続けて添加する。
反応媒体を周囲温度で４時間反応させる。
次いで、１０％酒石酸水溶液で、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄する。
有機相を一緒にし、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させ、このようにして１９５ｍｇの粗生成物を得た。これを０．１％の水を含有するジクロルメタンを溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
油状物を回収し、これをペンタン／エチルエーテル混合物から結晶化する。
このようにして、１０８ｍｇの分子式$C_{20}H_{19}NO_4$（Ｍ＝３３７．３３８ｇ）に相当する所期の化合物を白色結晶の形で回収した。
相当する収率は５１％である。

【０１５８】

プロトンＮＭＲスペクトル

ＣＤＣｌ$_3$中、４００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．８６（ｍ）、２．０３（ｍ）：Ｎ－ＣＨ－ＣＨ$_2$－Ｃ$\underline{H}_2$－ＣＯ；２．２７（ｍ）：Ｎ－ＣＨ－Ｃ$\underline{H}_2$－ＣＨ$_2$－ＣＯ；３．０７（ｄ）及び３．２９（ｍ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H}_2$－ＣＨＯ；４．３１（ｄｄ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H}$－ＣＨ$_2$：４．７３（ｍ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H}_2$－ＣＨＯ；６．９３（ｓ）：ＣＯ$_2$－Ｃ$\underline{H}$－（Ｃ$_6$Ｈ$_5$）$_2$；７．２７～７．４１（ｍ）：ＣＨ（Ｃ$_6\underline{H}_5$）$_2$
ＩＲ（ＣＨＣｌ$_3$）：１７８８、１７３６、１４９６ｃｍ$^{-1}$
ＭＳ（ＳＩＭＳ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝３６０、［Ｍ＋Ｌｉ］$^+$＝３４４、［Ｍ］$^+$＝３３７、１６７

【０１５９】

例２６ａ

ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－オキサ－１－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸（４－ニトロフェニル）メチル
６６ｍＬのジクロルメタンと１ｇ（３．５６ミリモル）の分子式Ｃ$_{13}$Ｈ$_{16}$Ｎ$_2$Ｏ$_5$（Ｍ＝２８０．２８２ｇ）のｔｒａｎｓ－５－ヒドロキシ－２－ピペリジンカルボン酸（４－ニトロフェニル）メチルを不活性雰囲気下に混合する。
反応媒体を０℃に冷却し、０．２４ｍＬのジホスゲンを添加する。反応媒体を０℃で１０分間撹拌しながら反応させ、次いで周囲温度まで上昇させる。溶媒を減圧下に蒸発させる。
残留物を６６ｍＬのトルエンに溶解し、０．９９ｍＬのＴＥＡを添加する。
フラスコを１１０℃の油浴に浸漬し、そこに１５分間保持する。次いで、周囲温度に戻す。
反応媒体を１０％酒石酸水溶液で、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄する。
有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、０．８８５ｇの粗生成物を得た。これをトルエン／酢酸エチル混合物８５／１５を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
このようにして、０．１８４ｇの分子式Ｃ$_{14}$Ｈ$_{14}$Ｎ$_2$Ｏ$_6$（Ｍ＝３０６．２７６ｇ）の所期の化合物を黄色油状物として回収した。
相当する収率は１７％である。

【０１６０】

プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、４００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．９２（ｍ）及び２．０７（ｍ）：Ｎ－ＣＨ－ＣＨ$_2$－Ｃ$\underline{H}_2$－ＣＯ；２．２２（ｍ）及び２．３０（ｍ）：Ｎ－ＣＨ－Ｃ$\underline{H}_2$－ＣＨ$_2$－ＣＯ；３．１７（ｄ）及び３．３５（ｄｍ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H}_2$－ＣＨＯ；４．２８（ｄｄ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H}$－ＣＨ$_2$：４．７９（ｍ）：Ｎ－ＣＨ$_2$－Ｃ$\underline{H}$Ｏ；５．３３［ＡＢ］：ＣＯ$_2$－Ｃ$\underline{H}_2$－Ｃ$_6$Ｈ$_4$ＮＯ$_2$；７．５６及び８．２５［ＡＢ’ＡＢ’］：ＣＨ$_2$－Ｃ$_6\underline{H}_4$－ＮＯ$_2$ＩＲ（ＣＨＣｌ$_3$）：１７９１、１７４５、１６０９、１５２６、１４９５ｃｍ$^{-1}$
ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^+$＝３０６、２６２、１３６、１２６、８２、５５

【０１６１】

例２６ｂ

ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－オキサ－１－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸
例２６ａで得たエステルの１４０ｍｇ（０．４５７ミリモル）、７ｍＬのアセトン及び２８ｍｇの２０重量％Ｐｄ／Ｃ触媒を混合する。
次いで、反応媒体を水素雰囲気下に常圧で撹拌しながら２５分間反応させる。
触媒をろ過し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、１３７ｍｇの分子式Ｃ$_7$Ｈ$_9$ＮＯ$_4$（Ｍ＝１７１．１５２ｇ）の所期の化合物を、１モルのｐ－トルイジンと混合している油状物として回収した。
相当する収率は９７％である。

【０１６２】

プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、４００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．８４（ｍ）及び１．９５～２．０５（ｍ）：Ｎ－ＣＨ－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｃ$\underline{H_2}$－ＣＯ；３．１３（ｄ）及び３．２４（ｄｄ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$－ＣＨＯ；４．０２（ｄｄ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H}$－ＣＨ$_2$：４．８１（ｄｍ）：Ｎ－ＣＨ$_2$－Ｃ$\underline{H}$Ｏ
【０１６３】
例２６ｃ
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－オキサ－１－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸メチル
例２６ｂで得た酸の１７．２５ｍｇ（０．１ミリモル）を３ｍＬのジクロルメタンに溶解させる。
反応媒体を過剰のジアゾメタンのジクロルメタン溶液で処理し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、３０ｍｇの粗生成物を得た。これをトルエン／酢酸エチル混合物９０／１０を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
６．７ｍｇの所期の化合物（Ｍ＝４８５．１８７ｇ）を集めた。
相当する収率は３６％である。
【０１６４】
例２７
ｃｉｓ－７－オキソ－６－オキサ－１－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸（４－ニトロフェニル）メチル
０．８０２ｇ（２．０３４ミリモル）のｃｉｓ－５－ヒドロキシ－２－ピペリジンカルボン酸（４－ニトロフェニル）メチルのトリフルオル酢酸塩（Ｒｅｃ．Ｔｒａｖ．Ｃｈｉｍ．（１９５９）７８、ｐ．６４８－６５８に記載、分子式Ｃ$_{13}$Ｈ$_{16}$Ｎ$_2$Ｏ$_5$・ＣＦ$_3$ＣＯ$_2$Ｈ（Ｍ＝３９４．３０３ｇ））を窒素雰囲気下に４０ｍＬのジクロルメタンに導入し、次いで０℃に冷却する。０．１３５ｍＬのジホスゲンを添加する。反応媒体を０℃で１５分間撹拌し、次いで温度を周囲温度に上昇させ、３５分間撹拌し続ける。
溶媒を減圧下に蒸発させる。
この生成物を４ｍＬのトルエンと１．１ｍＬのトリエチルアミンに溶解させる。反応媒体を１００℃に３５分間もたらし、次いで周囲温度に戻す。
反応媒体を水洗し、次いでｐＨ＝７の燐酸塩緩衝剤溶液で洗浄する。
有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、０．５６ｇの粗生成物を得た。これをジクロルメタン／アセトン混合物９５／５を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
このようにして、１１０ｍｇの分子式Ｃ$_{14}$Ｈ$_{14}$Ｎ$_2$Ｏ$_6$（Ｍ＝３０６．２７５ｇ）の所期の化合物を油状物として集めた。
相当する収率は１７％である。
【０１６５】
プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．８０～１．９４及び２．１０～２．４５：Ｎ－ＣＨ－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｃ$\underline{H_2}$－ＣＯ；３．０７（ｄ）、３．０４（ｄｍ）及び３．８６（ｄｄ）：Ｃ$\underline{H}$－Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$；４．８０（ｔ）：Ｏ＝Ｃ－Ｏ－ＣＨ：５．２８及び５．４３［ＡＢ］：Ｏ＝Ｃ－Ｏ$_2$－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｃ$_6$Ｈ$_5$；７．６１及び８．２４［ＡＢ’ＡＢ’］：Ｃ$_6$$\underline{H_4}$ＮＯ$_2$$\underline{ＩＲ（ＣＨＣｌ_3）}$：１８０１、１７９４、１７４５、１７０４、１６０９、１５２５、１４９８ｃｍ$^{-1}$
ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^+$＝３０６、２６２、１３６、１２６、８３、５５
【０１６６】
例２８ａ
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸フェニルメチルの１－プロペニルトリフェニルホスホニウム

塩

【０１６７】

工程Ａ

ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－１－（トリフルオルアセチル）－２－ピペリジンカルボン酸ジフェニルメチル

６．１９ｇ（２．７７ミリモル）の５－ヒドロキシ－２－ピペリジンカルボン酸フェニルメチル塩酸塩（Ｒｅｃ．Ｔｒａｖ．Ｃｈｉｍ．（１９５９）７８、ｐ．６４８－６５８に記載、分子式$C_{13}H_{18}ClNO_3$（Ｍ＝１７１．７４６ｇ））を不活性雰囲気下に８０ｍＬの無水ジクロルメタンに溶解させる。

反応媒体を５℃に冷却し、９．５ｍＬのＴＥＡを添加し、次いで６．４６ｍＬの無水トリフルオル酢酸を滴下する。

反応媒体を５℃で１時間撹拌しながら反応させ、次いでジクロルメタンで希釈し、１０％酒石酸水溶液、ｐＨ＝７の燐酸塩緩衝剤水溶液、次いで塩化ナトリウム水溶液で順次に洗浄する。

有機相をデカンテーションし、硫酸マグネシウムで乾燥する。次いで、溶媒を減圧下に蒸発させる。

このようにして、１０ｇの赤色油状物を得た。これを１００ｍＬのメタノールに溶解させる。反応媒体を約１０℃に冷却し、６．８ｇ（７８ミリモル）の炭酸水素ナトリウムを１００ｍＬの水に溶解してなる溶液を最高２０℃でゆっくりと添加する。

反応媒体を２０℃で撹拌しながら３０分間反応させ、ジクロルメタンで抽出する。

反応媒体をデカンテーションし、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。

溶媒を減圧下に蒸発させ、このようにして７．６ｇのオレンジ色油状物を集めた。これをジクロルメタン／酢酸エチル混合物９５／５を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。

このようにして、６ｇの分子式$C_{15}H_{16}F_3NO_4$（Ｍ＝３３１．２９４ｇ）の所期の化合物を集めた。相当する収率は６８％である。

【０１６８】

工程Ｂ

ｔｒａｎｓ－５－［（２－プロペニルオキシ）アミノ］－１－（トリフルオルアセチル）－２－ピペリジンカルボン酸フェニルメチル

上で得たアルコールの１．７４ｇ（５．２６ミリモル）を２９ｍＬのアセトニトリルに導入する。反応媒体を－４０℃に冷却し、この温度で０．６１ｍＬの２，６－ルチジン（$C_5H_3N(CH_3)_2$）、次いで０．９１ｍＬのトリフルオルメタンスルホン酸無水物を添加する。

反応媒体を－４０℃で３０分間撹拌しながら反応させる。次いで、更に－４０℃で、０．７ｍＬ（１０．５２ミリモル）のＯ－アリルヒドロキシルアミンを１分間で添加する。

反応媒体を０℃に戻し、次いで０．６１ｍＬの２，６－ルチジンを添加し、ほぼ５℃で終夜（１５時間）、次いで２０℃で更に２時間反応させる。

次いで、反応媒体をジクロルメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで１０％酒石酸水溶液、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄する。

有機相をデカンテーションし、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。

このようにして、２．１ｇの黄色油状物を得た。これをトルエン／酢酸エチル混合物９０／１０を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。

１．２３ｇの分子式$C_{18}H_{21}F_3N_2O_4$（Ｍ＝３８６．３７４ｇ）の所期の化合物を集めた。

相当する収率は６１％である。

【０１６９】

工程Ｃ

ｔｒａｎｓ－５－［（２－プロペニルオキシ）アミノ］－２－ピペリジンカルボン酸フェ

ニルメチル
上で得た化合物の１．４１ｇ（３．６５ミリモル）を不活性雰囲気下に２５ｍＬの無水エタノールに溶解させる。
反応媒体を０～５℃に冷却し、次いで１４５ｍｇの$NaBH_4$を４５分間隔で３回に分けて添加する。
次いで、反応媒体を予め５℃に冷却した１Ｎ塩酸水溶液によりｐＨ＝２まで酸性にする。酢酸エチルで抽出する。
水性相を５℃に冷却し、１００ｍＬの酢酸エチルを添加し、次いで炭酸ナトリウム水溶液により８．５のｐＨが得られるまで処理する。
次いで、アミンを酢酸エチルで抽出する。有機相を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させることによって濃縮する。
このようにして、０．６２８ｇの分子式$C_{16}H_{22}N_2O_3$（Ｍ＝２９０．３６４ｇ）の所期の化合物を得た。
相当する収率は５９％である。
【０１７０】
工程Ｄ
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（２－プロペニルオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸フェニルメチル
上で得たアミンの１０３ｍｇ（０．３５ミリモル）を不活性雰囲気下に３５ｍＬの無水ジクロルメタンに溶解させる。
溶液を約０～５℃に冷却し、０．１ｍＬのＴＥＡ、次いで２１μｌのジホスゲンをこの温度で滴下する。
反応媒体を０～５℃で１５分間撹拌しながら反応させ、次いで温度を２０℃に上昇させ、４２ｍｇのＤＭＡＰを添加する。２０℃でほぼ５時間撹拌し続ける。
反応媒体をジクロルメタンで希釈し、１０％酒石酸水溶液で洗浄し、次いで水洗する。
有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させることにより濃縮する。
このようにして、７０ｍｇの粗生成物を得た。これをジクロルメタン／メタノール混合物９８／２を溶離剤として５ｇのシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
４８ｍｇの分子式$C_{17}H_{20}N_2O_4$（Ｍ＝３１６．３６ｇ）の所期の化合物を集めた。
相当する収率は４３％である。
ＩＲ（$CHCl_3$）：１７５０、１６４２、１６００、１４９６cm^{-1}
ＭＳ（正のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：$[M+Na+CH_3CN]^+$＝３８０、$[M+Na]^+$＝３３９、$[M+H]^+$＝３１７
【０１７１】
工程Ｅ
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸フェニルメチルの１－プロペニルトリフェニルホスホニウム塩
工程Ｄで得た化合物の２０２ｍｇ（０．６３８ミリモル）を不活性雰囲気下に５．５ｍＬの無水ジクロルメタンに溶解させる。
得られた溶液に２０℃で７３μｌの酢酸、次いで３６９ｍｇのＰｄ（Ｐ（C_6H_5）$_3$）$_4$を添加する。
周囲温度で３０分間撹拌した後、形成されたＮ－ヒドロキシ尿素を５．５ｍＬのピリジンと３５８ｍｇのSO_3－ピリジン錯体により処理する。
反応媒体を２０℃で１８時間撹拌しながら反応させ、次いで反応媒体を溶媒を減圧下に蒸発させることにより濃縮させる。
反応媒体を５０ｍＬのジクロルメタンに溶解させ、水洗する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロルメタンを減圧下に蒸発させる。
このようにして、６５０ｍｇの粗生成物を得た。これを、０．１容量％のＴＥＡを含有するジクロルメタン／アセトン混合物６０／４０を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィ

ーすることにより精製する。
このようにして、２８０ｍｇの分子式$C_{35}H_{35}N_2O_7PS$（Ｍ＝６４６．７０５ｇ）のホスホニウム塩を集めた。
相当する収率は６８％である。
【０１７２】
プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
２．０５（ｍ）、２．２２（ｄｍ）及び２．３３（ｍ）：Ｎ－ＣＨ－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｃ$\underline{H_2}$；２．９５（ｄ）及び３．３０（ｄｔ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$；４．１０（ｍ）及び４．３２（ｍ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－Ｃ$\underline{H}$及びＯ＝Ｃ－Ｎ－ＣＨ$_2$－Ｃ$\underline{H}$；５．１２（ｓ）：ＣＯＯ－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｃ$_6\underline{H_5}$；７．３６：Ｃ$_6\underline{H_5}$；２．３０（ｍ）：Ｃ$\underline{H_3}$－ＣＨ＝ＣＨ；６．６５及び７．２０：ＣＨ$_3$－Ｃ$\underline{H}$＝Ｃ$\underline{H}$；７．６５－７．８５：Ｐ（Ｃ$_6\underline{H_5}$）$_3$
ＩＲ（ＣＨＣｌ$_3$）：１７４６、１６３８、１６０５、１５８７、１４９５ｃｍ$^{-1}$
ＭＳ（負及び正のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ陰イオン］$^-$＝３５５、［Ｍ陽イオン］$^+$＝３０３
【０１７３】
例２８ｂ
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸フェニルメチルのナトリウム塩
例２８ａの工程Ｅで得たホスホニウム塩の２３６ｍｇ（０．３６４ミリモル）を０．８ｍＬのテトラヒドロフラン及び４滴に水に溶解させる。
得られた溶液をＮａ型のダウエックス５０ＷＸ８樹脂のカラムに通し、水で溶離させる。凍結乾燥した後、１２７ｍｇの分子式$C_{14}H_{15}N_2O_7SNa$（Ｍ＝３７８．３３９ｇ）の所期のナトリウム塩を得た。
相当する収率は９２％である。
プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．６５～２．０２：Ｎ－ＣＨ－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｃ$\underline{H_2}$；２．９１（ｄ）及び３．０３（ｄｔ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$；４．００～４．０５：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－Ｃ$\underline{H}$及びＯ＝Ｃ－Ｎ－ＣＨ$_2$－Ｃ$\underline{H}$；５．２０［ＡＢ］：ＣＯＯ－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｃ$_6$Ｈ$_5$；７．３９（ｍ）：Ｃ$_6\underline{H_5}$
ＩＲ（ＣＨＣｌ$_3$）：１７４４、１４９５ｃｍ$^{-1}$
ＭＳ（負のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^-$＝３５５
【０１７４】
例２８ｃ
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－［（フェニルスルホニル）オキシ］－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸フェニルメチル
例２８ａの工程Ｄで得た誘導体の４８ｍｇ（０．１５２ミリモル）を１．２ｍＬのジクロルメタンに溶解させる。
２６μ１の酢酸、次いで８８ｍｇのＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$を添加し、２０℃で２時間撹拌しながら反応させる。
反応媒体をトルエンを添加して希釈し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
得られた粗生成物に１．５ｍＬのジクロルメタン、２５μ１のピリジン及び２４μ１の塩化ベンゼンスルホニルを添加する。
反応媒体を２０℃で１時間撹拌しながら反応させ、次いで１２．５μ１のピリジン及び１０μ１の塩化ベンゼンスルホニルを添加する。
反応媒体を２０℃で１５分間撹拌し、ジクロルメタンで希釈する。
次いで、反応媒体を１０％酒石酸水溶液、ｐＨ＝７の燐酸塩緩衝剤溶液、塩化ナトリウム飽和水溶液で順次に洗浄する。
水性相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。１８０ｍｇの黄色油状物を得た。これをジクロルメタン／メチルｔ－ブチルエーテル混合物９５／５を溶離剤と

してシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
このようにして、２０ｍｇの分子式$C_{20}H_{20}N_2O_6S$（Ｍ＝４１６．４５６ｇ）の所期の化合物を集めた。相当する収率は３１％である。
【０１７５】
プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．８３（ｍ）及び２．００～２．２５（ｍ）：Ｎ－ＣＨ－ＣH_2－ＣH_2；３．０２（ｄ）及び３．１６（ｄｍ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－ＣH_2；４．０４（ｍ）及び４．１１（ｄｄ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－ＣH及びＯ＝Ｃ－Ｎ－ＣH_2－ＣH；５．２１（ｓ）：ＣＯＯ－ＣH_2－C_6H_5；７．３４（ｍ）：C_6H_5；７．５６（ｍ）、７．７０（ｍ）及び８．０３（ｍ）：$O_2S-C_6H_5$
ＩＲ（ＣＨＣｌ$_3$）：１７８０、１７３８、１６００、１５８５、１４９８、１３８６、１１９３ｃｍ$^{-1}$
ＭＳ（正のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［２Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝８５５、［Ｍ＋Ｎａ＋CH_3CH］$^+$＝４８０、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝４３９、［ＭＨ］$^+$＝４１７
【０１７６】
例２８ｄ
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－［（２－チエニルスルホニル）オキシ］－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸フェニルメチル
例２８ａの工程Ｄで得た化合物の１００ｍｇ（０．３１６ミリモル）から出発して、正に記載した通りの態様であるが、ただし、塩化ベンゼンスルホニルを使用する代わりに塩化２－チエニルスルホニルを使用して、方法を実施する。
このようにして、８ｍｇの分子式$C_{18}H_{18}N_2O_6S_2$（Ｍ＝４２２．４８１ｇ）の所期の化合物を集めた。相当する収率は３０％である。
【０１７７】
プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．８４（ｍ）及び２．１０～２．２５：Ｎ－ＣＨ－ＣH_2－ＣH_2；３．０２（ｄ）及び３．２４（ｄｔ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－ＣH_2；４．０６（ｍ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－ＣH_2－ＣH；４．１４（ｄｄ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－ＣH；５．２２（ｓ）：ＣＯＯ－ＣH_2－C_6H_5；７．１７（ｄｄ）：SO_3－Ｃ－Ｓ－ＣＨ＝ＣＨ；７．３５（ｂｓ）：C_6H_5；７．８０（ｄｄ）：SO_3－Ｃ＝ＣＨ；７．８７（ｍ）：SO_3－Ｃ－Ｓ－ＣH
ＩＲ（ＣＨＣｌ$_3$）：１７８０、１７３９、１６００、１５０３、１４９５ｃｍ$^{-1}$
ＭＳ（正のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｎａ＋CH_3CN］$^+$＝８６７、［２Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝４４５、３３９、２９８、９１
【０１７８】
例２８ｅ
ｔｒａｎｓ－６－（２－ヒドロキシ－２－オキソエトキシ）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸フェニルメチル
【０１７９】
工程Ａ
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－［２－オキソ－２－（２－プロペニルオキシ）エトキシ］－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸フェニルメチル
例２８ａの工程Ｄで得た化合物の４８ｍｇ（０．１５ミリモル）を不活性雰囲気下に１．５ｍＬの無水ジクロルメタンに溶解させる。
２０℃で１８μＬの酢酸、次いで８８ｇのＰｄ（Ｐ（C_6H_5）$_3$）$_4$を添加し、２０℃で１時間撹拌し続ける。
反応媒体をシリカでろ過し、ジクロルメタン／ｔ－ブチルメチルエーテル混合物７／３で溶離する。
溶媒を減圧下に蒸発させ、７０ｍｇのヒドロキシ尿素を得た。これをジクロルメタンで溶

解させ、次いで８５μＬのＴＥＡ及び６４μＬのブロム酢酸アリルを添加する。
反応媒体を２０℃で３時間半撹拌する。
反応媒体を１０％酒石酸水溶液、ｐＨ＝７の燐酸塩緩衝剤水溶液及び水で続けて洗浄する。
有機相を乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、６０ｍｇの粗生成物を得た。これを、０．１％のＴＥＡを含有するジクロルメタン／ｔ－ブチルメチルエーテル混合物９０／１０を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーする。
２２ｍｇの分子式$C_{19}H_{22}N_2O_6$の化合物を得た。相当する収率は３９％である。

【０１８０】

工程Ｂ

ｔｒａｎｓ－６－（２－ヒドロキシ－２－オキソエトキシ）－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸フェニルメチル
上で得た化合物の２２ｍｇ（０．０５８ミリモル）を不活性雰囲気下に１ｍＬの無水ジクロルメタンに溶解させる。
１０μＬの酢酸及び３４ｍｇのＰｄ（Ｐ（C_6H_5）$_3$）$_4$を添加し、２０℃で３０分間反応させる。
反応媒体を濃縮し、トルエンに溶解させて酢酸を除去する。
このようにして、４９ｍｇの粗生成物を得た。これに２ｍＬのｐＨ＝７の燐酸塩緩衝剤を添加し、次いで１ｍＬのジクロルメタンで２回洗浄する。
溶媒を蒸発させ、４６ｍｇの粗生成物を得た。これを、シリカでクロマトグラフィーし、まず、ジクロルメタン／ｔ－ブチルメチルエーテル混合物９０／１０、次いでジクロルメタン／エタノール混合物６０／４０で溶離する。
このようにして、４．５ｍｇの分子式$C_{37}H_{37}N_2O_6P$（Ｍ＝６３６．６９１ｇ）の所期の化合物を得た。相当する収率は１２％である。

【０１８１】

例２９ａ

ｔｒａｎｓ－６－ベンゾイル－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸（４－ニトロフェニル）メチル

【０１８２】

工程Ａ

ｃｉｓ－５－（メチルスルホニル）オキシ－１，２－ピペリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－［（４－ニトロフェニル）メチル］
１１．２５ｇ（２９．５ミリモル）のｃｉｓ－５－ヒドロキシ－１，２－ピペリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－［（４－ニトロフェニル）メチル］（Ｒｅｃ．Ｔｒａｖ．Ｃｈｉｍ．（１９５９）７８、ｐ．６４８－６５８に記載、分子式$C_{18}H_{24}N_2O_7$（Ｍ＝３８０．３９８ｇ））を不活性雰囲気下に１１２ｍＬのジクロルメタンに溶解させる。
反応媒体を０～５℃に冷却し、次いで５ｍＬのＴＥＡ、次いで２．４４ｍＬの塩化メタンスルホニルを続けて添加する。
温度を撹拌しながら２０℃に戻し、媒体を１時間反応させる。次いで、反応媒体をジクロルメタンで希釈し、２回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、１６ｇの粗製油状物を得た。これを２％の酢酸エチルを含有するジクロルメタンを溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることによって精製する。
９．１４ｇの分子式$C_{19}H_{26}N_2O_9S$（Ｍ＝４５８．４９１ｇ）の所期の化合物を集めた。相当する収率は６７％である。

【０１８３】

工程Ｂ

ｔｒａｎｓ－５－アジド－１，２－ピペリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－［（４－ニトロフェニル）メチル］

上で得たメシレートの１１．１ｇ（２４．２ミリモル）を不活性雰囲気下に１１１ｍＬのジメチルホルムアミドに溶解させる。
次いで、１．７３ｇの窒化ナトリウムNaN_3を添加する。
反応媒体を８０℃で撹拌加熱し、この温度で１８時間保持する。２０℃に戻し、次いでジメチルホルムアミドを少容積となるまで減圧下に蒸発させ、次いで酢酸エチルで希釈し、２Ｎ苛性ソーダ液により洗浄し、次いで水洗する。反応媒体を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。
得られた粗製の油状物を２％の酢酸エチルを含有するジクロルメタンを溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることによって精製する。
このようにして、７．３４ｇの分子式$C_{18}H_{23}N_5O_6$（Ｍ＝４０５．４１３ｇ）の所期の化合物を、結晶化する黄色油状物として得た。
相当する収率は７５％である。
【０１８４】
工程Ｃ
ｔｒａｎｓ－５－アミノ－１，２－ピペリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－［（４－ニトロフェニル）メチル］
上で得たアジドの７．３４ｇ（１８．１ミリモル）を１５０ｍＬのテトラヒドロフランと３０ｍＬの水に導入する。
７．２ｇのトリフェニルホスフィンを添加し、次いで２０℃で終夜撹拌しながら反応させる。
次いで、溶媒を減圧下に蒸発させ、酢酸エチルによる同伴を２回実施する。
このようにして、乾燥抽出物を得た。これを５％のメタノールを含有するジクロルメタンを溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることによって精製する。
５．６２ｇの分子式$C_{18}H_{25}N_3O_6$（Ｍ＝３７９．４１６ｇ）の所期の化合物を集めた。
相当する収率は８２％である。
【０１８５】
工程Ｄ
ｔｒａｎｓ－５－（ベンゾイルアミノ）－１，２－ピペリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－［（４－ニトロフェニル）メチル］
上で得たアミンの７００ｍｇ（１．８４ミリモル）を８ｍＬのジクロルメタンに溶解させる。
反応媒体を０℃に冷却し、次いで２５７μＬのＴＥＡ、次いで２１４μＬの塩化ベンゾイルを導入する。
温度を２０℃に戻す。
４０分間反応させた後、反応媒体をジクロルメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和溶液で洗浄し、次いで水洗する。
次いで、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、８６７ｍｇの分子式$C_{25}H_{29}N_3O_7$（Ｍ＝４８３．５２５ｇ）の所期の化合物を得た。相当する収率は９７％である。
【０１８６】
工程Ｅ
ｔｒａｎｓ－５－（ベンゾイルアミノ）－２－ピペリジンカルボン酸（４－ニトロフェニル）メチル塩酸塩
上で得たアミドの８６１ｍｇ（８ミリモル）、９ｍＬのメタノール及び２．３ｍＬのガス状塩化水素のメタノール溶液（８モル／Ｌ）を混合する。
温度を２０℃に戻し、３時間反応させる。次いで、１．１５ｍＬの塩化水素のメタノール溶液を添加する。
反応媒体を２０℃で２０分間撹拌し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。
ジクロルメタンによる同伴を２回、次いでエチルエーテルによる同伴を２回実施する。
生成物をエチルエーテルから結晶化する。

このようにして、７１５ｍｇの分子式$C_{20}H_{22}ClN_3O_5$（Ｍ＝４１９．９６７ｇ）の所期の化合物を得た。
相当する収率は９６％である。
【０１８７】
工程Ｆ
ｔｒａｎｓ－５－（ベンゾイルアミノ）－１－（クロルカルボニル）－２－ピペリジンカルボン酸（４－ニトロフェニル）メチル
上記のようにして得た塩酸塩の１０．８ｇ（２．５８ミリモル）と１１ｍＬのジクロルメタンを混合する。得られた懸濁液を約０～５℃に冷却し、得られた溶液に７９１μＬのＴＥＡを添加し、次いで１６１μＬのジホスゲンを添加する。
反応媒体を０～５℃で５分間撹拌し、次いで２０℃に戻し、更に３０分間撹拌させる。
次いで、反応媒体をジクロルメタンで希釈し、１０％酒石酸水溶液で洗浄し、次いで水洗する。
次いで、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
粗生成物を５％のアセトンを含有するジクロルメタンを溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることによって精製する。
９６９ｍｇの分子式$C_{21}H_{20}ClN_3O_6$（Ｍ＝４４５．８６２ｇ）の所期の化合物を集めた。
相当する収率は８４％である。
【０１８８】
工程Ｇ
ｔｒａｎｓ－６－ベンゾイル－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸（４－ニトロフェニル）メチル
上で得た化合物の９２８ｍｇ（２．０８ミリモル）と２７ｍＬのテトラヒドロフランを不活性ガス雰囲気下に混合する。
得られた溶液を撹拌しながら－７８℃に冷却し、次いで２．１ｍＬのリチウムビス（トリメチルシリル）アミドの１Ｍテトラヒドロフラン溶液を導入する。
反応媒体を－７８℃で１０分間撹拌しながら放置し、次いで１３０μＬの酢酸を添加し、温度を１５℃に上昇させながら撹拌する。
反応媒体を酢酸エチルで希釈し、次いで１０％酒石酸水溶液で、ｐＨ＝７の燐酸塩緩衝剤溶液で続けて洗浄し、次いで水洗する。
次いで、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、１．６ｇの乾燥抽出物を得た。これを、ジクロルメタン／アセトン混合物９８／２を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることによって精製する。
次いで、この生成物をエチルエーテルから結晶化して２０４ｍｇの分子式$C_{21}H_{19}N_3O_6$（Ｍ＝４０９．４４１ｇ）の所期の化合物を得た。
相当する収率は２４％である。
【０１８９】
プロトンＮＭＲスペクトル
$CDCl_3$中、２５０ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．９８（ｍ）、２．２２（ｍ）及び２．４０（ｍ）：Ｎ－ＣＨ－CH_2－CH_2；３．０８（ｄ）及び３．４２（ｄｔ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－CH_2；４．２３（ｄｄ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－CH_2－ＣＨ；４．５３（ｍ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－CH_2－ＣＨ；５．３４［ＡＢ］：ＣＯＯ－CH_2－C_6H_5；７．６９（ｍ）：８．２５（ｍ）：７．４４（ｍ）及び７．５６（ｍ）：C_6H_5及び$C_6H_4NO_2$
ＩＲ（$CHCl_3$）：１７６３、１７４４、１６７６、１６０９、１６０３、１５８３、１５２６、１４９２cm^{-1}
ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：$[M]^+$＝４０９、３０４、２７３、２０１、１０５、７７
【０１９０】
例２９ｂ

ｔｒａｎｓ－６－ベンゾイル－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸
例２９ａで得たエステルの８９ｍｇ、４ｍｌのアセトン及び６ｍｇの１０％Ｐｄ／Ｃ触媒を混合する。
反応媒体を水素雰囲気下に２０℃で２時間４５分撹拌しながら反応させ、次いで触媒をろ別し、ろ液を減圧下に蒸発させる。
このようにして、８８ｍｇの樹脂状物を得た。これを０．５ｍＬのエチルエーテルから結晶化する。
このようにして、５４ｍｇの分子式$C_{14}H_{14}N_2O_4$（Ｍ＝２７４．２７８ｇ）の所期の化合物を得た。相当する収率は９１％である。

【０１９１】
プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、２５０ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．９６（ｍ）、２．１０（ｍ）及び２．３７（ｍ）：Ｎ－ＣＨ－ＣH_2－ＣH_2；３．１３（ｄ）及び３．４１（ｄｍ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－ＣH_2；４．１０（ｂｄ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－ＣＨ；４．５２（ｍ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－ＣH_2－ＣＨ；７．４４（ｍ）：７．５６（ｔｔ）及び７．６９（ｄｄ）：Ｃ$_6$Ｈ$_5$
ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：$[M]^+$＝２７４、２２９、１６９、１０５、７７

【０１９２】
例２９ｃ
ｔｒａｎｓ－６－ベンゾイル－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸メチル
例２９ｂで得た酸の２８ｍｇ（０．１０２ミリモル）に、２ｍｌのジアゾメタンのジクロルメタン溶液（１２．７ｇ／Ｌ）を撹拌しながら添加する。
溶媒を減圧下に蒸発させ、残留物を、ジクロルメタン／酢酸エチル混合物９８／２を溶離剤として、シリカでクロマトグラフィーすることによって精製する。　１８．４ｍｇの分子式$C_{15}H_{16}N_2O_4$（Ｍ＝２８８．３０５ｇ）の所期の化合物を集めた。相当する収率は６３％である。

【０１９３】
プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、２５０ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．９０～２．４２：Ｎ－ＣＨ－ＣH_2－ＣH_2；３．１２（ｄ）及び３．４４（ｄｔ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－ＣH_2；３．８３（ｓ）：ＣH_3；４．１７（ｄｌ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－ＣＨ；４．５４（ｍ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－ＣH_2－ＣＨ；７．４４（ｔ）：７．５６（ｔ）及び７．６９（ｄ）：Ｃ$_6$Ｈ$_5$
ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：$[M]^+$＝２８８、２２９、１８３、１５５、１０５、７７

【０１９４】
例２９ｄ
ｔｒａｎｓ－６－ベンゾイル－７－オキソ－Ｎ－（フェニルメチル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド
例２９ｂで得た３０ｍｇ（０．１０９ミリモル）のｔｒａｎｓ－６－ベンゾイル－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸、０．５ｍｌのジクロルメタン、２３ｍｇのＥＤＣＩ及び１３μＬのベンジルアミンを混合する。
反応媒体を撹拌しながら３０分間反応させる。次いで、これをジクロルメタンで希釈し、１０％酒石酸水溶液で洗浄し、デカンテーションし、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させる。
溶媒を減圧下に蒸発させて粗生成物を得た。これをジクロルメタン／アセトン混合物９８／２を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることによって精製する。
このようにして、１９．５ｍｇの分子式$C_{21}H_{21}N_3O_3$（Ｍ＝３６３．４１９ｇ）の所期の化合物を得た。相当する収率は４９％である。

【０１９５】
プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．９７（ｍ）、２．３４（ｍ）及び２．５９（ｍ）：Ｎ－ＣＨ－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｃ$\underline{H_2}$；２．９０（ｍ）、３．３３（ｍ）、３．９９（ｂｄ）及び４．５０（ｍ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$、Ｏ＝Ｃ－Ｎ－ＣＨ$_2$－Ｃ$\underline{H}$、Ｏ＝Ｃ－Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$、ＣＯ－ＮＨ－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｃ$_6$Ｈ$_5$；６．９４（ｄｔ）：ＮＨ；７．２４～７．５８（ｍ）及び７．６８（ｍ）：Ｃ$_6\underline{H_5}$－ＣＯ及びＣ$_6\underline{H_5}$－ＣＨ$_2$
ＩＲ（ＣＨＣｌ$_3$）：３４１１、１７６３、１６８０、１６０３、１５８３、１５１９、１４９８ｃｍ$^{-1}$

【０１９６】
例２９ｅ
６－ベンゾイル－Ｎ－［メチル（フェニルメチル）］－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド
例２９ｄと類似の態様で、ただし、例２９ｂで得た酸の５０ｍｇ（０．１８２ミリモル）及び４５μＬのＮ－メチルベンジルアミンから出発して、操作を行なう。
このようにして、１２ｍｇの分子式Ｃ$_{22}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_3$Ｏ$_3$（Ｍ＝３７７．４５ｇ）の所期の化合物を得た。相当する収率は１７％である。
ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^+$＝３７７、２７２、１０５

【０１９７】
例２９ｆ
６－ベンゾイル－２－（ヒドロキシメチル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オン
例２９ｂで得た１００ｍｇ（３６４ミリモル）のｔｒａｎｓ－６－ベンゾイル－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸を不活性ガス雰囲気下に３ｍｌのテトラヒドロフランに溶解させる。
反応媒体を－１０℃に冷却し、４０μＬのメチルモルホリン、次いで３８μＬのクロルぎ酸エチルを添加する。
反応媒体を－１０℃で１５分間反応させ、次いで温度を０℃に上昇させ、２７ｍｇのＮａＢＨ$_4$を添加し、次いで１．５ｍｌのメタノールを滴下する。
反応媒体を０℃で２時間撹拌し続け、次いで周囲温度に戻す。
３ｍｌの水を添加し、反応媒体を１５分間撹拌し続け、次いで数滴の塩化アンモニウムを添加する。酢酸エチルで抽出し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、８５ｍｇの粗生成物を得た。これをジクロルメタン／メタノール混合物９８／２を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることによって精製する。
このようにして、２５ｍｇの分子式１４$_{14}$Ｈ$_{16}$Ｎ$_2$Ｏ$_3$（Ｍ＝２６０．３ｇ）の所期の化合物を得た。相当する収率は２６％である。

【０１９８】
プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．６１（ｍ、１Ｈ）、２．００（ｍ、２Ｈ）及び２．３０（ｍ、１Ｈ）：ＣＨ－ＣＨ$_2$－Ｃ$\underline{H_2}$－ＣＨ；２．１９：３．２３（ｄ）及び３．２６（ｄｔ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$；３．６０（ｍ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H}$－ＣＨ$_2$－ＯＨ；３．７０（ｍ）及び３．７７（ｄｄ）：ＣＨ－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｏ；４．５６（ｍ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H}$－ＣＨ$_2$－Ｎ
ＭＳ（ＳＩＭＳ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝２８３、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６１、［Ｍ］$^+$＝２６０、２２９、１０５

【０１９９】
例３０
ｔｒａｎｓ－６－アセチル－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタ

ン－２－カルボン酸（４－ニトロフェニル）メチル
例２９の工程Ｃで製造した化合物の１ｇ（２．６３ミリモル）を１２ｍｌのジクロルメタンに溶解させる。２５０μＬの無水酢酸を添加し、反応媒体を撹拌しながら１０分間反応させ、次いでジクロルメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄する。
有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発乾燥して１．２ｇの分子式$C_{20}H_{27}N_3O_7$（Ｎ＝４２１．４５３ｇ）のｔｒａｎｓ－５－（アセチルアミノ）－１，２－ピペリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－［（４－ニトロフェニル）メチル］を得た。
この化合物を精製することなく例２９の工程Ｅ～Ｇと類似の工程に使用して、分子式$C_{16}H_{17}N_3O_6$（Ｍ＝３４７．３３０ｇ）の所期の化合物を集めた。相当する収率は１７％である。

【０２００】
プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．８７（ｍ）、２．００～２．３０（ｍ）：Ｎ－ＣＨ－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｃ$\underline{H_2}$；２．５４（ｓ）：Ｎ－ＣＯ－Ｃ$\underline{H_3}$：２．９５（ｄ）及び３．２１（ｍ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$；４．２６（ｂｄ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－Ｃ$\underline{H}$；４．５５（ｍ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－ＣＨ$_2$－Ｃ$\underline{H}$；５．３４［ＡＢ］：ＣＯ$_2$－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｃ$_6$Ｈ$_5$；７．５７及び８．２５［ＡＢ］：Ｃ$_6\underline{H_4}$－ＮＯ$_2$
ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^+$＝３４７、３０４、２１１、１６９、１２５、４３

【０２０１】
例３１
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２，６－ジカルボン酸（４－ニトロフェニル）メチル・２－プロペニル
例２９ａの工程Ｃで製造した化合物の１．２４ｇ（３．２７８ミリモル）を窒素雰囲気下に８ｍｌのジクロルメタンに溶解させる。
この溶液を０℃に冷却し、次いで０．４５ｍＬのＴＥＡ、次いで０．３５ｍＬのクロルぎ酸アリルを滴下する。
反応媒体を０℃で１５分間撹拌し、次いで周囲温度で１時間反応させる。
次いで、反応媒体を２０ｍＬのジクロルメタンで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで２回水洗する。
反応媒体を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、１．５ｇの分子式$C_{22}H_{28}N_3O_8$（Ｍ＝４６２．４８６ｇ）のｔｒａｎｓ－５－［［（２－プロペニルオキシ）カルボニル］アミノ］－１，２－ピペリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－［（４－ニトロフェニル）メチル］
相当する収率は９９％である。
この化合物を例２９ａの工程Ｅ～Ｇと類似する工程に使用して、３０．６ｍｇの分子式$C_{18}H_{19}N_3O_7$（Ｍ＝３８９．３６８ｇ）の所期の化合物を白色固体として得た。相当する収率は４０％である。

【０２０２】
プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．９１（ｍ）、２．００～２．２９（ｍ）：Ｎ－ＣＨ－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｃ$\underline{H_2}$；２．９８（ｄ）及び３．２５（ｂｄ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$；４．２７（ｔ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－Ｃ$\underline{H}$；４．３７（ｂｓ）：Ｏ＝Ｃ－Ｎ－ＣＨ$_2$－Ｃ$\underline{H}$；４．７７（ｂｄ）：：ＣＯＯ－Ｃ$\underline{H_2}$－ＣＨ＝；５．３３（ｓ）：ＣＯＯ－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｃ$_6$Ｈ$_4$；５．２９～５．４６：Ｃ$\underline{H_2}$＝ＣＨ；５．９８（ｍ）：ＣＨ$_2$＝Ｃ$\underline{H}$；７．９６及び８．２９［ＡＡ’ＢＢ’］：Ｃ$_6\underline{H_4}$－ＮＯ$_2$
ＩＲ（ＣＨＣｌ$_3$）：１８０１、１７７５、１７３８、１７２４、１６４９、１６０８、１５９５、１５２６ｃｍ$^{-1}$
ＭＳ（正のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［２Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝８０１、［Ｍ＋Ｎａ＋ＣＨ$_3$ＣＮ］$^+$＝４５３、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝４１２

【０２０３】
例３１ａ
ｔｒａｎｓ－６－ベンゾイル－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸フェニルメチル
例２９ａの工程Ａ～Ｆと類似の工程で製造した２００ｍｇの分子式$C_{21}H_{21}ClN_2O_4$（Ｍ＝４００．８７ｇ）のｔｒａｎｓ－５－（ベンゾイルアミノ）－１－（クロルカルボニル）－２－ピペリジンカルボン酸フェニルメチルと６ｍＬの無水テトラヒドロフランを不活性ガス雰囲気下に混合し、－７８℃に冷却する。
０．５５ｍＬのリチウムビス（トリメチルシリル）アミドの１Ｍテトラヒドロフラン溶液を滴下する。
反応媒体を－７８℃で１０分間攪拌しながら反応させ、次いで２５μｌの酢酸を添加する。
温度を周囲温度に上昇させ、次いで反応媒体を１０ｍＬの１０％酒石酸水溶液に注ぐ。酢酸エチルで抽出し、次いでｐＨ＝７の燐酸塩緩衝剤水溶液で洗浄し、次いで水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。
反応媒体を溶媒を減圧下に蒸発させることにより乾燥させる。
このようにして、１５８ｍｇの粗生成物を得た。これをジクロルメタン／アセトン混合物９８／２を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることによって精製する。
このようにして、７０ｍｇの分子式$C_{21}H_{20}N_2O_4$（Ｍ＝３６４．４０ｇ）の所期の化合物を集めた。相当する収率は３９％である。
【０２０４】
プロトンＮＭＲスペクトル
$CDCl_3$中、４００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
２．１５（ｍ）及び２．２５（ｍ）：$NCH-CH_2-C\underline{H}_2-CH-CO_2$；１．９４（ｍ）及び２．３６（ｍ）：$NCH-C\underline{H}_2-CH_2-CH-CO_2$；４．２０（ｄ）：$N-C\underline{H}-CO_2$；４．５０（ｑ）：$NC\underline{H}-CH_2-CH-CH-CO_2$；３．０８（ｄ）及び３．４０（ｄｔ）：$N-C\underline{H}_2$：５．２５［ＡＢ］：$CO_2-C\underline{H}_2-C_6H_5$；７．３８（ｂｓ）：$CH_2-C_6\underline{H}_5$；７．４３（ｂｔ）及び７．５５（ｂｔ）及び７．６９（ｂｄ）：$C_6\underline{H}_5-CO$
ＩＲ（$CHCl_3$）：１７６４、１７４４、１６７５、１６０２、１５８４、１４９８ｃｍ$^{-1}$
ＭＳ（ＳＩＭＳ）ｍ／ｚ：$[M+Na]^+$＝３８７、$[M+H]^+$＝３６５、２５９、２５７、２２９、１０５、９１
【０２０５】
例３１ｂ
６－ベンゾイル－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］－２－オクテン－２－カルボン酸フェニルメチル
例３１ａで得た化合物の４６ｍｇ（０．１２６ミリモル）と０．５ｍＬの無水テトラヒドロフランを混合する。
反応媒体を－７０℃に冷却し、０．３１ｍＬのリチウムビス（トリメチルシリル）アミドの１Ｍテトラヒドロフラン溶液を添加する。
反応媒体を－７０℃で２時間反応させ、次いで温度を－１５℃に上昇させ、この温度で０．４１ｍＬのC_6H_5-SeClのＴＨＦ溶液（０．７モル／Ｌ）を添加する。
反応媒体を－１５℃で１５分間撹拌し、次いで１５分間で周囲温度に戻し、数滴の重炭酸ナトリウム飽和水溶液を含有する水と氷の混合物中に注ぐ。
反応媒体を酢酸エチルで抽出し、水洗し、乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
残留物をジクロルメタン／アセトン混合物９８／２を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることによって精製し、１５ｍｇの分子式$C_{27}H_{24}N_2O_4Se$（Ｍ＝５１９．４６ｇ）の６－ベンゾイル－７－オキソ－２－（フェニルセレニル）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸フェニルメチルを集めた。相当する収率は

２３％である。
【０２０６】
１５ｍｇ（０．０２９ミリモル）の上で得た化合物と０．３ｍＬのジクロルメタンを混合する。
反応媒体を０℃に冷却し、１５ｍｇのｍ－クロル過安息香酸を０．１５ｍＬのジクロルメタンに溶解してなる溶液を添加する。
反応媒体を０℃で１５分間撹拌し続け、次いで周囲温度に戻す。
反応媒体をほぼ２０ｍＬの水中に注ぎ、ジクロルメタンで抽出し、有機相をｐＨ＝７の燐酸塩緩衝剤水溶液で洗浄する。次いで、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、１５ｍｇの粗生成物を得た。これをジクロルメタン／アセトン混合物９８／２を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
このようにして、５ｍｇの分子式$C_{21}H_{18}N_2O_4$（Ｍ＝３６２．３９ｇ）の所期の化合物を集めた。相当する収率は４８％である。
【０２０７】
プロトンＮＭＲスペクトル
$CDCl_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
２．６６（ｔｄ）及び２．９９（ｔｄｄ）：Ｎ－CH_2－CＨ；３．０３（ｄ）及び３．７７（ｄｄｄ）：Ｎ－CH_2：４．７６（ｔｔ）：Ｎ－CＨ；５．２３［ＡＢ］：CO_2－CH_2－C_6H_5；７．０２（ｄｔ）：Ｎ－Ｃ＝ＣＨ；７．３０～７．３８（ｍ）：CH_2－C_6H_5；７．４２（ｔｍ）、７．５４（ｂｍ）及び７．６２（ｄｍ）：C_6H_5－ＣＯ
【０２０８】
例３１ｃ
６－ベンゾイル－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］－２－オクテン－２－カルボン酸
例３１ｂで得た化合物の２０ｍｇ（０．０５５ミリモル）を混合し、０．４ｍＬのアセトン及び４ｍｇの１０％Ｐｄ／Ｃ触媒を添加する。
反応媒体を水素雰囲気下に置き、激しく撹拌しながら３時間反応させる。
触媒をろ過し、アセトンで、次いでメタノールで洗浄する。ろ液を減圧下に蒸発させる。
このようにして、１４ｍｇの分子式$C_{14}H_{12}N_2O_4$（Ｍ＝２７２．４ｇ）の所期の化合物を得た。相当する収率は９３％である。
ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：$[M]^+$＝２７２、１０５
【０２０９】
例３２ａ
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（２－フェニルメトキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸２－プロペニル
【０２１０】
工程Ａ
ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－１－（トリフルオルアセチル）－２－ピペリジンカルボン酸２－プロペニル
１７ｇ（０．０５９ミリモル）のｃｉｓ－５－ヒドロキシ－１，２－ピペリジンジカルボン酸１－（１，１－ジメチルエチル）・２－（２－プロペニル）（Ｒｅｃ．Ｔｒａｖ．Ｃｈｉｍ．（１９５９）７８、ｐ．６４８－６５８に記載、分子式$C_{14}H_{23}NO_5$（Ｍ＝２８５．３４３ｇ））を１７ｍＬの酢酸エチルに溶解させる。
５１ｍＬの塩化水素の酢酸エチル溶液（１５０ｇ／Ｌ）を０℃で添加する。
反応媒体を周囲温度に戻し、１時間３０分撹拌しながら反応させる。
酢酸エチルを減圧下に蒸発させ、次いでエチルエーテルで溶解させ、エチルエーテルを減圧下に除去する。
このようにして、１２ｇの淡黄色固体を得た。これを２００ｍＬのテトラヒドロフランと混合する。反応媒体を０℃に冷却し、次いで３７．６ｍＬのＴＥＡを添加する。

温度を０℃に戻し、次いで１６．８ｍＬのトリフルオル酢酸無水物をゆっくりと添加する。
温度を２０℃に戻し、反応媒体を更に２０分間撹拌しながら反応させる。
次いで、２０ｍＬの水を添加する。
得られた溶液を周囲温度で１時間撹拌し、３００ｍＬの水に注ぐ。この溶液を酢酸エチルで抽出し、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下に蒸発させる。
１５．７ｇの粗生成物を得た。これをジクロルメタン／アセトン混合物９０／１０を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることによって精製する。
このようにして、１２．３ｇの分子式$C_{11}H_{14}F_3NO_4$（Ｍ＝２８１．２３ｇ）の所期の化合物を黄色油状物として得た。相当する収率は７３％である。

【０２１１】

工程Ｂ

ｔｒａｎｓ－５－［（フェニルメトキシ）アミノ］－１－（トリフルオルアセチル）－２－ピペリジンカルボン酸２－プロペニル

工程Ａで得た化合物の１０．９ｇ（３８．７ミリモル）と１５０ｍＬのアセトニトリルを混合する。得られた淡黄色溶液を－３０℃に冷却し、次いで７．９４ｍＬの２，６－ルチジンと６．７ｍＬのトリフルオルメタンスルホン酸無水物を添加する。反応媒体を１５分間撹拌し、次いで更に－３０℃で９．５７ｇのＯ－ベンジルヒドロキシルアミンを添加する。
添加終了後に、温度を０℃に上昇させ、反応媒体をこの温度で１時間反応させる。次いで、４．９ｍＬの２，６－ルチジンを添加し、０℃で３日間接触させる。
次いで、反応混合物を５００ｍＬの水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出する。反応媒体を水洗し、次いでｐＨ＝７の燐酸塩緩衝剤水溶液で、塩化ナトリウム飽和水溶液で続けて洗浄し、次いで再度水洗する。
硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、２３ｇの粗生成物を得た。これを１５０ｍＬのジクロルメタンに溶解し、次いで１０％酒石酸水溶液で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、１６．１ｇの黄色油状物を集め、これをシリカでクロマトグラフィーすることによって精製する。
１２．１ｇの分子式$C_{18}H_{21}F_3N_2O_4$（Ｍ＝３８６．３７ｇ）の所期の化合物を結晶化した形で集めた。相当する収率は７２％である。

【０２１２】

工程Ｃ

ｔｒａｎｓ－５－［（フェニルメトキシ）アミノ］－２－ピペリジンカルボン酸２－プロペニル

８０ｍＬのメタノールを－１０℃に冷却し、次いで４．１５ｇ（３７．８ミリモル）の$NaBH_4$を添加する。
この混合物に、温度を－１０℃に保持しながら、１０．６ｇ（２７．４ミリモル）の上で得た化合物を８０ｍＬのメタノールに溶液してなる溶液を撹拌しながら３０分間にわたりゆっくりと添加する。
次いで、温度を０℃に上昇させ、次いでこの温度を３時間保持する。
反応混合物を４５０ｍＬの氷水と１５０ｍＬの酢酸エチルに注ぎ入れ、次いでデカンテーションし、水洗し、次いで有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、８．２ｇの黄色油状物を得た。これを８０ｍＬのテトラヒドロフランに溶解し、２．４３ｇのしゅう酸を２５ｍＬのＴＨＦに溶液してなる溶液を添加する。結晶化するしゅう酸塩をろ別し、少量のＴＨＦで洗浄し、次いで減圧下に乾燥し、重炭酸ナトリウム飽和溶液に溶解させる。酢酸エチルで抽出し、有機相を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。

このようにして、４．３９ｇの分子式$C_{16}H_{22}N_2O_3$（Ｍ＝２９０．３６ｇ）の所期の化合物を油状物として得た。これは温度が２０℃以下であるときは結晶化する。相当する収率は５５％である。

【０２１３】

工程Ｄ

ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（２－フェニルメトキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸２－プロペニル

上で得た油状物の３．２ｇ（１１ミリモル）を窒素雰囲気下に５００ｍｌのアセトニトリルに溶解させる。

得られた溶液を氷浴を使用して０℃に冷却し、３．３７ｍＬのＴＥＡ、次いで０．７９６ｍＬのジホスゲン、１．４８ｇのＤＭＡＰを添加する。

温度を２０℃に上昇させ、媒体を撹拌しながら２時間反応させる。

次いで、反応混合物を２００ｍＬの０．１Ｎ塩酸水溶液中に注ぎ、４０ｍＬの水を添加し、次いでジクロルメタンで抽出し、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥する。

次いで、溶媒を減圧下に蒸発させて３．１ｇの分子式$C_{17}H_{20}N_2O_4$（Ｍ＝３１６．３６ｇ）の所期の化合物を結晶として得た。相当する収率は８９％である。

【０２１４】

プロトンＮＭＲスペクトル

１．６６（ｍ）及び２．００～２．１６（ｍ）：Ｏ＝Ｃ－ＣＨ－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｃ$\underline{H_2}$；２．９４（ｄ）及び３．０７（ｄｔ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$；３．３１（ｍ）：Ｎ－ＣＨ$_2$－Ｃ$\underline{H}$；４．１４（ｄｄ）：Ｏ＝Ｃ－Ｃ$\underline{H}$；４．６８（ｄｔ）：Ｃ$\underline{H_2}$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$；４．９０及び５．０６［ＡＢ］：Ｃ$\underline{H_2}$－C_6H_5；５．２６（ｄ）及び５．３４（ｄｑ）：ＣＨ$_2$－ＣＨ＝Ｃ$\underline{H_2}$；５．９２（ｍ）：ＣＨ$_2$－Ｃ$\underline{H}$＝ＣＨ$_2$；７．３７～７．４２（ｍ）：$C_6\underline{H_5}$

ＩＲ（$CHCl_3$）：１７４８、１６４６、１４９６cm^{-1}

ＭＳ（ＳＩＭＳ）ｍ／ｚ：［２Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝６５５、［Ｍ＋Ｎａ＋CH_3CN］$^+$＝３８０、［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝３３９、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１７、２８９、９１

【０２１５】

例３２ｂ

ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（フェニルメトキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸及びそのシクロヘキシルアミン塩

例３２ａで得た化合物の２．２１ｇ（６．９８ミリモル）を窒素雰囲気下に４４ｍＬのジクロルメタンに溶解させる。

エチルヘキサン酸ナトリウムの０．５Ｍ酢酸エチル溶液を添加する。

次いで、２４２ｍｇのテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを一度に添加し、次いで媒体を１時間撹拌し続け、次いで２２ｍＬの酢酸エチルで希釈し、７５ｍＬのNaH_2PO_4飽和溶液に注ぎ入れる。

次いで、酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下に蒸発させて３．５ｇの黄色残留物を得、これを１１ｍＬの酢酸エチルと０．８ｍＬのシクロヘキシルアミンとの混合物に溶解させる。

結晶化したシクロヘキシルアミン塩をろ過により分離し、エチルエーテルで洗浄し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。このようにして、合わせて２．５１ｇの結晶化した塩を得、これを２５ｍＬのNaH_2PO_4飽和水溶液に溶解させる。酢酸エチルで抽出した後、有機相を一緒にし、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。

このようにして、１．８２ｇの分子式$C_{14}H_{16}N_2O_4$（Ｍ＝２７６．２９ｇ）を結晶化した形で集めた。相当する収率は９４％である。

【０２１６】

プロトンＮＭＲスペクトル

$CDCl_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度

１．６８（ｍ）及び２．２０～２．２２（ｍ）：ＣＨ－Ｃ$\underline{H_2}$－Ｃ$\underline{H_2}$－ＣＨ；２．８９（ｄ）及び３．１１（ｄｄｄ）：Ｎ－Ｃ$\underline{H_2}$；３．３４（ｄｄ）：Ｎ－ＣＨ$_2$－Ｃ$\underline{H}$；４．１

３（ｂｄ）：Ｎ－ＣＨ－Ｃ＝Ｏ；４．９０及び５．０５［ＡＢ］：ＣH_2－Ｏ；７．３２～７．４３：C_6H_5
ＭＳ（ＳＩＭＳ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝２９９、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７７、９１
【０２１７】
例３３ａ
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのピリニジウム塩
【０２１８】
工程Ａ
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（フェニルメトキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド
例３２ｂで得た化合物の１．１ｇ（４ミリモル）を３０ｍＬのジクロルメタンに溶解させる。
この溶液に０．６７ｍＬのＴＥＡを添加する。
この溶液を５℃に冷却し、０．５７ｍＬのクロルぎ酸イソブチルを素早く添加する。
５℃で２０分間攪拌し、次いで３ｍＬの濃アンモニアを激しく撹拌しながらゆっくりと添加する。
周囲温度で１時間撹拌し続け、反応媒体を３０ｍＬの水で希釈し、次いでジクロルメタンで抽出し、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。
このようにして、１．１ｇの分子式$C_{14}H_{17}N_3O_3$（Ｍ＝２７５．３１ｇ）の所期の化合物を得た。
収率は定量的である。
【０２１９】
工程Ｂ
ｔｒａｎｓ－６－ヒドロキシ－７－オキソ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミド
工程Ａで得た化合物の１．１ｇ、３０ｍＬのメタノール及び３００ｍｇの１０％Ｐｄ／Ｃを混合する。
反応媒体を水素雰囲気下に置き、次いで混合物を４５分間激しく撹拌する。
次いで、触媒をろ過し、メタノールで、次いでジクロルメタン／メタノール混合物で洗浄する。
ろ液を減圧下に蒸発させる。
このようにして、８００ｍｇの分子式$C_7H_{11}N_3O_3$（Ｍ＝１８５．１８ｇ）を無色発泡体として得た。
【０２２０】
工程Ｃ
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのピリジニウム塩
８００ｍｇの上で得た化合物と２０ｍＬの無水ピリジンを窒素雰囲気下に混合する。
次いで、１．９１ｇのSO_3－ピリジン錯体を添加する。
この混合物を周囲温度で２０時間撹拌する。
次いで、反応媒体をろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、分子式$C_{12}H_{16}N_4O_6S \cdot C_5H_5N$（Ｍ＝３４４．３５ｇ）の所期の化合物を黄色生成物の形で得た。
【０２２１】
例３３ｂ
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのテトラブチルアンモニウム塩
上で得た化合物を４０ｍＬのNaH_2PO_4の濃水溶液に導入して４のｐＨとする。
酢酸エチルで抽出し、次いで水性相に１．０１ｇの硫酸水素テトラブチルアンモニウムを

添加する。
周囲温度で１０分間攪拌し、次いで３００ｍＬの酢酸エチルで４回抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。
このようにして、１．５３０ｇの無色発泡体を得、これをアセトン／ジクロルメタン／ＴＥＡ溶媒５０／４８／２を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることによって精製する。
このようにして、１．０２ｇの分子式$C_{23}H_{46}N_4O_6S$（Ｍ＝５０６．７１ｇ）の所期の化合物を無色発泡体として集めた。相当する収率は５０％である。
【０２２２】
例３３ｃ
ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのナトリウム塩
例３３ｂで得た化合物を７ｍＬのアセトン／水混合物１／１に溶解させ、次いで１８０ｇのNa^+型ダウエックス５０ＷＸ８樹脂のカラムに付着させ、水で溶離させる。水を減圧下に蒸発させた後、生成物は結晶化する。
このようにして、５４２ｍｇの分子式$C_7H_{10}N_3NaO_6S$（Ｍ＝２８７．２３ｇ）の所期の化合物を得た。相当する収率は９４％である。
プロトンＮＭＲスペクトル
ＣＤＣｌ$_3$中、３００ＭＨｚでのピークの化学シフト（ｐｐｍ）及び多重度
１．５５～２．１０（３Ｈ）：ＣＨ－ＣH_2－ＣH_2－ＣＨ；２．９１（ｄ）及び３．０２（ｂｄ）：Ｎ－ＣH_2；３．３８（ｂｓ）：Ｎ－ＣH_2－ＣH；３．６８（ｄ）：Ｎ－ＣH－Ｃ＝Ｏ；７．２３及び７．４４：ＮH_2
ＭＳ（負のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^-$＝２６４
【０２２３】
例３４～４７
例３３で使用した操作方法と類似の方法に従い、例３２ｂで得た１１０ｍｇの酸から出発して、下記のカルボキサミドを製造した。
唯一の相違は、工程１において使用した反応剤、即ち、アンモニア溶液が相当するアミンの溶液により置き換えられたことである。
従って、式（Ｉ）において定義したR_1基のみが変化する。
【０２２４】
例３４
４９μＬのベンジルアミンから出発して、６４ｍｇのｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－（フェニルメチル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのナトリウム塩を得た。即ち、３８％の全収率。
ＭＳ（正のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝４００、［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７８
【０２２５】
例３５
４３μＬの２－ピリジンメタンアミンから出発して、３７ｍｇのｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－（２－ピリジニルメチル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのナトリウム塩を得た。即ち、１４％の全収率。
ＭＳ（正のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７９
【０２２６】
例３６
５１．３ｍｇの３－ピリジンエタンアミンから出発して、４２ｍｇのｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－［２－（３－ピリジニル）エチル］－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのナトリウム塩を得た。即ち、２０％の全収率。
ＭＳ（正のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９３

【０２２７】
例３７
５１．３ｍｇの４－ピリジンエタンアミンから出発して、４０ｍｇのｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－［２－（４－ピリジニル）エチル］－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのナトリウム塩を得た。即ち、２０％の収率。
ＭＳ（正のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$＝４１５、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９３
【０２２８】
例３８
５０．２ｍｇの２－ピリジンエタンアミンから出発して、４５ｍｇのｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－［２－（２－ピリジニル）エチル］－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのナトリウム塩を得た。即ち、２３％の収率。
ＭＳ（正のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９３
【０２２９】
例３９
５８．３ｍｇの３－アミノベンズアミドから出発して、４３ｍｇのｔｒａｎｓ－Ｎ－［３－（アミノカルボニル）フェニル］－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのナトリウム塩を得た。即ち、２２％の収率。
ＭＳ（負のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^{-}$＝３８３
【０２３０】
例４０
５８．３ｍｇの４－ジメチルアミノベンゼンアミンから出発して、６５．３ｍｇのｔｒａｎｓ－Ｎ－［４－（ジメチルアミノ）フェニル］－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのナトリウム塩を得た。即ち、４０％の収率。
ＭＳ（負のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^{-}$＝３８３
【０２３１】
例４１
５８．３ｍｇの３－ジメチルアミノベンゼンアミンから出発して、９１ｍｇのｔｒａｎｓ－Ｎ－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのナトリウム塩を得た。即ち、５４％の収率。
ＭＳ（負のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^{-}$＝３８３
【０２３２】
例４２
４３μＬの４－ピリジンメタンアミンから出発して、２４．６ｍｇのｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－［（４－ピリジニル）メチル］－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのナトリウム塩を得た。即ち、１５％の収率。
ＭＳ（負のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^{-}$＝３５５
【０２３３】
例４３
４４μＬの３－ピリジンメタンアミンから出発して、４４．７ｍｇのｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－（３－ピリジニルメチル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのナトリウム塩を得た。即ち、２６％の収率。
ＭＳ（負のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^{-}$＝３５５
【０２３４】

例４４
８４ｍｇの（±）－α－アミノベンゼンプロパンアミドから出発して、５５ｍｇのｔｒａｎｓ－Ｎ－（１－アミノ－１－オキソ－３－フェニル－２－プロピル）－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのナトリウム塩を得た。即ち、２７％の収率。
ＭＳ（負のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ］⁻＝４１１、３２１
【０２３５】
例４５
４６ｍｇの２－アミノアセトアミド塩酸塩及び６１μＬのＴＥＡから出発して、２５ｍｇのｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－アミノ－２－オキソエチル）－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのナトリウム塩を得た。即ち、１３％の収率。
ＭＳ（負のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ］⁻＝３２１、２４９
【０２３６】
例４６
６４ｍｇの（３－アミノフェニル）尿素から出発して、４３ｍｇのｔｒａｎｓ－Ｎ－［３－［（アミノカルボニル）アミノ］フェニル］－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのナトリウム塩を得た。即ち、２４％の収率。
ＭＳ（負のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ］⁻＝３９８、１５３、１１１
【０２３７】
例４７
６３ｍｇの（±）－α－アミノベンゼンアセトアミドから出発して、６４ｍｇのｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－アミノ－２－オキソ－１－フェニルエチル）－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのナトリウム塩を得た。即ち、３８％の収率。
ＭＳ（負のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ］⁻＝３９７
【０２３８】
例４８～５１
例３２の工程Ｅで得た１１０ｍｇの化合物から出発して、下記の化合物を製造した。各例とも、最終化合物を得るために適当なアルコールでエステル化した。　この操作は、例３３の工程Ｂ～Ｅに記載の態様と類似する態様で行なった。
【０２３９】
例４８
３１．５ｍｇの２－ヒドロキシアセトアミドから出発して、５４ｍｇのｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸２－アミノ－２－オキソエチルのナトリウム塩を得た。即ち、３２％の収率。
ＭＳ（負のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ］⁻＝３２２
【０２４０】
例４９
５１．７ｍｇの４－ピリジンエタノールから出発して、２０ｍｇのｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸２－（４－ピリジニル）エチルのナトリウム塩を得た。即ち、８．５％の収率。
ＭＳ（負のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ］⁻＝３７０
【０２４１】
例５０
４７．３ｍｇの２－ピリジンエタノールから出発して、４７ｍｇのｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸２－（２－ピリジニル）エチルのナトリウム塩を得た。即ち、２３．４％の収率。
ＭＳ（負のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ］⁻＝３７０

【０２４２】
例５１
５７．７ｍｇの３－ピリジンエタノールから出発して、５０ｍｇのｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸２－（３－ピリジニル）エチルのナトリウム塩を得た。即ち、２６％の収率。
ＭＳ（負のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^-$＝３７０
【０２４３】
例５２
３－メトキシ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］－３－オクテン－７－オンのナトリウム塩
工程Ａ
１０ｇ（５０ミリモル）の３，５－ジオキソ－１－ピペリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルを１０ｍＬのメタノールに溶解させ、次いで６ｇ（５４ミリモル）のＯ－アリルヒドロキシルアミン塩酸塩を添加する。
３時間撹拌し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。
残留物を水で溶解させ、ジクロルメタンで抽出し、有機相を水洗し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥する。
ろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させた後、１０．６ｇの分子式$C_{14}H_{22}N_2O_4$（Ｍ＝２８２．３４２ｇ）の５－メトキシ－３－［（２－プロペニルオキシ）イミノ］－３，６－ジヒドロ－１（２Ｈ）－ピリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルを得た。相当する収率は７５％である。
【０２４４】
工程Ｂ
フラスコに、工程Ａで得た化合物の１０．６ｇ（３７．６ミリモル）と２１２ｍＬのメタノールを入れる。
この溶液を－５℃に冷却し、３７．８のシアノ硼水素化ナトリウムを、次いで５８．２ｍＬの弗化硼素エーテラートを添加する。
次いで、ジクロルメタンで希釈し、水と２Ｎ苛性ソーダ液との混合物中に注ぎ、ジクロルメタンで抽出し、有機相を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
得られた生成物をＡｃＯＥｔ／ジクロルメタン混合物１０／９０を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
このようにして、５．５ｇの分子式$C_{14}H_{24}N_2O_2$（Ｍ＝２８４．３６ｇ）の５－メトキシ－３－［（２－プロペニルオキシ）アミノ］－３，６－ジヒドロ－１（２Ｈ）－ピリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルを得た。
相当する収率は５１％である。
【０２４５】
工程Ｃ
フラスコに、工程Ｂで得た化合物の５．５ｇ（１９．３ミリモル）、２７．５ｍＬのジクロルメタン及び４．２ｍＬのアニソールを導入する。
次いで、２７．５ｍＬのトリフルオル酢酸を添加する。
ＴＦＡ及びジクロルメタンを減圧下に除去する。
残留物を水に溶解させ、ＡｃＯＥｔで３回抽出する。水性相をアンモニアを添加することにより塩基性とし、次いでＡｃＯＥｔで抽出する。
有機相を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥する。ろ過し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、２．４５ｇの分子式$C_9H_{16}N_2O_2$（Ｍ＝１８４．２４ｇ）の５－メトキシ－Ｎ－（２－プロペニルオキシ）－１，２，３，６－テトラヒドロ－３－ピリジンアミンを得た。
相当する収率は６９％である。

【０２４６】
工程Ｄ
工程Ｃで得た化合物の２．４５ｇ（０．０１３３ミリモル）を不活性雰囲気下に８２６ｍＬのアセトニトリルに溶解させ、この溶液を０℃に冷却する。
０．７７８ｍＬのジホスゲンを添加する。
温度を周囲温度まで上昇させ、次いで５．５６ｍＬのＴＥＡを添加する。
周囲温度で１時間撹拌し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。
残留物を水に溶解させ、ＡｃＯＥｔで抽出し、有機相を水洗し、これを硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。
残留物をＡｃＯＥｔ／ジクロルメタン混合物１／９を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
このようにして、１．１３ｇの分子式$C_{10}H_{14}N_2O_3$（Ｍ＝２１０．２３ｇ）の３－メトキシ－６－（２－プロペニルオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］－３－オクテン－７－オンを集めた。
相当する収率は４０．３％である。
【０２４７】
工程Ｅ
不活性雰囲気下に置いたフラスコで、工程Ｄで得た化合物の１０５ｍｇ（０．５ミリモル）の化合物を１．１ｍＬのジクロルメタンに溶解させ、５７μＬの酢酸、次いで３１７ｍｇのＰｄ［Ｐ（C_6H_5）$_3$］$_4$を添加する。
１時間反応させた後、１．１ｍＬのピリジン、次いで２３８ｍｇのSO_3－ピリジン錯体を添加する。
１時間撹拌し続け、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。
残留物を水に溶解させ、ジクロルメタンで抽出し、水洗し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
残留物をトリクロルメタン／アセトニトリル混合物５０／５０を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
このようにして、１４８ｍｇの分子式$C_{28}H_{29}N_2O_6PS$の３－メトキシ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］－３－オクテン－７－オンの１－プロペニルトリフェニルホスホニウム塩を集めた。
相当する収率は５３％である。
【０２４８】
工程Ｆ
工程Ｅで得た化合物の１４８ｍｇを１０％のＴＨＦを含有する水に溶解させる。
得られた溶液をNa^+型のダウエックス５０ＷＸ８樹脂のカラムに通し、１０％のＴＨＦを含有する水で溶離する。
集められた生成物を凍結乾燥して５１ｍｇの分子式$C_7H_9N_2O_6SNa$（Ｍ＝２７２．２１ｇ）の所期のナトリウム塩を得た。
相当する収率は７０％である。
【０２４９】
プロトンＮＭＲスペクトル
３．０４（ｄ）及び３．２５（ｄｄ）：Ｃ＝ＣＨ－ＣＨ－ＣH_2－Ｎ；３．４１（ｄ）及び３．７１（ｄｄ）：Ｎ－ＣH_2－Ｃ＝ＣＨ；３．４７（ｓ）：CH_3－Ｏ；４．２０（ｄｄ）：Ｃ＝ＣＨ－ＣH－CH_2－Ｎ；５．１９（ｄｌ）：Ｃ＝ＣH－ＣＨ－CH_2－Ｎ
ＭＳ（負のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^-$＝２４９、［Ｍ－CH_3］＝２３５
【０２５０】
例５３
３－メトキシ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］－３－オクテン－７－オンのナトリウム塩
工程Ａ

１．０３ｇ（５．２ミリモル）の分子式$C_{10}H_{15}NO_3$の３，６－ジヒドロ－３－オキソ－１（２Ｈ）－ピリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルを１５ｍＬのエタノールに溶解させる。５７２ｍｇ（５．２ミリモル）のＯ－アリルヒドロキシルアミンを、次いで１．３ｍＬのピリジンを添加する。
１５分間撹拌し続け、次いで１００ｍＬのジクロルメタンを添加し、次いで１０％酒石酸水溶液で洗浄し、次いで有機相を硫酸マグネシウムで乾燥する。
ろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、１．３６ｇの分子式$C_{13}H_{20}N_2O_3$の３，６－ジヒドロ－３－［（２－プロペニルオキシ）イミノ］－１（２Ｈ）－ピリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルを得た。相当する収率は定量的である。

【０２５１】

工程Ｂ

工程Ａで得た化合物の１．３８ｇ、１５．１ｇのシアノ硼水素化ナトリウム及び８．３ｍＬの三弗化硼素エーテラートから出発して、例５２の工程Ａに示すようにして操作する。
このようにして、精製した後に、２／３の３－［（２－プロペニルオキシ）アミノ］－１－ピペリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルと１／３の分子式$C_{13}H_{22}N_2O_3$（Ｍ＝２５４．３３ｇ）の３，６－ジヒドロ－３－［（２－プロペニルオキシ）アミノ］－１（２Ｈ）－ピリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルとの混合物０．９９ｇを得た。
相当する収率は７１％である。

【０２５２】

工程Ｃ

工程Ｂで得た混合物の１．０７ｇ（４．２６ミリモル）を２ｍＬのＡｃＯＥｔに溶解させる。０℃に冷却し、次いで５．８ｍＬの塩化水素のＡｃＯＥｔ溶液（７．３Ｍ）を添加する。０℃で２時間３０分反応させる。
溶媒を減圧下に蒸発させ、次いでエーテルに溶解させ、沈殿をろ過し、次いで減圧下に乾燥する。
このようにして、５６０ｍｇの分子式$C_8H_{16}Cl_2N_2O$（Ｍ＝２２７．１４ｇ）のＮ－（２－プロペニルオキシ）－１，２，３，６－テトラヒドロ－３－ピリジンアミンのジ塩酸塩を得た。
相当する収率は５７％である。

【０２５３】

工程Ｄ

工程Ｃで得た化合物の５６０ｍｇ（２．４６ミリモル）を６ｍＬのジクロルメタンに溶解させ、次いで２．５ｍＬの２Ｎ苛性ソーダ液を添加する。
デカンテーションし、水性相をＡｃＯＥｔで抽出する。
有機相を一緒にし、これを硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、次いで溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、２７８ｍｇの分子式$C_8H_{14}N_2O$（Ｍ＝１５４．２１ｇ）のＮ－（２－プロペニルオキシ）－１，２，３，６－テトラヒドロ－３－ピリジンアミンを得た。
相当する収率は７３％である。

【０２５４】

工程Ｅ

アルゴン雰囲気下に、工程Ｄで得た化合物の２７０ｍｇ（１．７５ミリモル）を４５ｍＬのアセトニトリルに溶解させ、７６０μＬのＴＥＡ及び１０５μＬのジホスゲンを添加する。
０℃で１５分間反応させ、次いで周囲温度に戻し、更に２時間反応させる。
次いで、２１３ｍｇのＤＭＡＰを添加し、次いで全体で１時間反応させる。
ＡｃＯＥｔを添加し、次いで１０％酒石酸水溶液で洗浄し、水洗する。
有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
得られた粗生成物を、０．１％のＴＥＡを含有するジクロルメタン／アセトン混合物９５

／５を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
このようにして、３６ｍｇの分子式$C_9H_{12}N_2O_2$（Ｍ＝１８０．２１ｇ）の６－（２－プロペニルオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］－３－オクテン－７－オンを集めた。
相当する収率は１１％である。
【０２５５】
工程Ｆ
工程Ｅで得た化合物の５１ｍｇ（０．２７ミリモル）、３３μＬの酢酸、１６５ｍｇのＰｄ［Ｐ（C_6H_5）$_3$］$_4$及び１３２ｍｇのSO_3－ピリジン錯体から出発して、例５２の工程Ｅに記載した態様と類似する態様で操作する。
このようにして、２９．６ｍｇの６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］－３－オクテン－７－オンの１－プロペニルトリフェニルホスホニウム塩を集めた。
この塩をNa^+型のダウエックス５０ＷＸ８樹脂のカラムに通し、１０％のＴＨＦを含有する水で溶離する。
集められた生成物を凍結乾燥して１３ｍｇの分子式$C_6H_7N_2O_5SNa$（Ｍ＝２４２．１９ｇ）の所期のナトリウム塩を得た。
相当する収率は２０％である。
ＭＳ（負のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^-$＝２１９
【０２５６】
例５４
６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］－オクタン－７－オンのナトリウム塩
工程Ａ
１２ｇ（０．０６１モル）の分子式$C_{10}H_{15}NO_3$の３，６－ジヒドロ－３－オキソ－１（２Ｈ）－ピリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル、９．７ｇのＯ－ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩及び１５ｍＬのピリジンから出発して、例５３の工程Ａに示したように実施する。
このようにして、１９．４ｇの分子式$C_{17}H_{22}N_2O_3$（Ｍ＝３０２．３８ｇ）の３，６－ジヒドロ－３－［（フェニルメトキシ）イミノ］－１（２Ｈ）－ピリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルを得た。相当する収率は定量的である。
【０２５７】
工程Ｂ
工程Ａで得た化合物の１４．９ｇ（０４９６モル）、１２ｇのシアノ硼水素化ナトリウム及び３０ｍＬの三弗化エーテラートから出発して、例５３の工程Ｂにおけるように実施する。
このようにして、精製した後に、２／３の３，６－ジヒドロ－３－［（フェニルメトキシ）アミノ］－１（２Ｈ）－ピリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルと１／３の分子式$C_{17}H_{24}N_2O_3$（Ｍ＝３０４．３９ｇ）の３－［（フェニルメトキシ）アミノ］－１－ピペリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルとの混合物８．２ｇを得た。
相当する収率は５５％である。
【０２５８】
工程Ｃ
工程Ｂで得た混合物の９．３ｇ（０．０３０６モル）及び１０６ｍＬの塩化水素のＡｃＯＥｔ溶液（７モル／Ｌ）から出発して、例５３の工程Ｃにおけるように実施する。
このようにして、２／３のＮ－（フェニルメトキシ）－１，２，３，６－テトラヒドロ－３－ピリジンアミンのジ塩酸塩と１／３の分子式$C_{12}H_{18}Cl_2N_2O$（Ｍ＝２７７．２０ｇ）のＮ－（フェニルメトキシ）－３－ピペリジンアミンのジ塩酸塩との混合物８．３９ｇを得た。
相当する収率は９８％である。

【０２５９】
工程Ｄ
工程Ｃで得た混合物の８．３０ｇ（０．０２９９モル）と３０ｍＬの２Ｎ苛性ソーダ液から出発して、例５３の工程Ｄにおけるように操作を行なう。
このようにして、２／３のＮ－（フェニルメトキシ）－１，２，３，６－テトラヒドロ－３－ピリジンアミンと１／３の分子式$C_{12}H_{16}Cl_2N_2O$（Ｍ＝２０４．２７ｇ）のＮ－（フェニルメトキシ）－３－ピペリジンアミンとの混合物５．９５ｇを得た。
相当する収率は９８％である。
【０２６０】
工程Ｅ
工程Ｄで得た混合物の５．０２ｇ（０．０２４６モル）、２．４３ｍＬのジホスゲン、７．４ｍＬのＴＥＡ及び３ｇのＤＭＡＰから出発して、例５３の工程Ｅにおけるように実施する。
磁気撹拌機を備えたフラスコに、アルゴン雰囲気下に０℃で、工程Ｄで得た化合物の５．０２０ｇ（０．０２４６モル）及び１．２ｍＬの１，２－ジクロルエタンを導入する。
２．４３ｇのジホスゲンを添加する。
このようにして、精製した後に、２．４ｇの分子式$C_{13}H_{14}N_2O_2$（Ｍ＝２３０．２７ｇ）の６－（フェニルメトキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］－３－オクテン－７－オンを集めた。
相当する収率は４２％である。
同様に、５１２ｍｇの分子式$C_{13}H_{16}N_2O_2$（Ｍ＝２３２．２７ｇ）の６－（フェニルメトキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オンを集めた。
相当する収率は９％である。
【０２６１】
工程Ｆ
工程Ｅで得た６－（フェニルメトキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オンの０．１２８ｇ（０．５５１ミリモル）を１ｍＬのメタノールに溶解させる。
０．０３５ｇのＰｄ／Ｃ触媒を添加し、常圧で水素雰囲気下に置く。
反応終了後に、反応媒体をろ過し、メタノールですすぎ、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、７６ｍｇの分子式$C_6H_{10}N_2O_2$（Ｍ＝１４２．１６ｇ）の６－ヒドロキシ－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オンを得た。
相当する収率は定量的である。
【０２６２】
工程Ｇ
不活性雰囲気下に置いたフラスコに、工程Ｆで得た化合物の７５ｍｇ（０．５２８ミリモル）を２ｍＬのピリジンに溶解してなる溶液を導入する。
２３５ｍｇのSO_3－ピリジン錯体を添加し、２時間反応させる。
次いで、数滴の水を添加し、溶媒を減圧下に蒸発させる。
このようにして、３６１ｍｇの粗生成物を得た。これを０．１重量％のＴＥＡを含有するジクロルメタン／エタノール混合物６／４を溶離剤としてシリカでクロマトグラフィーすることにより精製する。
このようにして、３２ｍｇの分子式$C_{11}H_{15}N_3O_5S$（Ｍ＝３０１．３２ｇ）の精製された６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－７－オンのトリエチルアンモニウム塩を集めた。
相当する収率は１７％である。
【０２６３】
工程Ｈ
工程Ｇで得た化合物の３１ｍｇを０．５ｍＬの１０％のＴＨＦを含有する水に溶解させる。

得られた溶液をNa^+型のダウエックス５０ＷＸ８樹脂のカラムに通し、１０％のＴＨＦを含有する水で溶離する。
集められた生成物を凍結乾燥して２０ｍｇの分子式$C_9H_9N_2O_5SNa$（Ｍ＝２２１ｇ）の所期のナトリウム塩を得た。
相当する収率は７７％である。
ＭＳ（負のエレクトロスプレー）ｍ／ｚ：［Ｍ］$^-$＝２２１
【０２６４】
本発明の化合物の薬理学的研究
インビトロでの活性、液状培地での希釈法
一連の試験管を準備し、これに同等量の無菌栄養培地を分配する。それぞれの試験管に被検化合物の量を増大させつつ分配し、次いでそれぞれの試験管に細菌株を接種する。３７℃の加温室において２４時間インキュベーションした後、増殖の抑止を光透過法により評価する。これから最小抑止濃度（ＭＩＣ）（μｇ／ｍｌで表わされる）を決定することができる。
【０２６５】
試験は、本発明の下記の化合物により実施した。
試験Ａ：ｔｒａｎｓ－Ｎ－（２－アミノ－２－オキソエチル）－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのナトリウム塩、その製造は例４５に記載。
試験Ｂ：ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのナトリウム塩、その製造は例３３ｃに記載。
試験Ｃ：ｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－（３－ピリジニルメチル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのナトリウム塩、その製造は例４３に記載。
試験Ｄ：ｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－［（４－ピリジニル）メチル］－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのナトリウム塩、その製造は例４２に記載。
試験Ｅ：ｔｒａｎｓ－７－オキソ－Ｎ－（フェニルメチル）－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキサミドのナトリウム塩、その製造は例３４に記載。
試験Ｆ：ｔｒａｎｓ－７－オキソ－６－（スルホオキシ）－１，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボン酸フェニルメチルのナトリウム塩、その製造は例２８ｂに記載。
試験の結果を下記の表に記載する。
【０２６６】
【表１】

		M.I.C. μg/ml					
		試験 No					
菌 株	コード	A	B	C	D	E	F
S. aureus SG511	011 HT3	>160	>160	>80	>80	5	160
S. aureus Exp 54146	011UC4	>160	>160	>80	>80	5	160
S. Pyogenes A561	02A1UC1	160	>160	>80	>80	1.2	*
E. coli	250HT11	160	80	20	20	>80	*
E.coli DC2(透過性)	250HT6	80	40	20	20	>80	*
E.coli(超透過性)	250IP5	20	10	5	2.5	20	*

* 決定せず

従って、本発明に従う化合物は抗菌活性を示す。

【０２６７】

製薬組成物の例

下記の成分を含有する注射用の製薬組成物を調製した。

例３３ｃの化合物　　５００ｍｇ

無菌水性補助剤　　５ｃｍ^{3}とするのに要する量

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI
A61P 31/04	*(2006.01)*	A61P 31/04
C07D 487/08	*(2006.01)*	C07D 487/08
C07D 498/08	*(2006.01)*	C07D 498/08

(72)発明者 クロード フロマンタン
フランス国 エフ７５０１９ パリ、アヴニュ ド フランドレ、１６

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特開２０００－１２８８９６（ＪＰ，Ａ）
国際公開第００／００７９７４（WO，Ａ１）
国際公開第９８／００５６５９（WO，Ａ１）
国際公開第９７／０４５４２９（WO，Ａ１）
特表平０９－５００９０４（ＪＰ，Ａ）
特開昭６３－１１９４７１（ＪＰ，Ａ）
T Imanishi et al., 1,6-Dihydro-3(2H)-pyridinones. I. Facile Synthesis of N-Substituted 1,6-Dihydro-3(2H)-pyridinones, Chem Pharm Bull, １９８２年, Vol.30, No.10, pp.3617-3623
Poul J et al., Synthesis of some aminopiperidinecarboxylic acids related to nipecotic acid, Acta Chemica Scnandinavica B, １９８１年, Vol.35, No.4, pp.289-294
H.K.HALL.JR, Anti-Bredt Bridgehead Nitrogen Compounds in Ring-Opening Polymerization, Chem Rev, １９８３年, Vol.83, pp.549-555
H.K.Hall Jr. et al., Anti-Bredt Molecules. 3. 3-Oxa-1-azabicyclo[3.3.1]nonan-2-one and 6-Oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octan-7-one, Two Atom-Bridged Bicyclic Urethanes Possessing Bridgehead Nitrogen, J Org Chem, １９８０年, Vol.45, pp.5325-5328
H.K.Hall JR et al., 3-Isoprppyl-1,3-diazabicyclo[3.3.1]nonan-2-one, a Simple Bicyclic Urea with a Bridgehead Nitrogen Atom, J Org Chem, １９７２年, Vol.37, No.5, pp.697-699

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07D471/00-471/22
C07D487/00-491/22
C07D498/00-498/22
A61K 31/33- 33/44
A61P 1/00- 43/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)