明　細　書

発明の名称 ： ジスピロピロリジン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、Ｍｄｍ２（ｍｕｒｉｎｅ　ｄｏｕｂｌｅ　ｍｉｎｕｔｅ　２）阻害による抗腫瘍活性を有するジスピロピロリジン化合物またはその塩に関する。

背景技術

[0002] 細胞の癌化を抑制する重要な因子の１つとして、ｐ５３が知られている。ｐ５３は、細胞周期や細胞のアポトーシスに関与する遺伝子の発現を、様々なストレスに応答して誘導する転写因子である。ｐ５３は、この転写調節機能により細胞の癌化を抑制すると考えられており、実際、ヒトの癌の約半数にｐ５３遺伝子の欠失または変異が観察されている。

[0003] 一方、ｐ５３が正常であるにもかかわらず癌化している細胞の癌化の要因の１つとして、Ｅ３ユビキチンリガーゼの１種であるＭｄｍ２（ｍｕｒｉｎｅ　ｄｏｕｂｌｅ　ｍｉｎｕｔｅ　２）の過剰発現が知られている。Ｍｄｍ２は、ｐ５３によって発現が誘導される蛋白質である。Ｍｄｍ２は、ｐ５３の転写活性ドメインに結合してｐ５３の転写活性を低下させるとともに、ｐ５３を核外に排出し、さらには、ｐ５３に対するユビキチン化リガーゼとして作用してｐ５３の分解を媒介することにより、ｐ５３を負に制御している。このため、Ｍｄｍ２が過剰発現している細胞では、ｐ５３機能の不活化および分解が促進され、癌化が引き起こされると考えられている（非特許文献１）。

[0004] このようなＭｄｍ２の機能に着目し、Ｍｄｍ２によるｐ５３の機能抑制を阻害する物質を抗腫瘍剤の候補とするアプローチが多数なされてきた。Ｍｄｍ２とｐ５３との結合部位を標的としたＭｄｍ２阻害剤としては、スピロオキシインドール誘導体（特許文献１～１５、非特許文献１～３）、インドール誘導体（特許文献１６）、ピロリジン－２－カルボキサミド誘導体（特許

文献１７）、ピロリジノン誘導体（特許文献１８）、イソインドリノン誘導体等（特許文献１９、非特許文献４）が報告されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第２００６／０９１６４６号パンフレット

特許文献2：国際公開第２００６／１３６６０６号パンフレット

特許文献3：国際公開第２００７／１０４６６４号パンフレット

特許文献4：国際公開第２００７／１０４７１４号パンフレット

特許文献5：国際公開第２００８／０３４７３６号パンフレット

特許文献6：国際公開第２００８／０３６１６８号パンフレット

特許文献7：国際公開第２００８／０５５８１２号パンフレット

特許文献8：国際公開第２００８／１４１９１７号パンフレット

特許文献9：国際公開第２００８／１４１９７５号パンフレット

特許文献10：国際公開第２００９／０７７３５７号パンフレット

特許文献11：国際公開第２００９／０８０４８８号パンフレット

特許文献12：国際公開第２０１０／０８４０９７号パンフレット

特許文献13：国際公開第２０１０／０９１９７９号パンフレット

特許文献14：国際公開第２０１０／０９４６２２号パンフレット

特許文献15：国際公開第２０１０／１２１９９５号パンフレット

特許文献16：国際公開第２００８／１１９７４１号パンフレット

特許文献17：国際公開第２０１０／０３１７１３号パンフレット

特許文献18：国際公開第２０１０／０２８８６２号パンフレット

特許文献19：国際公開第２００６／０２４８３７号パンフレット

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，２００５，１２７，１０１３０－１０１３１

非特許文献2：Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２００６，４９，３４３２－３４３５

非特許文献3：Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２００９，５２，７９７０－７９７３

非特許文献4：Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２００６，４９，６２０９－６２２１

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、新規なＭｄｍ２阻害化合物を提供するものである。また、本発明は、当該Ｍｄｍ２阻害化合物を含有する抗腫瘍剤を提供するものである。

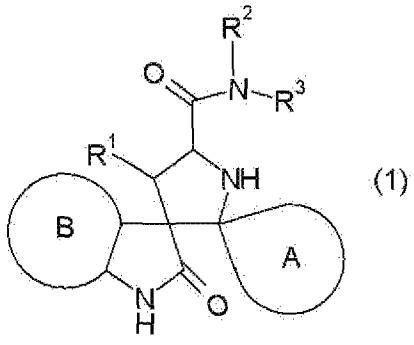
課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、鋭意検討した結果、下記一般式（１）で表される構造を有する化合物またはその塩が、強いＭｄｍ２阻害活性を有することを見出し、本発明を完成させた。

[0009] すなわち、本発明は、

[１]一般式（１）

[0010] [化1]



(1)

[0011] [式（１）中、

環Ａは、群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいスピロ結合の４～６員の飽和炭化水素環または群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいスピロ結合の６員の飽和複素環を示し、

環Ｂは、群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいベンゼン環、群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいピリジン環または群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していて

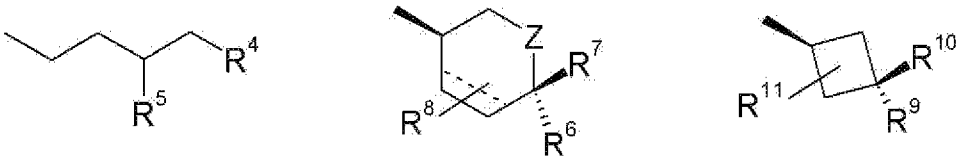
もよいピリミジン環を示し、

R^1は、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_3～C_6シクロアルキル基または群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_3～C_6シクロアルケニル基を示し、

R^2は、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基または水素原子を示し、

R^3は、下記一般式（２）、（３）または（４）

[0012] [化2]



(2) (3) (4)

[0013] {式（２）中、

R^4およびR^5は、それぞれ独立して、水酸基、C_1～C_6アルキル基またはC_1～C_6アルコキシ基を示すか、R^4およびR^5が一緒になって、それぞれの基が結合する炭素原子とともに４～６員の飽和炭化水素環を形成してもよく、

式（３）中、環構造内の破線は、二重結合であってもよいことを示し、

R^6は、群４から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、群５から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいカルバモイル基、オキソ基もしくは１個の水酸基で置換されていてもよい１もしくは複数個のC_1～C_6アルキル基またはオキソ基で置換されていてもよい５もしくは６員の含窒素ヘテロアリール基、水酸基または－ＮＲ’Ｒ’’を示し、

ここで、Ｒ’およびＲ’’はそれぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子、オキソ基もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよ

いＣ$_3$～Ｃ$_4$シクロアルキル基または水素原子を示すか、Ｒ’とＲ’’が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい４～７員の含窒素複素環基を形成してもよいことを示し、

Ｒ^{7}は、１個の水酸基が置換していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、水酸基または水素原子を示し、

また、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は、一緒になって４～６員のスピロ結合の炭化水素環もしくは４～６員のスピロ結合の含窒素複素環を形成してもよく、

Ｒ^{8}は、水酸基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を示し、

Ｚは、ＣＨ$_2$、ＮＨまたは酸素原子を示し、

式（４）中、

Ｒ^{9}は、群４から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、群５から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいカルバモイル基、オキソ基もしくは１個の水酸基で置換されていてもよい１もしくは複数個のＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基またはオキソ基で置換されていてもよい５もしくは６員の含窒素ヘテロアリール基、水酸基または－ＮＲ’Ｒ’’を示し、

ここで、Ｒ’およびＲ’’はそれぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子、オキソ基もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいＣ$_3$～Ｃ$_4$シクロアルキル基または水素原子を示すか、Ｒ’とＲ’’が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい４～７員の含窒素複素環基を形成してもよいことを示し、

Ｒ^{10}は、１個の水酸基が置換していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、水酸基または水素原子を示し、

また、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、一緒になってスピロ結合の４～６員の炭化水素環も

しくはスピロ結合の４～６員の含窒素複素環を形成してもよく、

R^{11}は、水酸基、C_1～C_6アルキル基およびC_1～C_6アルコキシ基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を示す。}で表される基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

[0014] 群１：ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子が置換していてもよいC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、シアノ基。

群２：ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子が置換していてもよいC_1～C_6アルキル基、１～３個のハロゲン原子が置換していてもよいC_3～C_4シクロアルキル基、ビニル基、エチニル基、シアノ基、C_1～C_6アルコキシ基。

群３：ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_3～C_4シクロアルキル基、ビニル基、エチニル基、シアノ基、－ＯＲ’、－ＮＲ’Ｒ’’、－ＣＯＯＲ’、－ＣＯＮＨＲ’。

ここで、Ｒ’およびＲ’’はそれぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_3～C_4シクロアルキル基または水素原子を示すか、Ｒ’とＲ’’が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、C_1～C_6アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい４～７員の含窒素複素環基を形成してもよい。

群４：ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、モルホリノ基、C_1～C_6アルコキシ基、C_1～C_6アルキルスルホニル基、－ＮＲ’Ｒ’’。

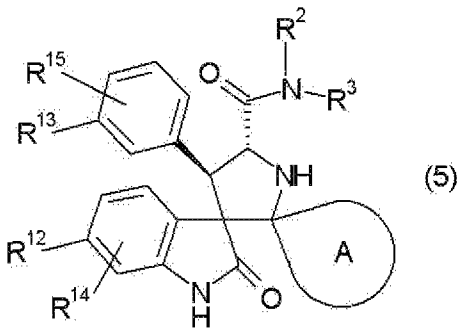
ここで、Ｒ’およびＲ’’はそれぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子、１～３個の水酸基もしくはオキソ基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_3～C_4シクロアルキル基または水素原子を示すか、Ｒ’とＲ’’が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、C_1～C_6アルキル基および水酸基

から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい４～７員の含窒素複素環基を形成してもよい。

群５：１～３個のハロゲン原子、１～３個の水酸基もしくはC_1～C_6アルコキシ基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、テトラヒドロピラニル基。

[２]一般式（５）

[0015] [化3]



[0016] [式（５）中、

環Ａ、R^2およびR^3は請求項１中の環Ａ、R^2およびR^3とそれぞれ同義であり、

R^{12}およびR^{13}は、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基およびシアノ基から選ばれる基を示し、

R^{14}は、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基およびシアノ基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を示し、

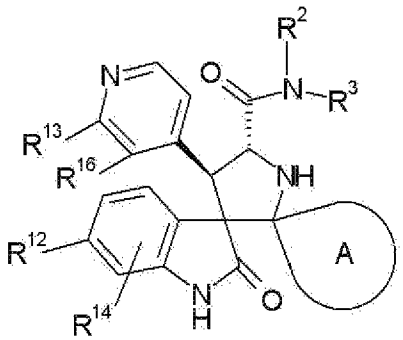
R^{15}は、群３（[１]中の群３と同義）から選ばれる１もしくは複数個の置換基を示す。]

で表される[１]に記載の化合物またはその塩。

[３]一般式（６）

[0017]

[化4]



(6)

[0018] [式（６）中、

環Ａ、Ｒ^{2}およびＲ^{3}は請求項１中の環Ａ、Ｒ^{2}およびＲ^{3}とそれぞれ同義であり、

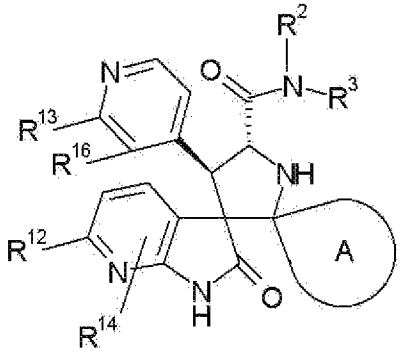
Ｒ^{12}、Ｒ^{13}およびＲ^{16}は、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基およびシアノ基から選ばれる基を示し、

Ｒ^{14}は、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基およびシアノ基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を示す。]

で表される[１]に記載の化合物またはその塩。

[４]一般式（７）

[0019] [化5]



(7)

[0020] [式（７）中、

環Ａ、Ｒ^{2}およびＲ^{3}は請求項１中の環Ａ、Ｒ^{2}およびＲ^{3}とそれぞれ同義であり、

Ｒ^{12}、Ｒ^{13}およびＲ^{16}は、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは

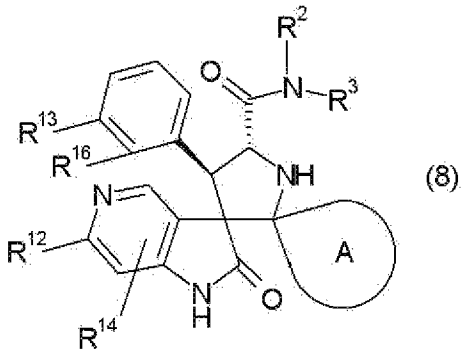
１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基およびシアノ基から選ばれる基を示し、

R^{14}は、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基およびシアノ基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を示す。]

で表される[１]に記載の化合物またはその塩。

[５]一般式（８）

[0021] [化6]


(8)

[0022] [式（８）中、

環Ａ、R^2およびR^3は請求項１中の環Ａ、R^2およびR^3とそれぞれ同義であり、

R^{12}、R^{13}およびR^{16}は、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基およびシアノ基から選ばれる基を示し、

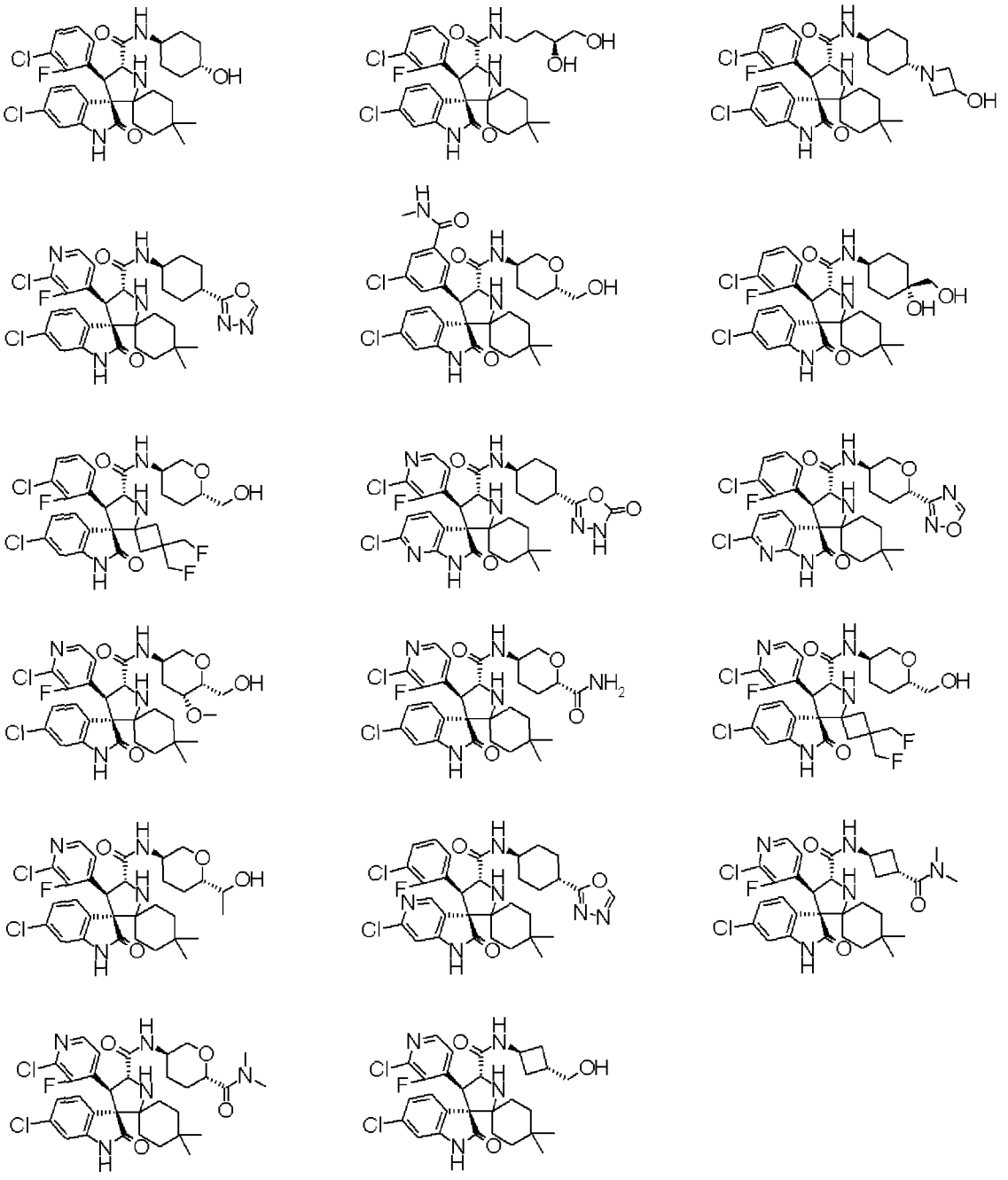
R^{14}は、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基およびシアノ基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を示す。]

で表される[１]に記載の化合物またはその塩。

[６]次の群から選ばれる１の化合物またはその塩。

[0023]

[化7]



[0024] [7] (3'R, 4'S, 5'R)-N-[(3R, 6S)-6-カルバモイルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-6"-クロロ-4'-(2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-2"-オキソ-1", 2"-ジヒドロジスピロ[シクロヘキサン-1, 2'-ピロリジン-3', 3"-インドール]-5'-カルボキサミド 塩酸塩。

[8] (3'R, 4'S, 5'R)-N-[(3R, 6S)-6-カルバモ

イルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド　硫酸塩。

［９］（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド　メタンスルホン酸塩。

［１０］（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド　エタンスルホン酸塩。

［１１］（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド　ベンゼンスルホン酸塩。

［１２］（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド　ｐ－トルエンスルホン酸塩。

［１３］（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［１－ヒドロキシエチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド　ベンゼンスルホン酸塩。

［１４］［１］～［１３］のいずれか１に記載の化合物またはその塩を含む、Ｍｄｍ２阻害剤。

［１５］［１］～［１３］のいずれか１に記載の化合物またはその塩を含む、Ｍｄｍ２ユビキチンリガーゼ阻害剤。

［１６］［１］～［１３］のいずれか１に記載の化合物またはその塩を含む、ｐ５３とＭｄｍ２の結合阻害剤。

［１７］［１］～［１３］のいずれか１に記載の化合物またはその塩を含む、ｐ５３転写活性抑制の阻害剤。

［１８］［１］～［１３］のいずれか１に記載の化合物またはその塩を含む、ｐ５３分解の阻害剤。

［１９］［１］～［１３］のいずれか１に記載の化合物またはその塩を有効成分とする医薬。

［２０］［１］～［１３］のいずれか１に記載の化合物またはその塩を有効成分とする抗癌剤。

［２１］癌が、肺癌、乳癌、前立腺癌、大腸癌、急性骨髄性白血病、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、網膜芽細胞腫、神経芽細胞腫または肉腫である請求項２０に記載の抗癌剤。

［２２］［１］～［１３］のいずれか１に記載の化合物またはその塩、および薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。

［２３］［１］～［１３］のいずれか１に記載の化合物またはその塩を投与することを特徴とする癌の治療方法。

［２４］癌が、肺癌、乳癌、前立腺癌、大腸癌、急性骨髄性白血病、悪性リン

パ腫、悪性黒色腫、網膜芽細胞腫、神経芽細胞腫または肉腫である請求項２３に記載の癌の治療方法。

［２５］［１］～［１３］のいずれか１に記載の化合物またはその塩の、医薬製造のための使用。

［２６］［１］～［１３］のいずれか１に記載の化合物またはその塩の、抗癌剤製造のための使用。

発明の効果

［0025］ 本発明によって、Ｍｄｍ２阻害活性を有する、上記式（１）で表される新規スピロプロリンアミド誘導体が提供される。このような新規化合物は、抗腫瘍剤として有用である。

発明を実施するための形態

［0026］ 本発明において、「Ｍｄｍ２」とは、ｍｕｒｉｎｅ ｄｏｕｂｌｅ ｍｉｎｕｔｅ ２遺伝子によってコードされる蛋白質のことをいう。「Ｍｄｍ２」は、完全長のＭｄｍ２遺伝子によってコードされるＭｄｍ２蛋白質またはＭｄｍ２遺伝子変異体（欠損変異体、置換変異体または付加変異体を含む）によってコードされるＭｄｍ２蛋白質等を含む。本発明において、「Ｍｄｍ２」とは、種々の動物種由来のホモログ、例えば、ヒトＭｄｍ２ホモログ（ＨＤＭ２）も含む。

［0027］ 本発明において、「ｐ５３」とは、ｐ５３遺伝子によってコードされる蛋白質のことをいう。「ｐ５３」とは、完全長のｐ５３遺伝子によってコードされるｐ５３蛋白質または変異（欠損、置換、付加による変異を含む）を有するが正常に機能するｐ５３蛋白質のことを意味する。

［0028］ 本発明において、「Ｍｄｍ２阻害剤」とは、Ｍｄｍ２およびｐ５３のいずれかに作用するか、ｐ５３およびＭｄｍ２の両方に作用して、Ｍｄｍ２によって抑制されているｐ５３の機能を回復させる因子をいう。ｐ５３の機能とは、正常なｐ５３が本来有する機能であれば特に限定されず、例えば、細胞周期や細胞のアポトーシスに関与する遺伝子の発現を誘導して細胞の癌化を抑制することが挙げられる。Ｍｄｍ２阻害剤としては、例えば、Ｍｄｍ２が

ｐ５３に結合することを阻害する因子（以下、ｐ５３とＭｄｍ２の結合阻害剤と称する。）またはＭｄｍ２によるｐ５３のユビキチン化を阻害する因子（以下、Ｍｄｍ２ユビキチンリガーゼ阻害剤と称する。）が挙げられる。

[0029] 本発明において、「ｐ５３転写活性抑制の阻害剤」とは、Ｍｄｍ２によって抑制されているｐ５３の転写因子としての機能を回復させる因子をいう。

[0030] 本発明において、「ｐ５３分解の阻害剤」とは、Ｍｄｍ２によるｐ５３のユビキチン化を阻害することにより、ｐ５３のプロテアソームにおける分解を阻害する因子をいう。

[0031] 本発明において、用語「腫瘍」および「癌」は交換可能に使用される。また、本発明において、腫瘍、悪性腫瘍、癌、悪性新生物、癌腫、肉腫等を総称して、「腫瘍」または「癌」と表現する場合がある。

[0032] 本発明において、

「C_1～C_6アルキル基」とは、炭素数１～６の直鎖、分岐鎖のアルキル基を意味する。「C_1～C_6アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基などが挙げられる。

[0033] 「C_1～C_6アルコキシ基」とは、炭素数１～６の直鎖、分岐鎖のアルキル基を有するアルコキシ基を意味する。「C_1～C_6アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基などが挙げられる。

[0034] 「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

[0035] 「オキソ基」とは、特に言及されない限り、「＝Ｏ」で表される基を意味する。

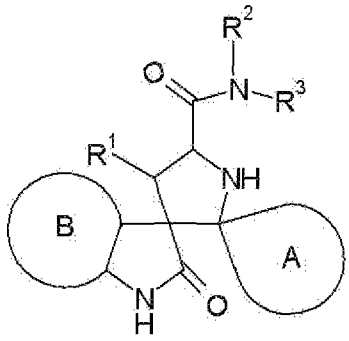
[0036] 「カルバモイル基」には、環状のカルバモイル基も含まれる。

[0037] 以下に、式（１）中の各置換基について説明する。

[0038] 下記一般式（１）中、

[0039]

[化8]



(1)

[0040] 環Ａは、上記群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいスピロ結合の４～６員の飽和炭化水素環または上記群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいスピロ結合の６員の飽和複素環を示す。ここで「スピロ結合の」とは、実施例化合物等で例示されるように、環Ａおよび環Ａが結合するピロリジン環とでスピロ環を形成することを意味する。

[0041] 環Ａに置換する置換基の位置はいずれでもよく、置換基が複数個である場合に、それらが同一であっても異なっていてもよいが、２個の同一の置換基が２～６位に置換することが好ましい。

[0042] 置換基としては、１～３個のハロゲン原子が置換していてもよいC_1～C_6アルキル基が好ましく、１個のフッ素原子が置換していてもよいC_1～C_6アルキル基がより好ましく、２つのメチル基、エチル基またはフルオロメチル基が、環Ａが４員の場合には２位の位置に、５員の場合には３および４位の位置に、６員の場合には４位の位置に置換することがさらに好ましい。

[0043] 環Ａが６員の飽和複素環である場合、ジオキサンまたはヘキサヒドロピリミジンであることが好ましく、これらの環の５位が式（１）の化合物のピロリジン環に結合することが好ましい。

[0044] 環Ａとしては、４員または６員の飽和炭化水素環がより好ましい。

[0045] 環Ｂは、上記群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいベンゼン環、上記群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいピリジン環または上記群２から選ばれる１もしくは複数個の置換

基を有していてもよいピリミジン環を示す。

[0046] 環Ｂに置換する置換基の位置はいずれでもよく、置換基が複数個である場合に、それらが同一であっても異なっていてもよいが、ベンゼン環の場合は５または６位の位置に１～２個置換することが好ましく、ピリジン環の場合は６位の位置に１個置換することが好ましく、ピリミジン環の場合は２位の位置に１個置換することがより好ましい。

[0047] 置換基としては、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子が置換していてもよいC_1～C_6アルキル基、シアノ基またはC_1～C_6アルコキシ基が好ましく、ハロゲン原子またはシアノ基がより好ましく、ハロゲン原子がさらに好ましい。ハロゲン原子としては、フッ素原子または塩素原子が好ましい。

[0048] R^1は、上記群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基、上記群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基、上記群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_3～C_6シクロアルキル基または上記群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_3～C_6シクロアルケニル基を示す。

[0049] ここで、アリール基としては、フェニル基、ベンジル基、インデニル基、ナフチル基、フルオレニル基、アントラニル基、フェナンスレニル基等が挙げられ、フェニル基が特に好ましい。

[0050] ここで、ヘテロアリール基としては、ピロリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チオフェニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジル基、ピラジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、キノリル基、カルバゾリル基、ジベンゾフラニル基等が挙げられ、ピリジル基およびベンゾイミダゾリル基が特に好ましい。ヘテロアリール基のピロリジン環への結合位置は特に限定されないが、ピリジル基の場合、４位の位置で結合することがより好ましい。

[0051] ここで、C_3～C_6シクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロ

ブタニル基、シクロペンタニル基およびシクロヘキシル基が挙げられ、シクロペンタニル基およびシクロヘキシル基が好ましく、シクロヘキシル基がより好ましい。

[0052] ここで、C_3～C_6シクロアルケニル基としては、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基が挙げられ、シクロペンテニル基およびシクロヘキセニル基が好ましく、シクロヘキセニル基がより好ましい。

[0053] アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基およびシクロアルケニル基に置換する置換基の数および位置は限定されず、置換基が複数個である場合においてそれらが同一であっても異なっていてもよい。

[0054] 置換基の種類としては、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_3～C_4シクロアルキル基、ビニル基、エチニル基、シアノ基、－ＯＲ’、－ＮＲ’Ｒ’’、－ＣＯＯＲ’、－ＣＯＮＨＲ’が挙げられ、また、ここで、Ｒ’およびＲ’’はそれぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_3～C_4シクロアルキル基または水素原子を示すか、Ｒ’とＲ’’が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、C_1～C_6アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい４～７員の含窒素複素環基を形成してもよい。

[0055] ここで、「Ｒ’とＲ’’が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、C_1～C_6アルキル基、水酸基およびオキソ基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい４～７員の含窒素複素環基を形成してもよい。」の、「４～７員の含窒素複素環基」としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホニル基、ヘキサメチレンイミニル基、ホモピペラジニル基、ホモモルホニル基等が挙げられる。好ましい置換基としては、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは１～

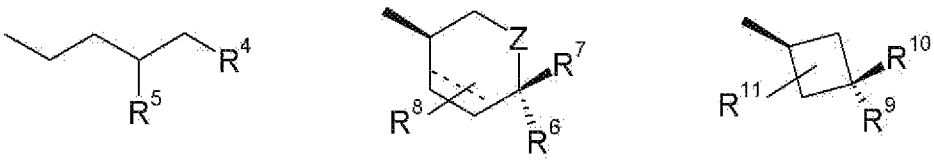
３個の水酸基で置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、－ＮＲ’Ｒ’’、－ＣＯＮＨＲ’またはシアノ基が挙げられ、ハロゲン原子、ヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキル基、アミノ基、Ｒ’がＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキル基である－ＣＯＮＨＲ’またはシアノ基がより好ましい。

[0056] 環上の置換基の位置は特に限定されないが、フェニル基およびシクロヘキシルの場合、３位の位置に１個の塩素原子が置換するか、３位に塩素原子と２位にフッ素原子が置換することが特に好ましく、シクロヘキセニル基の場合、二重結合の位置は特に限定されないが、ピロリジン環との結合位置から３位の位置に１個の塩素原子が置換するか、３位に塩素原子と２位にフッ素原子が置換することが特に好ましく、ピリジル基の場合２位の位置に１個の塩素原子が置換するか、２位に塩素原子と３位にフッ素原子が置換することが特に好ましい。

[0057] Ｒ^{2}は、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基または水素原子を示す。Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基に置換する置換基としては、フッ素原子または水酸基が好ましく、Ｒ^{2}としては、水素原子、メチル基またはエチル基が好ましく、水素原子が特に好ましい。

[0058] Ｒ^{3}は、下記一般式（２）、（３）または（４）で表される基を示す。

[0059] [化9]



(2) (3) (4)

[0060] 式（２）中、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、それぞれ独立して、水酸基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基またはＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基を示すか、Ｒ^{4}およびＲ^{5}が一緒になって、それぞれの基が結合する炭素原子とともに４～６員の飽和炭化水素環を形成してもよい。

[0061] Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、ともに水酸基であるか、Ｒ^{4}およびＲ^{5}が一緒になって、

それぞれの基が結合する炭素原子とともに４～６員の飽和炭化水素環を形成することが好ましく、ともに水酸基であることがより好ましい。

[0062] 式（３）中、環構造内の破線は、二重結合であってもよいことを示し、

R^6は、上記群４から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、上記群５から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいカルバモイル基、オキソ基もしくは１個の水酸基で置換されていてもよい１もしくは複数個のC_1～C_6アルキル基またはオキソ基で置換されていてもよい５もしくは６員の含窒素ヘテロアリール基、水酸基または－ＮＲ’Ｒ’’を示し、

ここで、Ｒ’およびＲ’’はそれぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子、オキソ基もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_3～C_4シクロアルキル基または水素原子を示すか、Ｒ’とＲ’’が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、C_1～C_6アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい４～７員の含窒素複素環基を形成してもよいことを示し、

R^7は、１個の水酸基が置換していてもよいC_1～C_6アルキル基、水酸基または水素原子を示し、

また、R^6およびR^7は、一緒になってスピロ結合の４～６員の炭化水素環もしくはスピロ結合の４～６員の含窒素複素環を形成してもよく（ここで、「スピロ結合の」は、R^6およびR^7が一緒になって形成する環とそれが結合するＺを含む６員環とでスピロ環を形成することを意味する。）、

R^8は、水酸基、C_1～C_6アルキル基およびC_1～C_6アルコキシ基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を示し、

Ｚは、CH_2、ＮＨまたは酸素原子を示す。

[0063] R^6が、「１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基」である場合、置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、モルホリノ基、C_1～C_6アルコキシ基、C_1～C_6アルキルスルホニル基お

よびーＮＲ’Ｒ’’が挙げられる。ここで、Ｒ’およびＲ’’はそれぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子、１～３個の水酸基もしくはオキソ基で置換されていてもよい$Ｃ_1$～$Ｃ_6$アルキル基、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよい$Ｃ_3$～$Ｃ_4$シクロアルキル基または水素原子を示すか、Ｒ’とＲ’’が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、$Ｃ_1$～$Ｃ_6$アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい４～７員の含窒素複素環基を形成してもよい。ここで、「Ｒ’とＲ’’が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、$Ｃ_1$～$Ｃ_6$アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい４～７員の含窒素複素環基」を形成する場合の、「４～７員の含窒素複素環基」としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基等が挙げられる。

[0064] $Ｒ^6$が、「１もしくは複数個の置換基を有していてもよい$Ｃ_1$～$Ｃ_6$アルキル基」である場合、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシエチル基、１－ヒドロキシ－１－メチルエチル基、３，４－ジヒドロキシブチル基、メトキシメチル基、メチルスルホニルメチル基、アミノメチル基、ジ$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルキルアミノメチル基、（ヒドロキシエチル）アミノメチル基、$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルキルオキシ（ヒドロキシエチル）アミノメチル基、アミノオキソエチル基、ジ$Ｃ_1$～$Ｃ_3$アルキルアミノオキソエチル基が好ましい。

[0065] $Ｒ^6$が、「１もしくは複数個の置換基を有していてもよいカルバモイル基」である場合、置換基としては、１～３個のハロゲン原子、１～３個の水酸基もしくは$Ｃ_1$～$Ｃ_6$アルコキシ基で置換されていてもよい$Ｃ_1$～$Ｃ_6$アルキル基、$Ｃ_3$～$Ｃ_6$シクロアルキル基、$Ｃ_1$～$Ｃ_6$アルコキシ基およびテトラヒドロピラニル基等が挙げられる。

[0066] $Ｒ^6$が、「１もしくは複数個の置換基を有していてもよいカルバモイル基」である場合、無置換のカルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、メチルエ

チルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、シクロプロピルカルバモイル基、２－ヒドロキシエチルカルバモイル基、２－メトキシエチルカルバモイル基、２－メトキシエチルC_1～C_3アルキルカルバモイル基、２－フルオロエチルカルバモイル基が好ましい。

[0067] R^6が、「オキソ基もしくは１個の水酸基で置換されていてもよい１もしくは複数個のC_1～C_6アルキル基またはオキソ基で置換されていてもよい５もしくは６員の含窒素ヘテロアリール基」である場合、「５もしくは６員の含窒素ヘテロアリール基」としては、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジル基、トリアジニル基等が挙げられ、オキサジアゾリル基またはトリアゾリル基が好ましく、オキサジアゾリル基の場合、２位の位置で結合することが好ましい。「５もしくは６員の含窒素ヘテロアリール基」に置換する置換基の位置は特に限定されないが、６員の含窒素ヘテロアリール基の場合は特に限定されなく、５員の含窒素ヘテロアリール基の場合は５位に置換されることが好ましい。

[0068] R^6が、「オキソ基もしくは１個の水酸基で置換されていてもよい１もしくは複数個のC_1～C_6アルキル基またはオキソ基で置換されていてもよい５もしくは６員の含窒素ヘテロアリール基」である場合、無置換のオキサジアゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基が好ましく、特に、オキサジアゾリル基が好ましい。

[0069] さらに、R^6は、水酸基または－ＮＲ’Ｒ’’でもあり得る。

[0070] R^6が、「－ＮＲ’Ｒ’’」である場合、Ｒ’およびＲ’’はそれぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子、オキソ基もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_3～C_4シクロアルキル基または水素原子を示すか、Ｒ’とＲ’’が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、C_1～C_6アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい４～７員の含窒素複素環基を形成してもよいことを示す。こ

こで、「R'とR''が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、C_1～C_6アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい４～７員の含窒素複素環基」を形成する場合の、「４～７員の含窒素複素環基」としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、２－オキソピペラジニル基、モルホリニル基、ホモピペリジニル基、ホモピペラジニル基、１，４－オキサゼパニル基等が挙げられる。

[0071] R^6が、「－NR'R''」である場合、アゼチジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基を形成することが好ましい。

[0072] R^6としては、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシエチル基、１－ヒドロキシ－１－メチルエチル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、オキサチアゾリル基または炭素数１～６のアルキル基を置換基として有していてもよいカルバモイル基が好ましく、１－ヒドロキシエチル基、オキサジアゾリル基または無置換のカルバモイル基がさらに好ましい。

[0073] R^7は、１個の水酸基が置換していてもよいC_1～C_6アルキル基、水酸基または水素原子を示す。

[0074] R^7としては、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、水酸基または水素原子がより好ましく、水酸基または水素原子であることがさらに好ましい。

[0075] さらに、R^6およびR^7は、一緒になって４～６員のスピロ結合の炭化水素環もしくは４～６員のスピロ結合の含窒素複素環を形成してもよい。形成する環としては、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、アゼチジン環、ピロリジン環、テトラヒドロピラン環が挙げられ、シクロブタン環またはアゼチジン環がより好ましい。

[0076] R^8は、式（３）中の６員環上の置換基であって、水酸基、C_1～C_6アルキル基およびC_1～C_6アルコキシ基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を示す。

[0077] 式（３）中の６員環上のＲ[8]の置換位置は、Ｒ[6]およびＲ[7]が結合する位置以外であれば特に限定されず、置換基の個数も限定されない。また、Ｒ[8]が必ず存在する必要はない。Ｒ[8]としては、水酸基、メトキシ基、メチル基が好ましく、Ｒ[8]が存在しないか、Ｒ[8]が１つであることがより好ましく、Ｒ[8]が存在しないかメトキシ基がＲ[6]が結合している炭素に隣接する炭素上にＲ[6]と同一の立体配置の位置に置換することがさらに好ましい。

[0078] 式（４）中、

Ｒ[9]は、上記群４から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、上記群５から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいカルバモイル基、オキソ基もしくは１個の水酸基で置換されていてもよい１もしくは複数個のＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基またはオキソ基で置換されていてもよい５もしくは６員の含窒素ヘテロアリール基、水酸基または－ＮＲ’Ｒ’’を示し、

ここで、Ｒ’およびＲ’’はそれぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子、オキソ基もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいＣ$_3$～Ｃ$_4$シクロアルキル基または水素原子を示すか、Ｒ’とＲ’’が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい４～７員の含窒素複素環基を形成してもよいことを示す。

[0079] Ｒ[10]は、１個の水酸基が置換していてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、水酸基または水素原子を示し、また、Ｒ[9]およびＲ[10]は、一緒になってスピロ結合の４～６員の炭化水素環もしくはスピロ結合の４～６員の含窒素複素環を形成してもよく、

Ｒ[11]は、水酸基、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基およびＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を示す。

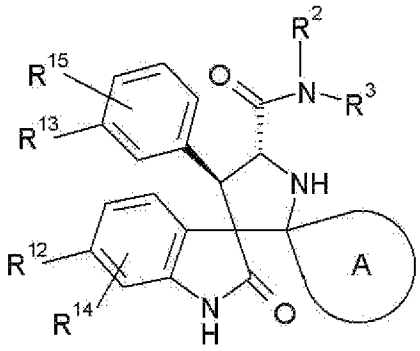
[0080] Ｒ[9]は、上記式（３）における、Ｒ[6]の定義と同様であり、好ましい例示も同様である。

[0081] R^{10}は、上記式（３）における、R^{7}の定義と同様であり、好ましい例示も同様である。

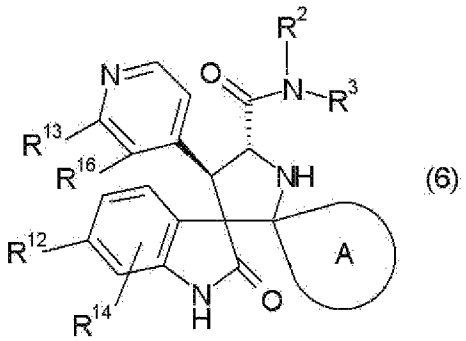
[0082] R^{11}は、上記式（３）における、R^{8}の定義と同様であり、好ましい例示も同様である。上記の「R^{9}およびR^{10}は、一緒になってスピロ結合の４～６員の炭化水素環もしくはスピロ結合の４～６員の含窒素複素環を形成してもよく」とは、R^{9}およびR^{10}が一緒になって環構造を形成し、当該環と結合シクロブタン環とでスピロ環を形成することを意味する。

[0083] 本発明の一般式（１）で表される化合物は、次の一般式（５）～（８）のいずれかの式で表される化合物であることがより好ましい（式（５）～（８）中、環Ａ、R^{2}、R^{3}は、上記と同義であり、環Ａ、R^{2}、R^{3}における好ましい例示も上記と同様である。）。

[0084] [化10]

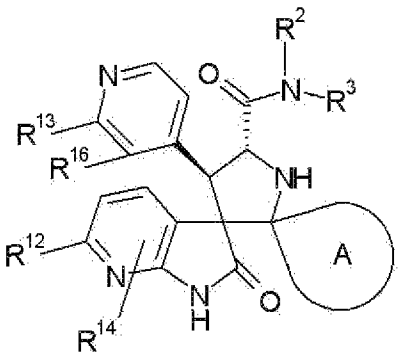


[0085] [化11]



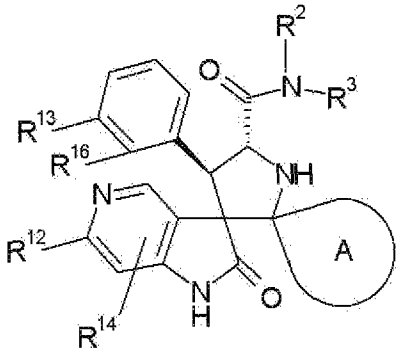
[0086]

[化12]



(7)

[0087] [化13]



(8)

[0088] R^{12}、R^{13}およびR^{16}は、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基およびシアノ基から選ばれる基を示すが、ハロゲン原子またはシアノ基であることがより好ましく、ハロゲン原子であることがより好ましく、塩素原子またはフッ素原子であることがさらに好ましい。

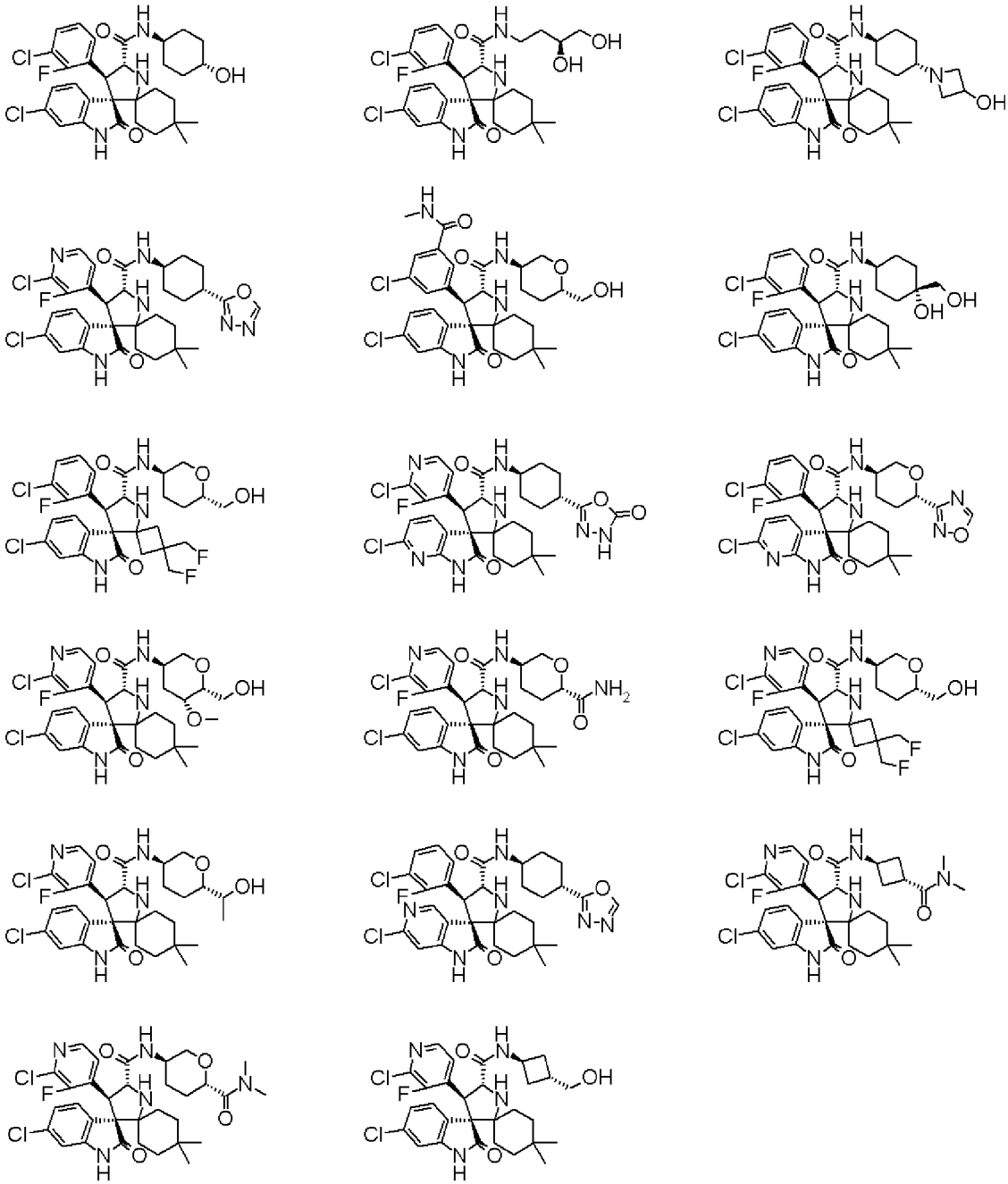
[0089] R^{14}は、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基およびシアノ基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を示すが、R^{14}は必ずしも存在する必要はなく、R^{14}が存在しないかR^{14}が存在する場合はフッ素原子であることが好ましい。置換基の環上における置換位置は限定されない。

[0090] R^{15}は、上記群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を示すが、R^{15}は必ずしも存在する必要はなく、R^{15}が存在しないかR^{15}が存在する場合はハロゲン原子、ヒドロキシC_1～C_3アルキル基、アミノ基、R'がC_1～C_3ア

ルキル基である－ＣＯＮＨＲ’またはシアノ基であることがより好ましい。

[0091] 本発明の一般式（１）で表される化合物は、さらに、次の群から選ばれる１の化合物であることが好ましい。

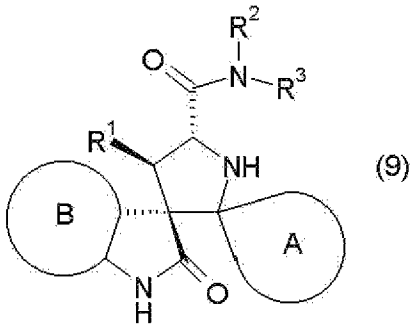
[0092] [化14]



[0093] 本発明の式（１）で表される化合物には、立体異性体あるいは不斉炭素原子に由来する光学異性体が存在することもあるが、これらの立体異性体、光学異性体およびこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

[0094] 本発明の１つの実施形態において、

[0095] [化15]



(9)

[0096] で表される絶対配置を有する化合物が好ましい。一般式（９）の中心骨格である６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－３－カルボキサミド構造は、ピロリジン環２位が無置換もしくはモノ置換化合物である場合、極性溶媒中ピロリジン環の２，３位炭素結合での開裂・再閉環が生じ、３位スピロ環構造の異性化が容易に進行することが先行技術として知られている（Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ，１９９６，７９，１５１－１６８等）。本発明者は、ピロリジン環２位にスピロ環構造Ａを導入することにより、その異性化の進行を抑えることができることを見出した。同時に、一般式（９）で示す絶対配置を有する化合物群は、Ｍｄｍ２－ｐ５３結合阻害能が、上記先行技術で報告されている化合物群より大幅に向上することも見出した。さらに、後述の本願実施例１８、３８、７０の化合物について、Ｍｄｍ２蛋白質との共結晶を得たところ、非特許文献１および非特許文献２においてｉｎ ｓｉｌｉｃｏで予測されていたものとは異なる様式でこれらの化合物がＭｄｍ２蛋白質に結合することが明らかとなった。

本発明の一般式（１）で表される化合物が、アミノ基等の塩基性基を有する場合、所望により医薬的に許容される塩とすることができる。そのような塩としては、例えば塩酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；ギ酸、酢酸、りんご酸、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩

、酒石酸塩、蓚酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びオルニチン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩；を挙げることができ、ハロゲン化水素酸塩及び有機酸塩が好ましい。

[0097] 本発明の一般式（１）で表される化合物が、カルボキシ基等の酸性基を有する場合、一般的に塩基付加塩を形成することが可能である。医薬的に許容される塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、Ｎ－メチルグルカミン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩、ジエタノールアミン塩、Ｎ－ベンジル－Ｎ－（２－フェニルエトキシ）アミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩等の有機アミン塩、等を挙げることができる。

[0098] 本発明の一般式（１）で表される化合物又はその塩は、遊離体もしくは溶媒和物として存在することもある。空気中の水分を吸収すること等により水和物として存在することもある。溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物、２－プロパノール和物等が好ましい。また、一般式（１）で表される本発明化合物中に窒素原子が存在する場合にはＮ－オキシド体となっていてもよく、これら溶媒和物及びＮ－オキシド体も本発明の範囲に含まれる。

[0099] 本発明の一般式（１）で表される化合物は、置換基の種類や組み合わせによって、シス体、トランス体等の幾何異性体、互変異性体又はｄ体、ｌ体等の光学異性体等の各種異性体が存在し得るが、本発明の化合物は、特に限定していない場合はそれら全ての異性体、立体異性体及びいずれの比率のこれら異性体及び立体異性体混合物をも包含するものである。

[0100] 本発明の一般式（１）で表される化合物は、構成する原子の一つまたは複数で非天然の比率の原子同位体を含むこともある。原子同位体としては、例

えば、重水素（^{2}Ｈ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－１２５、（^{125}Ｉ）または炭素－１４（^{14}Ｃ）などが挙げられる。これらの化合物は、治療又は予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、及び診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。一般式（１）で表される化合物のすべての同位体変種は、放射性であるかどうかにかかわらず、本発明の範囲内に含まれる。

[0101] また、本発明は、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明の医薬組成物の有効成分である化合物（１）に変換される化合物、すなわち、酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（１）に変化される化合物又は胃酸等により加水分解等を起こして化合物（１）に変化される「医薬的に許容されるプロドラッグ化合物」も本発明に包含する。

[0102] 上記プロドラッグとしては、化合物（１）にアミノ基が存在する場合には、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、そのアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、ｔｅｒｔ－ブチル化された化合物等である）等を挙げることができ、化合物（１）に水酸基が存在する場合には、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、その水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等である。）等を挙げることができる。また、化合物（Ｉ）にカルボキシ基が存在する場合には、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、そのカルボキシ基がエチル　エステル化、フェニル　エステル化、カルボキシメチル　エステル化、ジメチルアミノメチル　エステル化、ピバロイルオキシメチル　エステル化、エトキシカルボニルオキシエチル　エステル化、アミド化又はメチルアミド化された化合物等である。）等が挙げられる。

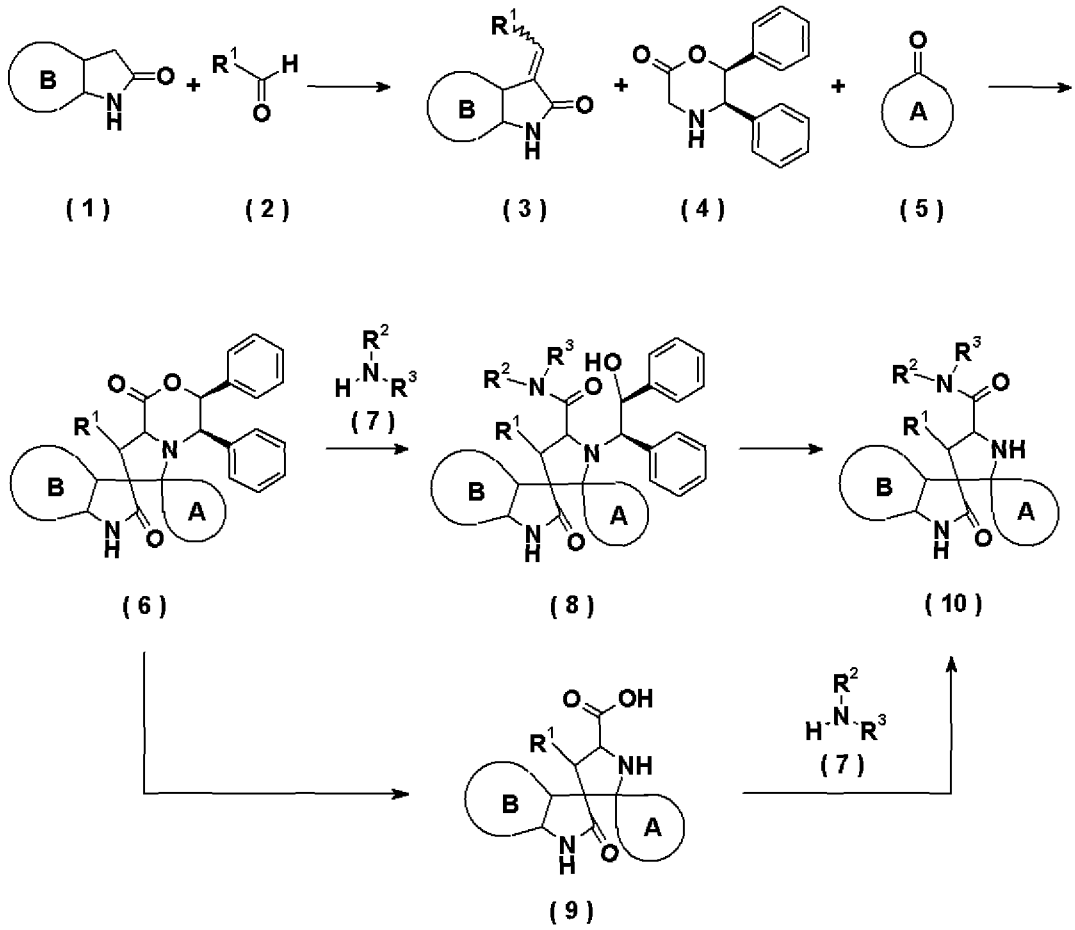
[0103] 本発明の化合物のプロドラッグは公知の方法によって化合物（１）から製

造することができる。また、本発明の化合物のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁～１９８頁に記載されているような、生理的条件で化合物（１）に変化するものも含まれる。

[0104] 次に、一般式（１）で表される化合物の代表的な製造法について説明する。本発明の化合物は種々の製造法により製造することができ、以下に示す製造法は一例であり、本発明はこれらに限定して解釈されるべきではない。なお、反応に際しては、必要に応じて置換基を適当な保護基で保護して行うことができ、保護基の種類は特に限定されない。

［製造法１］

[0105] [化16]



[0106] ［式中、環Ａ、環Ｂ、Ｒ[1]、Ｒ[2]およびＲ[3]は前記と同義である。］

化合物（３）の合成

オキシインドール化合物（１）とアルデヒド化合物（２）を、触媒としてピロリジン、ピペリジン、ジイソブチルエチルアミンのような有機塩基を用いて処理する脱水反応により得ることができる。ここで反応に用いられる溶媒としてはメタノール、エタノール等の低級アルコール、またはこれらと任意の比率で水を混合させた混合溶媒が挙げられるが、特に限定されない。反応温度は室温から１２０℃が挙げられるが、特に限定されない。また、ｐ－トルエンスルホン酸、カンファスルフォン酸のような有機酸を触媒として用い、脱水環を用いた脱水反応でも得ることができる。ここで反応に用いられる溶媒はベンゼン、トルエン、キシレン等が挙げられるが特に限定されない。反応温度は８０℃から１００℃、もしくは溶媒の沸点までの範囲が好ましい。

[0107] 化合物（６）の合成

化合物（３）、光学不斉補助化合物としてモルホリノン化合物（４）およびケトン化合物（５）を、モレキュラーシーブス等の脱水剤および、触媒としての硫酸銅、臭化亜鉛、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体等のルイス酸を用いて反応させることにより得ることができる。ここで、反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されないが、乾燥したものが好ましい。反応温度は、通常、室温から１００℃、もしくは溶媒の沸点までの範囲が好ましい（Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，２０００，１２２，５６６６－５６６７．；Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．，２００５，５９４９－５９５１．）。

[0108] 化合物（８）の合成

化合物（６）とアミン化合物（７）を反応させることにより得ることができる。この反応では、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、２，６－ルチジン、ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エンのような有機塩基、または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナ

トリウム等の無機塩基を加えることもできる。ここで、反応に用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等、または、これらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、通常０℃から１００℃、もしくは溶媒の沸点までの範囲が好ましい。

[0109] 化合物（９）の合成

化合物（６）を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基を用いて加水分解した後、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸等の酸により中和後、反応混合液を、酢酸鉛（ＩＶ）または硝酸二アンモニウムセリウム（ＩＶ）と反応させ、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等で中和することにより得ることができる。または、化合物（６）を上記加水分解条件を用いて反応後、中和することなく酢酸鉛（ＩＶ）または硝酸二アンモニウムセリウム（ＩＶ）と反応させた後、上記条件下、中和しても得ることができる。ここで、反応に用いられる溶媒は、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、水等、または、これらの混合溶媒が挙げられるが、水と任意の比率で混合可能な有機溶媒が好ましい。反応温度は、通常－２０℃から室温までの範囲が好ましい。

[0110] 化合物（１０）の合成［化合物（８）を経由］

化合物（８）と酢酸鉛（ＩＶ）または硝酸二アンモニウムセリウム（ＩＶ）とを反応させることにより得ることができる。ここで、反応に用いられる溶媒は、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、水等、または、これらの混合溶媒が挙げられるが、水と任意の比率で混合可能な有機溶媒が好ましい。反応温度は、通常－２０℃から室温までの範囲が好ましい。次いで反応混合物を炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基で処理する方が好ましい。処理する温度は、通常－２０℃から室温までの範囲が好ましい。

[0111] 上記製造法により得られた生成物を、熱力学的に安定かつ所望の立体配置を有する化合物に変換するため、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、水、アセトニトリル等、または、これらの混合溶媒、または水と任意の比率で混合可能な有機溶媒を用いて、通常、室温から８０℃、もしくは溶媒の沸点までの範囲で加熱することがより好ましい。

[0112] 化合物（１０）の合成［化合物（９）を経由］

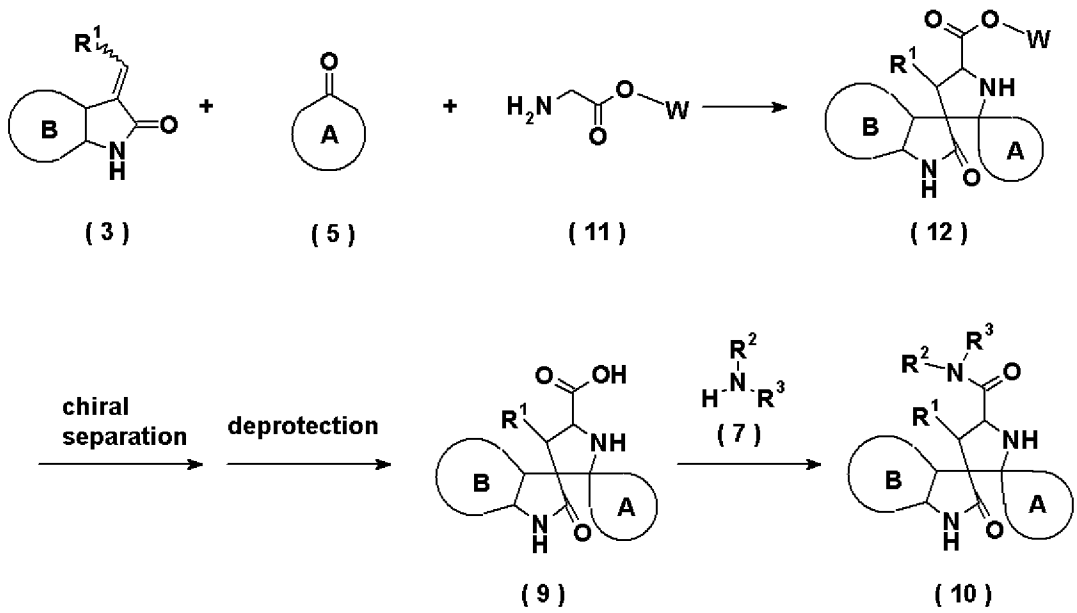
化合物（９）とアミン化合物（７）を縮合剤存在下で反応させることにより得ることができる。ここで、用いる縮合剤としては、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（ＥＤＣＩ）、カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、２－（２Ｈ－ベンゾトリアゾール－２－イル）－４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）フェノール（ＢＯＰ）、１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロりん酸塩（ＰｙＢＯＰ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロりん酸塩（ＨＡＴＵ）等を挙げることができ、反応に用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等、または、これらの混合溶媒が挙げられるが、特に限定されない。反応温度は、通常－２０℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは－５℃から５０℃までの範囲である。また、必要に応じてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリンまたは４－ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を添加することができる。さらに、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド等を反応促進剤として添加することも可能である。

[0113] 上記製造法により得られた生成物を、熱力学的に安定かつ所望の立体配置を有する化合物に変換するため、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、水、アセトニトリル等、または、これらの混合溶媒、ま

たは水と任意の比率で混合可能な有機溶媒を用いて、通常、室温から８０℃、もしくは溶媒の沸点までの範囲で加熱することがより好ましい。

[0114] ［製造法２］

[0115] [化17]



[0116] ［式中、環Ａ、環Ｂ、Ｒ[1]、Ｒ[2]およびＲ[3]は前記と同義であり、Ｗは、カルボキシ基の保護基を意味する。カルボキシ基の保護基としては、メチル基、エチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ベンジル基等の置換、無置換のアルキル基もしくはアラルキル基が挙げられる。］

化合物（１２）の合成

化合物（３）、ケトン化合物（５）およびグリシンエステル化合物、またはその塩酸塩等の化合物（１１）を、モレキュラーシーブス、硫酸マグネシウム等の脱水剤と反応させることにより得ることができる。ここで、反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されないが、乾燥したものが好ましい。反応温度は、通常、室温から１００℃、もしくは溶媒の沸点までの範囲が好ましい（Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，２００１，５７，１１２９－１１３７．）。また、触媒と

して酢酸銀、フッ化銀等を加えることにより反応させることもできる（Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，２００３，５９，３３５－３４０．，ＷＯ２０１０／０３１７１３）。

[0117]

化合物（９）の合成

上記製造法で合成した化合物はラセミ体であるため、目的化合物をキラルカラムにより光学分割するか、または酒石酸、ブロモショウノウスルホン酸、クロロショウノウスルホン酸、カンファスルフォン酸等の光学活性な塩などの形成による晶析法により光学分割した後、エステル（Ｗ）の脱保護により得ることができる。この反応は、Ｗの種類によって反応条件は異なるが、加水分解すればよく、Ｗが、メチル基、エチル基、ベンジル基等の場合、化合物（１２）を、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、または、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド等の塩基、あるいは塩酸、ｐ－トルエンスルホン酸等の酸と処理することにより得ることができる。ここで、反応に用いられる溶媒は、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン等、または、これらの混合溶媒が挙げられるが、水と任意の比率で混合可能な有機溶媒が好ましい。反応温度は、通常、－２０℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲が好ましい。Ｗがｔｅｒｔ－ブチル基等の場合、化合物（１２）を、トリフルオロ酢酸または塩酸等と処理することにより得ることができる。ここで、反応に用いられる溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は通常－２０℃から８０℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは０℃から室温付近までの範囲である。

[0118] 化合物（１０）の合成

上記［製造法１］に記載した、化合物（９）を出発原料とした化合物（１０）の製造法に準じて得ることができる。

製造原料である化合物（１）、（２）、（３）、（４）、（５）、（７）、

（１１）および（１２）は、市販品であるか、または参考例記載の方法に従って合成できる。

[0119] 本発明の１つの実施形態において、本発明の化合物は、ｐ５３とＭｄｍ２との結合を阻害し、Ｍｄｍ２によるｐ５３のユビキチン化を阻害するので、ｐ５３とＭｄｍ２の結合阻害剤および／またはＭｄｍ２ユビキチンリガーゼ阻害剤として使用することができる。

[0120] ｐ５３とＭｄｍ２の結合状態は、蛋白質間の結合状態を調べるために当業者に通常用いられる方法（例えば、免疫学的手法または表面プラズモン共鳴技術等）を用いて検出することができる。免疫学的手法を用いてＭｄｍ２とｐ５３の結合状態を調べる方法としては、例えば、免疫沈降法またはＥＬＩＳＡ（Ｅｎｚｙｍｅ－Ｌｉｎｋｅｄ Ｉｍｍｕｎｏ Ｓｏｒｂｅｎｔ Ａｓｓａｙ）が挙げられる。このような免疫学的手法に用いる抗体は、Ｍｄｍ２および／またはｐ５３を直接検出することができる抗Ｍｄｍ２抗体および／または抗ｐ５３抗体であってもよいし、Ｍｄｍ２および／またはｐ５３をタグ（例えば、ＧＳＴタグまたはヒスチジンタグ）等で標識する場合は、標識に適した抗体（例えば抗ＧＳＴ抗体または抗ヒスチジン抗体）を用いればよい。免疫学的手法を用いてｐ５３とＭｄｍ２の結合状態を調べる方法は、例えば、国際公開第２００３／５１３５９号パンフレット、国際公開第２００３／５１３６０号パンフレット、米国特許出願公開第２００４／２５９８６７号明細書または米国特許出願公開第２００４／２５９８８４号明細書または国際公開第２００５／１１０９９６号パンフレットに記載されている。表面プラズモン共鳴技術を用いてｐ５３とＭｄｍ２の結合状態を調べる方法については、例えば、Ｓｃｉｅｎｃｅ、第３０３巻、８４４－８４８頁、２００４年に記載されている。

[0121] ｐ５３に対するＭｄｍ２のユビキチンリガーゼ活性は、当業者に通常用いられるユビキチンリガーゼアッセイを用いて調べることができる。ユビキチンリガーゼ活性は、例えば、ユビキチン活性化酵素（Ｅ１）、ユビキチン結合酵素（Ｅ２）およびユビキチンリガーゼ（Ｅ３）（Ｍｄｍ２）によるｐ５

３のユビキチン化を、試験化合物の存在下と非存在下とで比較することによって検出することができる（例えば、国際公開第２００１／７５１４５号パンフレットまたは国際公開第２００３／７６６０８号パンフレット）。

[0122] 別の実施形態において、本発明の化合物は、ｐ５３転写活性化ドメインへのＭｄｍ２の結合を阻害することにより、Ｍｄｍ２によって抑制されていたｐ５３の転写因子としての機能を回復させるので、ｐ５３転写活性抑制の阻害剤として使用することができる。ｐ５３転写活性抑制の阻害剤は、例えば、試験化合物の存在下または非存在下において、ｐ５３によって転写が制御される蛋白質（例えば、ｐ２１$^{Waf1/Cip1}$）のｍＲＮＡ量または蛋白質量を当業者に通常用いられるｍＲＮＡ測定法（例えば、ノーザンブロット法）または蛋白質測定法（例えば、ウエスタンブロット法）を用いて測定し、試験化合物の存在下における該ｍＲＮＡ量または蛋白質量が試験化合物の非存在下における場合と比較して増加している場合に、該試験化合物をｐ５３転写活性抑制の阻害剤として選択することにより得ることができる。また、ｐ５３転写活性抑制の阻害剤は、ｐ５３応答配列を含むレポーター遺伝子のレポーター活性を指標としたレポーターアッセイにより同定することもできる。

[0123] 別の実施形態において、本発明の化合物は、Ｍｄｍ２によるｐ５３のユビキチン化を阻害し、ｐ５３のプロテアソームにおける分解を防ぐので、ｐ５３分解の阻害剤として使用することができる。ｐ５３分解の阻害剤は、例えば、試験化合物の存在下または非存在下において、ｐ５３の蛋白質量を当業者に通常用いられる蛋白質測定法（例えば、ウエスタンブロット法）を用いて測定し、試験化合物の存在下における該蛋白質量が試験化合物の非存在下における場合と比較して増加している場合に、該試験化合物をｐ５３分解の阻害剤として選択することにより得ることができる。

[0124] 別の実施形態において、本発明の化合物は、Ｍｄｍ２とｐ５３の結合阻害および／またはＭｄｍ２によるｐ５３ユビキチン化の阻害により、ｐ５３の癌抑制遺伝子としての機能を正常化させるので、抗腫瘍剤として使用することができる。

[0125] 細胞の増殖阻害活性は、当業者に通常用いられる増殖阻害試験法を用いて調べることができる。細胞の増殖阻害活性は、例えば、下記の試験例２に記載されるように、試験化合物の存在下または非存在下における細胞（例えば、腫瘍細胞）の増殖の程度を比較することによって実施することができる。増殖の程度は、例えば、生細胞を測定する試験系を用いて調べることができる。生細胞の測定方法としては、例えば、［^{3}Ｈ］－チミジンの取り込み試験、ＢｒｄＵ法またはＭＴＴアッセイ等が挙げられる。

[0126] また、ｉｎ　ｖｉｖｏでの抗腫瘍活性は、当業者に通常用いられる抗腫瘍試験法を用いて調べることができる。例えば、マウス、ラット等に各種腫瘍細胞を移植し、移植細胞の生着が確認された後に、本発明の化合物を経口投与、静脈内投与等し、数日～数週間後に、薬剤無投与群における腫瘍増殖と化合物投与群における腫瘍増殖とを比較することにより本発明のｉｎ　ｖｉｖｏでの抗腫瘍活性を確認することができる。

[0127] 本発明の化合物は、腫瘍または癌、例えば、肺癌、消化器癌、卵巣癌、子宮癌、乳癌、前立腺癌、肝癌、頭頸部癌、血液癌、腎癌、皮膚癌（悪性黒色腫等）、網膜芽細胞腫、睾丸腫瘍、肉腫等、より好ましくは、肺癌、乳癌、前立腺癌、大腸癌、急性骨髄性白血病、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、網膜芽細胞腫、神経芽細胞腫または肉腫の治療に使用することができるがこれらの癌に限定されない。

[0128] 本発明の医薬組成物は、本発明の化合物と薬学的に許容し得る担体を含み、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射等の各種注射剤として、あるいは、経口投与または経皮投与等の種々の方法によって投与することができる。薬学的に許容し得る担体とは、本発明の化合物または本発明の化合物を含む組成物を、ある器官または臓器から他の器官または臓器に輸送することに関与する、薬学的に許容される材料（例えば、賦形剤、希釈剤、添加剤、溶媒等）を意味する。

[0129] 製剤の調製方法としては投与法に応じ適当な製剤（例えば、経口剤または注射剤）を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。

経口剤としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、トローチ剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤、または油性ないし水性の懸濁液等を例示できる。経口投与の場合では遊離体のままでも、塩の型のいずれでもよい。水性製剤は薬学的に許容される酸と酸付加物を形成させるか、ナトリウム等のアルカリ金属塩とすることで調製できる。注射剤の場合は製剤中に安定剤、防腐剤または溶解補助剤等を使用することもできる。これらの補助剤等を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また、一回投与量を一の容器に収納してもよく、また複数回投与量を一の容器に収納してもよい。

[0130] 固形製剤としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、またはトローチ剤が挙げられる。これらの固形製剤は、本発明の化合物とともに薬学的に許容し得る添加物を含んでもよい。添加物としては、例えば、充填剤類、増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類または滑沢剤類が挙げられ、これらを必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

[0131] 液体製剤としては、例えば、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤、または懸濁剤が挙げられる。これらの液体製剤は、本発明の化合物とともに薬学的に許容し得る添加物を含んでもよい。添加物としては、例えば、懸濁化剤または乳化剤が挙げられ、これらを必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

[0132] 本発明の化合物は、哺乳類、特にヒトの癌治療に用いることができる。投与量および投与間隔は、疾患の場所、患者の身長、体重、性別または病歴によって、医師の判断により適宜選択され得る。本発明の化合物をヒトに投与する場合、投与量の範囲は、１日当たり、約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～約５００ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは、約０．１ｍｇ／ｋｇ体重～約１００ｍｇ／ｋｇ体重である。ヒトに投与する場合、好ましくは、１日あたり１回、あるいは２から４回に分けて投与され、適当な間隔で繰り返すのが好ましい。また、１日量は、医師の判断により必要によっては上記の量を超えてもよい

。

[0133] 本発明の化合物は他の抗腫瘍剤と併用して用いてもよい。例えば、抗腫瘍抗生物質、抗腫瘍性植物成分、ＢＲＭ（生物学的応答性制御物質）、ホルモン、ビタミン、抗腫瘍性抗体、分子標的薬、その他の抗腫瘍剤等が挙げられる。

[0134] より具体的に、アルキル化剤としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、ナイトロジェンマスタードＮ － オキシドもしくはクロラムブチル等のアルキル化剤、カルボコンもしくはチオテパ等のアジリジン系アルキル化剤、ディブロモマンニトールもしくはディブロモダルシトール等のエポキシド系アルキル化剤、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ニムスチンハイドロクロライド、ストレプトゾシン、クロロゾトシンもしくはラニムスチン等のニトロソウレア系アルキル化剤、ブスルファン、トシル酸インプロスルファンまたはダカルバジン等が挙げられる。

[0135] 各種代謝拮抗剤としては、例えば、６－メルカプトプリン、６－チオグアニンもしくはチオイノシン等のプリン代謝拮抗剤、フルオロウラシル、テガフール、テガフール・ウラシル、カルモフール、ドキシフルリジン、ブロクスウリジン、シタラビン若しくはエノシタビン等のピリミジン代謝拮抗剤、メトトレキサートもしくはトリメトレキサート等の葉酸代謝拮抗剤等が挙げられる。

[0136] 抗腫瘍性抗生物質としては、例えば、マイトマイシンＣ、ブレオマイシン、ペプロマイシン、ダウノルビシン、アクラルビシン、ドキソルビシン、ピラルビシン、ＴＨＰ－アドリアマイシン、４’－エピドキソルビシンもしくはエピルビシン等のアントラサイクリン系抗生物質抗腫瘍剤、クロモマイシンＡ 3 またはアクチノマイシンＤ 等が挙げられる。

[0137] 抗腫瘍性植物成分としては、例えば、ビンデシン、ビンクリスチン若しくはビンブラスチン等のビンカアルカロイド類、パクリタキセル、ドセタキセル等のタキサン類、またはエトポシドもしくはテニポシド等のエピポドフィロトキシン類が挙げられる。

[0138] ＢＲＭとしては、例えば、腫瘍壊死因子またはインドメタシン等が挙げられる。

[0139] ホルモンとしては、例えば、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プラステロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、オキシメトロン、ナンドロロン、メテノロン、ホスフェストロール、エチニルエストラジオール、クロルマジノンまたはメドロキシプロゲステロン等が挙げられる。

[0140] ビタミンとしては、例えば、ビタミンＣまたはビタミンＡ等が挙げられる。

[0141] 抗腫瘍性抗体、分子標的薬としては、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ、デノスマブ、ベバシズマブ、インフリキシマブ、メシル酸イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、スニチニブ、ラパチニブ、ソラフェニブ等が挙げられる。

[0142] その他の抗腫瘍剤としては、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、タモキシフェン、カンプトテシン、イホスファミド、シクロホスファミド、メルファラン、Ｌ－アスパラギナーゼ、アセクラトン、シゾフィラン、ピシバニール、プロカルバジン、ピポブロマン、ネオカルチノスタチン、ヒドロキシウレア、ウベニメクスまたはクレスチン等が挙げられる。

[0143] 本発明には、本発明化合物又はその塩を投与することを特徴とする癌の予防方法及び／または治療方法も含まれる。

[0144] さらに、本発明には、前記医薬を製造するための本発明の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の使用も含まれる。

[0145] 以下に示す実施例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではなく、これらはいかなる意味においても限定的に解釈されない。また、本明細書において、特に記載のない試薬、溶媒および出発材料は、市販の供給源から容易に入手可能である。

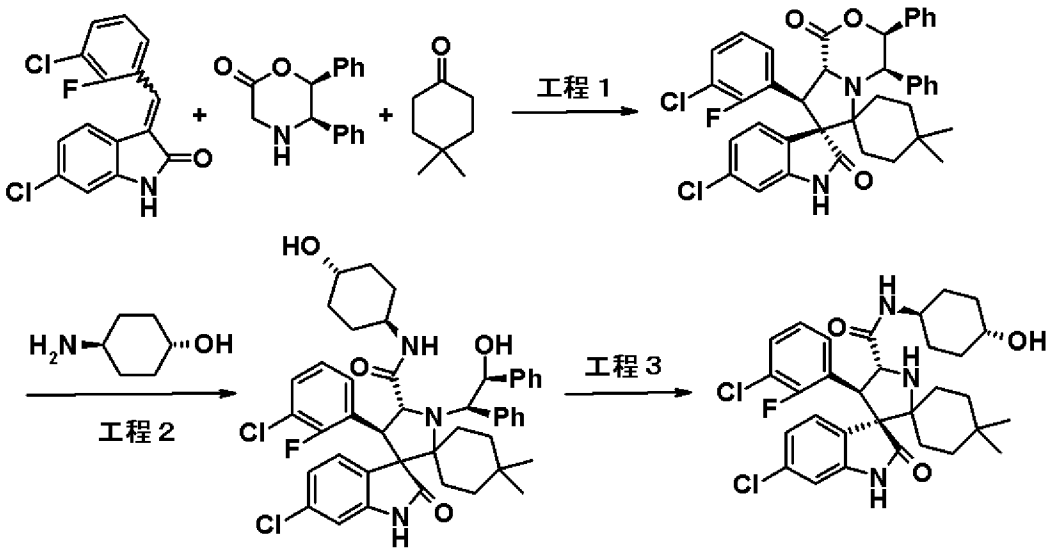
[0146] 以下に示す実施例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに

限定されるものではなく、これらはいかなる意味においても限定的に解釈されない。また、本明細書において、特に記載のない試薬、溶媒および出発材料は、市販の供給源から容易に入手可能である。

実施例

[0147] 実施例１

[0148] [化18]



[0149] ［工程１］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｓ，８ａ’Ｒ）－６”－クロロ－８’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－４，４－ジメチル－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３”－インドール］－１’，２”（１”Ｈ）－ジオン

窒素雰囲気下、（３Ｅ／Ｚ）－６－クロロ－３－（３－クロロ－２－フルオロベンジリデン）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン（ＷＯ２００６／０９１６４６）（６１６ｍｇ，２．００ｍｍｏｌ）のトルエン（２０ｍｌ）溶液に、（５Ｒ，６Ｓ）－５，６－ジフェニルモルホリン－２－オン（５０６ｍｇ，２．００ｍｍｏｌ）、４，４－ジメチルシクロヘキサノン（２５２ｍｇ，２．００ｍｍｏｌ）、モレキュラーシーブ４Ａ（粉末）（２ｇ）を加え、７０℃で５日間加熱撹拌した。放冷後、不溶物をセライトろ

去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、１規定塩酸および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９：１→６：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物１９４ｍｇ（１４％）を黄色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．１９（３Ｈ，ｓ），０．５２（３Ｈ，ｓ），０．９４－１．００（３Ｈ，ｍ），１．２９－１．４１（３Ｈ，ｍ），１．８０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），２．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），４．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），４．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ），５．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ），６．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），６．６０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），６．７２－６．７８（２Ｈ，ｍ），６．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０７－７．２６（１１Ｈ，ｍ），７．６７（１Ｈ，ｓ），７．７７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）．

［工程２］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（１９４ｍｇ，０．２９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）溶液に、ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキサノール（１６７ｍｇ，１．４５ｍｍｏｌ）を加え、６日間加熱還流した。放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝１００：０→３０：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物２３０ｍｇ（１００％）を

淡黄色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．５１－０．５７（１Ｈ，ｍ），０．８５－０．８９（５Ｈ，ｍ），１．０５（３Ｈ，ｓ），１．２９－１．３５（６Ｈ，ｍ），１．６９－１．７１（３Ｈ，ｍ），１．８２－１．９７（２Ｈ，ｍ），２．２６－２．４２（２Ｈ，ｍ），２．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），３．４３－３．４６（２Ｈ，ｍ），３．７３－３．７４（１Ｈ，ｍ），４．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），４．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），４．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ），５．５５（１Ｈ，ｓ），６．１３（１Ｈ，ｓ），６．４１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），６．６４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），６．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．００－７．０３（２Ｈ，ｍ），７．０９－７．１１（４Ｈ，ｍ），７．１９－７．２０（５Ｈ，ｍ），７．３６（１Ｈ，ｓ），７．４２（２Ｈ，ｓ）．

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

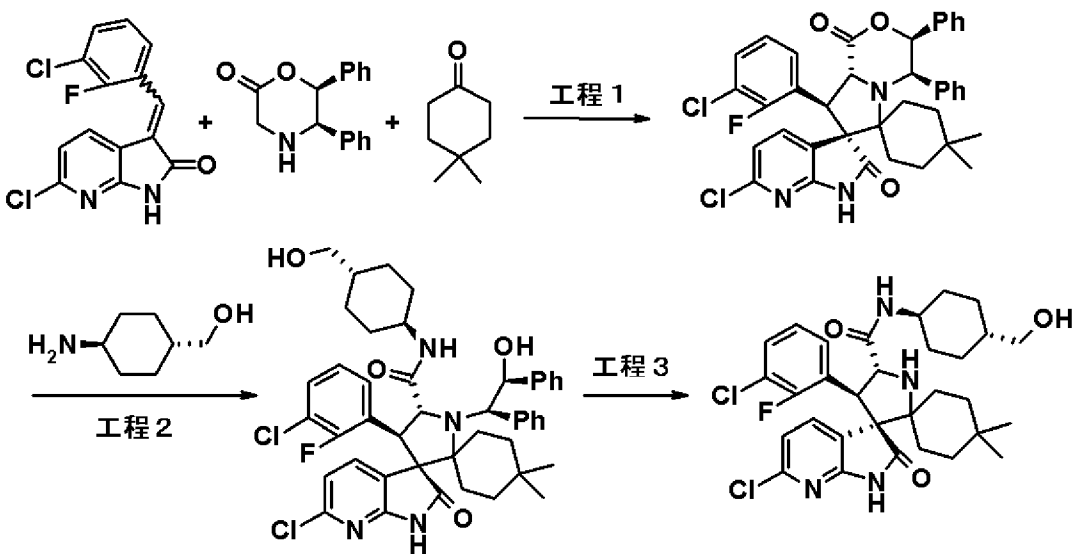
上記工程２で得た化合物（２３０ｍｇ，０．２９ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１０ｍｌ）および水（３ｍｌ）に溶解し、氷冷下、硝酸二アンモニウムセリウム（ＩＶ）（３１８ｍｇ，０．５８ｍｍｏｌ）を加え１０分間撹拌した。反応混合液に炭酸カリウム（１６０ｍｇ，１．１６ｍｍｏｌ）を加え撹拌後、不溶物をセライトろ去した。ろ液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝１００：０→３０：１→２０：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物９０ｍｇ（５３％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H－NMR（４００MHz，CD_3OD）δ：０．６８（３H，ｓ），０．９４（３H，ｓ），１．０６－１．２３（２H，ｍ），１．２５－１．４４（５H，ｍ），１．４８－１．６３（２H，ｍ），１．７１－２．０６（７H，ｍ），３．５０－３．６５（２H，ｍ），４．４８（１H，ｄ，Ｊ＝９．２Hｚ），４．６６（１H，ｄ，Ｊ＝９．２Hｚ），６．７３（１H，ｄ，Ｊ＝２．３Hｚ），７．００－７．０６（２H，ｍ），７．１６－７．２４（１H，ｍ），７．３９－７．４５（１H，ｍ），７．５７－７．６４（１H，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例２

[0150] [化19]



[0151] ［工程１］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｓ，８ａ’Ｒ）－６”－クロロ－８’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－４，４－ジメチル－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－１’，２”（１”Ｈ）－ジオン

参考例１で得た化合物（２．６７ｇ，８．６０ｍｍｏｌ）のトルエン（８０ｍｌ）溶液に、（５Ｒ，６Ｓ）－５，６－ジフェニルモルホリン－２－オン（２．６２ｇ，１０．３ｍｍｏｌ）、４，４－ジメチルシクロヘキサノン（１．３０ｇ，１０．３ｍｍｏｌ）および無水硫酸銅（１６．４ｇ，１０３ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、２４時間加熱還流した。放冷後、不溶物をセライトろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、１規定塩酸水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９：１→６：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物５．１ｇ（９０％）を黄色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．２０（３Ｈ，ｓ），０．５５（３Ｈ，ｓ），０．９０－１．０８（３Ｈ，ｍ），１．２１－１．３２（１Ｈ，ｍ），１．３３－１．４７（２Ｈ，ｍ），１．７６－１．８６（１Ｈ，ｍ），２．２６－２．３６（１Ｈ，ｍ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ），４．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），５．３６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ），６．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），６．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），６．７１－６．７８（２Ｈ，ｍ），７．０６－７．２４（１０Ｈ，ｍ），７．２５－７．３２（１Ｈ，ｍ），７．７４－７．８３（１Ｈ，ｍ），９．００（１Ｈ，ｓ）．

［工程２］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（２６０ｍｇ，０．３９ｍｍｏｌ）および（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）メタノール（１００ｍｇ，０．７７ｍｍ

ｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２６０ｍｇ（８３％）を淡黄色油状物質として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

上記工程２で得た化合物（２６０ｍｇ，０．３３ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物６３ｍｇ（３３％）を無色固体として得た。

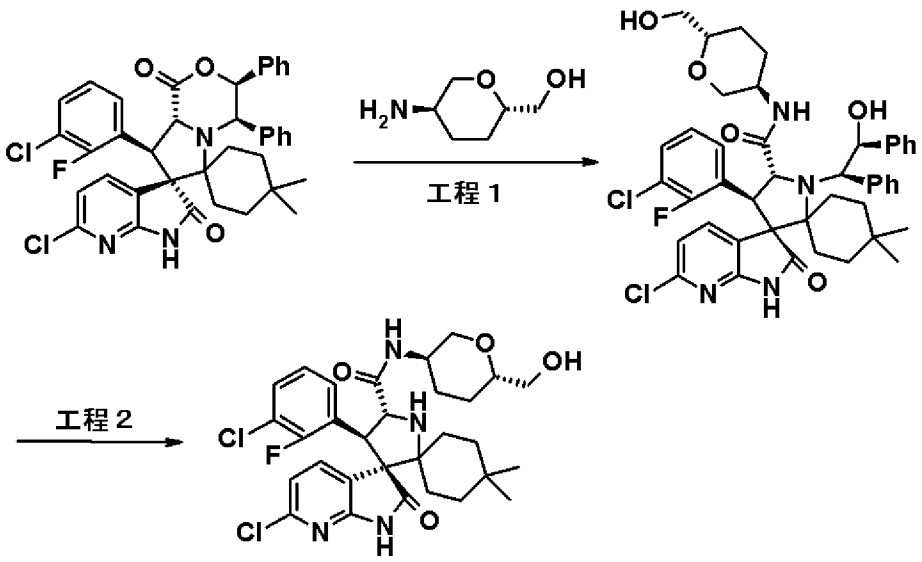
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．７１（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．０４－１．１０（２Ｈ，ｍ），１．２０－１．３２（５Ｈ，ｍ），１．４５－１．４６（１Ｈ，ｍ），１．５６－１．５９（２Ｈ，ｍ），１．７１－１．７８（２Ｈ，ｍ），１．８５－２．０１（５Ｈ，ｍ），３．３７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），３．５５－３．５７（１Ｈ，ｍ），４．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），４．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），７．０４－７．０７（２Ｈ，ｍ），７．２４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），７．５９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），７．８３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

実施例３

[0152]

[化20]



[0153] ［工程１］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

実施例２の工程１で得た化合物（６７０ｍｇ，１．００ｍｍｏｌ）および参考例２の工程３で得た化合物（２６２ｍｇ，２．０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２００ｍｇ（２５％）を薄茶色非晶質固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

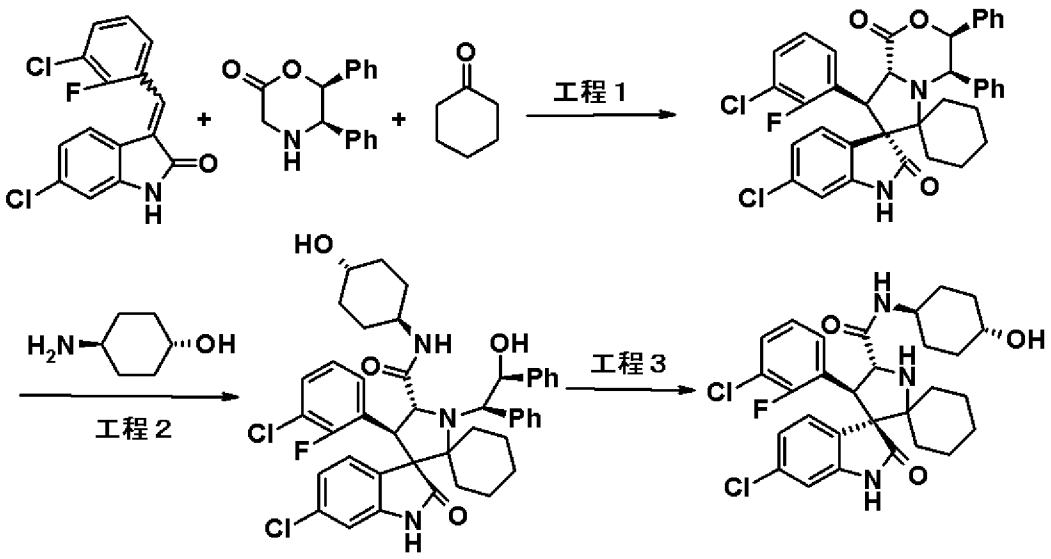
上記工程２で得た化合物（２００ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物７７ｍｇ（５１％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．７１（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１６－１．２０（２Ｈ，ｍ），１．３６－１．４５（２Ｈ，ｍ），１．５８－１．６１（３Ｈ，ｍ），１．７１－１．８４（４Ｈ，ｍ），２．０１－２．１１（１Ｈ，ｍ），３．１５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．３６－３．３９（１Ｈ，ｍ），３．４９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），３．７３－３．８１（１Ｈ，ｍ），３．８８－３．９６（１Ｈ，ｍ），４．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．０３－７．０８（２Ｈ，ｍ），７．２１－７．２７（１Ｈ，ｍ），７．５７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），７．８３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例４

[0154] [化21]



[0155] ［工程１］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｓ，８ａ’Ｒ）－６”－クロロ－８’－（

３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３”－インドール］－１’，２”（１”Ｈ）－ジオン

シクロヘキサノン（０．２５ｍｌ，２．４０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物９００ｍｇ（７０％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．１５－１．３２（８Ｈ，ｍ），２．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ），２．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ），４．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），４．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ），５．３６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ），６．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），６．６０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），６．７６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），６．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），７．０５－７．２３（１１Ｈ，ｍ），７．４２（１Ｈ，ｓ），７．７５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．

［工程２］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（３２０ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２２８ｍｇ（６０％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．４９－０．５３（１Ｈ，ｍ），０．８２－０．９０（３Ｈ，ｍ），１．２８－１．３０（４Ｈ，ｍ），１．５８－１．６２（２Ｈ，ｍ），１．８０－１．９０（６Ｈ，ｍ），２．０９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ），２．１６－２．２３（１Ｈ，ｍ）

，３．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），３．４３－３．４５（２Ｈ，ｍ），３．７２－３．７３（１Ｈ，ｍ），４．１２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），４．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），５．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ），６．１８（１Ｈ，ｓ），６．４１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），６．６４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），６．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．００－７．０３（２Ｈ，ｍ），７．１０（４Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．１７（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），７．２１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．３４（１Ｈ，ｓ），７．４３（２Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

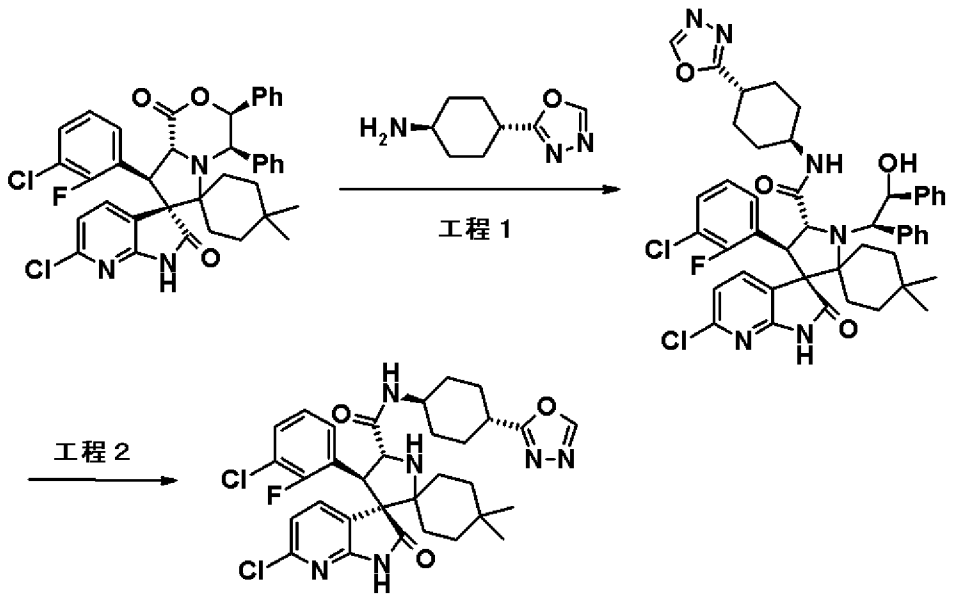
上記工程２で得た化合物（２２８ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）を原料に用い実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物７６ｍｇ（４５％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．８８－０．９７（２Ｈ，ｍ），１．０５－１．０８（１Ｈ，ｍ），１．２９－１．４３（５Ｈ，ｍ），１．５４－１．５９（２Ｈ，ｍ），１．６４－１．７９（３Ｈ，ｍ），１．８７－１．９９（５Ｈ，ｍ），３．５６－３．５８（２Ｈ，ｍ），４．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），６．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．００－７．０４（２Ｈ，ｍ），７．１８－７．２２（１Ｈ，ｍ），７．３９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ），７．６１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５６０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例５

[0156] [化22]



[0157] ［工程１］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－４，４－ジメチル－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

窒素雰囲気下、実施例２の工程１で得た化合物（３．４２ｇ，４．８２ｍｍｏｌ）のメタノール（６ｍｌ）溶液に、参考例３の工程３で得た化合物（３．６１ｇ，２１．０ｍｍｏｌ）のメタノール（１８ｍｌ）溶液を加え、６０℃にて２日間加熱撹拌した。放冷後、ジクロロメタンを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン：メタノール＝９９：１→４９／１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物３．２６ｇを異性体混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（３．２６ｇ，３．８９ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．００ｇ（３１％）を淡黄色固体として得た。

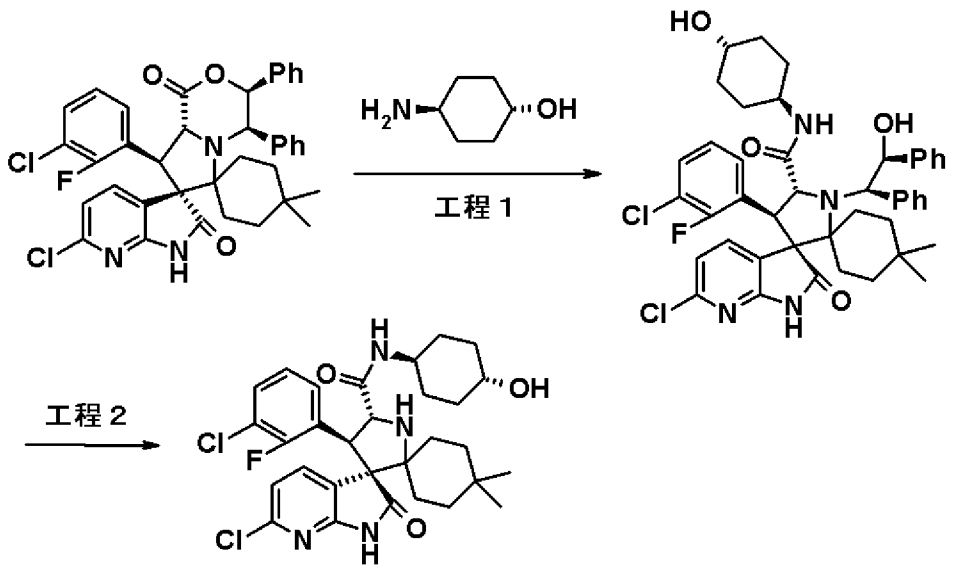
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．７１（３Ｈ，ｓ），０．９７（３Ｈ，ｓ），１．１４－１．２８（２Ｈ，ｍ），１．３０－１．４４（３Ｈ，ｍ），１．４６－１．６１（２Ｈ，ｍ），１．６２－１．８１（５Ｈ，ｍ），２．０９－２．２９（４Ｈ，ｍ），２．９１－２．９９（１Ｈ，ｍ），３．１７－３．３０（１Ｈ，ｍ），３．７４－３．８４（１Ｈ，ｍ），４．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．９７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．１４－７．１９（１Ｈ，ｍ），７．４６－７．５１（１Ｈ，ｍ），７．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．６４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．５，２．３Ｈｚ），７．８５（１Ｈ，ｓ），８．３３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例６

[0158]

[化23]



[0159] ［工程１］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

実施例２の工程１で得た化合物（３３５ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１６０ｍｇ（４０％）を淡黄色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．５５－０．５９（１Ｈ，ｍ），０．８７（３Ｈ，ｓ），０．９５－１．０１（１Ｈ，ｍ），１．０５（３Ｈ，ｓ），１．２５－１．４４（６Ｈ，ｍ），１．６３－１．６９（２Ｈ，ｍ），１．８５－１．９７（２Ｈ，ｍ），２．２９－２．３３（２Ｈ，ｍ），２．８２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ），３．４５（１Ｈ，ｓ），３．７０－３．７３（３Ｈ，ｍ），４．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），４．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），４．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ），５．５６（１Ｈ，ｓ），５．６７（１Ｈ，ｓ），６．５８（１

Ｈ，ｓ），６．７７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），６．９５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．０３－７．０５（２Ｈ，ｍ），７．１４－７．２４（９Ｈ，ｍ），７．３８－７．４６（２Ｈ，ｍ），７．４８（１Ｈ，ｓ）．

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（１６０ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物３０ｍｇ（２５％）を無色固体として得た。

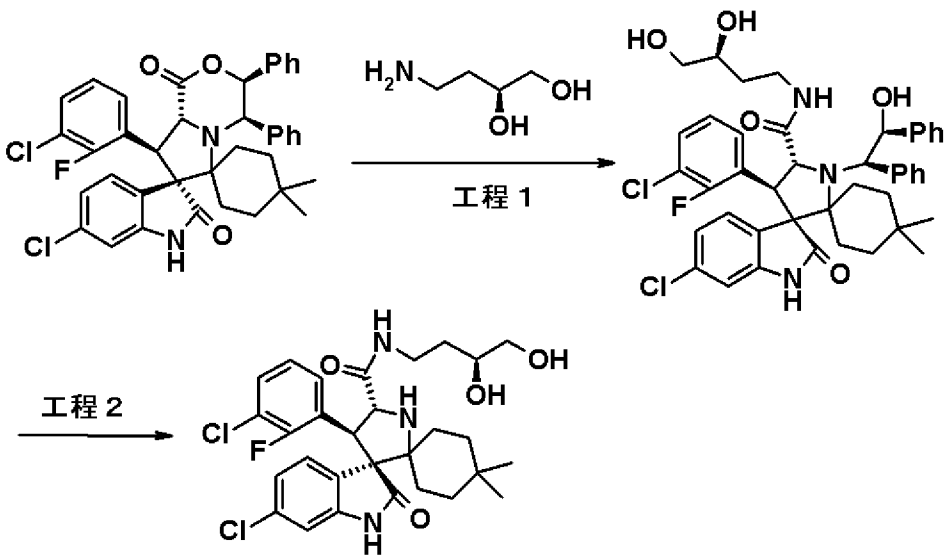
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．７１（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．０９－１．２５（２Ｈ，ｍ），１．２６－１．４３（５Ｈ，ｍ），１．５１－１．６３（２Ｈ，ｍ），１．６４－２．０２（７Ｈ，ｍ），３．４９－３．６４（２Ｈ，ｍ），４．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ），４．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ），７．０１－７．０９（２Ｈ，ｍ），７．２０－７．２８（１Ｈ，ｍ），７．５４－７．６２（１Ｈ，ｍ），７．８３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．９，２．６Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例７

[0160]

[化24]



[0161] [工程１]

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［（３Ｓ）－３，４－ジヒドロキシブチル］－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１の工程１で得た化合物（１．０１ｇ，１．５１ｍｍｏｌ）および（２Ｓ）－４－アミノブタン－１，２－ジオール（ＷＯ２００７／０１１１６２）（４７５ｍｇ，４．５３ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６４４ｍｇ（５５％）を無色非晶質固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［（３Ｓ）－３，４－ジヒドロキシブチル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［ジクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

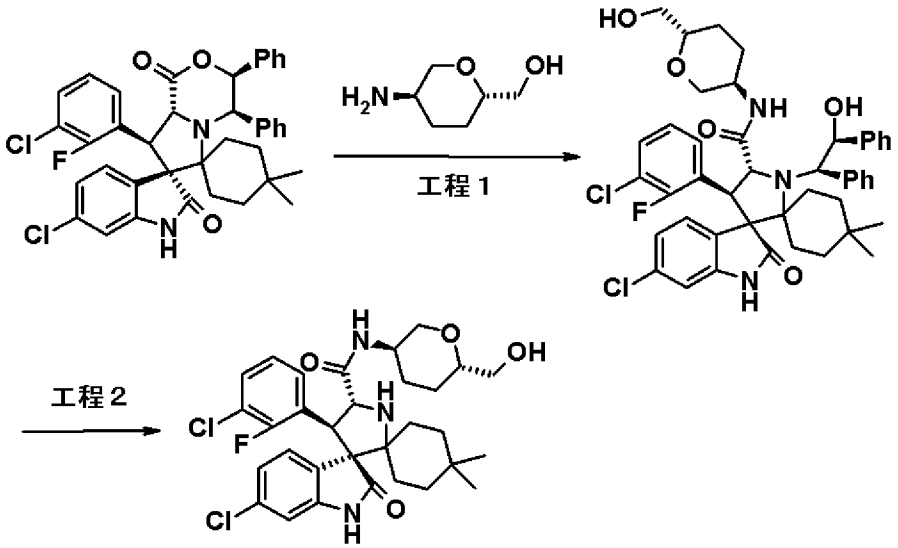
上記工程１で得た化合物（６４４ｍｇ，０．８３ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物３３０ｍｇ（６７％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：０．５８（３Ｈ，ｓ），０．８８（３Ｈ，ｓ），０．９４（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１３．９，４．３Ｈｚ），１．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），１．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ），１．３０－１．６３（５Ｈ，ｍ），１．７１－１．８１（２Ｈ，ｍ），３．０５－３．０８（１Ｈ，ｍ），３．１９－３．３２（３Ｈ，ｍ），３．４０－３．４７（２Ｈ，ｍ），４．３８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．８Ｈｚ），４．４９（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．１，５．３Ｈｚ），４．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．０９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．３０（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝７．６，１．４Ｈｚ），７．４２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．５６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），７．９８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），１０．５０（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例８

[0162] [化25]



[0163] ［工程１］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１の工程１で得た化合物（１６４ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）および参考例２の工程３で得た化合物（７９．０ｍｇ，０．４９ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例５の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物９２．５ｍｇを異性体混合物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８００（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（９２．５ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物２８．１ｍｇ（１９％）を淡黄色固体として得た。

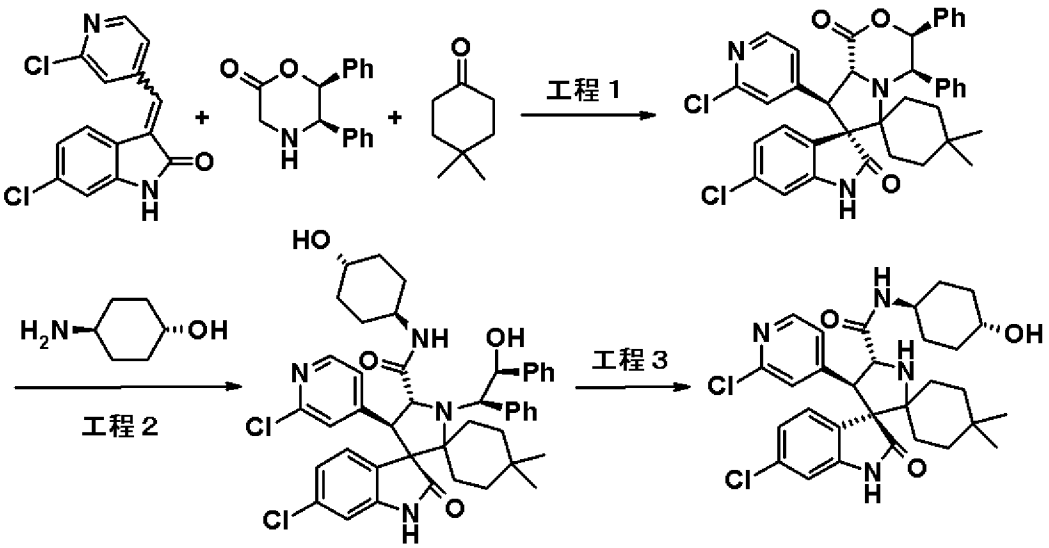
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．０９－１．２７（３Ｈ，ｍ），１．３２－１．３９（１Ｈ，ｍ），１．４１－１．７９（６Ｈ，ｍ），１．９７－２．０６（１Ｈ，ｍ），２．０８－２．１４（１Ｈ，ｍ），３．１２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ），３．４０－３．４６（１Ｈ，ｍ），３．５１－３．５７（１Ｈ，ｍ），３．５８－３．６５（１Ｈ，ｍ），３．８４－３．９５（１Ｈ，

m），４．０６－４．１１（１Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），６．８８－６．９３（１Ｈ，ｍ），７．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ），７．１０－７．１４（１Ｈ，ｍ），７．３１－７．３５（１Ｈ，ｍ），７．４１（１Ｈ，ｓ），７．４７－７．５５（２Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例９

[0164] [化26]



[0165] ［工程１］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｒ，８ａ’Ｒ）－６”－クロロ－８’－（２－クロロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３”－インドール］－１’，２”（１”Ｈ）－ジオン

窒素雰囲気下、参考例４で得た化合物（８７３ｍｇ，３．００ｍｍｏｌ）、（５Ｒ，６Ｓ）－５，６－ジフェニルモルホリン－２－オン（７６０ｍｇ，３．００ｍｍｏｌ）、４，４－ジメチルシクロヘキサノン（３７９ｍｇ，３

．００ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３０ｍｌ）溶液に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体（０．０３８ｍｌ，０．３０ｍｍｏｌ）、モレキュラーシーブ４Ａ（粉末）（３ｇ）を加え、７０℃にて、７日間加熱撹拌した。放冷後、不溶物をセライトろ去し、ろ液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝４：１→１：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物１．１８ｇ（６０％）を淡黄色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．５４（３Ｈ，ｓ），０．６７（３Ｈ，ｓ），０．８０－０．９２（１Ｈ，ｍ），１．１５－１．４１（４Ｈ，ｍ），１．７１－１．８２（１Ｈ，ｍ），１．８２－１．９４（１Ｈ，ｍ），２．１５－２．２６（１Ｈ，ｍ），４．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ），４．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ），５．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ），６．６０－６．６８（２Ｈ，ｍ），６．７８－６．８４（２Ｈ，ｍ），６．８５－６．８９（１Ｈ，ｍ），６．９１－６．９８（２Ｈ，ｍ），７．０６－７．３１（９Ｈ，ｍ），７．４７（１Ｈ，ｓ），８．１４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ）．

［工程２］

（４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロピリジン－４－イル）－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（１９５ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１８４ｍｇ（８０％）を黄色非晶質固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６７（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロピリジン

－４－イル）－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程２で得た化合物（１８４ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物８１ｍｇ（５９％）を無色固体として得た。

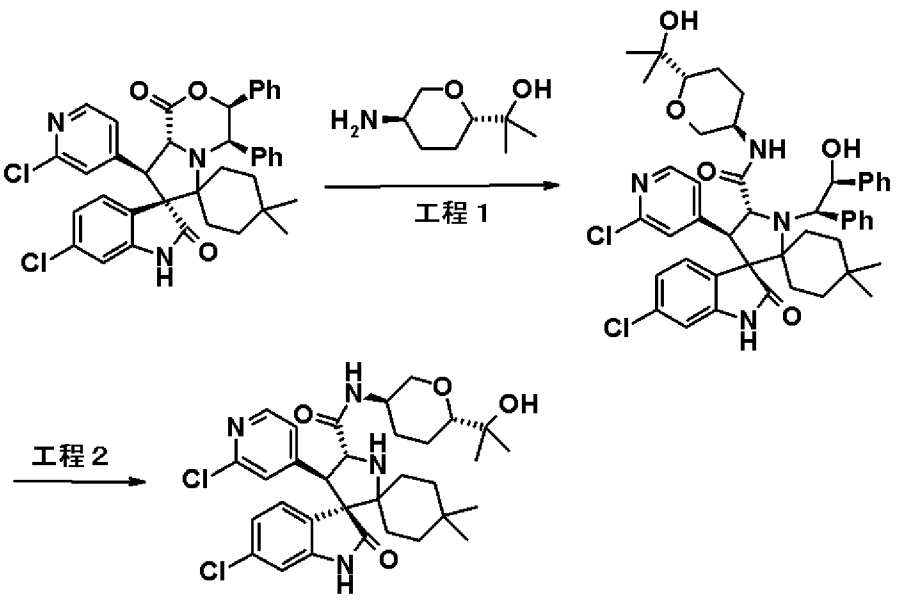
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９４（３Ｈ，ｓ），１．１３－１．１９（２Ｈ，ｍ），１．３３－１．４１（５Ｈ，ｍ），１．５０－１．６０（２Ｈ，ｍ），１．７６－１．７８（３Ｈ，ｍ），１．９５－１．９９（４Ｈ，ｍ），３．５８－３．６０（２Ｈ，ｍ），４．２１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．３，１．６Ｈｚ），７．１０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．２３（１Ｈ，ｓ），７．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１０

[0166]

［化27］



［0167］［工程１］

（４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロピリジン－４－イル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例９の工程１で得た化合物（１９５ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）の２－プロパノール（４ｍｌ）溶液に、参考例５の工程２で得た化合物（１５９ｍｇ，１．００ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．１４ｍｌ，１．００ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で４日間加熱撹拌した。放冷後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝１００：０→４０：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物９８ｍｇ（４０％）を淡黄色非晶質固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

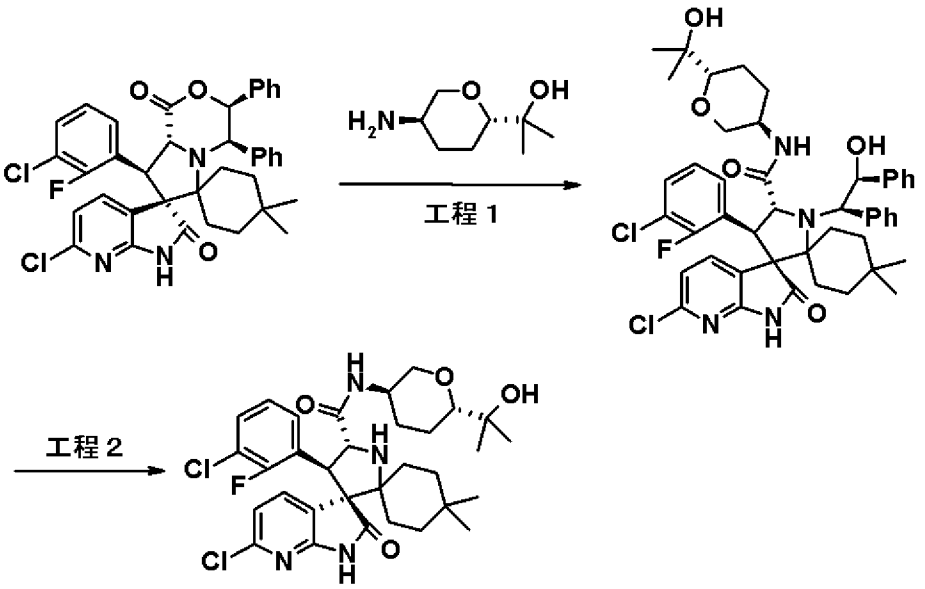
氷冷下、上記工程１で得た化合物（９８ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１０ｍｌ）／水（３ｍｌ）溶液に、硝酸二アンモニウムセリウム（ＩＶ）（１３２ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）を加え１０分撹拌した。反応液に炭酸カリウム（６５ｍｇ，０．４８ｍｍｏｌ）を加え、不溶物をセライトろ去した。ろ液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルム（９ｍｌ）およびメタノール（１ｍｌ）に溶解し、シリカゲル（９８０ｍｇ）を加え、室温にて一晩撹拌した。不溶物をろ去し、ＮＨ－シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製し、標記化合物３９ｍｇ（５３％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１４－１．１６（９Ｈ，ｍ），１．３１－１．３４（１Ｈ，ｍ），１．４８－１．５８（３Ｈ，ｍ），１．７７－１．７９（３Ｈ，ｍ），１．８３－１．８６（１Ｈ，ｍ），２．０６－２．０８（１Ｈ，ｍ），３．１１－３．１６（２Ｈ，ｍ），３．７４－３．７５（１Ｈ，ｍ），３．９８－４．０１（１Ｈ，ｍ），４．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．３，１．６Ｈｚ），７．１１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．２２－７．３０（１Ｈ，ｍ），７．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１１

[0168] [化28]



[0169] [工程１]

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

実施例２の工程１で得た化合物（２０１ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（６．０ｍｌ）溶液に、窒素雰囲気下、氷冷下、トリメチルアルミニウム（２．０ｍｏｌ／ｌ，ｎ－ヘキサン溶液、０．５ｍｌ，１．００ｍｍｏｌ）を加え３０分撹拌した。反応液に参考例５の工程２で得た化合物（１５９ｍｇ，１．００ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４ｍｌ）溶液を加え、５０℃に昇温し、一晩撹拌した。放冷後、１規定塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝５０：０→３０：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化

合物５６ｍｇ（２２％）を紫色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．８６（３Ｈ，ｓ），１．０５（３Ｈ，ｓ），１．０８－１．１４（６Ｈ，ｍ），１．２３－１．３４（２Ｈ，ｍ），１．３８－１．７０（５Ｈ，ｍ），１．９８－２．０７（１Ｈ，ｍ），２．２０－２．４１（４Ｈ，ｍ），２．７５－２．８４（１Ｈ，ｍ），２．８５－２．９１（１Ｈ，ｍ），３．６１－３．６９（１Ｈ，ｍ），３．７１－３．７８（１Ｈ，ｍ），３．８０－３．９２（１Ｈ，ｍ），４．３７－４．４４（１Ｈ，ｍ），４．４５－４．５２（１Ｈ，ｍ），４．８２－４．８７（１Ｈ，ｍ），５．３７（１Ｈ，ｓ），５．５２－５．５７（１Ｈ，ｍ），６．５６－６．６４（１Ｈ，ｍ），６．７８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），６．９４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．０２－７．０８（１Ｈ，ｍ），７．０９－７．１５（２Ｈ，ｍ），７．１６－７．２５（８Ｈ，ｍ），７．３８－７．４６（２Ｈ，ｍ），７．６４（１Ｈ，ｓ）．

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（５６ｍｇ，０．０６７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物３０ｍｇ（７０％）を無色固体として得た。

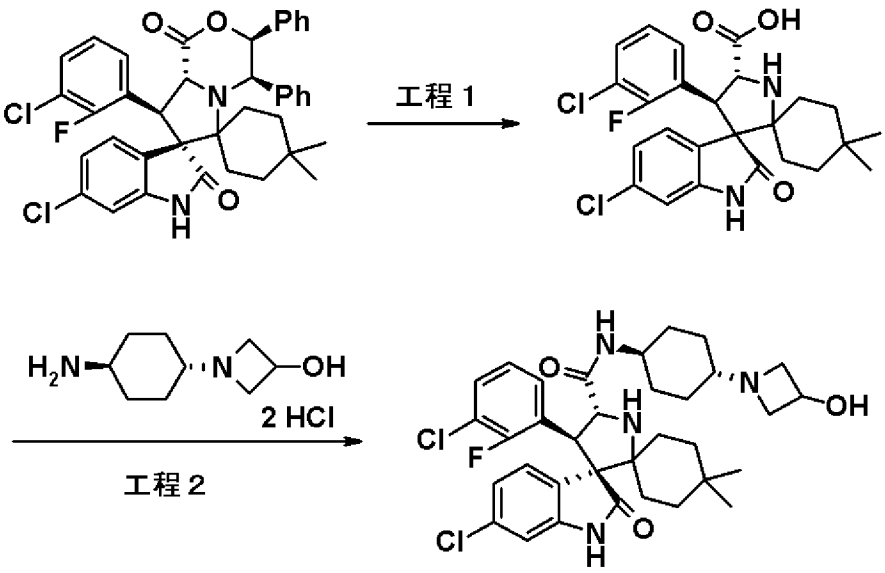
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ：０．７１（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．０９－１．３９（９Ｈ，ｍ），１．４３－１．９０（８Ｈ，ｍ），２．０４－２．１３（１Ｈ，ｍ），３．０４－３．１７（２Ｈ，ｍ），３．６９－３．８０（１Ｈ，ｍ），３．９１－３．９９（１Ｈ，ｍ），４．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝

９．２Ｈｚ），７．０２－７．１０（２Ｈ，ｍ），７．２０－７．２８（１Ｈ，ｍ），７．５４－７．６１（１Ｈ，ｍ），７．８３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１２

[0170] [化29]



[0171] ［工程１］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボン酸

実施例１の工程１で得た化合物（１５．７ｇ，２３．４ｍｍｏｌ）のメタノール（２５０ｍｌ）溶液に、１規定水酸化ナトリウム水溶液（５０ｍｌ，５０ｍｍｏｌ）を加え、一晩加熱還流した。放冷後、反応液にメタノール（５００ｍｌ）および水（２００ｍｌ）を加えた後、氷冷下、１Ｎ塩酸（５０ｍｌ）を加え中和した。氷冷下、硝酸二アンモニウムセリウム（ＩＶ）（２６．９ｇ，４９．１ｍｍｏｌ）を加え、２０分間撹拌後、炭酸カリウム（１３．６ｇ，９８．３ｍｍｏｌ）を加えさらに３０分間撹拌した。不溶物をセラ

イトろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。水層をクロロホルム：メタノール［５：１（ｖ／ｖ）］にてさらに抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去、乾燥し標記化合物６．５４ｇ（５７％）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．７５（３Ｈ，ｓ），１．０２（３Ｈ，ｓ），１．２６－１．３６（１Ｈ，ｍ），１．３９－１．４５（１Ｈ，ｍ），１．４６－１．５４（１Ｈ，ｍ），１．６０－１．６７（１Ｈ，ｍ），１．７４－１．８３（１Ｈ，ｍ），１．９４－２．００（１Ｈ，ｍ），２．０６－２．１４（１Ｈ，ｍ），２．３４－２．４３（１Ｈ，ｍ），４．５０－４．９８（２Ｈ，ｍ），６．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．０８－７．１４（２Ｈ，ｍ），７．２８－７．３２（１Ｈ，ｍ），７．５６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．３Ｈｚ），７．６０－７．６５（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）シクロヘキシル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（２４６ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍｌ）溶液に、参考例１３の工程２で得た化合物（１４６ｍｇ，０．６０ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．１４ｍｌ，１．００ｍｍｏｌ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（７４ｍｇ，０．５５ｍｍｏｌ）および１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド　塩酸塩（１０５ｍｇ，０．５５ｍｍｏｌ）を加え、室温にて１８時間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した

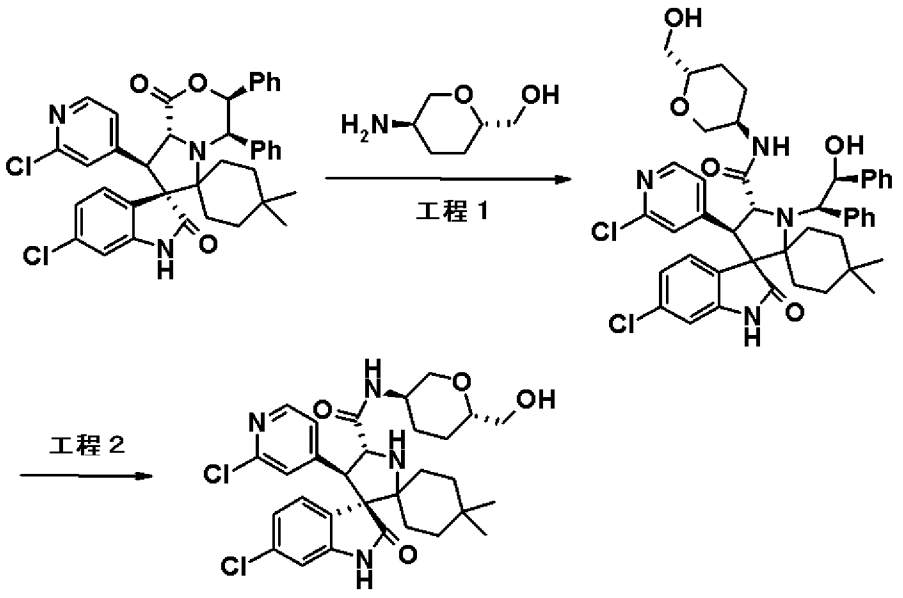
。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝７０：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、得られた精製物をメタノール（１０ｍｌ）に溶解し、６０℃にて２４時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、標記化合物１５０ｍｇ（４７％）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．７１（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．０６－１．３９（７Ｈ，ｍ），１．５３－１．６３（１Ｈ，ｍ），１．７５－２．０３（７Ｈ，ｍ），２．１０－２．１８（１Ｈ，ｍ），２．８８－２．９６（２Ｈ，ｍ），３．２６－３．３２（１Ｈ，ｍ），３．５３－３．６２（１Ｈ，ｍ），３．６２－３．７１（２Ｈ，ｍ），４．３０－４．３６（１Ｈ，ｍ），４．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ），６．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．０２－７．０７（２Ｈ，ｍ），７．２２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．４４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．３Ｈｚ），７．６３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１３

［0172］［化30］



［0173］　［工程１］

（４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロピリジン－４－イル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例９の工程１で得た化合物（１９５ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例２の工程３で得た化合物（１３１ｍｇ，１．００ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１０の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物２３３ｍｇ（９９％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．８７（３Ｈ，ｓ），１．０５（３Ｈ，ｓ），１．０７－１．１９（１Ｈ，ｍ），１．２１－１．３２（１Ｈ，ｍ），１．３５－１．５４（２Ｈ，ｍ），１．５８－１．７６（３Ｈ，ｍ），１．８９－１．９８（１Ｈ，ｍ），２．００－２．０８（１Ｈ，ｍ），２．２０－２．３７（２Ｈ，ｍ），２．５１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），２．７５－２．８５（１Ｈ，ｍ），３．１９－３．２８（１Ｈ，ｍ），３．４３－３．６１（３Ｈ，ｍ），３．６８－３．７６（１Ｈ，ｍ），３．８４－３．９７（１Ｈ，ｍ），４．１２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），４．６６－４．７８（１Ｈ，ｍ），４．８４－４．９１（１Ｈ，ｍ），５．２０－５．３０（１Ｈ，ｍ），５．５０－５．５７（１Ｈ，ｍ），６．５１－６．５５（１Ｈ，ｍ），６．７１－６．７６（２Ｈ，ｍ），６．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），６．９９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．０１－７．０８（１Ｈ，ｍ），７．０８－７．１８（４Ｈ，ｍ），７．２１－７．２８（４Ｈ，ｍ），７．３５（１Ｈ，ｓ），７．３９－７．４７（２Ｈ，ｍ），８．００（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒ

ドロー２Ｈーピランー３ーイル］ー４，４ージメチルー２”ーオキソー１”，２”ージヒドロジスピロ［シクロヘキサンー１，２’ーピロリジンー３’，３”ーインドール］ー５’ーカルボキサミド

上記工程１で得た化合物（２３３ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１０の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物９０ｍｇ（５２％）を無色固体として得た。

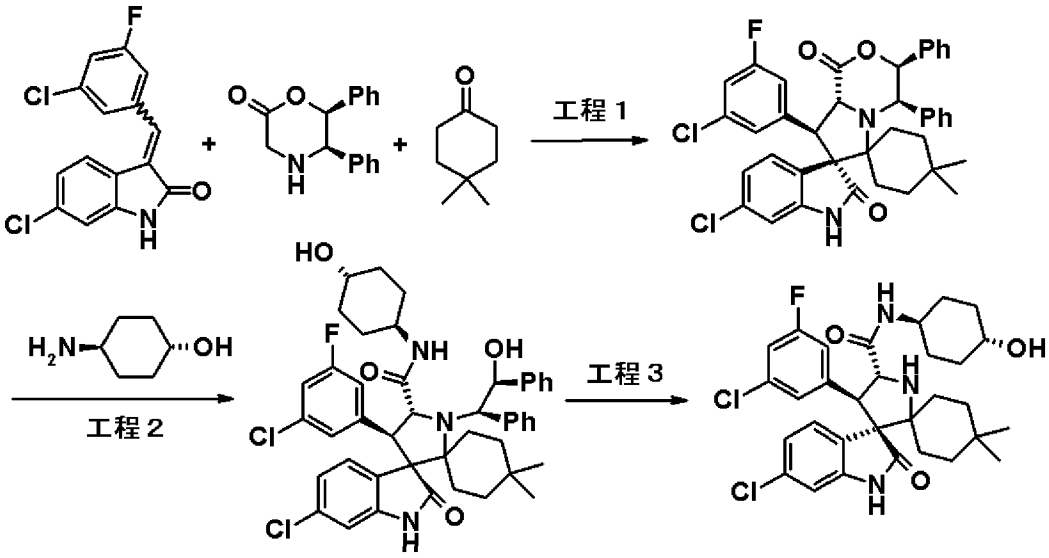
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９４（３Ｈ，ｓ），１．１７－１．１９（２Ｈ，ｍ），１．３１－１．３３（１Ｈ，ｍ），１．４１－１．６２（４Ｈ，ｍ），１．７５－１．７９（４Ｈ，ｍ），２．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），３．１８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．３７－３．４１（１Ｈ，ｍ），３．５０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），３．７７－３．８１（１Ｈ，ｍ），３．９５－３．９８（１Ｈ，ｍ），４．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），４．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．３，１．６Ｈｚ），７．１１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．２２（１Ｈ，ｓ），７．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１４

[0174]

[化31]



[0175] [工程１]

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｒ，８ａ’Ｒ）－６”－クロロ－８’－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－４，４－ジメチル－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３”－インドール］－１’，２”（１”Ｈ）－ジオン

参考例６で得た化合物（１．５５ｇ，５．００ｍｍｏｌ）を用い、実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物２．０３ｇ（６１％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．４８（３Ｈ，ｓ），０．６４（３Ｈ，ｓ），０．８３－０．９２（１Ｈ，ｍ），１．１１－１．２９（３Ｈ，ｍ），１．３３－１．４１（１Ｈ，ｍ），１．７１－１．８３（２Ｈ，ｍ），２．１５－２．２４（１Ｈ，ｍ），４．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），４．８０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ），５．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），６．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．７３（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．８Ｈｚ），６．７９（２Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．４，２．９Ｈｚ），６．８５－６．９３（４Ｈ，ｍ），７．０９－７．１８（５Ｈ，ｍ），７．２１－７．２８（３Ｈ，ｍ），７．４４（１Ｈ，ｂ

ｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：６６９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

（４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（１．０１ｇ，１．５１ｍｍｏｌ）を実施例１の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物０．７５ｇ（６３％）を無色非晶質固体として得た。

ＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：７８４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程２で得た化合物（０．７２ｇ，０．９２ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物２１３ｍｇ（４０％）を無色固体として得た。

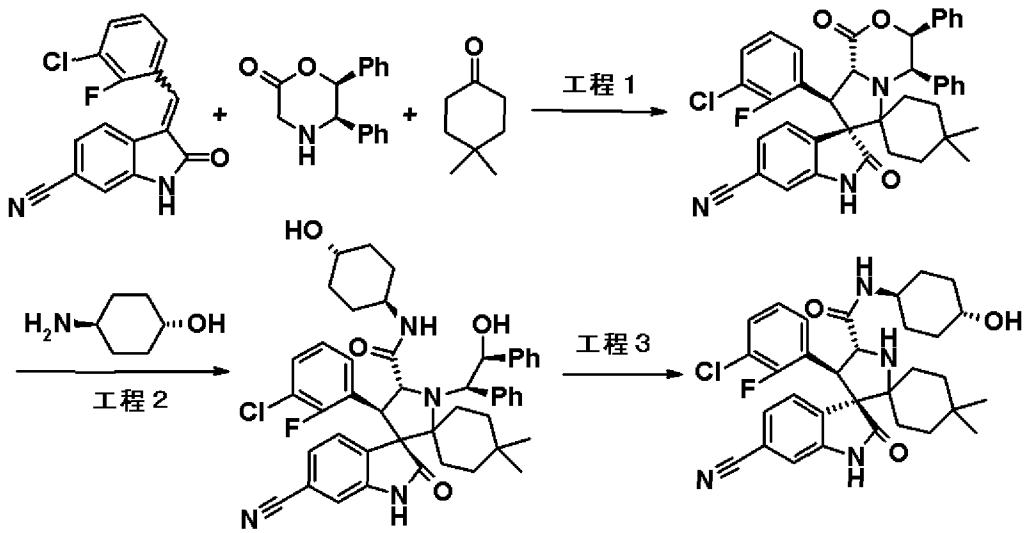
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９３（３Ｈ，ｓ），１．０８－１．４１（８Ｈ，ｍ），１．４９－１．６２（２Ｈ，ｍ），１．７０－１．８２（３Ｈ，ｍ），１．８７－２．０２（４Ｈ，ｍ），３．５１－３．６５（２Ｈ，ｍ），４．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．８４－６．８９（１Ｈ，ｍ），６．９０－６．９

５（１Ｈ，ｍ），６．９７（１Ｈ，ｓ），７．０９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１５

[0176] [化32]



[0177] ［工程１］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｓ，８ａ’Ｒ）－８’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－４，４－ジメチル－１’，２”－ジオキソ－３’，４’－ジフェニル－１”，２”，３’，４’，８’，８ａ’－ヘキサヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３”－インドール］－６”－カルボニトリル

参考例７で得た化合物（８６９ｍｇ，３．００ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物４９ｍｇ（２％）を褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．２２（３Ｈ，ｓ），０．５３（３Ｈ，ｓ），０．９１－１．０９（３Ｈ，ｍ），１．２１－１．２８（１Ｈ，ｍ），１．３２－１．４５（２Ｈ，ｍ），１．８３－１．８９（１Ｈ，ｍ），２．２９－２．３５（１Ｈ，ｍ），４．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１

１．５Ｈｚ），４．８９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ），５．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ），６．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），６．７７（２Ｈ，ｍ），６．９７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．１Ｈｚ），７．０９－７．２８（１２Ｈ，ｍ），７．６８（１Ｈ，ｓ），７．８４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．

［工程２］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－６”－シアノ－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（４９ｍｇ，０．０７４ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物４６ｍｇ（８０％）を褐色油状物質として得た。

ＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：７７５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－６”－シアノ－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程２で得た化合物（４６ｍｇ，０．０６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物２１ｍｇ（６２％）を淡黄色固体として得た。

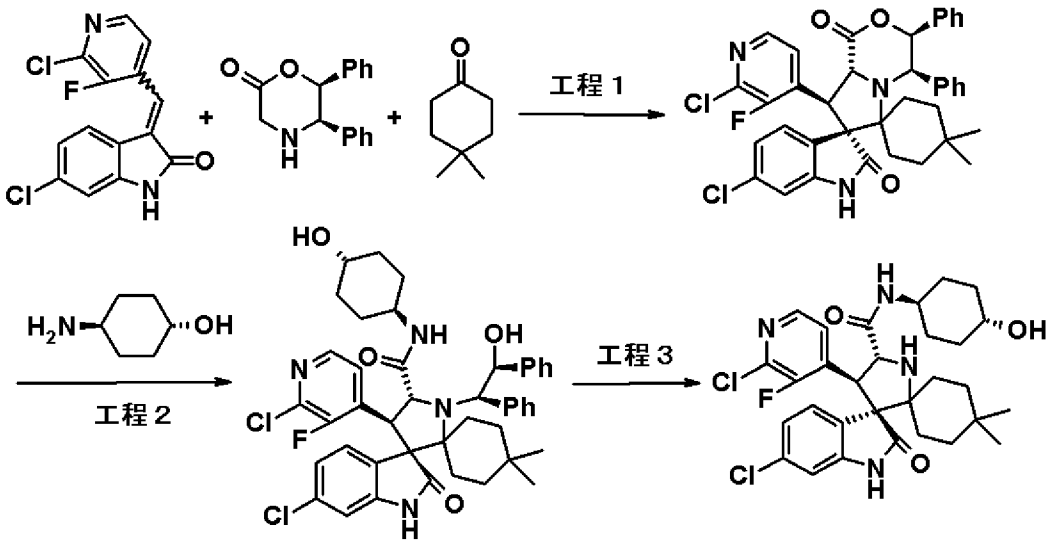
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．０９－１．１７（１Ｈ，ｍ），１．１８－１．２４（１Ｈ，ｍ），１．３０－１．４４（５Ｈ，ｍ），１．５５－１．６４（２

Ｈ，ｍ），１．７４－１．８５（２Ｈ，ｍ），１．８７－２．０２（５Ｈ，ｍ），３．５５－３．６６（２Ｈ，ｍ），４．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．０２（１Ｈ，ｂｒｓ），７．０４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．２２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．６４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１６

[0178] [化33]



[0179] ［工程１］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｓ，８ａ’Ｒ）－６”－クロロ－８’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３”－インドール］－１’，２”（１”Ｈ）－ジオン

参考例８で得た化合物（１．８６ｇ，６．００ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物３．３９ｇ（８４％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．２１（３Ｈ，ｓ），０．５３（３Ｈ，ｓ），０．８９－１．０８（３Ｈ，ｍ），１．２８－１．４３（３Ｈ，ｍ），１．７３－１．８１（１Ｈ，ｍ），２．２３－２．３３（１Ｈ，ｍ），４．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），４．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），５．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），６．２５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），６．６７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ），６．７２－６．７７（２Ｈ，ｍ），６．９３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０４－７．１７（６Ｈ，ｍ），７．１８－７．２５（３Ｈ，ｍ），７．７９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），７．９９（１Ｈ，ｓ），８．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：６７０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程２］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（６７１ｍｇ，１．００ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物７３０ｍｇ（９３％）を淡黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

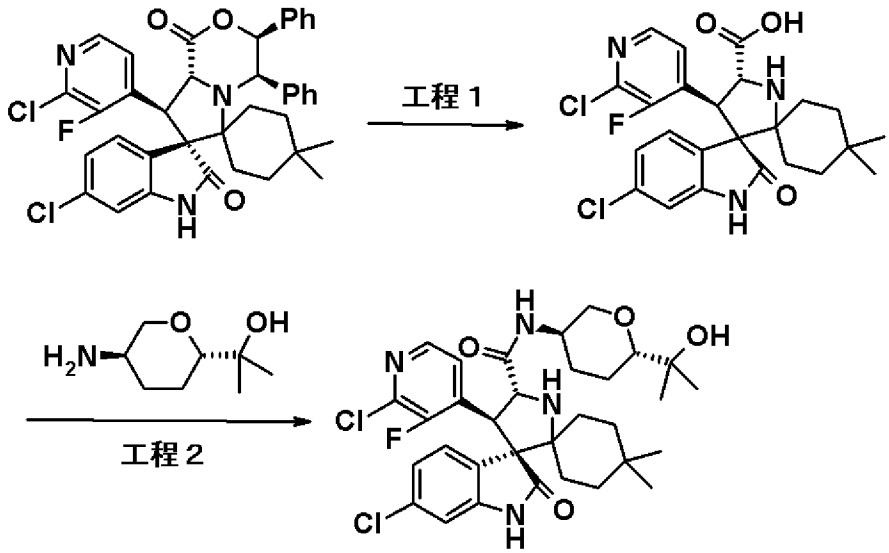
上記工程２で得た化合物（７１０ｍｇ，０．９０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１４の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物３５７ｍｇ（６７％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９４（３Ｈ，ｓ），１．０９－１．２４（２Ｈ，ｍ），１．２８－１．４２（５Ｈ，ｍ），１．５０－１．６３（２Ｈ，ｍ），１．７４－１．８２（３Ｈ，ｍ），１．８５－２．０２（４Ｈ，ｍ），３．５１－３．６５（２Ｈ，ｍ），４．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．４５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．３Ｈｚ），７．６６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１７

[0180] [化34]



[0181] ［工程１］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒ

ドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボン酸

実施例１６の工程１で得た化合物（６３０ｍｇ，０．９４ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１０ｍｌ）と水（４ｍｌ）に溶解し、炭酸カリウム（１３０ｍｇ，０．９４ｍｍｏｌ）を加え、８５℃で１６時間加熱還流した。放冷後、無水硫酸マグネシウム（１１３ｍｇ，０．９４ｍｍｏｌ）を加え室温で１５分間撹拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボン酸（６５０ｍｇ，１００％）を淡橙色非晶質固体として得た［ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６８８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．］。得られたカルボン酸（６５０ｍｇ，０．９４ｍｍｏｌ）をメタノール（３０ｍｌ）と水（８ｍｌ）に溶解し、氷冷下、硝酸二アンモニウムセリウム（ＩＶ）（１．５５ｇ，２．８２ｍｍｏｌ）を加え、同温で３０分間撹拌した。氷冷下、炭酸カリウム（７８０ｍｇ，５．６４ｍｍｏｌ）を加え、同温にて１時間撹拌した。不溶物をセライトろ去後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝２０：１→４：１（ｖ／ｖ）］より精製し、標記化合物１５２ｍｇ（３３％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．７４（３Ｈ，ｓ），０．９（３Ｈ，ｓ），１．２９－１．４４（２Ｈ，ｍ），１．４８－１．５８（２Ｈ，ｍ），１．６４－１．７６（１Ｈ，ｍ），１．９４－２．０２（１Ｈ，ｍ），２．１１（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１４．０，１４．０，４．０Ｈｚ），２．４３－２．５３（１Ｈ，ｍ），５．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈ

ｚ），５．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ），６．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），７．１６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ），７．６３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．３Ｈｚ），７．７５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），８．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

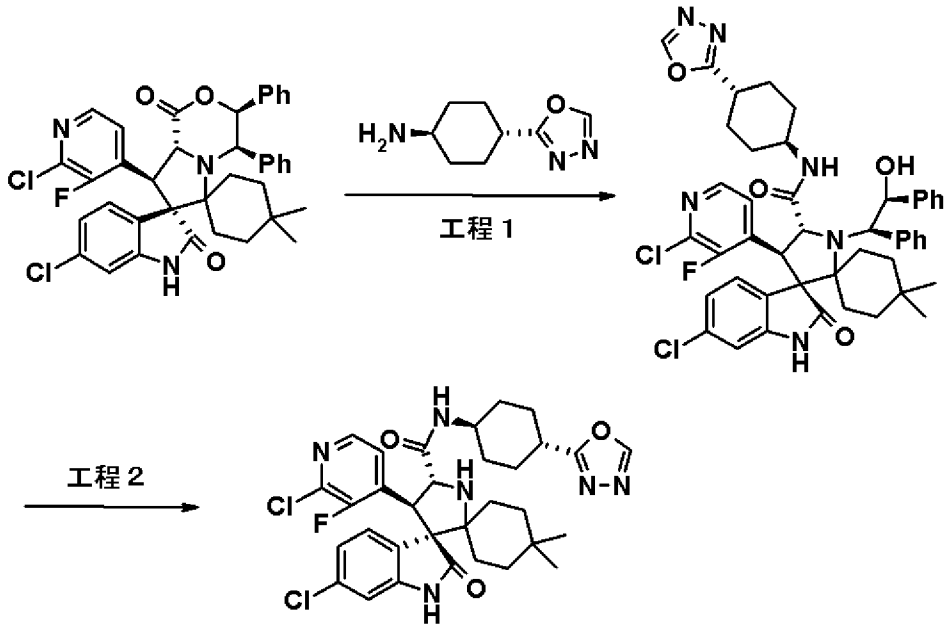
上記工程１で得た化合物（７０ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）および参考例５の工程２で得た化合物（３４ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物３８ｍｇ（４２％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．０９－１．２４（８Ｈ，ｍ），１．２９－１．３９（１Ｈ，ｍ），１．４４－１．６３（４Ｈ，ｍ），１．７４－１．８８（４Ｈ，ｍ），２．０５－２．１３（１Ｈ，ｍ），３．０７－３．１９（２Ｈ，ｍ），３．７１－３．８１（１Ｈ，ｍ），３．９３－４．００（１Ｈ，ｍ），４．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７５－６．７８（１Ｈ，ｍ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．４３－７．４８（１Ｈ，ｍ），７．６５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１８

[0182] [化35]



[0183] ［工程１］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－４，４－ジメチル－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１６の工程１で得た化合物（１８０ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）および参考例３の工程３で得た化合物（１５４ｍｇ，０．９２ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例５の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１３４ｍｇを淡黄色非晶質固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリ

ジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

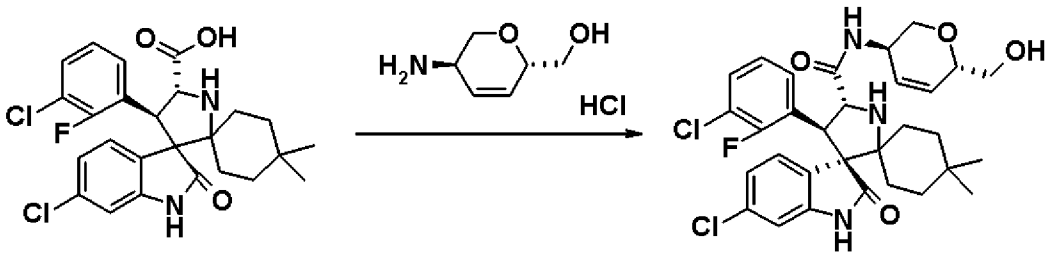
上記工程１で得た化合物（１３４ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物７３ｍｇ（４４％）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１２－１．２７（２Ｈ，ｍ），１．３１－１．４４（３Ｈ，ｍ），１．４５－１．５４（２Ｈ，ｍ），１．５８－１．８２（５Ｈ，ｍ），２．１０－２．２９（４Ｈ，ｍ），２．９２－３．００（１Ｈ，ｍ），３．１８－３．４４（１Ｈ，ｍ），３．７４－３．８４（１Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），４．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．７Ｈｚ），７．３２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ），７．５１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），７．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．７４（１Ｈ，ｓ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），８．３４（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１９

[0184] [化36]



[0185] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

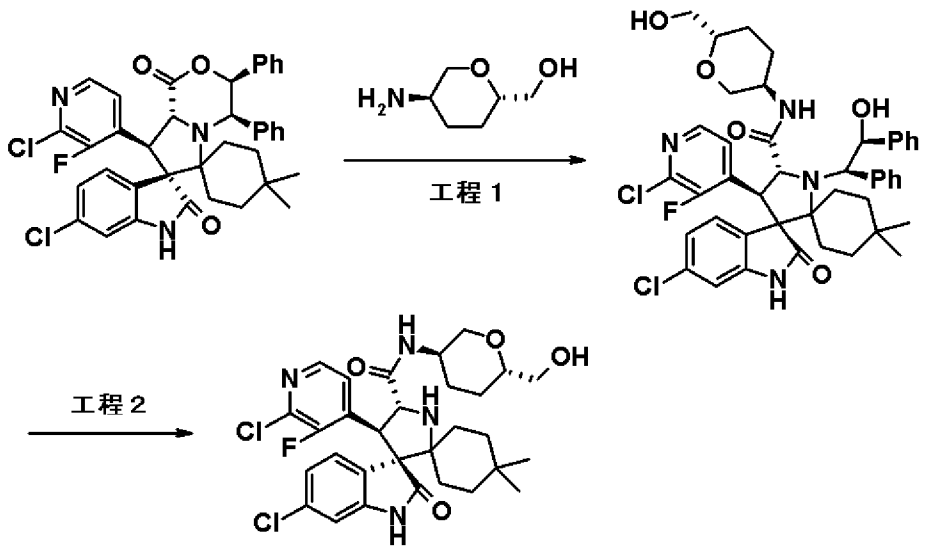
実施例１２の工程１で得た化合物（６０ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）および参考例９の工程２で得た化合物を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物５９ｍｇ（８１％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９２（３Ｈ，ｓ），１．１３－１．２１（２Ｈ，ｍ），１．２９－１．３５（１Ｈ，ｍ），１．４７－１．６７（３Ｈ，ｍ），１．７３－１．７８（２Ｈ，ｍ），２．００（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），３．２６（１Ｈ，ｂｒｓ），３．４８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，６．３Ｈｚ），３．６５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），４．１０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．４，４．８Ｈｚ），４．２５－４．２９（１Ｈ，ｍ），４．４５－４．５２（２Ｈ，ｍ），４．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），５．８４（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１０．３，１．７Ｈｚ），５．９０（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１０．０，２．６Ｈｚ），６．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），６．９２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．１１－７．１５（１Ｈ，ｍ），７．３３－７．３６（２Ｈ，ｍ），７．５１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），７．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例２０

[0186]

[化37]



[0187] [工程１]

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１６の工程１で得た化合物（２６８ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ）のメタノール（４ｍｌ）溶液に、参考例２の工程３で得た化合物（１３１ｍｇ，１．００ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．１４ｍｌ，１．００ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で５日間撹拌した。放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝１００：０→３０：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物２８８ｍｇ（８９％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．８６（３Ｈ，ｓ），１．０５（３Ｈ，ｓ），１．１２－１．１８（１Ｈ，ｍ），１．２６－１．２９（１Ｈ，ｍ），１．４１－１．４８（２Ｈ，ｍ），１．５８－１．６８（５

H，m），２．０５（１H，d，J＝９．６Hz），２．２２－２．３２（２H，m），２．６１（１H，t，J＝１０．５Hz），２．８３（１H，d，J＝１４．２Hz），３．２６（１H，s），３．４８－３．５１（１H，m），３．５６－３．５８（１H，m），３．６３（１H，d，J＝１０．５Hz），３．８２－３．８４（１H，m），３．８９－３．９１（１H，m），４．５８（１H，d，J＝１０．５Hz），４．８６（１H，s），４．９７－５．０１（２H，m），５．５３（１H，s），６．４０（１H，t，J＝４．６Hz），６．７９（１H，s），６．９３（１H，d，J＝７．８Hz），６．９８（１H，d，J＝８．２Hz），７．０４－７．０７（１H，m），７．１２－７．１３（４H，m），７．２１－７．２３（３H，m），７．４２（２H，s），７．６７（１H，s），７．７５（１H，d，J＝５．０Hz）．

［工程２］

（３’R，４’S，５’R）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－N－［（３R，６S）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２H－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

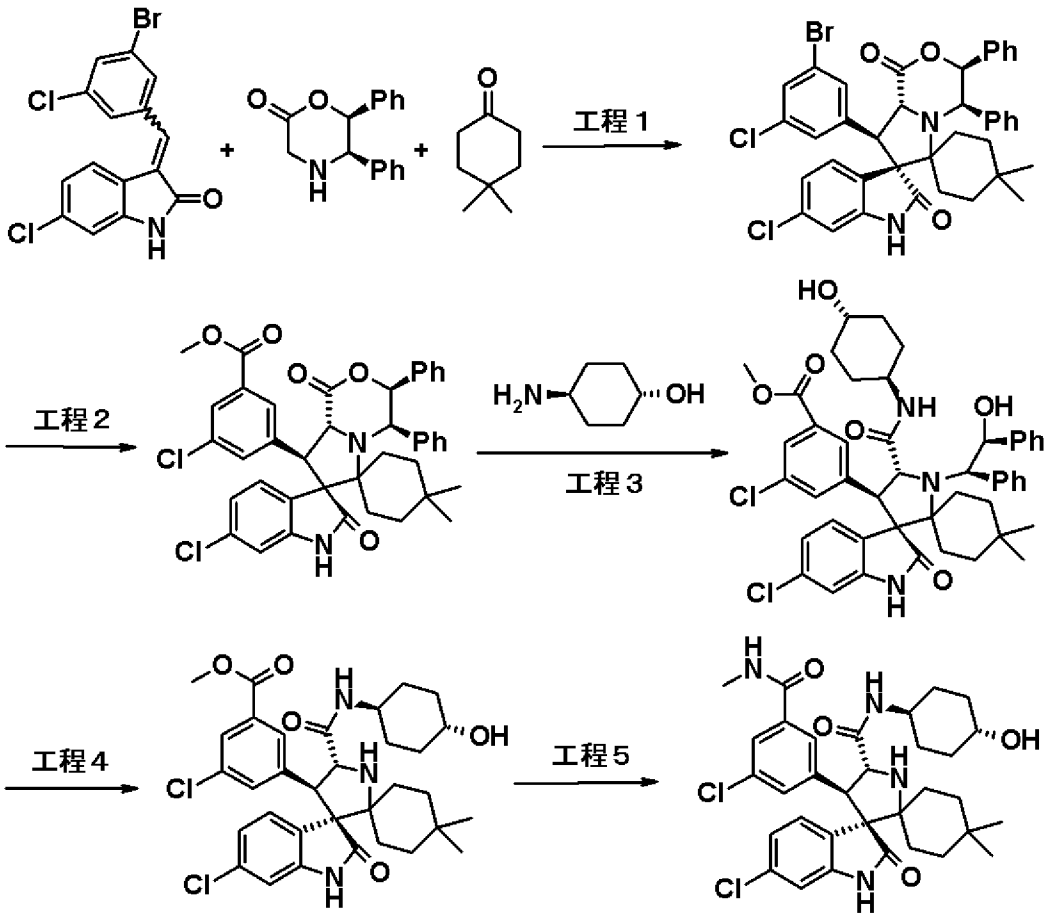
上記工程１で得た化合物（２８８mg，０．３６mmol）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物１４０mg（６５％）を無色固体として得た。

^{1}H－NMR（４００MHz，CD_3OD）δ：０．６８（３H，s），０．９５（３H，s），１．１５－１．２１（２H，m），１．３３－１．３５（１H，m），１．４３－１．４８（１H，m），１．５６－１．５９（３H，m），１．７６－１．７９（４H，m），２．０６（１H，d，J＝１１．９Hz），３．１７（１H，t，J＝１０．８Hz），３．３７－３．４０（１H，m），３．４９（２H，d，J＝５．５Hz），３．７７－３．８０（１H，m），３．９３（１H，dd，J＝９．８，３．９Hz），

４．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），４．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０５－７．０７（１Ｈ，ｍ），７．４６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ），７．６５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例２１

[0188] [化38]



[0189] ［工程１］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｒ，８ａ’Ｒ）－８’－（３－ブロモ－５－クロロフェニル）－６”－クロロ－４，４－ジメチル－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７

’，３”－インドール］－１’，２”（１”Ｈ）－ジオン

参考例１０で得た化合物（４．２５ｇ，１１．５ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物３．４４ｇ（４１％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．４９（３Ｈ，ｓ），０．６５（３Ｈ，ｓ），０．８３－０．９３（１Ｈ，ｍ），１．１２－１．２９（３Ｈ，ｍ），１．３４－１．４４（１Ｈ，ｍ），１．７４－１．８４（２Ｈ，ｍ），２．１４－２．２５（１Ｈ，ｍ），４．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），４．８０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ），５．００（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），６．６２－６．６８（１Ｈ，ｍ），６．７０－６．７４（１Ｈ，ｍ），６．７９－６．８５（２Ｈ，ｍ），６．８８－６．９４（２Ｈ，ｍ），６．９９－７．０３（１Ｈ，ｍ），７．０７－７．１９（６Ｈ，ｍ），７．２０－７．２５（３Ｈ，ｍ），７．２８－７．３０（１Ｈ，ｍ），７．４８（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：７２９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

メチル　３－クロロ－５－［（３’Ｓ，４’Ｒ，８’Ｒ，８ａ’Ｒ）－６”－クロロ－４，４－ジメチル－１’，２”－ジオキソ－３’，４’－ジフェニル－１”，２”，３’，４’，８’，８ａ’－ヘキサヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３”－インドール］－８’－イル］ベンゾエート

上記工程１で得た化合物（３．１４ｇ，４．３０ｍｍｏｌ）をジメチルスルホキシド（４０ｍｌ）およびメタノール（４０ｍｌ）に溶解し、トリエチルアミン（０．７１ｍｌ，５．１６ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（３５１ｍｇ，０．４３ｍｍｏｌ）を加え、一酸化炭素雰囲気下、９０℃で二日間加熱撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナト

リウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物０．４０ｇ（１３％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：７０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程３］

メチル　３－クロロ－５－｛（４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－５’－［（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）カルバモイル］－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－４’－イル｝ベンゾエート

上記工程２で得た化合物（３１２ｍｇ，０．４４ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物３０２ｍｇ（８３％）を淡黄色固体として得た。

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：８２４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程４］

メチル　３－クロロ－５－｛（３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－５’－［（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）カルバモイル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－４’－イル｝ベンゾエート

氷冷下、上記工程３で得た化合物（３０１ｍｇ，０．３７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物１０４ｍｇ（４５％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９４（３Ｈ，ｓ），１．１１－１．５５（１０Ｈ，ｍ），１．５９－１．８０（２Ｈ，ｍ），１．９３－２．０６（４Ｈ，ｍ），３．２６（１Ｈ，ｓ），３．６０－３．７５（２Ｈ，ｍ），３．８２（３Ｈ，ｓ），４．１７（１

Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），４．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．１０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．７Ｈｚ），７．２０－７．２６（１Ｈ，ｍ），７．２８－７．３３（２Ｈ，ｍ），７．５３－７．５８（１Ｈ，ｍ），７．６３（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．７２－７．７７（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程５］

（３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－［３－クロロ－５－（メチルカルバモイル）フェニル］－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程４で得た化合物（８１ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ）のメタノール（４ｍｌ）溶液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（０．１９ｍｌ，０．１９ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で４時間撹拌した。反応液に１規定塩酸を加えて中和した後、混合液を減圧濃縮した。残渣にジクロロメタン（４ｍｌ）を加えた後、メチルアミン　塩酸塩（２６ｍｇ，０．３９ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．１１ｍｌ，０．７７ｍｍｏｌ）および１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（７４ｍｇ，０．３９ｍｍｏｌ）を加えて室温で２４時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をＮＨ－シリカゲルカラムクロマトグラフィー［メタノール：酢酸エチル＝５：９５（ｖ／ｖ）］にて精製することにより、標記化合物４２ｍｇ（５２％）を無色固体として得た。

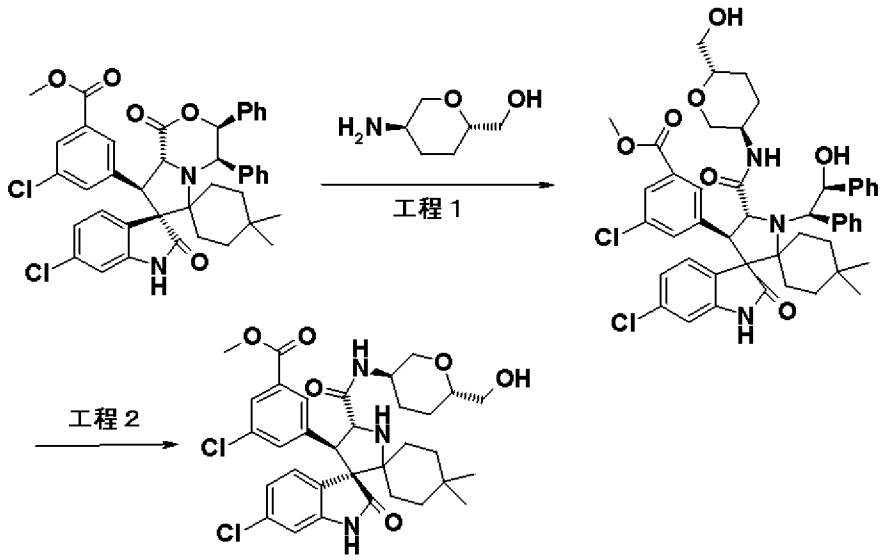
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９４（３Ｈ，ｓ），１．０８－１．２４（２Ｈ，ｍ），１．２７－１．４５（５Ｈ，ｍ），１．４８－１．６３（２Ｈ，ｍ），１．７２－１．８５（３

Ｈ，ｍ），１．８７－２．０２（４Ｈ，ｍ），２．８５（３Ｈ，ｓ），３．５１－３．６７（２Ｈ，ｍ），４．２１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），７．０９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．３Ｈｚ），７．２３－７．２６（１Ｈ，ｍ），７．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．５３－７．５６（２Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例２２

[0190] [化39]



[0191] ［工程１］

１，５－アンヒドロ－２－［（｛（４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－［３－クロロ－５－（メトキシカルボニル）フェニル］－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－イル｝カルボニル）アミノ］－２，３，４－トリデオキシ－Ｄ－エリスロ－ヘキシトール

実施例２１の工程２で得た化合物（１．２７ｇ，１．７９ｍｍｏｌ）のスルホラン（９ｍｌ）溶液に、参考例２の工程３で得た化合物（２５３ｍｇ，２

．２０ｍｍｏｌ）を加え、７０℃にて２８時間加熱撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物５１１ｍｇ（３４％）を淡黄色固体として得た。

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：８４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

１，５－アンヒドロ－２－［（｛（３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－［３－クロロ－５－（メトキシカルボニル）フェニル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－イル｝カルボニル）アミノ］－２，３，４－トリデオキシ－Ｄ－エリスロ－ヘキシトール

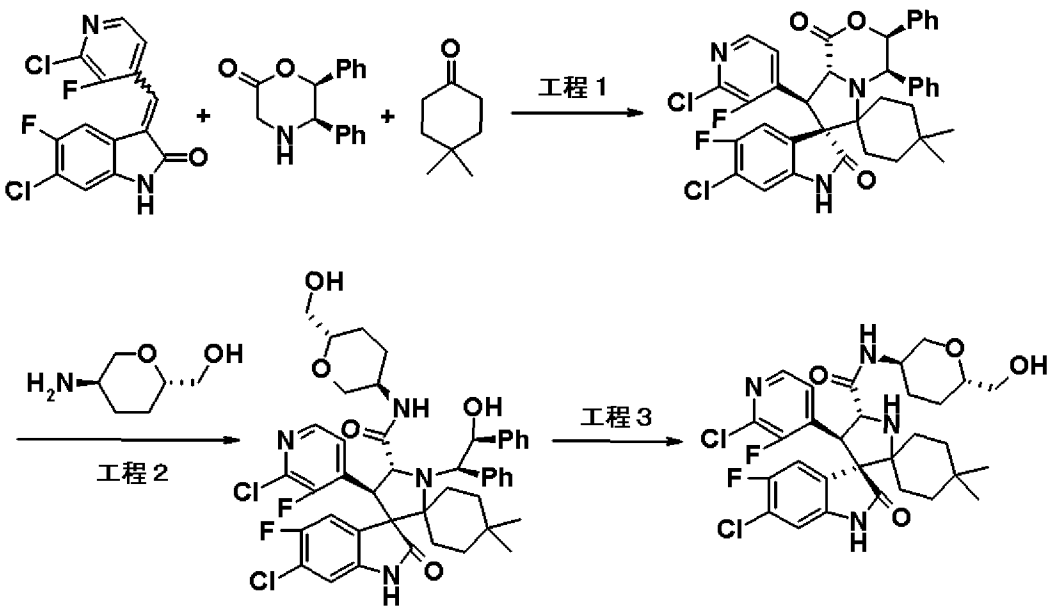
上記工程１で得た化合物（４９８ｍｇ，０．５９２ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物２５２ｍｇ（６６％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１１－１．２３（２Ｈ，ｍ），１．２６－１．４９（２Ｈ，ｍ），１．５０－１．６８（３Ｈ，ｍ），１．７１－１．８７（４Ｈ，ｍ），２．０１－２．１１（１Ｈ，ｍ），３．１０－３．２４（１Ｈ，ｍ），３．３４－３．４３（１Ｈ，ｍ），３．４４－３．５４（２Ｈ，ｍ），３．７２－３．８０（１Ｈ，ｍ），３．８３（３Ｈ，ｓ），３．９２－４．００（１Ｈ，ｍ），４．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．１０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．３８－７．４３（１Ｈ，ｍ），７．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．６４－７．６９（１Ｈ，ｍ），７．７０－７．７４（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

実施例２３

[0192] [化40]



[0193] ［工程１］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｓ，８ａ’Ｒ）－６”－クロロ－８’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－５”－フルオロ－４，４－ジメチル－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３”－インドール］－１’，２”（１”Ｈ）－ジオン

参考例１１で得た化合物（９８１ｍｇ，３．０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．２０ｇ（５８％）を淡桃色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．２２（３Ｈ，ｓ），０．５５（３Ｈ，ｓ），０．９７－１．００（３Ｈ，ｍ），１．２９－１．３８（３Ｈ，ｍ），１．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ），２．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ），４．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ），４

．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ），５．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ），６．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．７４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），６．９３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），７．０５－７．０７（３Ｈ，ｍ），７．１１－７．１６（３Ｈ，ｍ），７．２１－７．２２（３Ｈ，ｍ），７．４２（１Ｈ，ｓ），７．７６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），８．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

［工程２］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－５”－フルオロ－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（２７５ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ）および参考例２の工程３で得た化合物（１３１ｍｇ，１．００ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例２２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物２０５ｍｇ（６２％）を淡黄色非晶質固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－５”－フルオロ－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

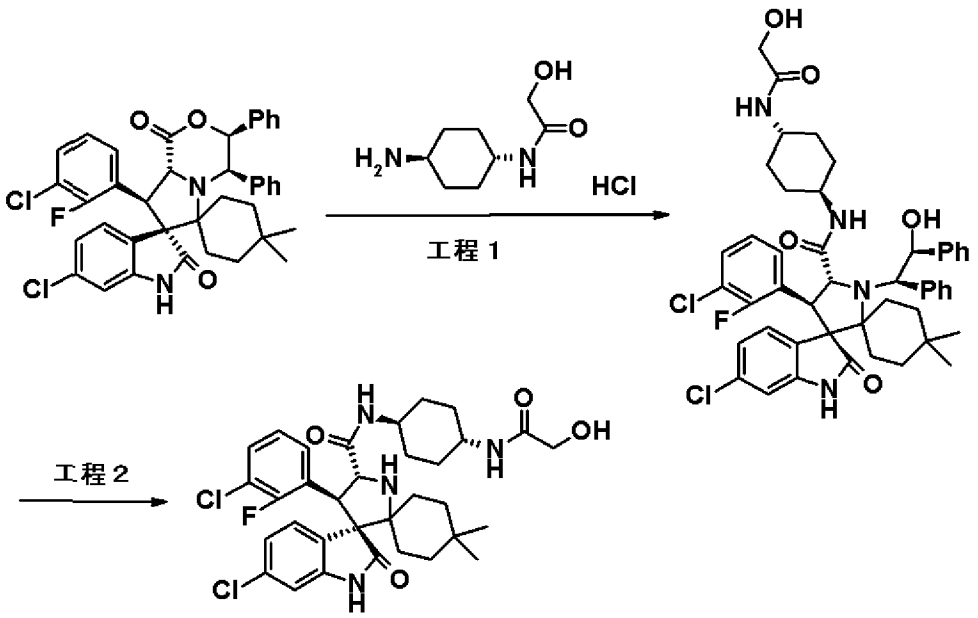
上記工程２で得た化合物（２０５ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物７３ｍｇ（５７％）を無色固体として得た。

^{1}H－NMR（４００MHz，CD_3OD）δ：０．７０（３H，ｓ），０．９５（３H，ｓ），１．１２－１．２２（２H，ｍ），１．３８－１．４６（２H，ｍ），１．５７－１．６３（３H，ｍ），１．７１－１．８４（４H，ｍ），２．０７（１H，ｄ，Ｊ＝１１．４Hｚ），３．１７（１H，ｔ，Ｊ＝１０．５Hｚ），３．３９（１H，ｄｄ，Ｊ＝１１．０，５．０Hｚ），３．５０（２H，ｄ，Ｊ＝５．０Hｚ），３．７４－３．８２（１H，ｍ），３．９３（１H，ｄｄ，Ｊ＝１１．０，４．６Hｚ），４．５５（１H，ｄ，Ｊ＝９．２Hｚ），４．６７（１H，ｄ，Ｊ＝９．２Hｚ），６．８３（１H，ｄ，Ｊ＝６．４Hｚ），７．４８（１H，ｄｄ，Ｊ＝９．２，１．８Hｚ），７．６５（１H，ｔ，Ｊ＝５．０Hｚ），８．０６（１H，ｄ，Ｊ＝５．０Hｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２３（M＋H）$^+$．

実施例２４

[0194] [化41]



[0195] ［工程１］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－｛ｔｒａｎｓ－４－［（ヒドロキシアセチル）アミノ］シク

ロヘキシル}－1’－［（1Ｒ，2Ｓ）－2－ヒドロキシ－1，2－ジフェニルエチル］－4，4－ジメチル－2”－オキソ－1”，2”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－1，2’－ピロリジン－3’，3”－インドール］－5’－カルボキサミド

実施例1の工程1で得た化合物（150mg，0．22mmol）およびN－（trans－4－アミノシクロヘキシル）－2－ヒドロキシアセトアミド 塩酸塩（331mg，1．23mmol）を原料に用い、実施例20の工程1と同様な操作を行うことにより、標記化合物58mg（31%）を無色固体として得た。

MS（ESI）m／z：841（M＋H）$^+$.

［工程2］

（3’R，4’S，5’R）－6”－クロロ－4’－（3－クロロ－2－フルオロフェニル）－N－{trans－4－［（ヒドロキシアセチル）アミノ］シクロヘキシル}－4，4－ジメチル－2”－オキソ－1”，2”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－1，2’－ピロリジン－3’，3”－インドール］－5’－カルボキサミド

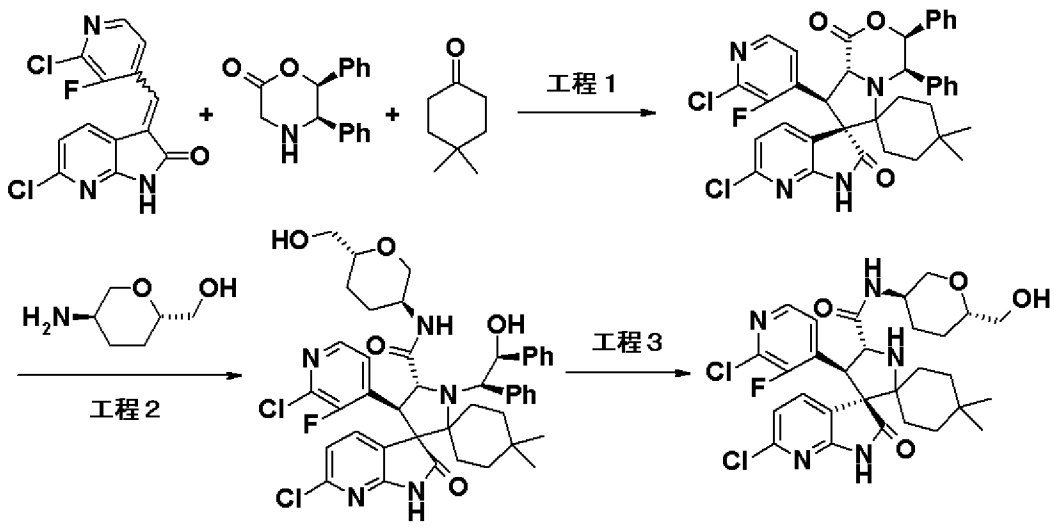
上記工程1で得た化合物（58mg，0．07mmol）を原料に用い、実施例1の工程3と同様な操作を行うことにより、標記化合物18mg（40%）を無色固体として得た。

^{1}H－NMR（400MHz，CD_3OD）δ：0．68（3H，s），0．95（3H，s），1．07－1．65（10H，m），1．74－2．03（6H，m），3．55－3．81（2H，m），3．94（2H，s），4．49（1H，d，J＝9．2Hz），4．67（1H，d，J＝9．2Hz），6．73（1H，d，J＝1．8Hz），6．99－7．07（2H，m），7．16－7．23（1H，m），7．39－7．46（1H，m），7．57－7．65（1H，m）．

MS（ESI）m／z：645（M＋H）$^+$.

実施例２５

[0196] [化42]



[0197] ［工程１］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｓ，８ａ’Ｒ）－６”－クロロ－８’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－１’，２”（１”Ｈ）－ジオン

参考例１２で得た化合物（１．４６ｇ，４．７１ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．９０ｇ（６０％）を淡赤色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．２１（３Ｈ，ｓ），０．５５（３Ｈ，ｓ），０．９３－１．０７（３Ｈ，ｍ），１．２２－１．３０（１Ｈ，ｍ），１．３３－１．４２（２Ｈ，ｍ），１．７２－１．７９（１Ｈ，ｍ），２．２４－２．３１（１Ｈ，ｍ），４．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ），４．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ），５．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ），６．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），６．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），６．７１－６．７５（２Ｈ，ｍ），７．０４－７．０８（３Ｈ，ｍ），７．０９－７．１８（３Ｈ，ｍ），７．１９

－７．２５（３Ｈ，ｍ），７．７６－７．８２（１Ｈ，ｍ），８．１６（１Ｈ，ｓ），８．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ）．

［工程２］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（２０４ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例２の工程３で得た化合物（１２０ｍｇ，０．９１ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例５の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１３６ｍｇを異性体混合物の茶褐色非晶質固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

上記工程２で得た化合物（１３６ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物５９ｍｇ（３２％）を淡黄色固体として得た。

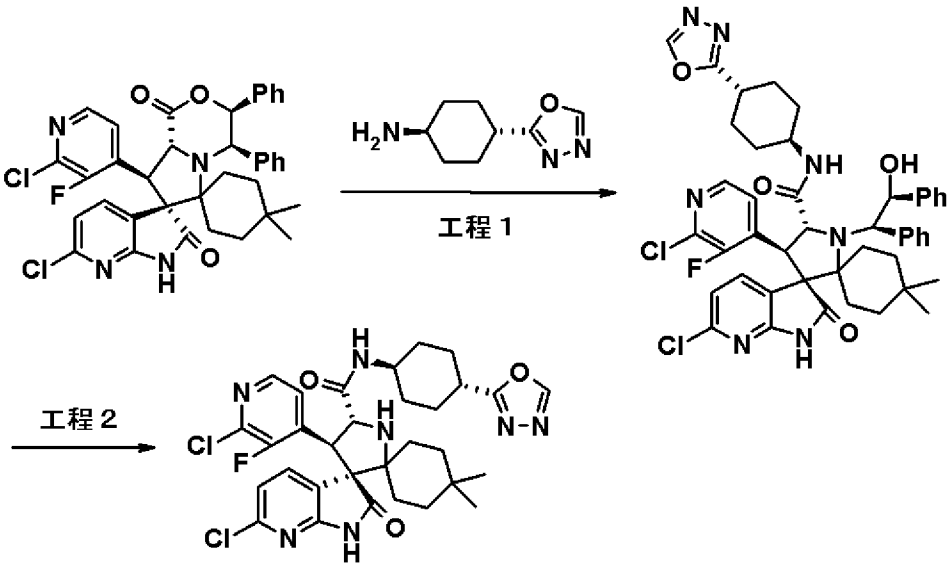
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．７０（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１３－１．２８（２Ｈ，ｍ），１．３３－１．７６（８Ｈ，ｍ），１．９９－２．１３（２Ｈ，ｍ），３．１３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ），３．３９－３．４７（１Ｈ，ｍ），３．５１－３．５８

（１Ｈ，ｍ），３．５９－３．６６（１Ｈ，ｍ），３．８４－３．９４（１Ｈ，ｍ），４．０４－４．１１（１Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．４５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），７．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．５，２．３Ｈｚ），７．９７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），８．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例２６

[0198] [化43]



[0199] ［工程１］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－４，４－ジメチル－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

実施例２５の工程１で得た化合物（２０２ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および

参考例３の工程３で得た化合物（１７６ｍｇ，１．０５ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例５の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１４２ｍｇを茶色非晶質固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（１４２ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物７２ｍｇ（３７％）を淡黄色固体として得た。

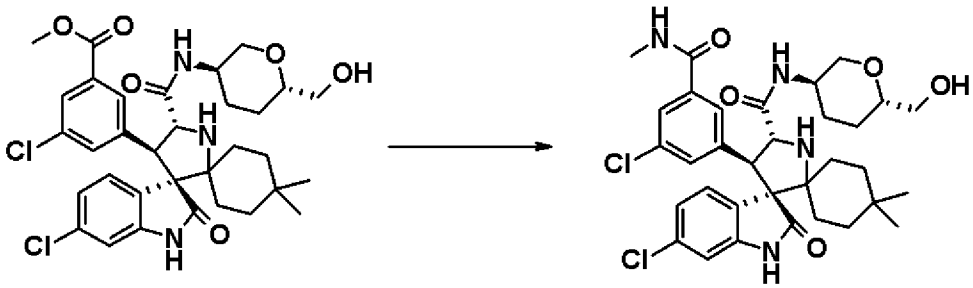
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．７０（３Ｈ，ｓ），０．９７（３Ｈ，ｓ），１．１４－１．２９（２Ｈ，ｍ），１．３１－１．４４（３Ｈ，ｍ），１．４６－１．５５（２Ｈ，ｍ），１．５７－１．８２（５Ｈ，ｍ），２．０９－２．２９（４Ｈ，ｍ），２．９２－３．００（１Ｈ，ｍ），３．１７－３．４０（１Ｈ，ｍ），３．７４－３．８３（１Ｈ，ｍ），４．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），４．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．４８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），７．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．６３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．３Ｈｚ），８．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），８．３０－８．３８（２Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

実施例２７

[0200]

[化44]



[0201] 1，5－アンヒドロ－2－［（｛（3’R，4’R，5’R）－6”－クロロ－4’－［3－クロロ－5－（メチルカルバモイル）フェニル］－4，4－ジメチル－2”－オキソ－1”，2”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－1，2’－ピロリジン－3’，3”－インドール］－5’－イル｝カルボニル）アミノ］－2，3，4－トリデオキシ－D－エリスロ－ヘキシトール

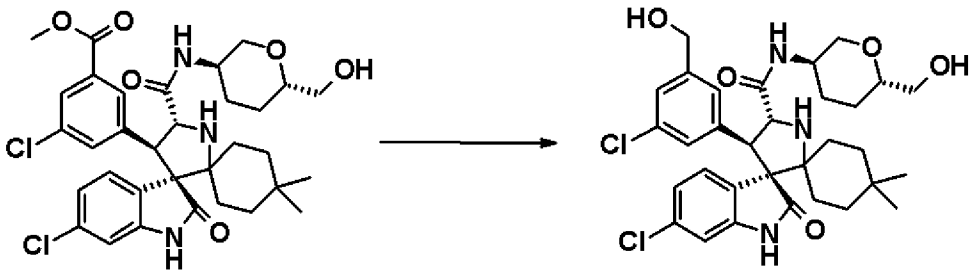
実施例22の工程2で得た化合物（82mg，0．13mmol）を原料に用い、実施例21の工程5と同様な操作を行うことにより、標記化合物31mg（37%）を無色固体として得た。

^{1}H－NMR（500MHz，CD_3OD）δ：0．69（3H，s），0．95（3H，s），1．09－1．24（2H，m），1．26－1．38（1H，m），1．38－1．49（1H，m），1．49－1．66（3H，m），1．70－1．86（4H，m），1．99－2．11（1H，m），2．85（3H，s），3．12－3．21（1H，m），3．35－3．42（1H，m），3．49（2H，d，J＝5．2Hz），3．73－3．83（1H，m），3．91－3．98（1H，m），4．23（1H，d，J＝9．2Hz），4．63（1H，d，J＝9．2Hz），6．74（1H，d，J＝2．3Hz），7．09（1H，dd，J＝8．0，1．7Hz），7．23－7．26（1H，m），7．51（1H，d，J＝8．0Hz），7．52－7．57（2H，m）．

MS（ESI）m／z：643（M＋H）$^+$．

実施例２８

[0202] [化45]



[0203] （３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－［３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）フェニル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

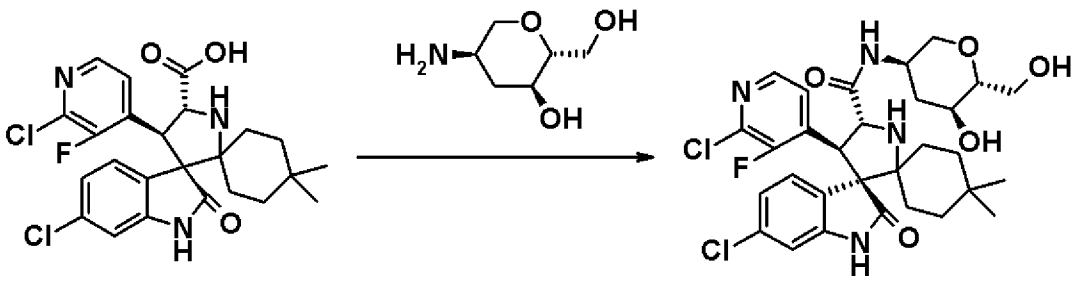
室温下、実施例２２の工程２で得た化合物（１０７ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４ｍｌ）溶液に、水素化ホウ素リチウム（２６ｍｇ，１．２５ｍｍｏｌ）を徐々に加え、同温にて１８時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［メタノール：酢酸エチル＝１：９（ｖ／ｖ）］にて精製することにより、標記化合物６９ｍｇ（６８％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９４（３Ｈ，ｓ），１．０４－１．２４（２Ｈ，ｍ），１．２６－１．４９（２Ｈ，ｍ），１．５０－１．６５（３Ｈ，ｍ），１．６８－１．８７（４Ｈ，ｍ），２．００－２．１２（１Ｈ，ｍ），３．０６－３．２０（１Ｈ，ｍ），３．３４－３．４３（１Ｈ，ｍ），３．４６－３．５１（２Ｈ，ｍ），３．７１－３．８３（１Ｈ，ｍ），３．８９－３．９９（１Ｈ，ｍ），４．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．４０（２Ｈ，ｓ），４．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．９７－７．０２（１Ｈ，ｍ），７．０３－７．１５（３Ｈ，ｍ），７．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

実施例２９

[0204] [化46]



[0205] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－５－ヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

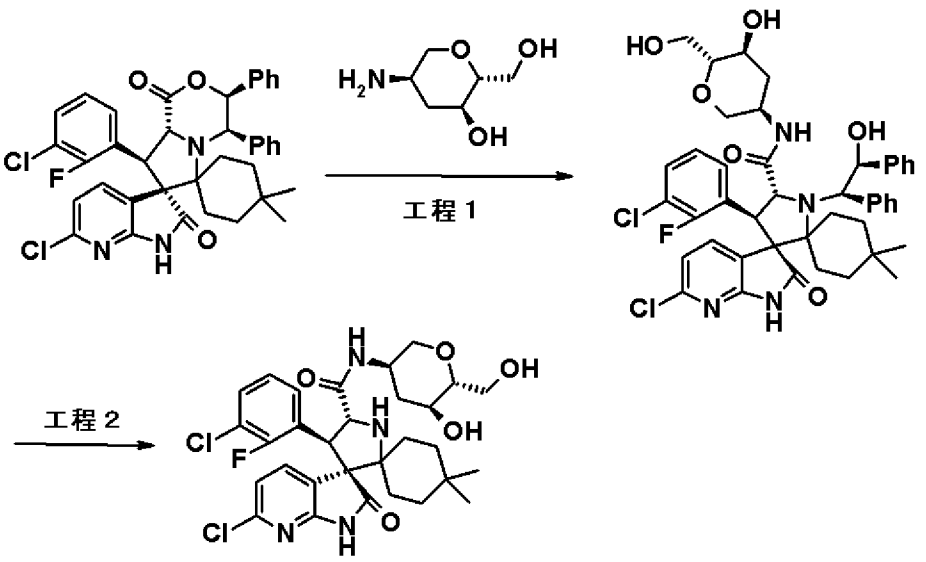
実施例１７の工程１で得た化合物（８０ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）および参考例１４の工程４で得た化合物（３９ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６８ｍｇ（６７％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１０－１．２７（４Ｈ，ｍ），１．３６－１．７９（５Ｈ，ｍ），２．３２－２．４２（１Ｈ，ｍ），２．５５（１Ｈ，ｂｒｓ），３．０４－３．１３（１Ｈ，ｍ），３．１４－３．２１（１Ｈ，ｍ），３．６８－３．９０（３Ｈ，ｍ），３．９５－４．０７（２Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），４．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０５－７．１０（１Ｈ，ｍ），７．２９－７．３４（１Ｈ，ｍ），７．４７－７．６０（３Ｈ，ｍ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

実施例３０

[0206] [化47]



[0207] ［工程１］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－５－ヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

実施例２の工程１で得た化合物（１７０ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）および参考例１４の工程４で得た化合物（１４５ｍｇ，０．９８ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例５の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１００ｍｇ（５０％）を無色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１５（Ｍ－Ｈ）$^{-}$.

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フ

ルオロフェニル）－Ｎ－［（３Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－５－ヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

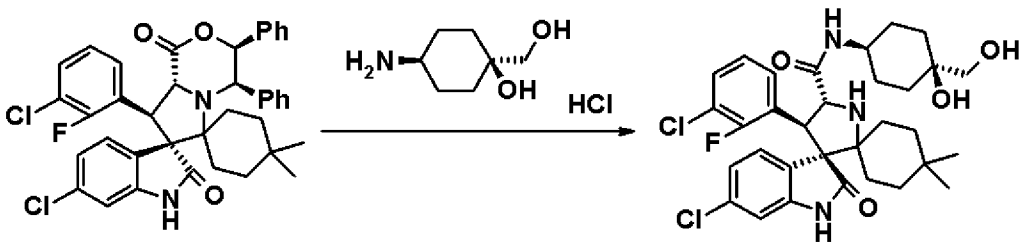
上記工程１で得た化合物（９９ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物４４ｍｇ（５８％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．７０（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１２－１．２８（３Ｈ，ｍ），１．３５－１．８１（６Ｈ，ｍ），２．３１－２．５６（２Ｈ，ｍ），３．０３－３．１２（１Ｈ，ｍ），３．１３－３．２１（１Ｈ，ｍ），３．６８－３．９０（３Ｈ，ｍ），３．９４－４．０８（２Ｈ，ｍ），４．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．９４－７．０１（１Ｈ，ｍ），７．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．１４－７．２１（１Ｈ，ｍ），７．４３－７．５６（２Ｈ，ｍ），７．６３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．５Ｈｚ），７．８８（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例３１

[0208] [化48]



[0209] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［ｃｉｓ－４－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－

ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１の工程１で得た化合物（２０１ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例１５で得た化合物（２７８ｍｇ，１．５３ｍｍｏｌ）のメタノール（２ｍｌ）溶液に、トリエチルアミン（０．２２ｍｌ，１．５８ｍｍｏｌ）を加えて、６０℃で終夜加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［メタノール：クロロホルム＝５：９５（ｖ／ｖ）］にて精製した。得られた固体をアセトニトリル（１．８ｍｌ）および水（０．６ｍｌ）に溶解し、氷冷下、硝酸二アンモニウムセリウム（ＩＶ）（１３６ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）を加え、３０分間撹拌した。次いで炭酸カリウム（６９ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ）を加え３０分間撹拌した。水を加えて、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にクロロホルム（９ｍｌ）、メタノール（１ｍｌ）およびシリカゲル（１ｇ）を加え、室温下２時間撹拌した。不溶物をセライトろ去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［メタノール：クロロホルム＝５：９５（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物３２ｍｇ（１７％）を無色固体として得た。

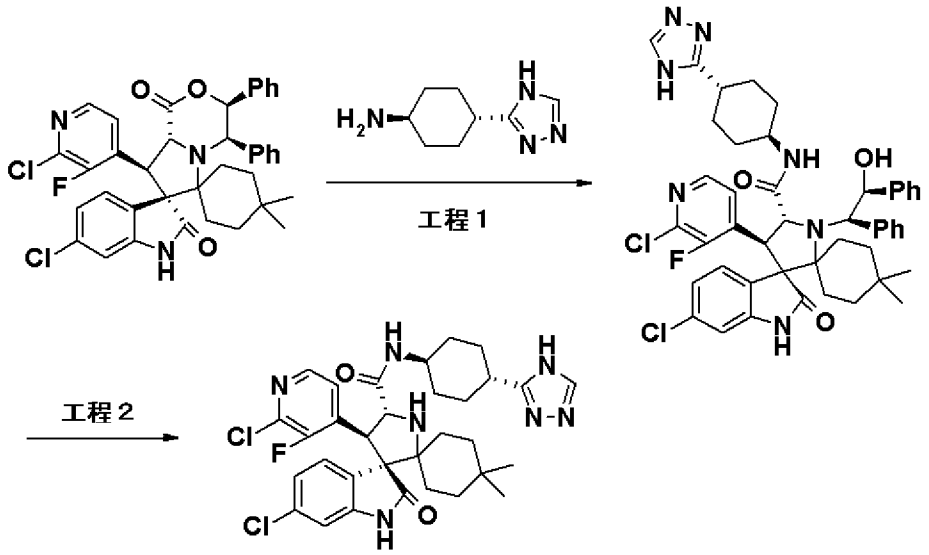
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：０．６０（３Ｈ，ｓ），０．８９（３Ｈ，ｓ），０．９６（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１４．１，４．１Ｈｚ），１．１０－１．１４（１Ｈ，ｍ），１．２２－１．２６（１Ｈ，ｍ），１．３５－１．５９（１１Ｈ，ｍ），１．６７－１．７９（２Ｈ，ｍ），３．１４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），３．３７－３．４３（１Ｈ，ｍ），３．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ），３．９４（１Ｈ，ｓ），４．３６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．４９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），４．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），６．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．０４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ），７．１１（

１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．３０－７．３４（１Ｈ，ｍ），７．４４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．５６－７．６０（１Ｈ，ｍ），７．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），１０．５２（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例３２

[0210] [化49]



[0211] ［工程１］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）シクロヘキシル］－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１６の工程１で得た化合物（１５４ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）および参考例１６の工程４で得た化合物（１１５ｍｇ，０．６９ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例５の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１３０ｍｇ（６８％）を無色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３５（Ｍ－Ｈ）$^{-}$．

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）シクロヘキシル］－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

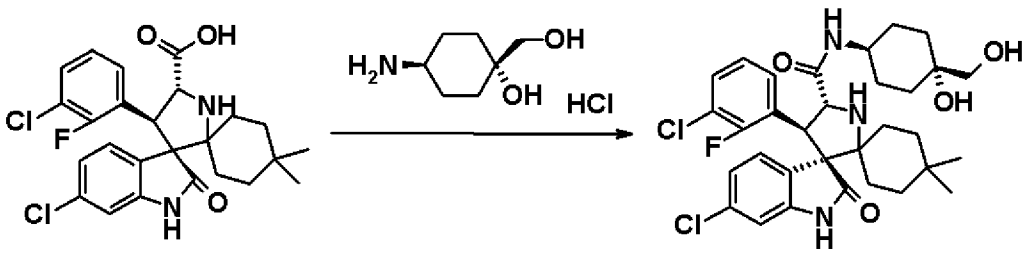
上記工程１で得た化合物（１３０ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物７７ｍｇ（７７％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１０－１．８９（１２Ｈ，ｍ），２．０８－２．２５（４Ｈ，ｍ），２．７９－２．９０（１Ｈ，ｍ），３．７２－３．８７（２Ｈ，ｍ），４．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．０５－７．１０（１Ｈ，ｍ），７．３０－７．３８（２Ｈ，ｍ），７．４９－７．５４（１Ｈ，ｍ），７．５６－７．６５（１Ｈ，ｍ），８．０１（１Ｈ，ｓ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例３３

[0212] [化50]



[0213] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２

”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

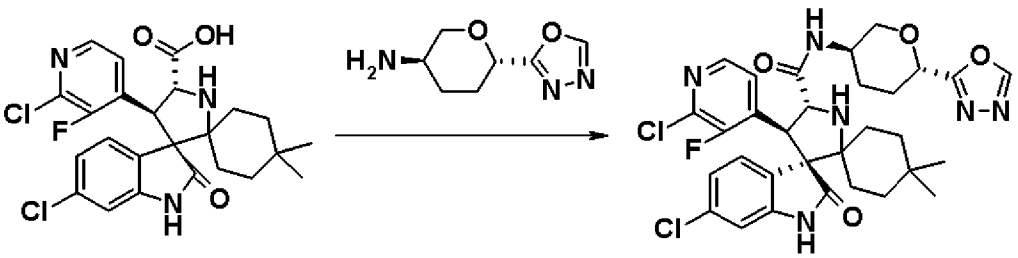
実施例１２の工程１で得た化合物（１０８ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌ）および参考例１７の工程３で得た化合物（０．２７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物９３ｍｇ（６８％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：０．６０（３Ｈ，ｓ），０．８８（３Ｈ，ｓ），０．９２－１．００（１Ｈ，ｍ），１．１０－１．１４（１Ｈ，ｍ），１．２４－１．６３（１０Ｈ，ｍ），１．６９－１．７７（４Ｈ，ｍ），３．２６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），３．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），３．６８（１Ｈ，ｓ），４．０２（１Ｈ，ｓ），４．３８－４．４５（２Ｈ，ｍ），４．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．３Ｈｚ），７．１１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．３０－７．３４（１Ｈ，ｍ），７．４４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ），７．５６－７．６０（１Ｈ，ｍ），７．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），１０．５３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例３４

[0214] [化51]



[0215] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－

ピラン－３－イル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

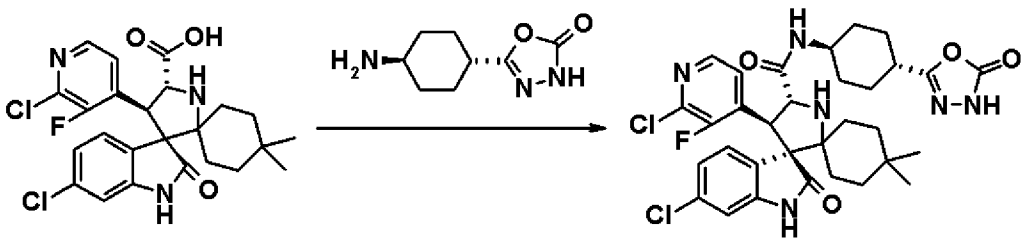
実施例１７の工程１で得た化合物（８１ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）と参考例１８の工程６で得た化合物（３４ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物７２ｍｇ（６８％）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１２－１．２７（２Ｈ，ｍ），１．３６－１．４３（１Ｈ，ｍ），１．４５－１．５５（２Ｈ，ｍ），１．６１－１．８２（４Ｈ，ｍ），２．１１－２．２９（３Ｈ，ｍ），３．２１－３．４３（２Ｈ，ｍ），３．９９－４．０８（１Ｈ，ｍ），４．０９－４．１５（１Ｈ，ｍ），４．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．７８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．７，２．９Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ），７．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ），７．５１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），７．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．９２（１Ｈ，ｓ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），８．４３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例３５

[0216] [化52]



[0217] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－

フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（７０ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）と参考例１９の工程２で得た化合物（３１ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物５３ｍｇ（５７％）を淡黄色固体として得た。

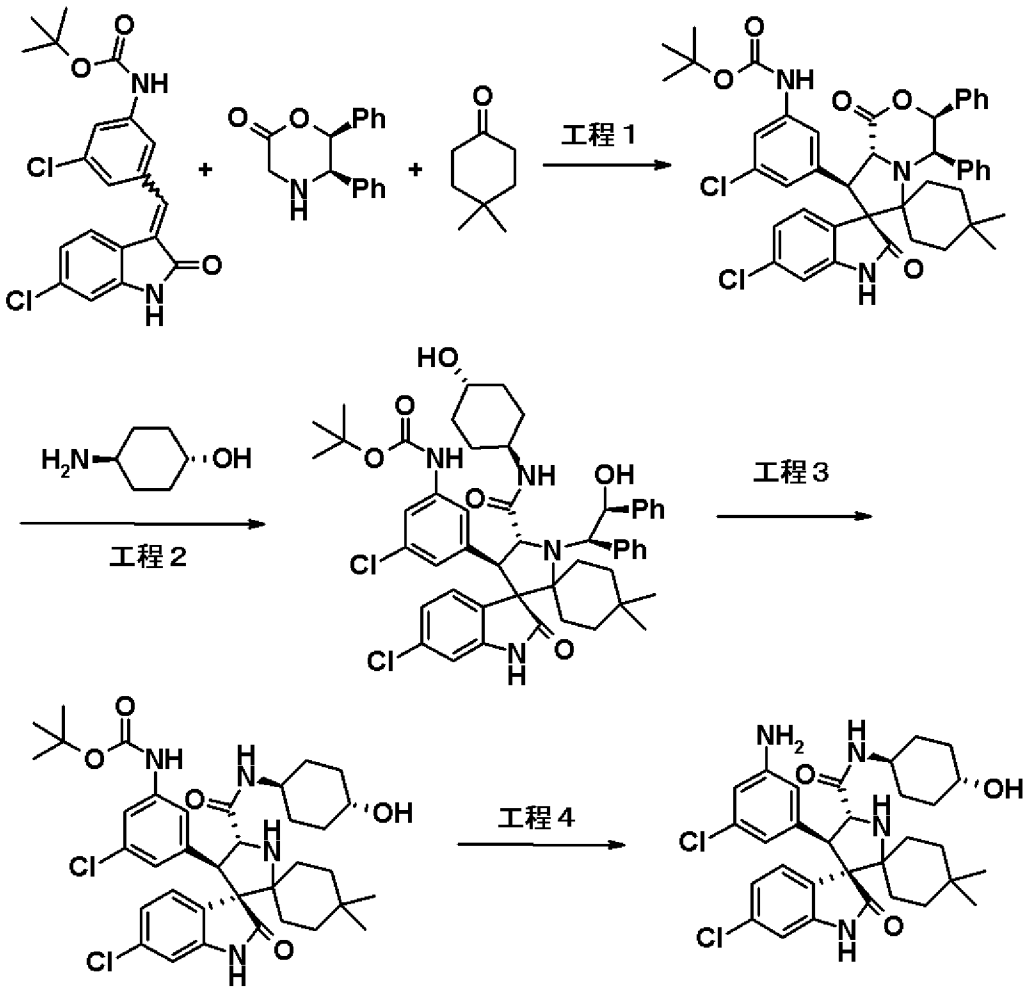
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１０－１．８０（１２Ｈ，ｍ），２．０６－２．１９（４Ｈ，ｍ），２．５２－２．６１（１Ｈ，ｍ），３．１９－３．４０（１Ｈ，ｍ），３．６９－３．８０（１Ｈ，ｍ），４．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．７Ｈｚ），７．３２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．３Ｈｚ），７．４１（１Ｈ，ｓ），７．５０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），７．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），８．７６（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例３６

[0218]

[化53]



[0219] [工程１]

ｔｅｒｔ－ブチル {３－クロロ－５－[（３’Ｓ，４’Ｒ，８’Ｒ，８ａ’Ｒ）－６”－クロロ－４，４－ジメチル－１’，２”－ジオキソ－３’，４’－ジフェニル－１”，２”，３’，４’，８’，８ａ’－ヘキサヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ[シクロヘキサン－１，６’－ピロロ[２，１－ｃ][１，４]オキサジン－７’，３”－インドール]－８’－イル]フェニル}カルバメート

参考例２０の工程３で得た化合物（２．４１ｇ，６．１６ｍｍｏｌ）を原料に用いて、実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物８５９ｍｇ（１８％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：７６６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

ｔｅｒｔ－ブチル　（３－クロロ－５－｛（４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－５’－［（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）カルバモイル］－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－４’－イル｝フェニル）カルバメート

上記工程１で得た化合物（８４２ｍｇ，１．１０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６２１ｍｇ（６４％）を無色固体として得た。

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：８８１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程３］

ｔｅｒｔ－ブチル　（３－クロロ－５－｛（３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－５’－［（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）カルバモイル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－４’－イル｝フェニル）カルバメート

上記工程２で得た化合物（６１０ｍｇ，０．６９ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物３３８ｍｇ（７１％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９３（３Ｈ，ｓ），１．０８－１．６４（１８Ｈ，ｍ），１．６８－１．８４（３Ｈ，ｍ），１．８７－２．０２（４Ｈ，ｍ），３．４８－３．６８（２Ｈ，ｍ），４．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．７４－６．７９（２Ｈ，ｍ），６．９７－７．０２（１Ｈ，ｍ），７．０８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．３０－７．３５（１Ｈ，ｍ），７．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：６８５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程４］

（３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－４’－（３－アミノ－５－クロロフェニル）－６”－クロロ－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程３で得た化合物（３２１ｍｇ，０．４７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６ｍｌ）溶液に４規定塩酸／１，４－ジオキサン溶液（１．１６ｍｌ，４．６４ｍｍｏｌ）を加え、室温で２４時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［メタノール：酢酸エチル＝１：４（ｖ／ｖ）］にて精製することにより、標記化合物２４８ｍｇ（９１％）を無色固体として得た。

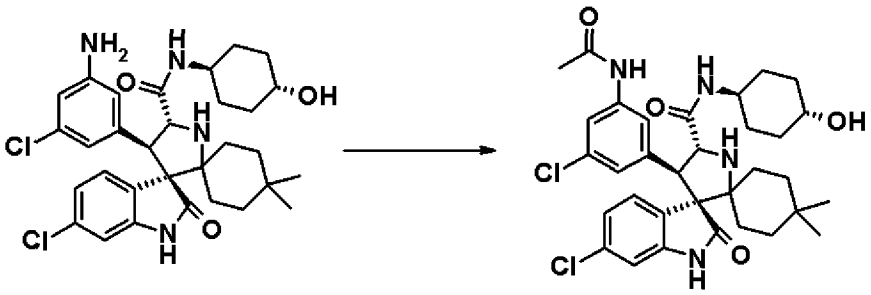
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９３（３Ｈ，ｓ），１．０５－１．２２（２Ｈ，ｍ），１．２４－１．４２（５Ｈ，ｍ），１．４８－１．６１（２Ｈ，ｍ），１．６９－１．８２（３Ｈ，ｍ），１．８６－２．０１（４Ｈ，ｍ），３．５１－３．６４（２Ｈ，ｍ），４．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．３４－６．３７（１Ｈ，ｍ），６．４１－６．４６（２Ｈ，ｍ），６．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ），７．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例３７

[0220]

[化54]



[0221] （３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－４’－（３－アセトアミド－５－クロロフェニル）－６”－クロロ－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例３６の工程４で得た化合物（１０１ｍｇ，０．１７２ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０１５ｍｌ，０．２６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物５３ｍｇ（４９％）を無色固体として得た。

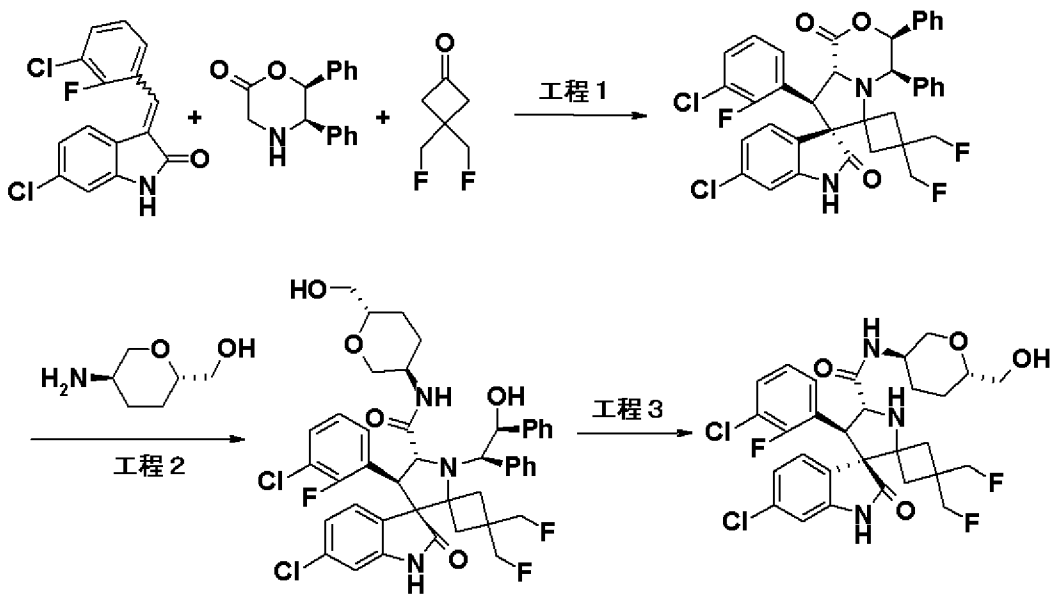
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９３（３Ｈ，ｓ），１．０８－１．２２（２Ｈ，ｍ），１．２７－１．４２（５Ｈ，ｍ），１．４９－１．６１（２Ｈ，ｍ），１．７１－１．８２（３Ｈ，ｍ），１．８６－２．０２（４Ｈ，ｍ），２．０４（３Ｈ，ｓ），３．５１－３．６６（２Ｈ，ｍ），４．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），６．８６－６．８８（１Ｈ，ｍ），７．０６－７．１０（２Ｈ，ｍ），７．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．５７－７．５９（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例３８

[0222]

[化55]



[0223] [工程１]

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｓ，８ａ’Ｒ）－６”－クロロ－８’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３”－インドール］－１’，２”（１”Ｈ）－ジオン

実施例１の工程１で原料として用いた化合物（ＷＯ２００６／０９１６４６）（５．４４ｇ，２１．５ｍｍｏｌ）および参考例２１の工程２で得た化合物（２．８８ｇ，２１．５ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１０．２ｇ（８７％）を淡黄色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．９５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），２．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），２．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），２．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），３．８２－４．０２（２Ｈ，ｍ），４．１４－４．３４（２Ｈ，ｍ），４．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），４．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），５．１９－５．２３（１Ｈ，ｍ），６．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ

），６．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），６．８５－６．９２（３Ｈ，ｍ），６．９５－７．０１（１Ｈ，ｍ），７．１０－７．１６（２Ｈ，ｍ），７．１８－７．２５（９Ｈ，ｍ），７．５６（１Ｈ，ｓ）．

［工程２］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（３００ｍｇ，０．４４ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例２０の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物２３３ｍｇ（６５％）を淡黄色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．１２－１．２７（１Ｈ，ｍ），１．４２－１．６９（３Ｈ，ｍ），２．０４－２．１３（１Ｈ，ｍ），２．５３－２．６６（２Ｈ，ｍ），２．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），３．２３－３．３１（１Ｈ，ｍ），３．３６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），３．４５－３．５３（１Ｈ，ｍ），３．５７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．７，３．０Ｈｚ），３．７９－３．８６（２Ｈ，ｍ），３．９１－４．０２（１Ｈ，ｍ），４．０６－４．２６（３Ｈ，ｍ），４．４３－４．６２（３Ｈ，ｍ），４．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ），５．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），５．５９－５．６４（１Ｈ，ｍ），６．４９－６．５５（１Ｈ，ｍ），６．７４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），６．７９－６．８３（２Ｈ，ｍ），６．８９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．０６－７．３０（１０Ｈ，ｍ），７．３３－７．４０（２Ｈ，ｍ），７．７２（１Ｈ，ｓ）．

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フ

ルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

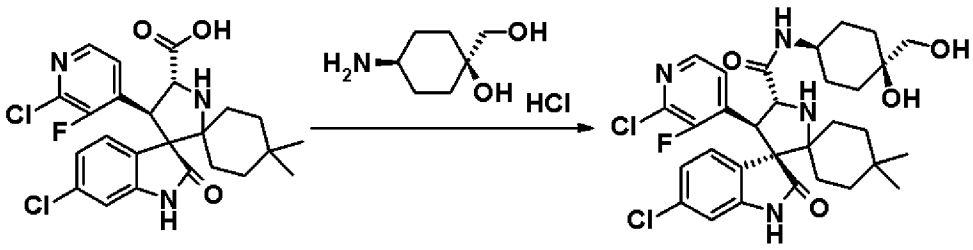
上記工程２で得た化合物（２００ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物６６ｍｇ（４４％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．３７－１．４９（１Ｈ，ｍ），１．５２－１．６４（１Ｈ，ｍ），１．６４－１．７８（２Ｈ，ｍ），１．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），２．０３－２．１３（２Ｈ，ｍ），２．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），３．１０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．３２－３．４０（１Ｈ，ｍ），３．４９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），３．７４－３．９４（４Ｈ，ｍ），４．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ），４．５８－４．７８（２Ｈ，ｍ），６．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．１０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．１９－７．２６（１Ｈ，ｍ），７．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ），７．５２－７．５７（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例３９

[0224] [化56]



[0225] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［ｃｉｓ－４－ヒドロキシ－４－（ヒ

ドロキシメチル）シクロヘキシル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

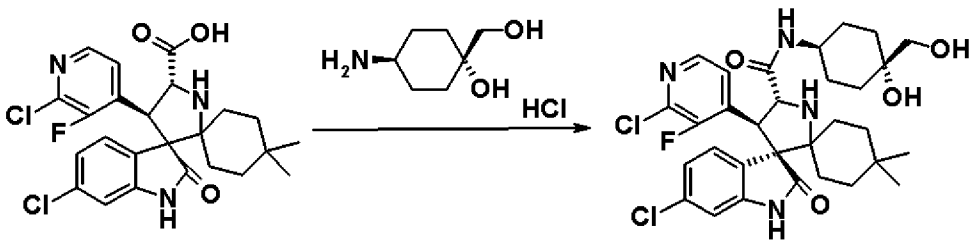
実施例１７の工程１で得た化合物（８０ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）および参考例１５で得た化合物（０．３３ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６３ｍｇ（６２％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：０．６０（３Ｈ，ｓ），０．８９（３Ｈ，ｓ），０．９３－１．００（１Ｈ，ｍ），１．１１－１．１５（１Ｈ，ｍ），１．２３－１．２５（１Ｈ，ｍ），１．３６－１．６０（１１Ｈ，ｍ），１．６７－１．７７（２Ｈ，ｍ），３．１４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），３．３８－３．４７（１Ｈ，ｍ），３．５４－３．５７（１Ｈ，ｍ），３．９６（１Ｈ，ｓ），４．４３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），４．４９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），４．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ），７．６３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），１０．６１（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例４０

[0226] [化57]



[0227] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－

フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

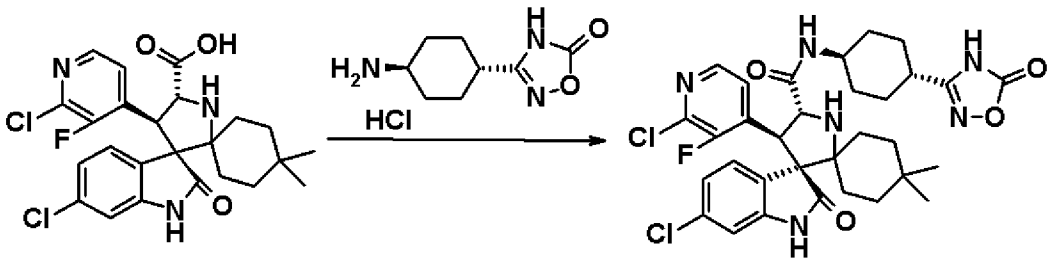
実施例１７の工程１で得た化合物（８０ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）および参考例１７の工程３で得た化合物（０．２４ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６７ｍｇ（６６％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：０．６０（３Ｈ，ｓ），０．８９（３Ｈ，ｓ），０．９７（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝５．５，１３．３Ｈｚ），１．１１－１．１５（１Ｈ，ｍ），１．２４－１．７５（１４Ｈ，ｍ），３．２７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），３．５６－３．５９（１Ｈ，ｍ），３．６９（１Ｈ，ｓ），４．０３（１Ｈ，ｓ），４．４３－４．５３（３Ｈ，ｍ），６．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．３Ｈｚ），７．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ），７．６３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ），７．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），１０．６２（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例４１

[0228] [化58]



[0229] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－Ｎ－［

ｔｒａｎｓ－４－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）シクロヘキシル］－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

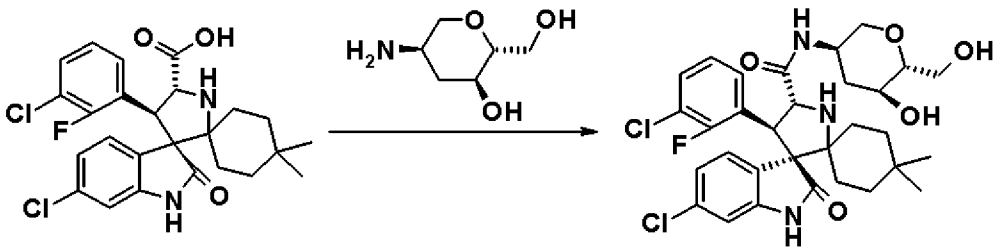
実施例１７の工程１で得た化合物（８４ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）および参考例２２の工程７で得た化合物（４６ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物８７ｍｇ（７８％）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９４（３Ｈ，ｓ），１．１０－１．２４（２Ｈ，ｍ），１．３２－１．６７（７Ｈ，ｍ），１．７５－１．８４（３Ｈ，ｍ），１．９８－２．１２（４Ｈ，ｍ），２．５７－２．６６（１Ｈ，ｍ），３．６２－３．７１（１Ｈ，ｍ），４．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．３Ｈｚ），７．４６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．３Ｈｚ），７．６５－７．６９（１Ｈ，ｍ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５７（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例４２

[0230] [化59]



[0231] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［（３Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－５－ヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－

ジメチルー２”ーオキソー１”，２”ージヒドロジスピロ［シクロヘキサンー１，２’ーピロリジンー３’，３”ーインドール］ー５’ーカルボキサミド

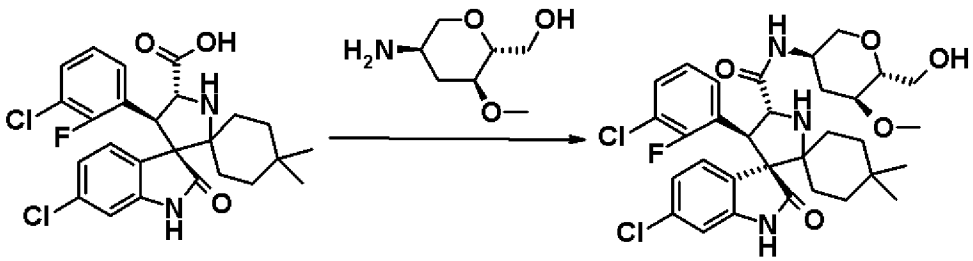
実施例１２の工程１で得た化合物（８０ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）および参考例１４の工程４で得た化合物（３４ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６７ｍｇ（６６％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９４（３Ｈ，ｓ），１．０７－１．８８（９Ｈ，ｍ），２．２４－２．３４（１Ｈ，ｍ），３．０４－３．１５（２Ｈ，ｍ），３．４５－３．６５（２Ｈ，ｍ），３．８０－３．９５（３Ｈ，ｍ），４．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ），４．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．９８－７．０８（２Ｈ，ｍ），７．１７－７．２４（１Ｈ，ｍ），７．３９－７．４６（１Ｈ，ｍ），７．５５－７．６５（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例４３

[0232] [化60]



[0233] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［（３Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－５－メトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチルー２”ーオキソー１”，２”ージヒドロジスピロ［シクロヘキサンー１，２’ーピロリジンー３’，３”ーインドール］ー５’ーカルボキサミド

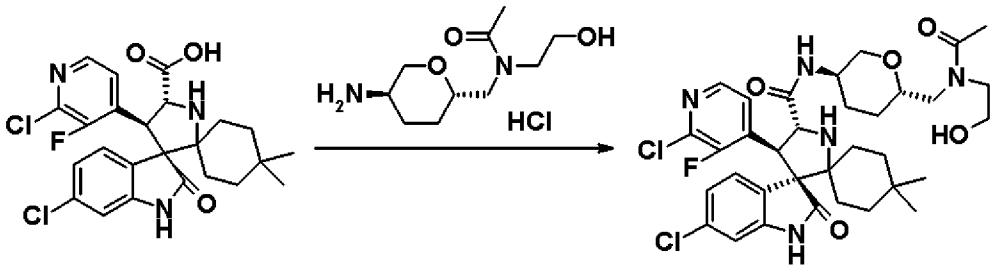
実施例１２の工程１で得た化合物（８０ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）および参考例２３の工程４で得た化合物（３４ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６９ｍｇ（６７％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．０７－１．９１（９Ｈ，ｍ），２．４６－２．５６（１Ｈ，ｍ），３．０８－３．２７（３Ｈ，ｍ），３．３９（３Ｈ，ｓ），３．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．７，５．７Ｈｚ），３．７４－３．９３（３Ｈ，ｍ），４．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．９８－７．０８（２Ｈ，ｍ），７．１７－７．２４（１Ｈ，ｍ），７．４０－７．４７（１Ｈ，ｍ），７．５６－７．６４（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例４４

[0234] [化61]



[0235] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－｛［アセチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（２３７ｍｇ，０．４８ｍｍｏｌ）および参考例２４の工程６で得た化合物（１４２ｍｇ）を原料に用い、実施例１２

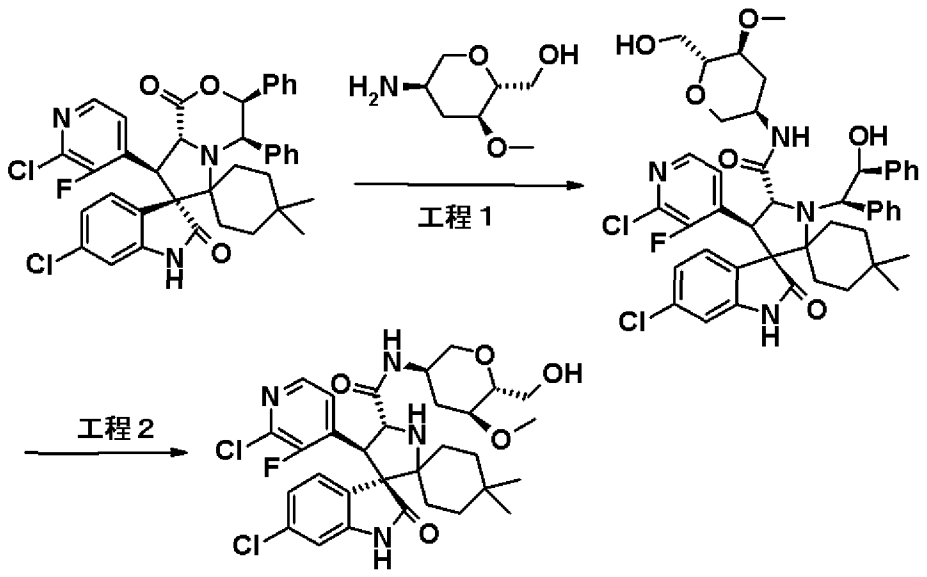
の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１７１ｍｇ（４７％）を淡黄色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１１－１．２４（２Ｈ，ｍ），１．３２－１．８４（９Ｈ，ｍ），２．０８－２．１３（４Ｈ，ｍ），２．１４（３Ｈ，ｓ），２．８２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．２，９．３Ｈｚ），３．０９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ），３．１８－３．３１（２Ｈ，ｍ），３．３８－３．５３（２Ｈ，ｍ），３．６２－３．７６（３Ｈ，ｍ），３．８２－３．９２（２Ｈ，ｍ），４．０２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．７，２．９Ｈｚ），４．４０－４．４６（１Ｈ，ｍ），４．６３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．３Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．３０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．２Ｈｚ），７．４３－７．５２（３Ｈ，ｍ），８．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．１，２．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６９０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例４５

[0236] [化62]



[0237] ［工程１］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－５－メトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１６の工程１で得た化合物（１４０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）および参考例２３の工程４で得た化合物（１０１ｍｇ，０．６３ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例５の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物４８ｍｇ（２７％）を無色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－５－メトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（４８ｍｇ，０．０６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物２６ｍｇ（７１％）を無色固体として得た。

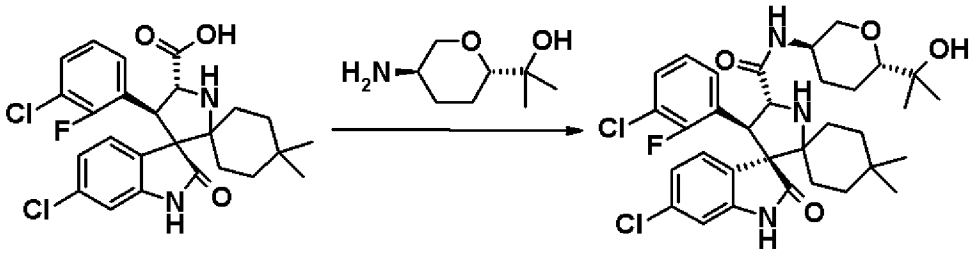
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．０９－１．８３（９Ｈ，ｍ），２．０９－２．２４（１Ｈ，ｍ），２．４８－２．５８（１Ｈ，ｍ），３．０８－３．３８（４Ｈ，ｍ），３．４０（３Ｈ，ｓ），３．６６－４．０６（４Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），４．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），６．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０３－７．０９（１Ｈ，ｍ），７．２８－７．３５（１Ｈ，ｍ），７．４７－７．５２（１Ｈ，ｍ）

，７．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．７４（１Ｈ，ｓ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例４６

[0238] [化63]



[0239] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１２の工程１で得た化合物（４０ｍｇ，０．０８ｍｍｏｌ）と参考例５の工程２で得た化合物（１６ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１５ｍｇ（２８％）を無色固体として得た。

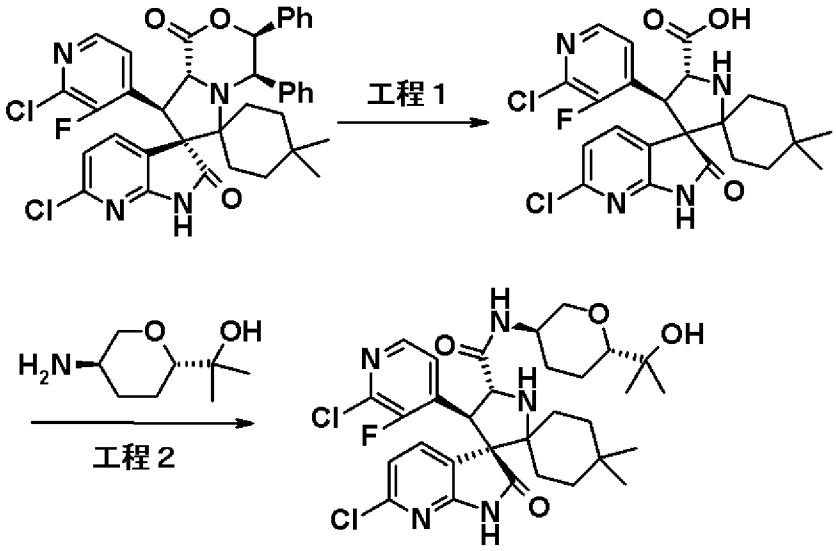
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．０９－１．２３（８Ｈ，ｍ），１．３２－１．５６（５Ｈ，ｍ），１．５７－１．６６（１Ｈ，ｍ），１．６９－１．８０（３Ｈ，ｍ），２．０８－２．１５（１Ｈ，ｍ），３．０７－３．１３（２Ｈ，ｍ），３．８２－３．９２（１Ｈ，ｍ），４．０６－４．１２（１Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），６．８７－６．９１（１Ｈ，ｍ），７．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．７Ｈｚ），７．１０－７．１４（１Ｈ，ｍ），７．３３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．３Ｈｚ

），７．４６－７．５４（２Ｈ，ｍ），７．７２（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例４７

[0240] [化64]



[0241] ［工程１］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボン酸

実施例２５の工程１で得た化合物（４０６ｍｇ，０．６０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１３４ｍｇ（４５％）を茶色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサ

ン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

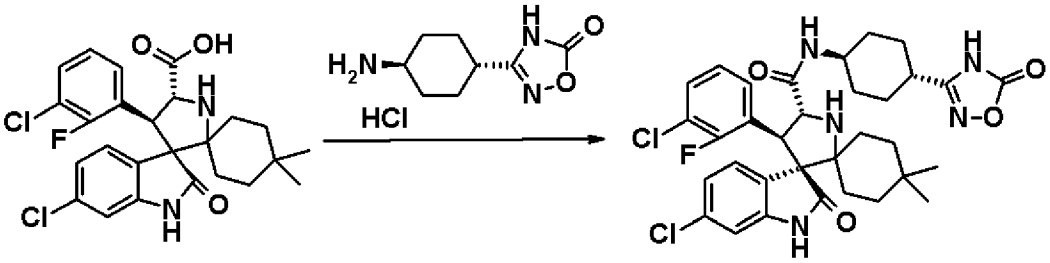
上記工程１で得た化合物（６５ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ）および参考例５の工程２で得た化合物（２５ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２０ｍｇ（２４％）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．７０（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．０７－１．８２（１６Ｈ，ｍ），２．０５－２．１６（１Ｈ，ｍ），２．３７－２．４９（１Ｈ，ｍ），３．０５－３．１４（２Ｈ，ｍ），３．１７－３．４１（１Ｈ，ｍ），３．８０－３．９２（１Ｈ，ｍ），４．０４－４．１２（１Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），４．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．３４－７．４０（１Ｈ，ｍ），７．４３－７．４８（１Ｈ，ｍ），７．６２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．３Ｈｚ），７．９２（１Ｈ，ｓ），８．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例４８

[0242] [化65]



[0243] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）シクロヘキシル］－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキ

サミド

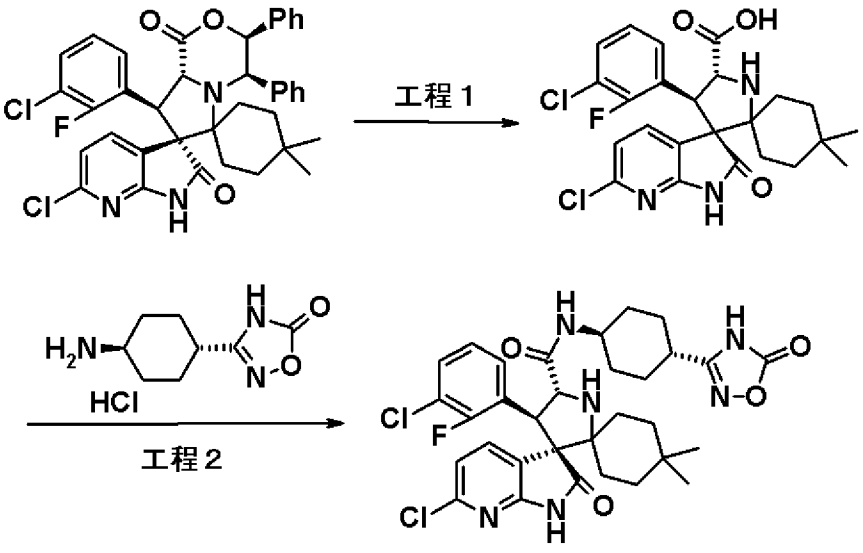
実施例１２の工程１で得た化合物（８７ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）と参考例２２の工程７で得た化合物（４８ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物７５ｍｇ（６４％）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９４（３Ｈ，ｓ），１．０９－１．２３（２Ｈ，ｍ），１．２７－１．５０（４Ｈ，ｍ），１．５２－１．６６（４Ｈ，ｍ），１．７６－１．８８（２Ｈ，ｍ），１．９５－２．１２（４Ｈ，ｍ），２．５７－２．６５（１Ｈ，ｍ），３．６１－３．７０（１Ｈ，ｍ），４．４８－４．５３（１Ｈ，ｍ），４．５４－４．６０（１Ｈ，ｍ），４．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．００－７．０６（２Ｈ，ｍ），７．１８－７．２３（１Ｈ，ｍ），７．４３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．３Ｈｚ），７．５９－７．６４（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例４９

[0244] [化66]



[0245] ［工程１］

（4’Ｓ，5’Ｒ）－6”－クロロ－4’－（3－クロロ－2－フルオロフェニル）－4，4－ジメチル－2”－オキソ－1”，2”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－1，2’－ピロリジン－3’，3”－ピロロ［2，3－b］ピリジン］－5’－カルボン酸

実施例2の工程1で得た化合物（10．6g，15．7mmol）を原料に用い、実施例12の工程1と同様な操作を行うことにより、標記化合物1．79g（23％）を無色固体として得た。

^{1}H－NMR（500MHz，DMSO－d_6）δ：0．61－0．69（3H，m），0．84－0．92（3H，m），0．99－1．29（3H，m），1．33－1．67（3H，m），1．73－1．83（1H，m），1．96－2．05（1H，m），4．51－4．58（1H，m），4．68－4．74（1H，m），6．86－7．30（3H，m），7．37－7．43（1H，m），7．49－7．56（1H，m），7．92－7．99（1H，m），11．30－11．38（1H，m）．

MS（ESI）m／z：492（M＋H）$^+$．

［工程2］

（3’R，4’S，5’R）－6”－クロロ－4’－（3－クロロ－2－フルオロフェニル）－4，4－ジメチル－2”－オキソ－N－［trans－4－（5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1，2，4－オキサジアゾール－3－イル）シクロヘキシル］－1”，2”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－1，2’－ピロリジン－3’，3”－ピロロ［2，3－b］ピリジン］－5’－カルボキサミド

上記工程1で得た化合物（121mg，0．25mmol）と参考例22の工程7で得た化合物（66mg，0．29mmol）を原料に用い、実施例12の工程2と同様な操作を行うことにより、標記化合物56mg（35％）を淡茶色固体として得た。

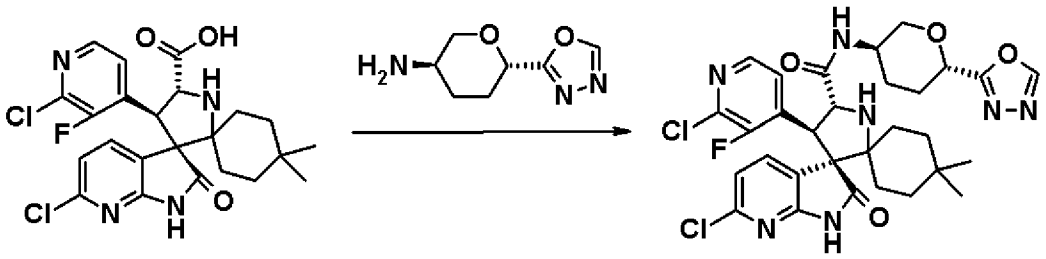
^{1}H－NMR（500MHz，CD_3OD）δ：0．71（3H，s），0．95（3H，s），1．11－1．50（6H，m），1．52－1．91

（６Ｈ，ｍ），１．９６－２．１３（４Ｈ，ｍ），２．５４－２．６４（１Ｈ，ｍ），３．６０－３．７０（１Ｈ，ｍ），４．５１－４．６０（２Ｈ，ｍ），４．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．０３－７．１０（１Ｈ，ｍ），７．１７－７．２９（２Ｈ，ｍ），７．５６－７．６２（１Ｈ，ｍ），７．８０－７．８６（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例５０

[0246] [化67]



[0247] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

実施例４７の工程１で得た化合物（６９ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）と参考例１８の工程６で得た化合物（２８ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１２ｍｇ（１４％）を淡茶色固体として得た。

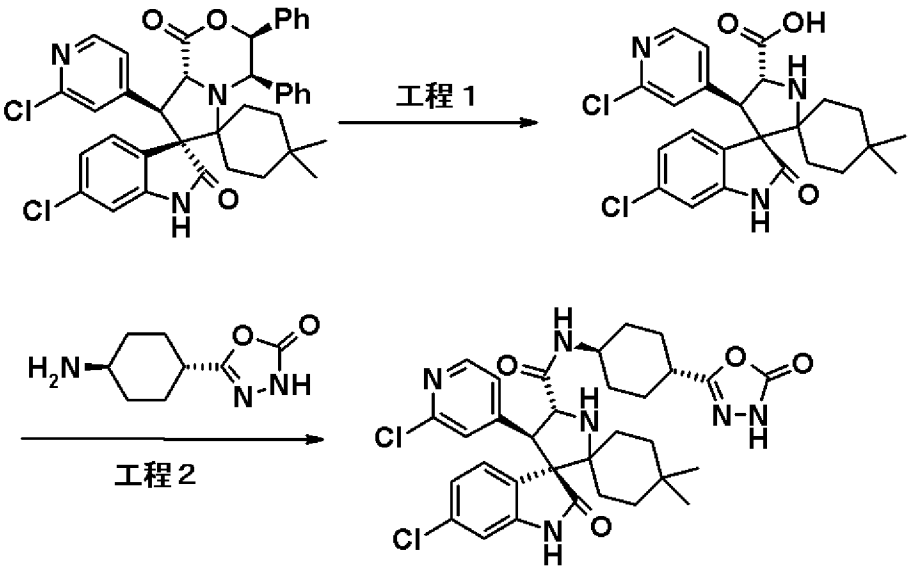
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．７１（３Ｈ，ｓ），０．９８（３Ｈ，ｓ），１．１５－１．７９（８Ｈ，ｍ），２．１０－２．２９（４Ｈ，ｍ），３．３９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，９．２Ｈｚ），３．９８－４．０７（１Ｈ，ｍ），４．０９－４．１４（１Ｈ，ｍ），４．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），

４．７８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．７，２．９Ｈｚ），７．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．４４－７．４７（１Ｈ，ｍ），７．５８－７．６５（２Ｈ，ｍ），７．６７－７．７２（１Ｈ，ｍ），８．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），８．４２（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例５１

[0248] [化68]



[0249] ［工程１］

（４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボン酸

実施例９の工程１で得た化合物（１９２ｇ，２９４ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物５３．６ｇ（３８％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．７６（３Ｈ，ｓ），１．０１（３Ｈ，ｓ），１．３３（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１４．１，４．３Ｈｚ），１．４１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．０，２．３Ｈｚ），１．５２（１Ｈ，ｔ

ｄ，Ｊ＝１４．１，３．７Ｈｚ），１．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．０，２．３Ｈｚ），１．８０（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１４．１，３．４Ｈｚ），１．９５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．１，２．７Ｈｚ），２．０６（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１４．０，４．１Ｈｚ），２．３５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．２，３．２Ｈｚ），４．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ），５．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ），６．８２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．１２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．５，１．４Ｈｚ），７．１８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ），７．２８（１Ｈ，ｓ），７．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．１４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）．

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

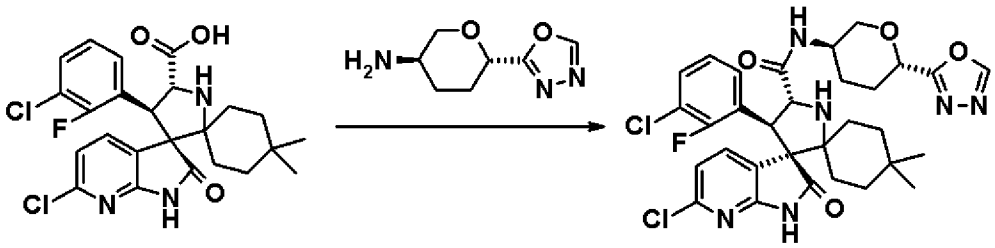
上記工程１で得た化合物（８０ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）および参考例１９の工程２で得た化合物（３７ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２８ｍｇ（２６％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１０－１．８２（１２Ｈ，ｍ），１．９９－２．１９（４Ｈ，ｍ），２．６２－２．６７（１Ｈ，ｍ），３．６４－３．６８（１Ｈ，ｍ），４．２２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．０５－７．０９（１Ｈ，ｍ），７．１１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ），７．２１－７．２５（１Ｈ，ｍ），７．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例５２

[0250] [化69]



[0251] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

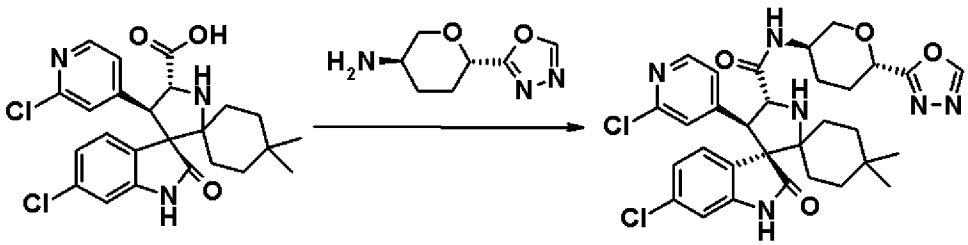
実施例４９の工程１で得た化合物（８４ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）および参考例１８の工程６で得た化合物（３５ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物９７ｍｇ（８９％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．７１（３Ｈ，ｓ），０．９７（３Ｈ，ｓ），１．１４－１．２７（２Ｈ，ｍ），１．３３－１．４４（１Ｈ，ｍ），１．４６－１．５８（２Ｈ，ｍ），１．６１－１．８６（４Ｈ，ｍ），２．０９－２．２９（３Ｈ，ｍ），３．３８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，９．５Ｈｚ），３．９９－４．０８（１Ｈ，ｍ），４．０９－４．１５（１Ｈ，ｍ），４．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．７８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．０，２．６Ｈｚ），６．９４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．１３－７．１８（１Ｈ，ｍ），７．４５－７．５１（１Ｈ，ｍ），７．６２－７．６８（２Ｈ，ｍ），８．４３（１Ｈ，ｓ），８．７２（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

実施例５３

[0252] [化70]



[0253] （３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例５１の工程１で得た化合物（８１ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）および参考例１８の工程６で得た化合物（３５ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物７４ｍｇ（６９％）を無色固体として得た。

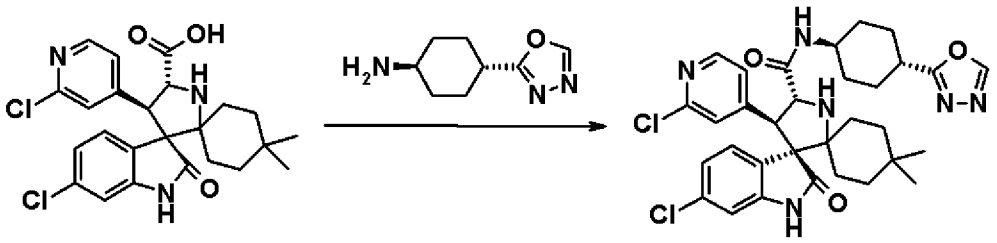
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．７０（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１２－１．２７（２Ｈ，ｍ），１．３３－１．４１（１Ｈ，ｍ），１．４３－１．８１（６Ｈ，ｍ），２．１０－２．２８（３Ｈ，ｍ），３．２２－３．３６（１Ｈ，ｍ），３．４１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，９．２Ｈｚ），３．９８－４．０８（１Ｈ，ｍ），４．０９－４．１８（２Ｈ，ｍ），４．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．７８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．９Ｈｚ），６．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），６．９０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．２，１．７Ｈｚ），７．０７－７．０９（１Ｈ，ｍ），７．１２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ），７．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．４４（１Ｈ，ｓ），７．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），８．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），

８．４３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例５４

[0254] [化71]



[0255] （３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例５１の工程１で得た化合物（８６ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）および参考例３の工程３で得た化合物（３６ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物８１ｍｇ（７２％）を無色固体として得た。

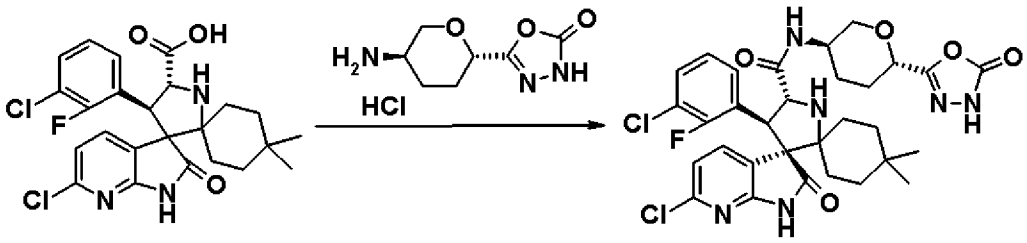
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１２－１．２４（２Ｈ，ｍ），１．３２－１．４４（３Ｈ，ｍ），１．４５－１．５４（２Ｈ，ｍ），１．５６－１．８３（５Ｈ，ｍ），２．０６－２．２９（４Ｈ，ｍ），２．９２－３．００（１Ｈ，ｍ），３．１４－３．４６（１Ｈ，ｍ），３．７５－３．８５（１Ｈ，ｍ），４．１２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），４．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），６．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），６．９１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．１５，１．７Ｈｚ），７．０８－７．１２（２Ｈ，ｍ），７．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．７３（１Ｈ，ｓ），８．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），８．３

４（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例５５

[0256] [化72]



[0257] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

実施例４９の工程１で得た化合物（７６ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）および参考例２５の工程３で得た化合物（４１ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６７ｍｇ（６６％）を無色固体として得た。

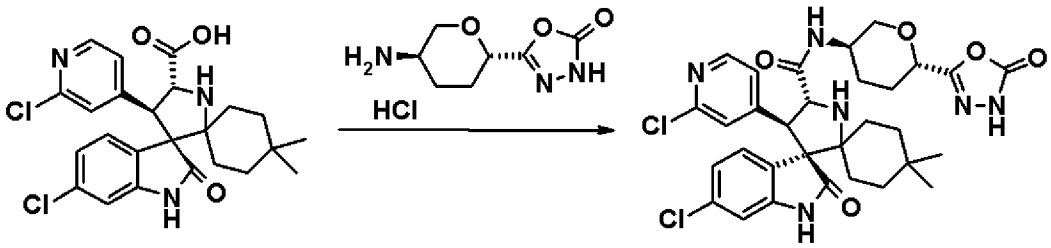
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．７１（３Ｈ，ｓ），０．９７（３Ｈ，ｓ），１．１４－１．８１（９Ｈ，ｍ），１．９５－２．１２（２Ｈ，ｍ），２．１６－２．２３（１Ｈ，ｍ），３．１９－３．２８（１Ｈ，ｍ），３．２８－３．３５（１Ｈ，ｍ），３．９４－４．０４（１Ｈ，ｍ），４．０８－４．１５（１Ｈ，ｍ），４．３７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．０，３．２Ｈｚ），４．４６－４．５２（１Ｈ，ｍ），４．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ），６．９５－７．０１（１Ｈ，ｍ），７．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０２Ｈｚ），７．１５－７．２０（１Ｈ，ｍ），７．４４－７．５０（１Ｈ，ｍ），７．６０－７．６６（２Ｈ，ｍ），７．７５－７．

９２（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例５６

[0258] [化73]



[0259] （３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

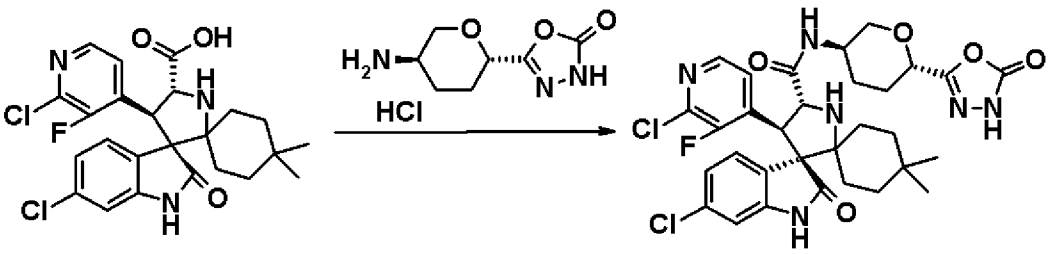
実施例５１の工程１で得た化合物（８５ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）および参考例２５の工程３で得た化合物（４８ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物３４ｍｇ（２９％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１１－１．８１（９Ｈ，ｍ），１．９４－２．２１（３Ｈ，ｍ），３．３０－３．３８（１Ｈ，ｍ），３．９３－４．０４（１Ｈ，ｍ），４．０８－４．１７（２Ｈ，ｍ），４．３８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．６，３．２Ｈｚ），４．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．９０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．３，１．６Ｈｚ），７．０６－７．０９（１Ｈ，ｍ），７．１１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ），７．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．７０－７．７５（２Ｈ，ｍ），８．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

実施例５７

[0260] [化74]



[0261] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（８１ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）および参考例２５の工程３で得た化合物（４４ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物５７ｍｇ（５２％）を無色固体として得た。

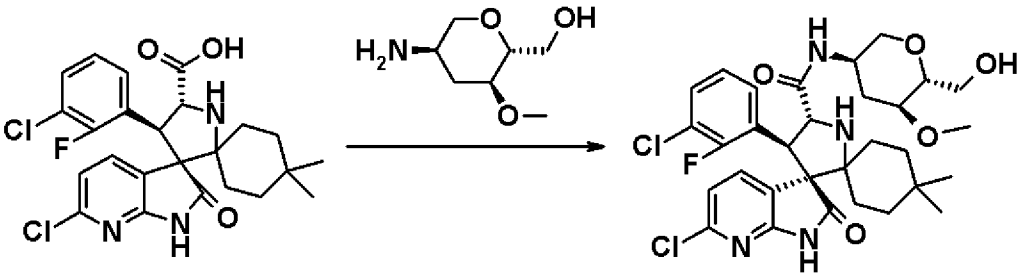
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．０９－１．８２（９Ｈ，ｍ），１．９５－２．１４（２Ｈ，ｍ），２．１５－２．２５（１Ｈ，ｍ），３．２１－３．３９（２Ｈ，ｍ），３．９４－４．０５（１Ｈ，ｍ），４．０７－４．１４（１Ｈ，ｍ），４．３８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．４Ｈｚ），４．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ），７．３２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．５０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．６２（１Ｈ，ｓ），７．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），９．２３

（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例５８

[0262] [化75]



[0263] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［（３Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－５－メトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

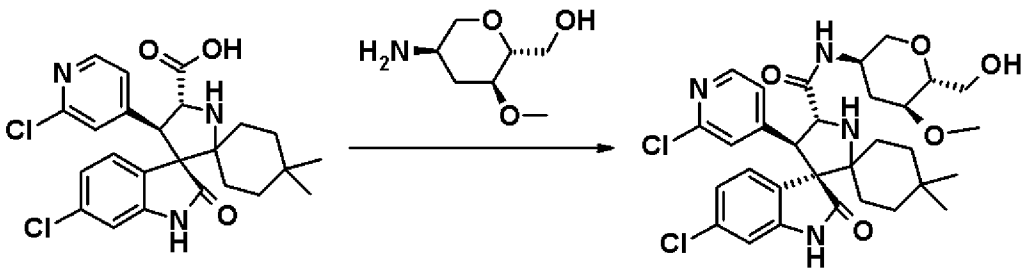
実施例４９の工程１で得た化合物（８０ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）および参考例２３の工程４で得た化合物（３０ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物４８ｍｇ（４７％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．７１（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１６－１．７７（９Ｈ，ｍ），１．９８－２．０４（１Ｈ，ｍ），２．４８－２．５８（１Ｈ，ｍ），３．０７－３．３０（４Ｈ，ｍ），３．４０（３Ｈ，ｓ），３．６７－３．７４（１Ｈ，ｍ），３．８１－３．８９（１Ｈ，ｍ），３．９４－４．０５（２Ｈ，ｍ），４．４４－４．５３（１Ｈ，ｍ），４．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．９６－７．０３（１Ｈ，ｍ），７．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．１５－７．２２（１Ｈ，ｍ），７．４４－７．６６（４Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

実施例５９

[0264] [化76]



[0265] （３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－５－メトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

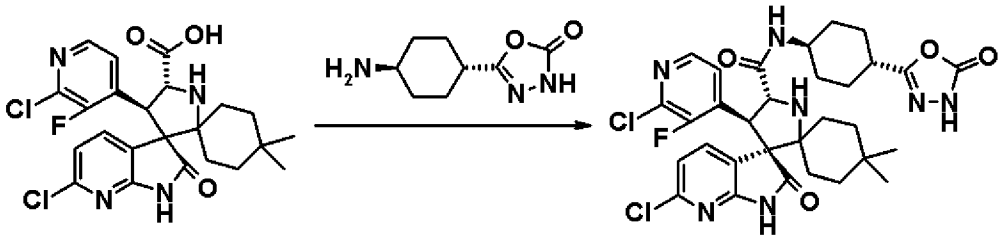
実施例５１の工程１で得た化合物（８０ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）および参考例２３の工程４で得た化合物（３６ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物４８ｍｇ（４６％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１３－１．７８（９Ｈ，ｍ），１．９９－２．０５（１Ｈ，ｍ），２．４７－２．５７（１Ｈ，ｍ），３．１０－３．３２（４Ｈ，ｍ），３．４０（３Ｈ，ｓ），３．６７－３．７６（１Ｈ，ｍ），３．８２－４．０６（３Ｈ，ｍ），４．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），４．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），６．８７－６．９１（１Ｈ，ｍ），７．０６－７．１３（２Ｈ，ｍ），７．２５－７．２９（２Ｈ，ｍ），７．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

実施例６０

[0266] [化77]



[0267] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

実施例４７の工程１で得た化合物（９６ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）および参考例１９の工程２で得た化合物（４３ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物５１ｍｇ（４０％）を無色固体として得た。

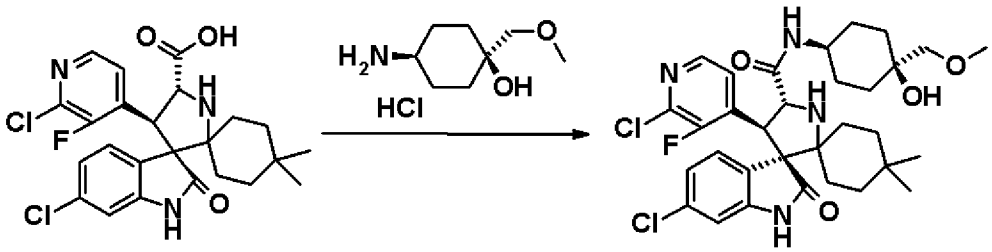
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．７１（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１５－１．８４（１２Ｈ，ｍ），１．９５－２．１８（４Ｈ，ｍ），２．５９－２．６８（１Ｈ，ｍ），３．６１－３．７０（１Ｈ，ｍ），４．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．６２－７．６７（１Ｈ，ｍ），７．８７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．７，２．０Ｈｚ），８．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例６１

[0268]

[化78]



[0269] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［ｃｉｓ－４－ヒドロキシ－４－（メトキシメチル）シクロヘキシル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

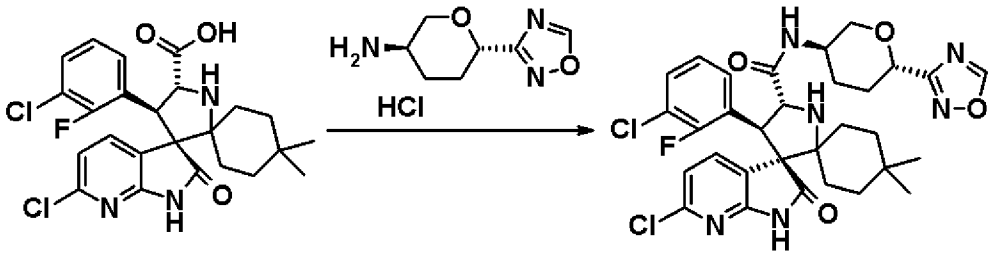
実施例１７の工程１で得た化合物（１００ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）および参考例３１の工程２で得た化合物（０．３１ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物８０ｍｇ（６２％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：０．６０（３Ｈ，ｓ），０．８９（３Ｈ，ｓ），０．９３－１．００（１Ｈ，ｍ），１．１１－１．１４（１Ｈ，ｍ），１．２２－１．３０（１Ｈ，ｍ），１．３３－１．６５（１１Ｈ，ｍ），１．６７－１．７７（２Ｈ，ｍ），３．１０（２Ｈ，ｓ），３．２６（３Ｈ，ｓ），３．３９－３．４４（１Ｈ，ｍ），３．５４－３．５６（１Ｈ，ｍ），４．２１（１Ｈ，ｓ），４．４３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ），７．６３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），１０．６１（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例６２

[0270] [化79]



[0271] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

実施例４９の工程１で得た化合物（８７ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）および参考例２６の工程４で得た化合物（４４ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物９１ｍｇ（８０％）を無色固体として得た。

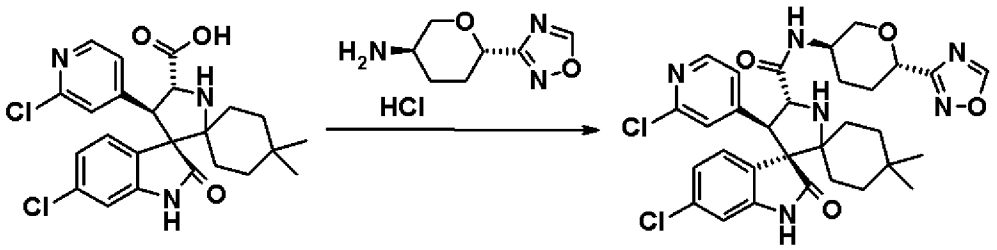
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．７１（３Ｈ，ｓ），０．９７（３Ｈ，ｓ），１．１３－１．２８（２Ｈ，ｍ），１．３２－１．８５（７Ｈ，ｍ），２．０１－２．１２（１Ｈ，ｍ），２．１５－２．２７（２Ｈ，ｍ），３．３３－３．４２（１Ｈ，ｍ），４．０１－４．１０（１Ｈ，ｍ），４．１６－４．２３（１Ｈ，ｍ），４．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６８－４．７４（２Ｈ，ｍ），６．９５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．１３－７．１８（１Ｈ，ｍ），７．４５－７．５０（１Ｈ，ｍ），７．５９－７．６６（２Ｈ，ｍ），８．３６（１Ｈ，ｓ），８．７２（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例６３

[0272]

[化80]



[0273] （３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

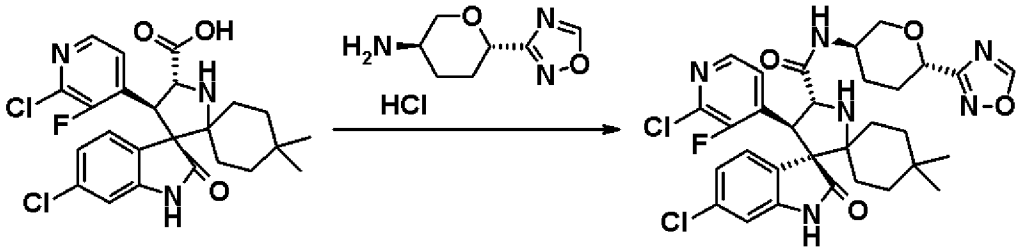
実施例５１の工程１で得た化合物（８６ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）および参考例２６の工程４で得た化合物（４５ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物７１ｍｇ（６３％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１２－１．２７（２Ｈ，ｍ），１．３２－１．４０（１Ｈ，ｍ），１．４５－１．８０（６Ｈ，ｍ），２．０２－２．１３（１Ｈ，ｍ），２．１５－２．２４（２Ｈ，ｍ），３．３６－３．４３（１Ｈ，ｍ），４．０１－４．１０（１Ｈ，ｍ），４．１２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），４．１９－４．２５（１Ｈ，ｍ），４．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），４．７２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．３，２．３Ｈｚ），６．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），６．８８－６．９２（１Ｈ，ｍ），７．０６－７．０９（１Ｈ，ｍ），７．１１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．７Ｈｚ），７．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．５６（１Ｈ，ｓ），７．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），８．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），８．７３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例６４

[0274] [化81]



[0275] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

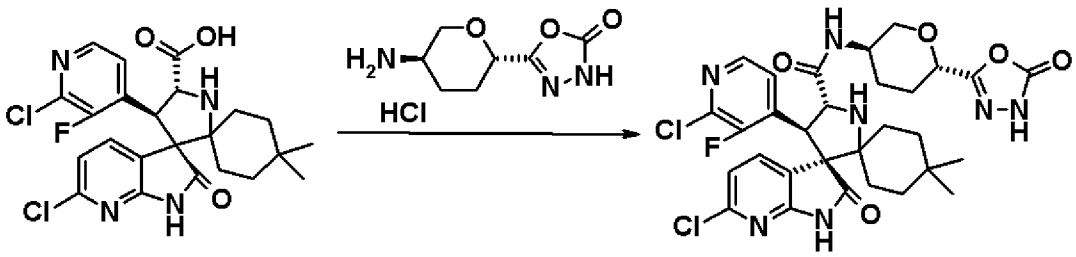
実施例１７の工程１で得た化合物（８４ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）および参考例２６の工程４で得た化合物（４２ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物９２ｍｇ（８２％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１２－１．２７（２Ｈ，ｍ），１．３５－１．４２（１Ｈ，ｍ），１．４５－１．５５（２Ｈ，ｍ），１．５７－１．８３（４Ｈ，ｍ），２．０３－２．１３（１Ｈ，ｍ），２．１５－２．２８（２Ｈ，ｍ），３．２２－３．４５（２Ｈ，ｍ），４．００－４．１１（１Ｈ，ｍ），４．１５－４．２２（１Ｈ，ｍ），４．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．７２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．３，２．３Ｈｚ），６．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ），７．２９－７．３４（１Ｈ，ｍ），７．５０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），７．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．８２（１Ｈ，ｓ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），８．７３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

実施例６５

[0276] [化82]



[0277] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

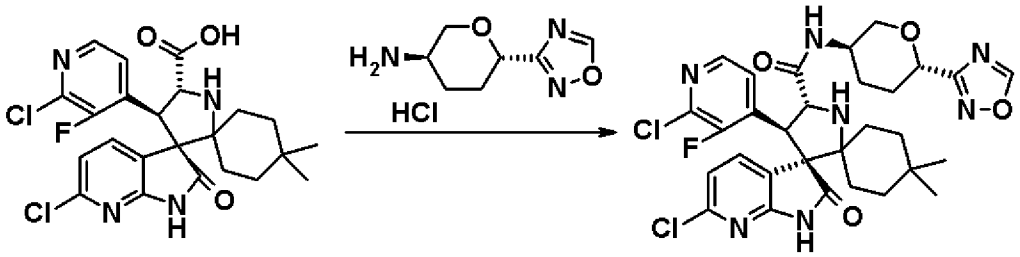
実施例４７の工程１で得た化合物（８７ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）および参考例２５の工程３で得た化合物（４７ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物５４ｍｇ（４６％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．７１（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．０８－２．２０（１２Ｈ，ｍ），３．３４－３．４１（１Ｈ，ｍ），３．８２－３．９１（１Ｈ，ｍ），３．９３－４．００（１Ｈ，ｍ），４．４２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．１，３．２Ｈｚ），４．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．６１－７．６６（１Ｈ，ｍ），７．８７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．３Ｈｚ），８．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

実施例６６

[0278] [化83]



[0279] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

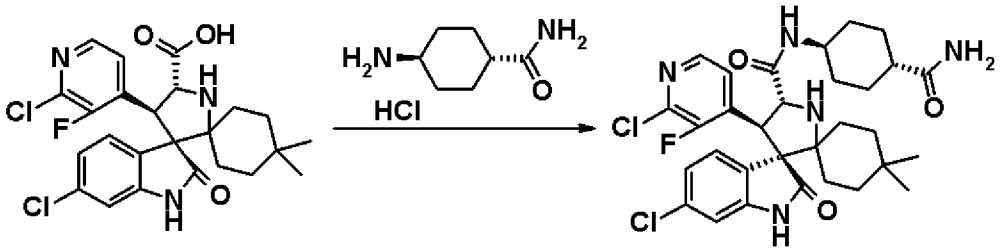
実施例４７の工程１で得た化合物（８８ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）および参考例２６の工程４で得た化合物（４４ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物８１ｍｇ（７１％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．７１（３Ｈ，ｓ），０．９７（３Ｈ，ｓ），１．１５－１．２９（２Ｈ，ｍ），１．３５－１．４３（１Ｈ，ｍ），１．４５－１．７９（６Ｈ，ｍ），２．０２－２．１３（１Ｈ，ｍ），２．１６－２．２６（２Ｈ，ｍ），３．２０－３．４７（２Ｈ，ｍ），４．００－４．１１（１Ｈ，ｍ），４．１６－４．２２（１Ｈ，ｍ），４．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６５－４．７４（２Ｈ，ｍ），７．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．４６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），７．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．６３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．５，２．３Ｈｚ），８．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），８．２８（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），８．７３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例６７

[0280] [化84]



[0281] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－カルバモイルシクロヘキシル）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

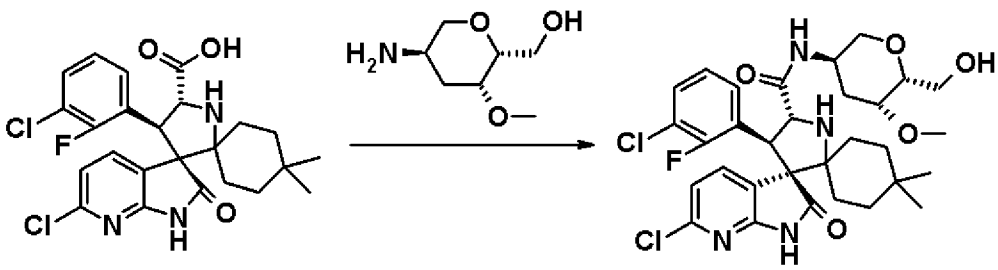
実施例１７の工程１で得た化合物（２００ｍｇ，０．４１ｍｍｏｌ）およびｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキサンカルボキサミド　塩酸塩（ＷＯ２００５／０５８８９２）（８７ｍｇ，０．４９ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物５３ｍｇ（２１％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６７（３Ｈ，ｓ），０．９３（３Ｈ，ｓ），１．０９－１．２２（２Ｈ，ｍ），１．２６－１．４１（３Ｈ，ｍ），１．４９－１．６４（４Ｈ，ｍ），１．７６－１．８１（３Ｈ，ｍ），１．８６－２．０７（４Ｈ，ｍ），２．１８－２．２７（１Ｈ，ｍ），３．５７－３．６６（１Ｈ，ｍ），４．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．４５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ），７．６５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例６８

[0282] [化85]



[0283] （3’Ｒ，4’Ｓ，5’Ｒ）－6”－クロロ－4’－（3－クロロ－2－フルオロフェニル）－Ｎ－［（3Ｒ，5Ｒ，6Ｒ）－6－（ヒドロキシメチル）－5－メトキシテトラヒドロ－2Ｈ－ピラン－3－イル］－4，4－ジメチル－2”－オキソ－1”，2”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－1，2’－ピロリジン－3’，3”－ピロロ［2，3－b］ピリジン］－5’－カルボキサミド

実施例４９の工程１で得た化合物（７０ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）および参考例２７の工程５で得た化合物（２５ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物７８ｍｇ（８６％）を無色固体として得た。

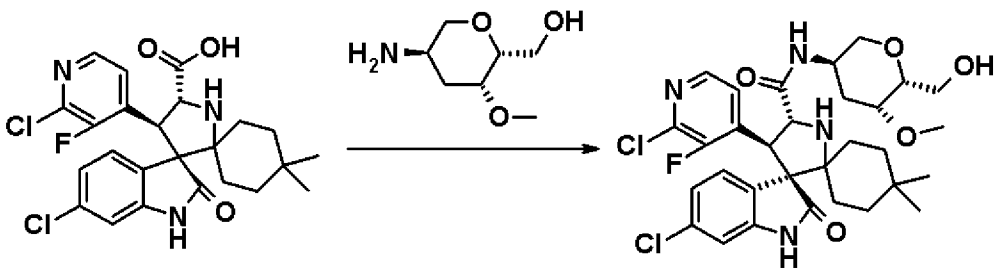
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．７０（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１０－１．８２（９Ｈ，ｍ），２．２０－２．４９（２Ｈ，ｍ），３．１８－３．２８（１Ｈ，ｍ），３．４０（３Ｈ，ｓ），３．４５－３．５５（２Ｈ，ｍ），３．６３－３．７７（１Ｈ，ｍ），３．８４－３．９４（１Ｈ，ｍ），４．０５－４．２８（２Ｈ，ｍ），４．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．９１－６．９９（１Ｈ，ｍ），７．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．１１－７．１９（１Ｈ，ｍ），７．４２－７．６９（３Ｈ，ｍ），８．２２－８．３２（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例６９

[0284]

[化86]



[0285] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－５－メトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（７０ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）および参考例２７の工程５で得た化合物（２５ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６６ｍｇ（７３％）を無色固体として得た。

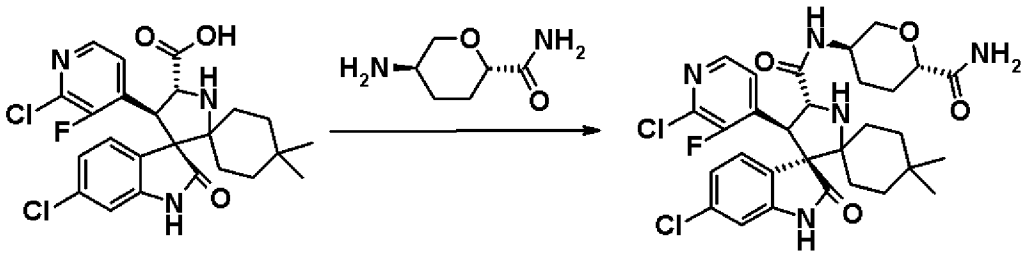
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１０－１．８２（９Ｈ，ｍ），２．１６－２．２３（１Ｈ，ｍ），２．３８－２．４９（１Ｈ，ｍ），３．２０－３．２８（１Ｈ，ｍ），３．４１（３Ｈ，ｓ），３．４６－３．５５（２Ｈ，ｍ），３．６６－３．７６（１Ｈ，ｍ），３．８５－３．９４（１Ｈ，ｍ），４．０６－４．２８（２Ｈ，ｍ），４．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ），７．３１－７．５４（４Ｈ，ｍ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例７０

[0286]

[化87]



[0287] （3’R，4’S，5’R）－N－［（3R，6S）－6－カルバモイルテトラヒドロ－2H－ピラン－3－イル］－6”－クロロ－4’－（2－クロロ－3－フルオロピリジン－4－イル）－4，4－ジメチル－2”－オキソ－1”，2”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－1，2’－ピロリジン－3’，3”－インドール］－5’－カルボキサミド

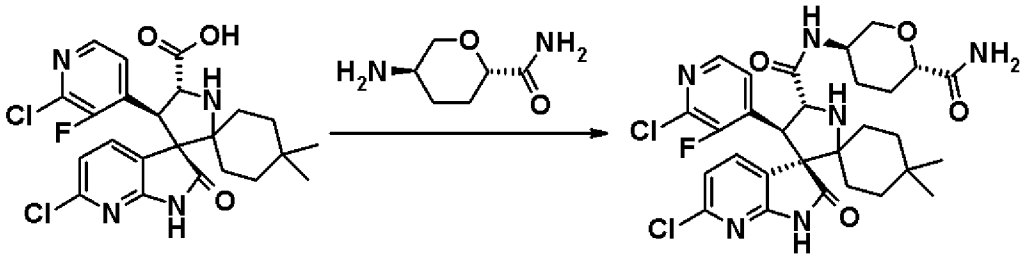
実施例17の工程1で得た化合物（100mg，0．20mmol）および参考例28の工程3で得た化合物（35mg，0．24mmol）を原料に用い、実施例12の工程2と同様な操作を行うことにより、標記化合物94mg（76%）を無色固体として得た。

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：0．68（3H，s），0．95（3H，s），1．11－1．27（2H，m），1．35－1．81（8H，m），2．10－2．17（1H，m），2．25－2．32（1H，m），3．15（1H，t，J＝10．5Hz），3．27（1H，br s），3．80（1H，dd，J＝11．0，2．3Hz），3．85－3．95（1H，m），4．13（1H，ddd，J＝10．8，4．5，1．3Hz），4．44（1H，d，J＝9．2Hz），4．64（1H，d，J＝9．2Hz），5．46（1H，d，J＝3．7Hz），6．49（1H，d，J＝3．7Hz），6．74（1H，d，J＝1．8Hz），7．07（1H，dd，J＝8．2，1．8Hz），7．31（1H，dd，J＝8．2，2．3Hz），7．48－7．52（2H，m），7．62（1H，s），8．05（1H，d，J＝5．5Hz）．

MS（ESI）m／z：618（M＋H）$^+$．

実施例７１

[0288] [化88]



[0289] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

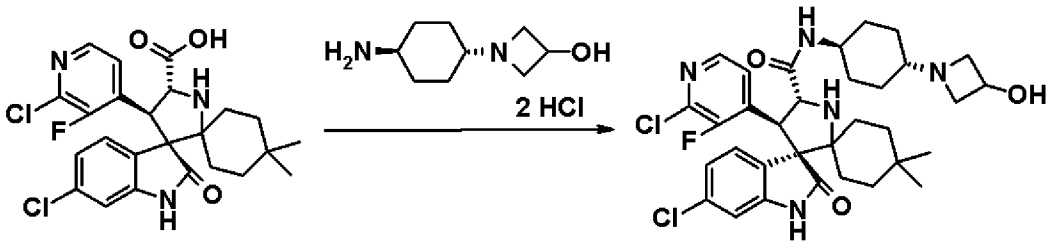
実施例４７の工程１で得た化合物（１００ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）および参考例２８の工程３で得た化合物（３５ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物４１ｍｇ（３３％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．７０（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１５－１．２７（２Ｈ，ｍ），１．３４－１．４０（１Ｈ，ｍ），１．４５－１．７３（７Ｈ，ｍ），２．１０－２．１６（１Ｈ，ｍ），２．２６－２．３２（１Ｈ，ｍ），３．１５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．２６（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．８１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，２．５Ｈｚ），３．８７－３．９３（１Ｈ，ｍ），４．１２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．０，２．７Ｈｚ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），５．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），６．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．４２－７．４７（２Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，２．３Ｈｚ），８．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．２０（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例７２

[0290] [化89]



[0291] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）シクロヘキシル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

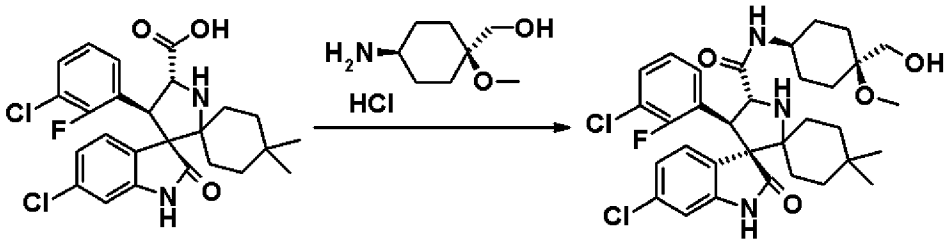
実施例１７の工程１で得た化合物（１９７ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ）および参考例１３の工程２で得た化合物（１１７ｍｇ，０．４８ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１０７ｍｇ（４０％）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．７０（３Ｈ，ｓ），０．９７（３Ｈ，ｓ），１．０７－１．４１（７Ｈ，ｍ），１．５３－１．６４（２Ｈ，ｍ），１．７５－１．８３（２Ｈ，ｍ），１．８６－２．０２（４Ｈ，ｍ），２．１０－２．１８（１Ｈ，ｍ），２．９０－２．９６（２Ｈ，ｍ），３．５６－３．６４（２Ｈ，ｍ），３．６４－３．６９（２Ｈ，ｍ），４．３０－４．３６（１Ｈ，ｍ），４．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．０８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ），７．４７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ），７．６８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），８．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例７３

[0292] [化90]



[0293] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［ｃｉｓ－４－（ヒドロキシメチル）－４－メトキシシクロヘキシル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

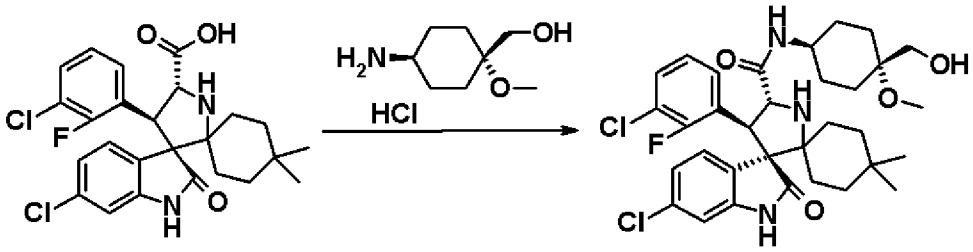
実施例１２の工程１で得た化合物（６８ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）および参考例２９の工程６で得た化合物（０．１２ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物３５ｍｇ（４８％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：０．６０（３Ｈ，ｓ），０．８９（３Ｈ，ｓ），０．９３－０．９８（１Ｈ，ｍ），１．１０－１．１３（１Ｈ，ｍ），１．１９－１．５９（１０Ｈ，ｍ），１．６７－１．７８（４Ｈ，ｍ），２．０９（２Ｈ，ｓ），３．１１（３Ｈ，ｓ），３．２８－３．４９（４Ｈ，ｍ），４．３３－４．３７（１Ｈ，ｍ），４．４５－４．４７（１Ｈ，ｍ），４．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ），６．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），７．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ），７．１１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．３２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．５７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），７．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），１０．５２（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例７４

[0294] [化91]



[0295] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（ヒドロキシメチル）－４－メトキシシクロヘキシル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

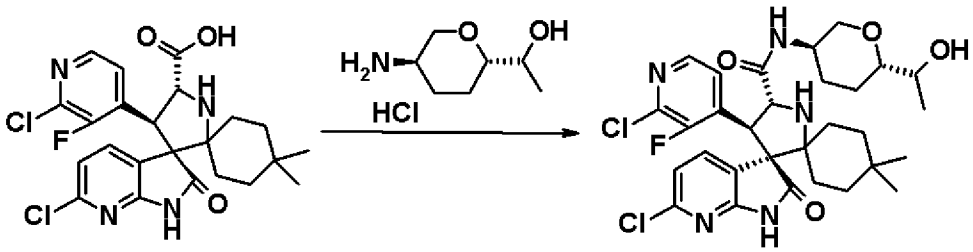
実施例１２の工程１で得た化合物（７９ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）および参考例２９の工程４で得た化合物（０．１８ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物５０ｍｇ（５１％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：０．６０（３Ｈ，ｓ），０．８８（３Ｈ，ｓ），０．９２－１．００（１Ｈ，ｍ），１．１０－１．１４（１Ｈ，ｍ），１．２３－１．２６（１Ｈ，ｍ），１．３０－１．３７（１Ｈ，ｍ），１．４４－１．７９（１２Ｈ，ｍ），３．１１（３Ｈ，ｓ），３．３９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），３．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ），３．６５－３．７２（１Ｈ，ｍ），４．３８－４．４７（２Ｈ，ｍ），４．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），６．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．１１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．３０－７．３４（１Ｈ，ｍ），７．４４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．３Ｈｚ），７．５６－７．６０（１Ｈ，ｍ），７．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），１０．５３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例７５（ｉｓｏｍｅｒＡ）および７６（ｉｓｏｍｅｒＢ）

[0296] [化92]



[0297] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［１－ヒドロキシエチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

実施例４７の工程１で得た化合物（２００ｍｇ，０．４１ｍｍｏｌ）および参考例３０の工程３で得た化合物（８９ｍｇ，０．４９ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、ジアステレオ混合物を得た。得られたジアステレオ混合物を、キラルカラム液体クロマトグラフィー［分取条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ，ｎ－ヘキサン：エタノール＝３：２（ｖ／ｖ）］により分離精製し、標記化合物１２ｍｇ（５％：ｉｓｏｍｅｒＡ）および８２ｍｇ（３２％：ｉｓｏｍｅｒＢ）をそれぞれ無色固体として得た。

ＩｓｏｍｅｒＡ：

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．７０（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．１６－１．２７（３Ｈ，ｍ），１．３７－１．６３（６Ｈ，ｍ），１．７０－１．７７（２Ｈ，ｍ），２．０５－２．１５（２Ｈ，ｍ），３．１２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．２０－３．２８（２Ｈ，ｍ），３．８１－３．９０（２Ｈ，ｍ），４．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．３，４．４Ｈｚ），４

．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），４．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．４５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），７．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．０２（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），８．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

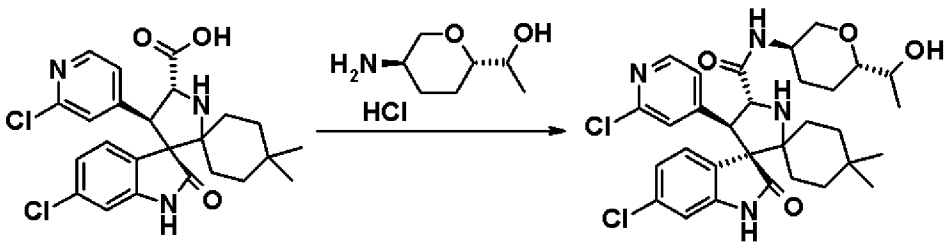
ＩｓｏｍｅｒＢ：

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．７０（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１６（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），１．１７－１．２９（３Ｈ，ｍ），１．３４－１．６３（６Ｈ，ｍ），１．７１－１．７７（２Ｈ，ｍ），２．０７－２．１２（１Ｈ，ｍ），２．６４（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．０３－３．０９（１Ｈ，ｍ），３．１０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．２６（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．６３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），３．８３－３．９２（１Ｈ，ｍ），４．０４－４．１０（１Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），４．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．４５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），７．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．６，２．１Ｈｚ），８．０１（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），８．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例７７（ｉｓｏｍｅｒＡ）および７８（ｉｓｏｍｅｒＢ）

[0298] [化93]



[0299] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロピリジ

ン－４－イル）－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［１－ヒドロキシエチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例５１の工程１で得た化合物（３００ｍｇ，０．６３ｍｍｏｌ）および参考例３０の工程３で得た化合物（１３７ｍｇ，０．７６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、ジアステレオ混合物を得た。得られたジアステレオ混合物を、キラルカラム液体クロマトグラフィー［分取条件：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ　ＯＤ－Ｈ，ｎ－ヘキサン：エタノール＝４：１（ｖ／ｖ）］により分離精製し、標記化合物４５ｍｇ（１２％：ｉｓｏｍｅｒＡ）および２４９ｍｇ（６６％：ｉｓｏｍｅｒＢ）をそれぞれ無色固体として得た。

ＩｓｏｍｅｒＡ：

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９４（３Ｈ，ｓ），１．１４－１．２３（５Ｈ，ｍ），１．３１－１．３７（１Ｈ，ｍ），１．４０－１．５３（３Ｈ，ｍ），１．５５－１．６５（３Ｈ，ｍ），１．６９－１．７７（２Ｈ，ｍ），２．０６－２．１４（２Ｈ，ｍ），３．１４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．２１－３．２６（１Ｈ，ｍ），３．２９（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．８３－３．９０（２Ｈ，ｍ），４．０９（１Ｈ，ｍ），４．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），４．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），６．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ），６．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），７．０８（１Ｈ，ｓ），７．１０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．４Ｈｚ），７．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．５７（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

ＩｓｏｍｅｒＢ：

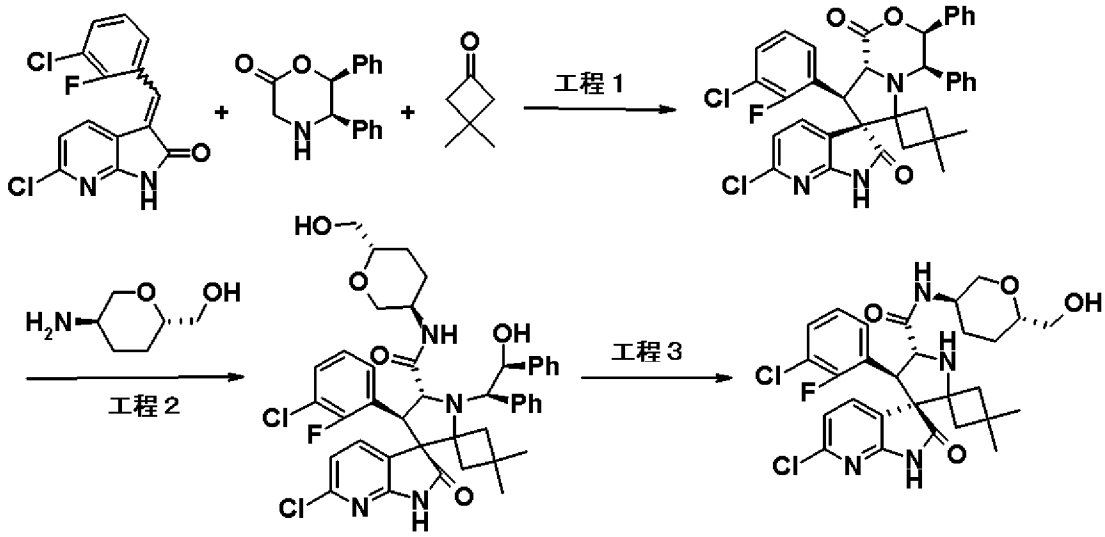
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．

９５（３Ｈ，ｓ），１．１５－１．２７（５Ｈ，ｍ），１．３０－１．３６（１Ｈ，ｍ），１．４１－１．５３（４Ｈ，ｍ），１．５６－１．６３（２Ｈ，ｍ），１．６９－１．７７（２Ｈ，ｍ），２．０３－２．１１（１Ｈ，ｍ），２．６８（１Ｈ，ｓ），３．０３－３．０８（１Ｈ，ｍ），３．１１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．３０（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．５９－３．６７（１Ｈ，ｍ），３．８４－３．９３（１Ｈ，ｍ），４．０９（１Ｈ，ｍ），４．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），４．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．９０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．５，１．４Ｈｚ），７．０８（１Ｈ，ｓ），７．１０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．６６（１Ｈ，ｓ），８．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例７９

[0300] [化94]



[0301] ［工程１］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｓ，８ａ’Ｒ）－６”－クロロ－８’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－３’，４’－ジ

フェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－１’，２”（１”Ｈ）－ジオン

参考例１で得た化合物（０．９３ｇ，３．００ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルシクロブタノン（Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，１９６８，６０１７－６０２８）（０．３０ｇ，３．００ｍｍｏｌ）を用いて、実施例９の工程１と同様な操作により、標記化合物１．１０ｇ（５１％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．７１（３Ｈ，ｓ），０．９２（３Ｈ，ｓ），１．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ），１．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ），２．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），２．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），４．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ），４．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ），５．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ），６．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ），６．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），６．９９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．１０－７．２５（１２Ｈ，ｍ），７．７７（１Ｈ，ｓ）．

［工程２］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－３，３－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（４３０ｍｇ，０．６７ｍｍｏｌ）および参考例２の工程３で得た化合物（２６３ｍｇ，２．００ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例２０の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物３９０ｍｇ（

７６％）を茶色非晶質固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－３，３－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

上記工程２で得た化合物（３９０ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物１５０ｍｇ（５２％）を無色固体として得た。

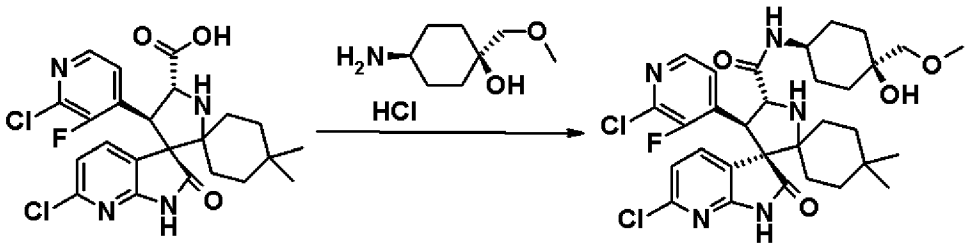
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），１．３３（３Ｈ，ｓ），１．３８－１．６４（３Ｈ，ｍ），１．７１－１．７９（１Ｈ，ｍ），１．８３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．２Ｈｚ），２．００（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．４，３．２Ｈｚ），２．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ），２．２４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ），３．１１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．３３－３．４１（１Ｈ，ｍ），３．４９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），３．７３－３．８３（１Ｈ，ｍ），３．８８－３．９４（１Ｈ，ｍ），４．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．０５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．２３－７．２７（１Ｈ，ｍ），７．５２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），７．８８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

実施例８０

[0302]

[化95]



[0303] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［ｃｉｓ－４－ヒドロキシ－４－（メトキシメチル）シクロヘキシル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

実施例４７の工程１で得た化合物（７９ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）および参考例３１の工程２で得た化合物（４０ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６３ｍｇ（６２％）を無色固体として得た。

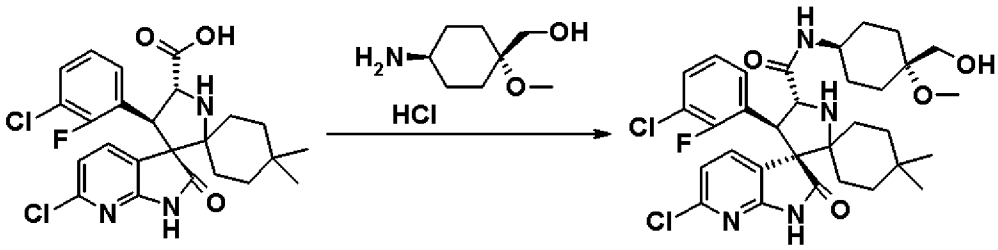
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．８０－１．１７（１６Ｈ，ｍ），２．１９（１Ｈ，ｓ），３．２１（３Ｈ，ｓ），３．３９（３Ｈ，ｓ），３．６８－３．７４（１Ｈ，ｍ），４．４５－４．４７（１Ｈ，ｍ），４．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．４６－７．５１（２Ｈ，ｍ），７．６０－７．６３（１Ｈ，ｍ），８．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．１７（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例８１

[0304]

[化96]



[0305] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（ヒドロキシメチル）－４－メトキシシクロヘキシル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

実施例４９の工程１で得た化合物（７１ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）および参考例２９の工程４で得た化合物（４２ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６５ｍｇ（７１％）を無色固体として得た。

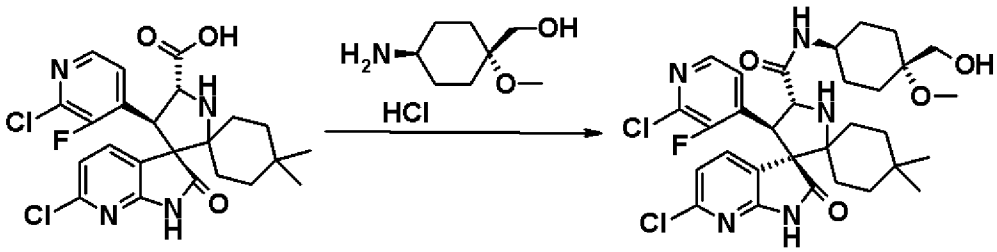
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．７０（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１４－１．２４（２Ｈ，ｍ），１．３４－１．７０（１１Ｈ，ｍ），１．７６－１．７９（１Ｈ，ｍ），１．８７－１．９２（３Ｈ，ｍ），３．１８－３．２２（４Ｈ，ｍ），３．６０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），３．８３－３．８９（１Ｈ，ｍ），４．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ），６．９６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．１４－７．１８（１Ｈ，ｍ），７．４８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），７．６３（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．３Ｈｚ），７．８７（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例８２

[0306]

[化97]



[0307] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（ヒドロキシメチル）－４－メトキシシクロヘキシル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

実施例４７の工程１で得た化合物（９６ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）および参考例２９の工程４で得た化合物（４２ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２６ｍｇ（２１％）を無色固体として得た。

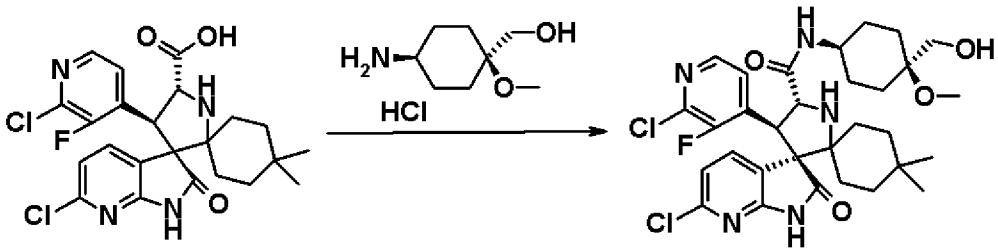
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．７０（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１４－１．２６（２Ｈ，ｍ），１．３５－１．７４（１２Ｈ，ｍ），１．８８－１．９４（３Ｈ，ｍ），３．２１－３．２５（４Ｈ，ｍ），３．６０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），３．８２－３．９０（１Ｈ，ｍ），４．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．４７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．５９－７．６３（２Ｈ，ｍ），８．０２（１Ｈ，ｓ），８．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例８３

[0308]

[化98]



[0309] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［ｃｉｓ－４－（ヒドロキシメチル）－４－メトキシシクロヘキシル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

実施例４７の工程１で得た化合物（６７ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）および参考例２９の工程６で得た化合物（０．１１ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物３６ｍｇ（５３％）を無色固体として得た。

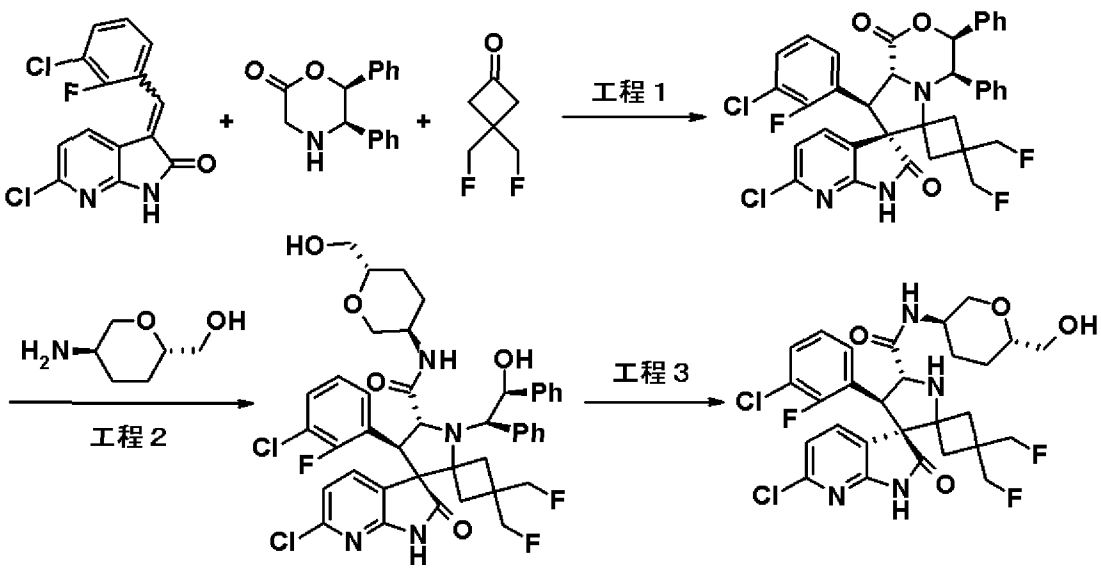
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１４－１．８３（１５Ｈ，ｍ），１．９０－１．９９（２Ｈ，ｍ），３．２１－３．２６（４Ｈ，ｍ），３．４１－３．５３（２Ｈ，ｍ），３．６６－３．７６（１Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），４．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．４６－７．５０（２Ｈ，ｍ），７．６１－７．６３（１Ｈ，ｍ），８．０８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例８４

[0310]

[化99]



[0311] ［工程１］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｓ，８ａ’Ｒ）－６”－クロロ－８’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－１’，２”（１”Ｈ）－ジオン

参考例１で得た化合物（４．６０ｇ，１５．０ｍｍｏｌ）および参考例２１の工程２で得た化合物（２．２１ｇ，１６．５ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．７７ｇ（１１％）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），２．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），２．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），２．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），３．９０－３．９６（１Ｈ，ｍ），４．０２－４．０８（１Ｈ，ｍ），４．１５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１５．３，９．８Ｈｚ），４．２７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１５．３，９．８Ｈｚ），４．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），４．８０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），５．２０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．１，

１．８Ｈｚ），６．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ），６．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），６．９６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．０５－７．０９（１Ｈ，ｍ），７．１０－７．１３（２Ｈ，ｍ），７．１４－７．２５（１０Ｈ，ｍ），７．９２（１Ｈ，ｓ）．

［工程２］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（３３９ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ）および参考例２の工程３で得た化合物（１９７ｍｇ，１．５０ｍｍｏｌ）を原料に用いて、実施例２０の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１９８ｍｇ（４９％）を茶色非晶質固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

上記工程２で得た化合物（１９８ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１０の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物８０ｍｇ（５３％）を無色固体として得た。

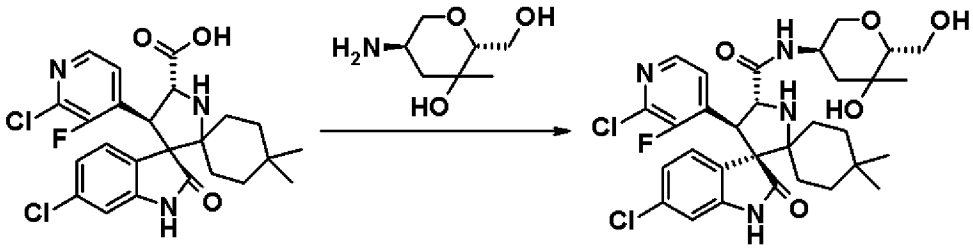
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．３６－１．４８（１Ｈ，ｍ），１．５３－１．６４（１Ｈ，ｍ），１．７１－１．８１（２Ｈ，ｍ）

，１．８７－１．９３（１Ｈ，ｍ），２．０３－２．１３（２Ｈ，ｍ），２．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），３．１１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．３２－３．４０（１Ｈ，ｍ），３．４９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），３．７４－３．８５（１Ｈ，ｍ），３．８６－４．０６（３Ｈ，ｍ），４．４１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），４．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６１－４．８０（２Ｈ，ｍ），７．０６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．２４－７．２８（１Ｈ，ｍ），７．５２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），７．９２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例８５（ｉｓｏｍｅｒＡ）および８６（ｉｓｏｍｅｒＢ）

[0312] [化100]



[0313] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｒ）－５－ヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－５－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（６０ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）および参考例３２の工程３で得た化合物（２１ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物３５ｍｇ（４６％：ｉｓｏｍｅｒＡ）および１５ｍｇ（２０％：ｉｓｏｍｅｒＢ）をそれぞれ無色固体として得た。

ＩｓｏｍｅｒＡ：

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．０９－１．２８（３Ｈ，ｍ），１．３２（３Ｈ，ｓ），１．３６－１．７６（５Ｈ，ｍ），１．９８－２．１１（２Ｈ，ｍ），２．３３（１Ｈ，ｓ），３．０４－３．２７（２Ｈ，ｍ），３．３０－３．３８（１Ｈ，ｍ），３．７０－４．１０（４Ｈ，ｍ），４．４０－４．５０（１Ｈ，ｍ），４．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０４－７．１２（１Ｈ，ｍ），７．２９－７．３５（２Ｈ，ｍ），７．４６－７．５７（２Ｈ，ｍ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

ＩｓｏｍｅｒＢ：

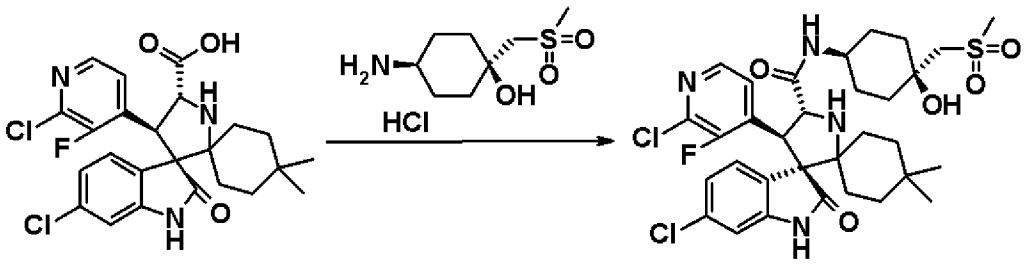
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９４（３Ｈ，ｓ），１．１１－１．７６（１１Ｈ，ｍ），２．００－２．０７（１Ｈ，ｍ），２．３７－２．４４（１Ｈ，ｍ），３．０８－３．３０（４Ｈ，ｍ），３．８２－３．９６（２Ｈ，ｍ），４．１１－４．２０（１Ｈ，ｍ），４．２１－４．３３（１Ｈ，ｍ），４．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），４．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），６．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０５－７．１０（１Ｈ，ｍ），７．２９－７．３４（１Ｈ，ｍ），７．４６－７．６２（３Ｈ，ｍ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例８７

[0314]

[化101]



[0315] （3’R，4’S，5’R）－6”－クロロ－4’－（2－クロロ－3－フルオロピリジン－4－イル）－N－｛cis－4－ヒドロキシ－4－［（メチルスルホニル）メチル］シクロヘキシル｝－4，4－ジメチル－2”－オキソ－1”，2”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－1，2’－ピロリジン－3’，3”－インドール］－5’－カルボキサミド

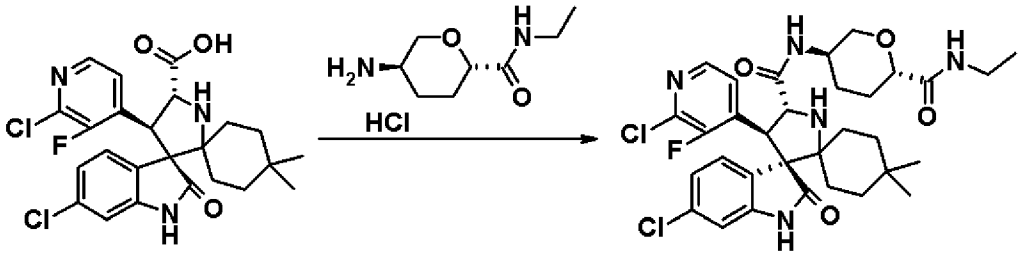
実施例17の工程1で得た化合物（89mg，0．18mmol）および参考例33の工程3で得た化合物（0．20mmol）を原料に用い、実施例12の工程2と同様な操作を行うことにより、標記化合物84mg（67％）を無色固体として得た。

^{1}H－NMR（500MHz，DMSO－d_6）δ：0．60（3H，s），0．90（3H，s），0．93－1．00（1H，m），1．11－1．14（1H，m），1．22－1．25（1H，m），1．41－1．64（9H，m），1．67－1．76（2H，m），1．84－1．91（2H，m），3．00（3H，s），3．22（2H，s），3．44－3．49（1H，m），3．56（1H，d，J＝11．5Hz），4．44（1H，t，J＝9．7Hz），4．55（1H，d，J＝9．2Hz），4．86（1H，s），6．71（1H，d，J＝2．3Hz），7．06（1H，dd，J＝8．3，2．0Hz），7．50（1H，dd，J＝8．3，2．0Hz），7．63（1H，t，J＝5．2Hz），7．74（1H，d，J＝8．0Hz），8．18（1H，d，J＝5．2Hz），10．61（1H，s）．

MS（ESI）m／z：681（M＋H）$^+$．

実施例８８

[0316] [化102]



[0317] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（エチルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

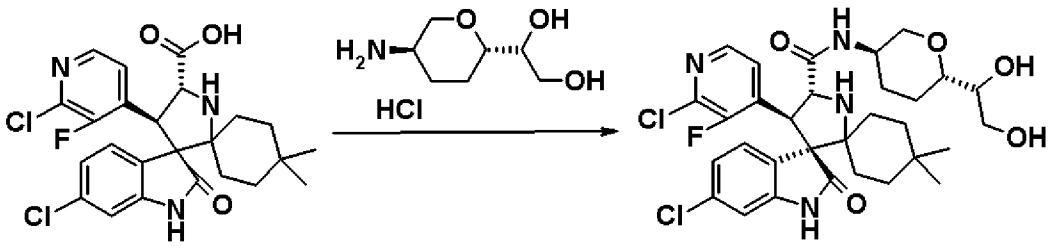
実施例１７の工程１で得た化合物（１６０ｍｇ，０．３３ｍｍｏｌ）および参考例３４の工程２で得た化合物（８７ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１４３ｍｇ（６７％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），１．１６－１．２４（２Ｈ，ｍ），１．３５－１．４１（１Ｈ，ｍ），１．４３－１．６２（５Ｈ，ｍ），１．７０－１．７７（２Ｈ，ｍ），２．０９－２．１５（１Ｈ，ｍ），２．２８－２．３４（１Ｈ，ｍ），３．１３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ），３．２５－３．３６（２Ｈ，ｍ），３．７４－３．７９（１Ｈ，ｍ），３．８５－３．９４（１Ｈ，ｍ），４．１１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．７，３．９Ｈｚ），４．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），４．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），６．５２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．０Ｈｚ），７．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．１Ｈｚ），７．４８－７．５２（２Ｈ，ｍ），７．６２（１Ｈ，ｓ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

実施例８９（ｉｓｏｍｅｒＡ）および９０（ｉｓｏｍｅｒＢ）

[0318] [化103]



[0319] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１，２－ジヒドロキシエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（３３２ｍｇ，０．６７ｍｍｏｌ）および参考例３５の工程３で得た化合物（１６０ｍｇ，０．８０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、ジアステレオ混合物を得た。得られたジアステレオ混合物を、キラルカラム液体クロマトグラフィー［分取条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ，ｎ－ヘキサン：エタノール＝１：１（ｖ／ｖ）］により分離精製し、標記化合物１００ｍｇ（２３％：ｉｓｏｍｅｒＡ）および１７４ｍｇ（４０％：ｉｓｏｍｅｒＢ）をそれぞれ無色固体として得た。

ＩｓｏｍｅｒＡ：

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１１－１．２６（２Ｈ，ｍ），１．３３－１．３９（１Ｈ，ｍ），１．４２－１．６３（５Ｈ，ｍ），１．７０－１．７６（２Ｈ，ｍ），１．８２－１．８９（１Ｈ，ｍ），２．１０－２．１６（２Ｈ，ｍ），２．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），３．０９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．２７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．４０－３．４５（１Ｈ

，ｍ），３．６１－３．６６（１Ｈ，ｍ），３．６９－３．７５（２Ｈ，ｍ），３．８４－３．９３（１Ｈ，ｍ），４．０３－４．０８（１Ｈ，ｍ），４．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．４３－７．５１（３Ｈ，ｍ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

ＩｓｏｍｅｒＢ：

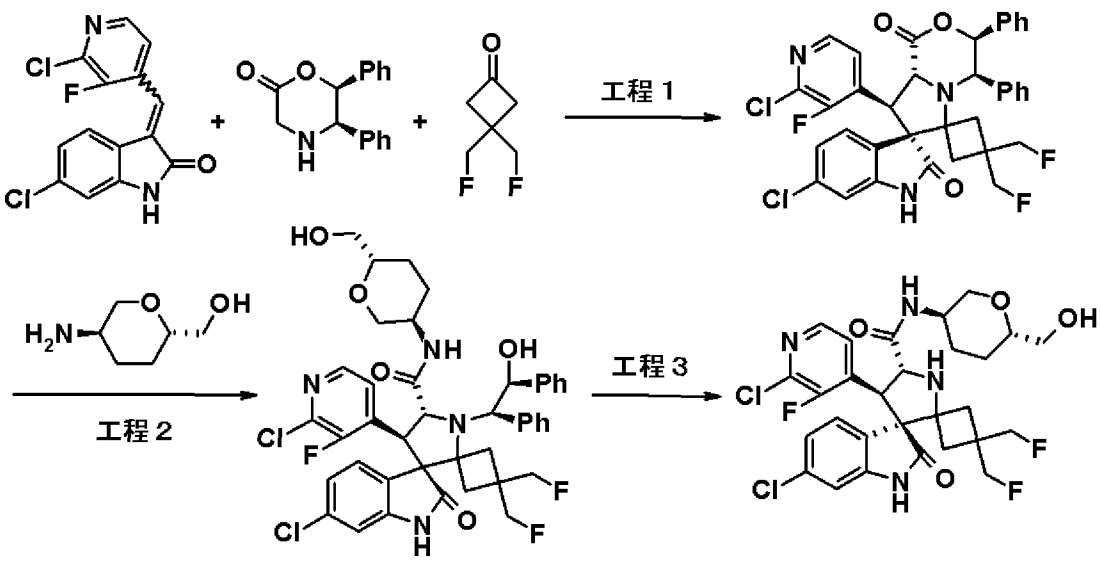
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１０－１．２４（２Ｈ，ｍ），１．３３－１．３８（１Ｈ，ｍ），１．４３－１．５４（３Ｈ，ｍ），１．５７－１．７９（５Ｈ，ｍ），２．０９－２．１４（１Ｈ，ｍ），２．２０－２．２５（１Ｈ，ｍ），２．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ），３．１２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．３１（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．３７－３．４３（１Ｈ，ｍ），３．５３－３．５９（１Ｈ，ｍ），３．６２－３．６７（１Ｈ，ｍ），３．７１－３．７８（１Ｈ，ｍ），３．８６－３．９４（１Ｈ，ｍ），４．０６－４．１１（１Ｈ，ｍ），４．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．４６－７．５１（３Ｈ，ｍ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例９１

[0320]

[化104]



[0321] [工程１]

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｓ，８ａ’Ｒ）－６”－クロロ－８’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３”－インドール］－１’，２”（１”Ｈ）－ジオン

参考例８で得た化合物（５．０ｇ，１７．２ｍｍｏｌ）および参考例２１の工程２で得た化合物（２．８８ｇ，２１．５ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記混合物１０．２ｇ（８７％）を淡黄色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．８２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），２．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），２．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），３．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），３．９０－３．９８（１Ｈ，ｍ），４．０２－４．１０（１Ｈ，ｍ），４．２３－４．３０（１Ｈ，ｍ），４．３５－４．４２（１Ｈ，ｍ），４．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），４．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），５．２２－５．２５（１Ｈ，ｍ），６．３０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ），

６．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），６．８４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），６．８９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．９４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ），７．１４－７．２７（１０Ｈ，ｍ），７．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．００（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（２０３ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例２０の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１５３ｍｇ（６３％）を淡黄色非晶質固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程２で得た化合物（１５３ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１０ｍｌ）および水（３ｍｌ）に溶解し、氷冷下、硝酸二アンモニウムセリウム（ＩＶ）（２０７ｍｇ，０．３８ｍｍｏｌ）を加え１０分撹拌した。反応液に炭酸カリウム（１０４ｍｇ，０．７６ｍｍｏｌ）を加え、析出した不溶物をセライトろ去した。ろ液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をＮＨ－シリカゲ

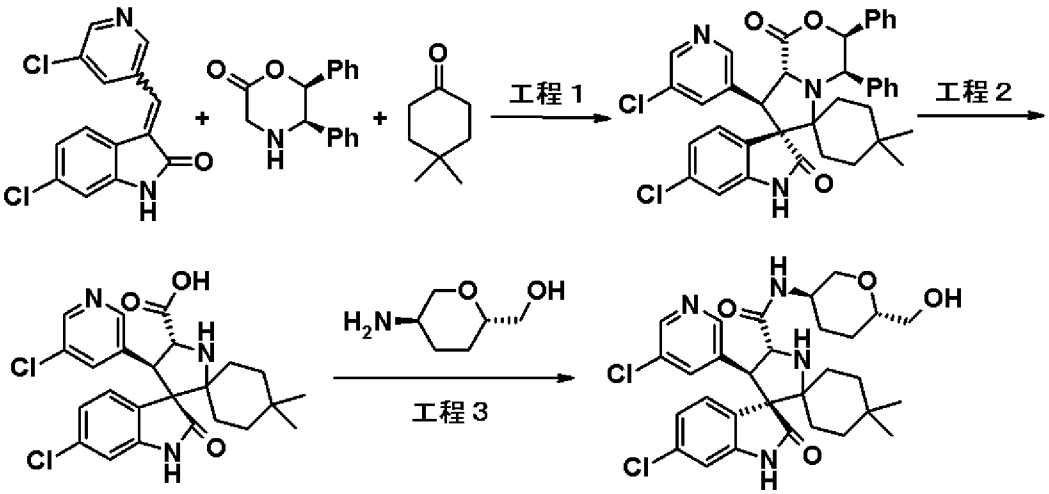
ルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０→４０：１）にて精製後、残渣を２－プロパノール（１０ｍｌ）に溶解し、５０℃にて２日間撹拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をキラルカラム液体クロマトグラフィー［分取条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ，ｎ－ヘキサン：エタノール＝２：３（ｖ／ｖ）］にて精製後、標記化合物６７ｍｇ（５７％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．３７－１．４９（１Ｈ，ｍ），１．５５－１．７８（２Ｈ，ｍ），１．８５－１．９１（１Ｈ，ｍ），２．００－２．２０（２Ｈ，ｍ），２．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），３．１６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．３３－３．４１（１Ｈ，ｍ），３．４５－３．５１（２Ｈ，ｍ），３．７４－３．９４（４Ｈ，ｍ），４．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６０－４．７７（２Ｈ，ｍ），６．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．１３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．５４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．６０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例９２

[0322] [化105]



[0323] ［工程１］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｒ，８ａ’Ｒ）－６”－クロロ－８’－（５－クロロピリジン－３－イル）－４，４－ジメチル－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３”－インドール］－１’，２”（１”Ｈ）－ジオン

参考例３６で得た化合物（１．３５ｇ，４．６５ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物２．３５ｇ（７７％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．５６（３Ｈ，ｓ），０．６７（３Ｈ，ｓ），０．８１－１．０１（１Ｈ，ｍ），１．１６－１．４４（４Ｈ，ｍ），１．７４－１．８３（１Ｈ，ｍ），１．８６－１．９７（１Ｈ，ｍ），２．１６－２．２７（１Ｈ，ｍ），４．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），４．８２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ），５．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），６．６１－６．６８（２Ｈ，ｍ），６．７７－６．８４（２Ｈ，ｍ），６．９２－６．９８（２Ｈ，ｍ），７．１０－７．２９（９Ｈ，ｍ），７．４７－７．５０（１Ｈ，ｍ），８．１４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ），８．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：６５２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

（４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（５－クロロピリジン－３－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボン酸

上記工程１で得た化合物（２．２９ｇ，３．５２ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物８２７ｍｇ（５０％）を淡褐色固体として得た。

ＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：４７４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（５－クロロピリジン－３－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

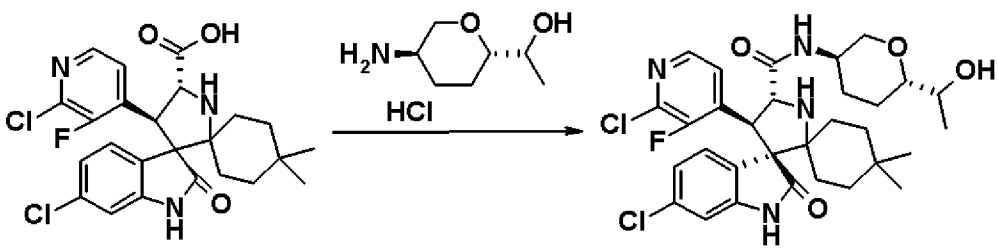
上記工程２で得た化合物（２００ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）および参考例２の工程３で得た化合物（８３ｍｇ，０．６３ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２３ｍｇ（９％）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６７－０．７１（３Ｈ，ｍ），０．９３－０．９６（３Ｈ，ｍ），１．１５－１．２４（２Ｈ，ｍ），１．２７－１．６６（５Ｈ，ｍ），１．６９－１．８６（４Ｈ，ｍ），２．０２－２．１０（１Ｈ，ｍ），３．１１－３．５３（４Ｈ，ｍ），３．７３－３．８２（１Ｈ，ｍ），３．９４－３．９８（１Ｈ，ｍ），４．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．１０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．７８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），８．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），８．２８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８７（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例９３（ｉｓｏｍｅｒＡ）および９４（ｉｓｏｍｅｒＢ）

[0324] [化106]



[0325] （3’Ｒ，4’Ｓ，5’Ｒ）－6”－クロロ－4’－（2－クロロ－3－フルオロピリジン－4－イル）－Ｎ－｛（3Ｒ，6Ｓ）－6－［1－ヒドロキシエチル］テトラヒドロ－2Ｈ－ピラン－3－イル｝－4，4－ジメチル－2”－オキソ－1”，2”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－1，2’－ピロリジン－3’，3”－インドール］－5’－カルボキサミド

実施例17の工程1で得た化合物（300mg，0．61mmol）および参考例30の工程3で得た化合物（133mg，0．73mmol）を原料に用い、実施例12の工程2と同様な操作を行うことにより、ジアステレオ混合物を得た。得られたジアステレオ混合物を、キラルカラム液体クロマトグラフィー［分取条件：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ　ＯＤ－Ｈ，ｎ－ヘキサン：エタノール＝7：3（ｖ／ｖ）］により分離精製し、標記化合物42mg（11％：ｉｓｏｍｅｒＡ）および233mg（61％：ｉｓｏｍｅｒＢ）をそれぞれ無色固体として得た。

ＩｓｏｍｅｒＡ：

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（400MHz，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：0．68（3Ｈ，ｓ），0．95（3Ｈ，ｓ），1．09－1．25（5Ｈ，ｍ），1．34－1．65（5Ｈ，ｍ），1．69－1．79（3Ｈ，ｍ），2．07（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝4．4Ｈｚ），2．10－2．15（1Ｈ，ｍ），3．13（1Ｈ，ｔ，Ｊ＝10．6Ｈｚ），3．20－3．25（1Ｈ，ｍ），3．27（1Ｈ，ｂｒ　ｓ），3．82－3．91（2Ｈ，ｍ），4．04－4．09（1Ｈ，ｍ），4．43（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝9．0Ｈｚ），4．65（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝9．0Ｈｚ），6．72（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝2．0Ｈｚ），7．07（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝8．1，2．0Ｈｚ），7．31（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝8．1，2．2Ｈｚ），7．40（1Ｈ，ｓ），7．46（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝8．8Ｈｚ），7．49（1Ｈ，ｔ，Ｊ＝5．0Ｈｚ），8．05（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝5．1Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：619（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

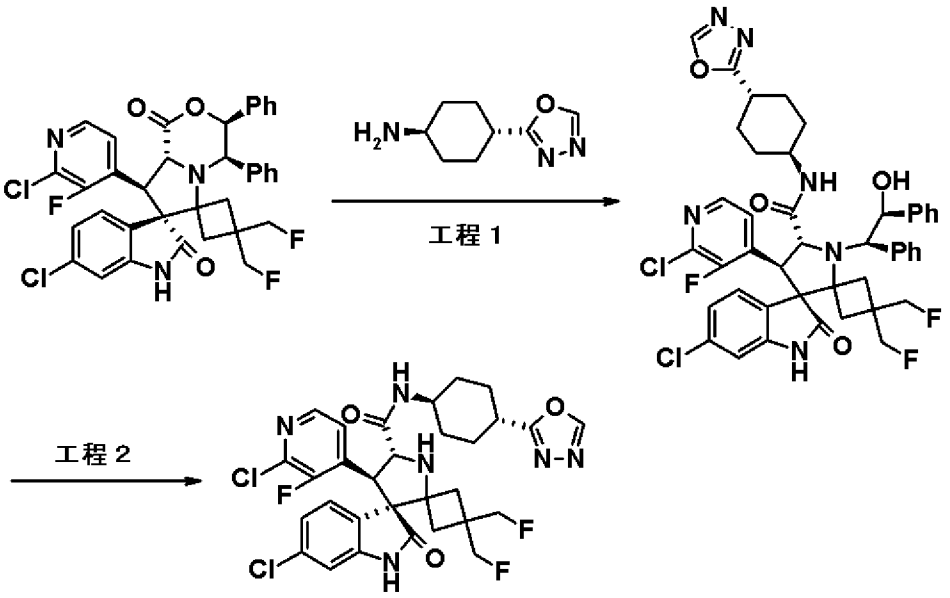
ＩｓｏｍｅｒＢ：

^{1}H－NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ：０．６８（３H，s），０．９５（３H，s），１．１６（３H，d，J＝６．３Hz），１．１７－１．２４（３H，m），１．３２－１．３９（１H，m），１．４２－１．６４（４H，m），１．６７－１．７９（３H，m），２．０８－２．１４（１H，m），２．６４（１H，d，J＝２．４Hz），３．０２－３．０８（１H，m），３．１０（１H，t，J＝１０．６Hz），３．２７（１H，br s），３．６０－３．６５（１H，m），３．８５－３．９１（１H，m），４．０５－４．１０（１H，m），４．４４（１H，d，J＝９．０Hz），４．６５（１H，d，J＝９．０Hz），６．７３（１H，d，J＝２．０Hz），７．０７（１H，dd，J＝８．１，２．０Hz），７．３１（１H，dd，J＝８．１，２．０Hz），７．３６（１H，s），７．４６（１H，d，J＝８．５Hz），７．４９（１H，t，J＝５．０Hz），８．０５（１H，d，J＝５．０Hz）．

MS（ESI）m／z：６１９（M＋H）$^+$．

実施例９５

[0326] [化107]



[0327] ［工程１］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例９１の工程１で得た化合物（２０３ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例５の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物６０ｍｇ（２３％）を無色非晶質固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（６０ｍｇ，０．０７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物２３ｍｇ（５８％）を無色固体として得た［分取条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ，ｎ－ヘキサン：エタノール＝１：４（ｖ／ｖ）］。

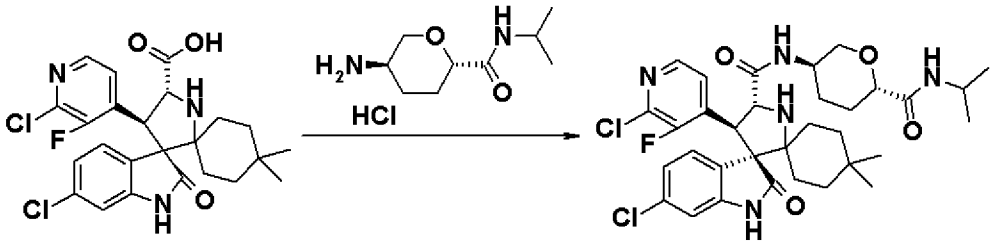
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．４９－１．５７（２Ｈ，ｍ），１．６７－１．７５（３Ｈ，ｍ），１．９１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），２．０３－２．１１（３Ｈ，ｍ），２．２２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ），２．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ），２．９９－３．０４（１Ｈ，ｍ），３．７０－３．７６（１Ｈ，ｍ），３．８１（１Ｈ，ｓ），３．９２（１Ｈ，ｓ），４．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１５．６，９．２Ｈｚ），４．７６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．７，８．７Ｈｚ），６

．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．１３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．５５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．６２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．８４（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例９６

[0328] [化108]



[0329] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（イソプロピルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例３７の工程２で得た化合物（８０ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１８２ｍｇ（９２％）を無色固体として得た。

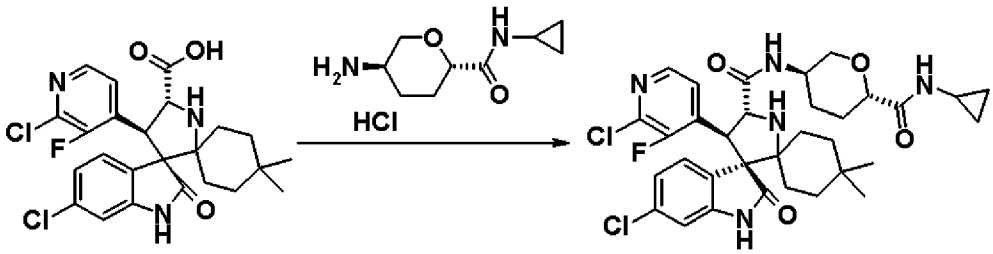
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１６（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），１．１７－１．２２（２Ｈ，ｍ），１．３４－１．３９（１Ｈ，ｍ），１．４４－１．７７（７Ｈ，ｍ），２．０８－２．１６（１Ｈ，ｍ），２．２７－２．３４（１Ｈ，ｍ），３．１３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．２８（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．７１－３．７６（１Ｈ，ｍ），３．８４－３．９３（１Ｈ，ｍ），４．０１－４．１４（２Ｈ，ｍ），４．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．

７Ｈｚ），４．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．３６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．８Ｈｚ），７．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ），７．４８－７．５２（２Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｓ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例９７

[0330] [化109]



[0331] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（シクロプロピルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例３８の工程２で得た化合物（７９ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１６３ｍｇ（８２％）を無色固体として得た。

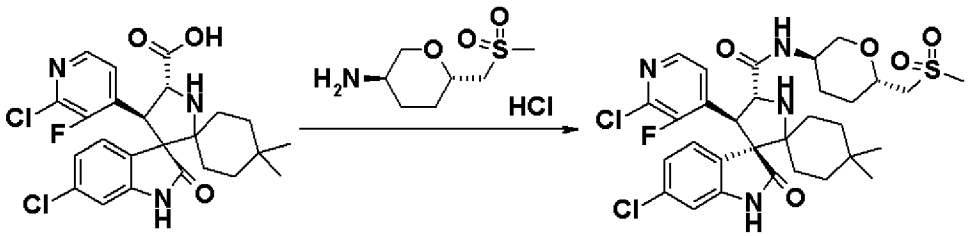
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．５０－０．５５（２Ｈ，ｍ），０．６８（３Ｈ，ｓ），０．７１－０．８０（２Ｈ，ｍ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．０９－１．２５（２Ｈ，ｍ），１．３３－１．１．８０（８Ｈ，ｍ），２．０９－２．１５（１Ｈ，ｍ），２．２７－２．３３（１Ｈ，ｍ），２．６９－２．７５（１Ｈ，ｍ），３．１１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．２７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．７３－３．７８（１Ｈ，

m），３．８５－３．９１（１Ｈ，ｍ），４．０６－４．１２（１Ｈ，ｍ），４．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ），６．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．３０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ），７．４７－７．５２（２Ｈ，ｍ），７．６８（１Ｈ，ｓ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例９８

[0332] [化110]



[0333] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（メチルスルホニル）メチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（９４ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）および参考例３９の工程２で得た化合物（０．２１ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物８６ｍｇ（６８％）を無色固体として得た。

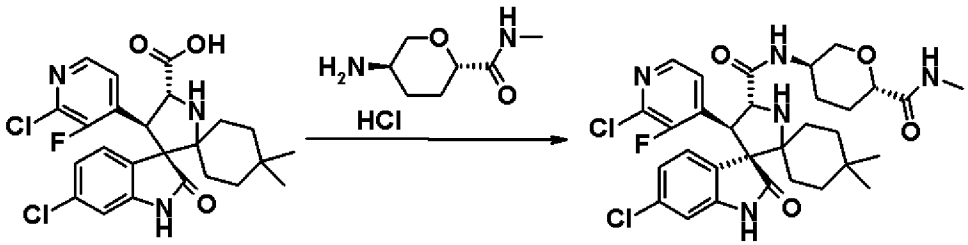
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：０．５９（３Ｈ，ｓ），０．９０（３Ｈ，ｓ），０．９２－１．００（１Ｈ，ｍ），１．１０－１．１３（１Ｈ，ｍ），１．１９－１．２２（１Ｈ，ｍ），１．３８－１．８８（９Ｈ，ｍ），２．９６（３Ｈ，ｓ），３．１５－３．２２（２Ｈ，ｍ），

３．４１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．９，８．９Ｈｚ），３．５０－３．５２（１Ｈ，ｍ），３．６０－３．７７（３Ｈ，ｍ），４．４６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ），４．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ），７．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ），７．６３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．８２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），１０．６１（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例９９

[0334] [化111]



[0335] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（メチルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例４０の工程２で得た化合物（７０ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１５７ｍｇ（８３％）を無色固体として得た。

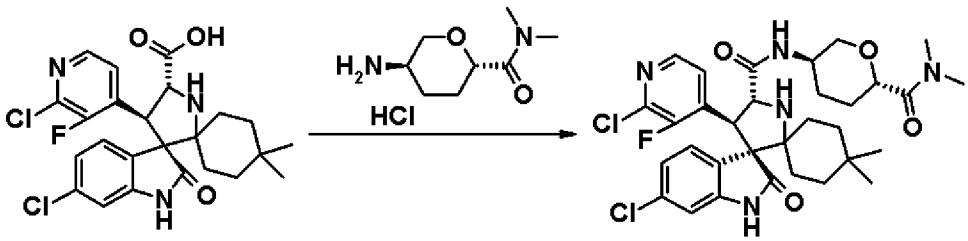
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１１－１．２７（２Ｈ，ｍ），１．３４－１．３９（１Ｈ，ｍ），１．４４－１．６０（５Ｈ，ｍ），１．６９－１．７８（２Ｈ，ｍ），２．０９－２．１５（１Ｈ，ｍ），２．２８－２．３４（１Ｈ，

m），２．８２（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），３．１３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．２７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．７６－３．８１（１Ｈ，ｍ），３．８５－３．９３（１Ｈ，ｍ），４．１２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．８，３．０Ｈｚ），４．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），４．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．５２－６．５８（１Ｈ，ｍ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ），７．５０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．６２（１Ｈ，ｓ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１００

[0336] [化112]



[0337] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ジメチルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例４１の工程２で得た化合物（７５ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作により、標記化合物１３６ｍｇ（７０％）を無色固体として得た。

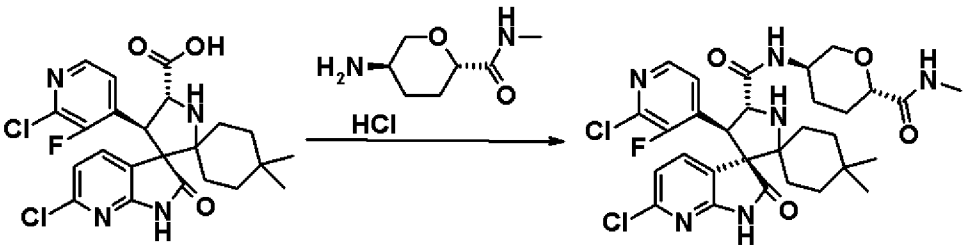
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１３－１．２７（２Ｈ，ｍ），１．３５－１．４０

（１Ｈ，ｍ），１．４４－１．５９（４Ｈ，ｍ），１．７１－１．７８（２Ｈ，ｍ），１．８７－２．０２（２Ｈ，ｍ），２．１６－２．２２（１Ｈ，ｍ），２．９５（３Ｈ，ｓ），３．０９（３Ｈ，ｓ），３．２５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ），３．２７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．８９－３．９９（１Ｈ，ｍ），４．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．８，３．４Ｈｚ），４．１２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．４，３．０Ｈｚ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．３２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．５０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．６９（１Ｈ，ｓ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１０１

[0338] [化113]



[0339] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（メチルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

実施例４７の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例４０の工程２で得た化合物（５９ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物９４

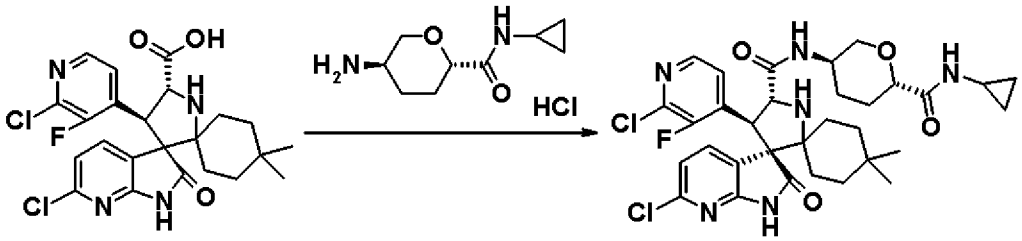
ｍｇ（４９％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．７０（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１３－１．２７（２Ｈ，ｍ），１．３４－１．４０（１Ｈ，ｍ），１．４５－１．７４（７Ｈ，ｍ），２．０８－２．１４（１Ｈ，ｍ），２．２９－２．３４（１Ｈ，ｍ），２．８３（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），３．１３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．２１－３．２７（１Ｈ，ｍ），３．７７－３．８１（１Ｈ，ｍ），３．８４－３．９１（１Ｈ，ｍ），４．０８－４．１３（１Ｈ，ｍ），４．４１－４．４８（１Ｈ，ｍ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．５２－６．５７（１Ｈ，ｍ），７．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．４１－７．４７（２Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，２．３Ｈｚ），８．０８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１０２

[0340] [化114]



[0341] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（シクロプロピルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

実施例４７の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例３８の工程２で得た化合物（６０ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）を原料に

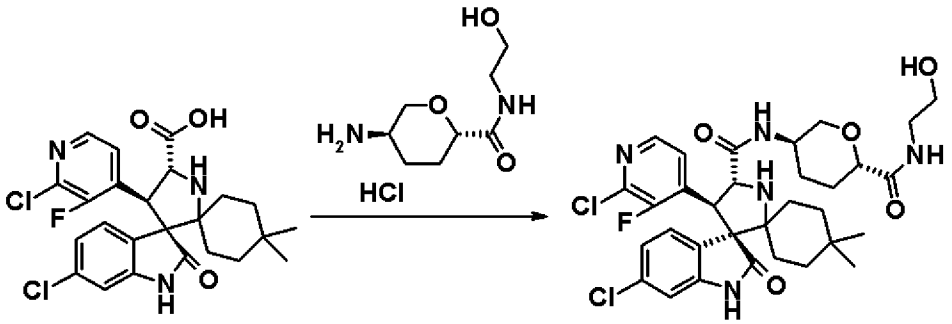
用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１０６ｍｇ（５４％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．５１－０．５４（２Ｈ，ｍ），０．７０（３Ｈ，ｓ），０．７５－０．８０（２Ｈ，ｍ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１３－１．１９（１Ｈ，ｍ），１．２０－１．２８（１Ｈ，ｍ），１．３４－１．３９（１Ｈ，ｍ），１．４３－１．７６（７Ｈ，ｍ），２．０７－２．１３（１Ｈ，ｍ），２．２７－２．３３（１Ｈ，ｍ），２．７０－２．７５（１Ｈ，ｍ），３．１１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．２４（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．７６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．０，２．３Ｈｚ），３．８５－３．９０（１Ｈ，ｍ），４．０８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．８，３．０Ｈｚ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．４５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，２．３Ｈｚ），８．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．２６（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１０３

[0342] [化115]



[0343] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（２－ヒドロキシエチル）カルバモイル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－

４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例４２の工程２で得た化合物（８１ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物８６ｍｇ（４３％）を無色固体として得た。

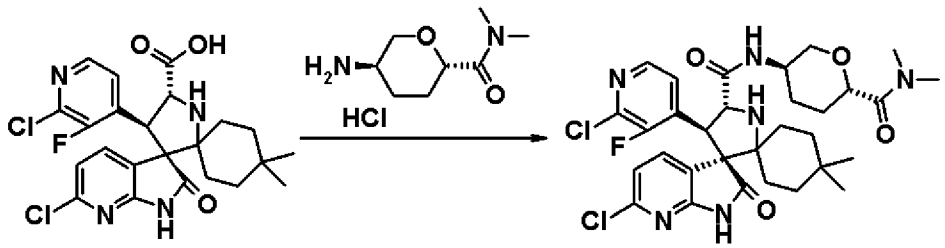
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１３－１．２８（２Ｈ，ｍ），１．３３－１．４０（１Ｈ，ｍ），１．４５－１．６５（５Ｈ，ｍ），１．６８－１．８１（２Ｈ，ｍ），２．１０－２．１７（１Ｈ，ｍ），２．２７－２．３６（２Ｈ，ｍ），３．１４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ），３．２７（１Ｈ，ｂｒｓ），３．４０－３．４８（２Ｈ，ｍ），３．７０－３．７５（２Ｈ，ｍ），３．８０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．１，２．３Ｈｚ），３．８６－３．９５（１Ｈ，ｍ），４．１１－４．１６（１Ｈ，ｍ），４．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），４．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），６．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），６．８５－６．８９（１Ｈ，ｍ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．２４－７．２６（１Ｈ，ｍ），７．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．９，２．３Ｈｚ），７．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．４７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１０４

[0344]

[化116]



[0345] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ジメチルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

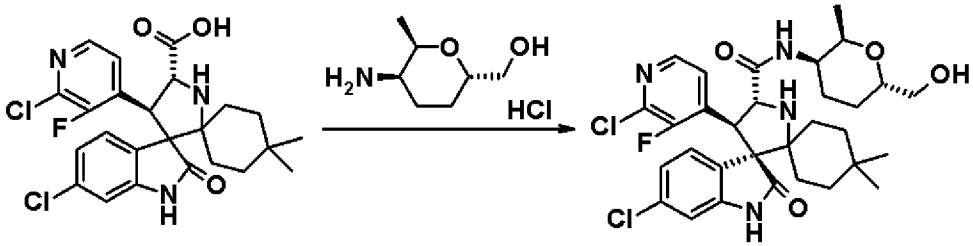
実施例４７の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例４１の工程２で得た化合物（７５ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１０５ｍｇ（５４％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．７０（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１３－１．２９（２Ｈ，ｍ），１．３６－１．４１（１Ｈ，ｍ），１．４６－１．６６（５Ｈ，ｍ），１．７２－１．７７（１Ｈ，ｍ），１．８８－２．０５（２Ｈ，ｍ），２．１５－２．２３（１Ｈ，ｍ），２．９６（３Ｈ，ｓ），３．０９（３Ｈ，ｓ），３．２３－３．２９（２Ｈ，ｍ），３．９０－３．９７（１Ｈ，ｍ），４．０３－４．０７（１Ｈ，ｍ），４．１３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．６，３．２Ｈｚ），４．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．４５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．６２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．５Ｈｚ），８．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．１２（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１０５

[0346] [化117]



[0347] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（２Ｒ，３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）－２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

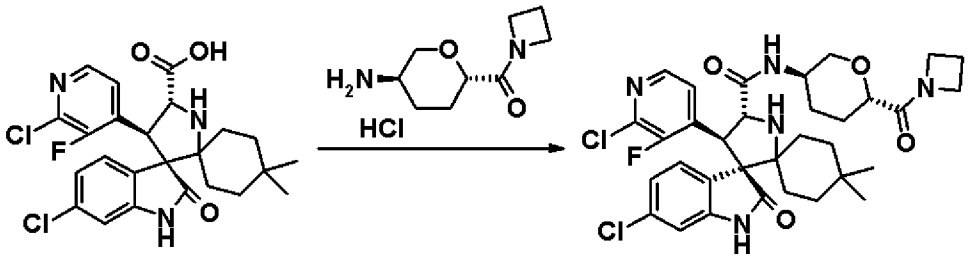
実施例１７の工程１で得た化合物（８５ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）および参考例４３の工程７で得た化合物（３８ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物４３ｍｇ（４０％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１２－１．２６（６Ｈ，ｍ），１．３５－１．９４（１０Ｈ，ｍ），３．２８（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．４７－３．５８（１Ｈ，ｍ），３．６８－４．１７（４Ｈ，ｍ），４．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１７Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１７Ｈｚ），６．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８３Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２５，１．８３Ｈｚ），７．２０－７．２５（１Ｈ，ｍ），７．３０－７．３５（１Ｈ，ｍ），７．４９－７．５３（１Ｈ，ｍ），７．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７１Ｈｚ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０４Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１０６

[0348] [化118]



[0349] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（アゼチジン－１－イルカルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例４４の工程２で得た化合物（９９ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２６ｍｇ（１３％）を無色固体として得た。

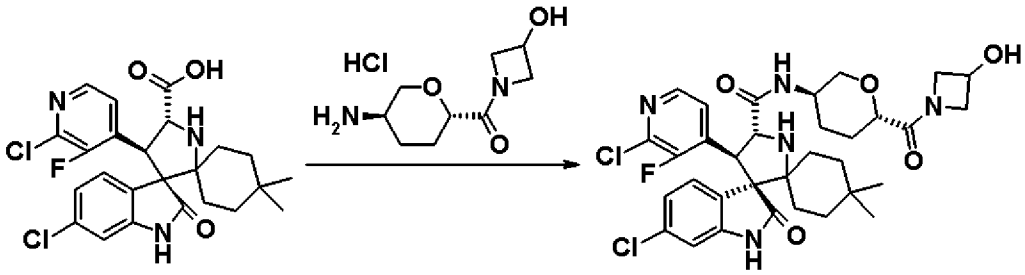
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１２－１．２３（２Ｈ，ｍ），１．３３－１．４０（１Ｈ，ｍ），１．４５－１．６５（５Ｈ，ｍ），１．６８－１．８４（３Ｈ，ｍ），２．０５－２．１５（２Ｈ，ｍ），２．２３－２．３１（２Ｈ，ｍ），３．１３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ），３．２６（１Ｈ，ｓ），３．８６－３．９２（１Ｈ，ｍ），３．９３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．５，２．３Ｈｚ），４．０４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），４．０５－４．０８（１Ｈ，ｍ），４．３２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），４．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），４．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．２９－７．３３（１Ｈ，ｍ），７．４９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），７．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．０５（１Ｈ，

ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１０７

[0350] [化119]



[0351] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）カルボニル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例４５の工程２で得た化合物（１０６ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６０ｍｇ（３０％）を無色固体として得た。

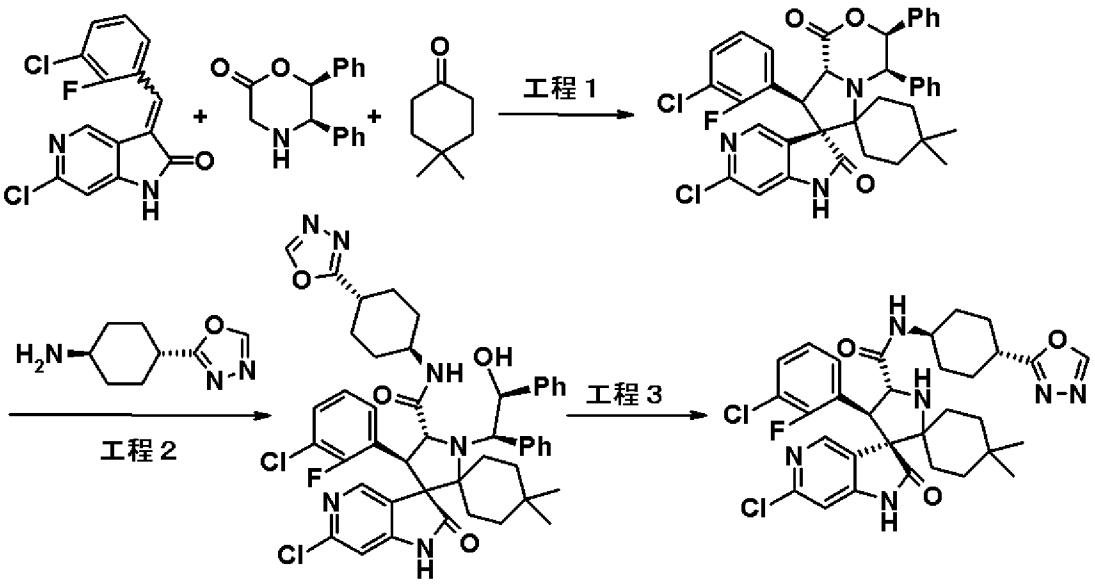
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１１－１．２３（２Ｈ，ｍ），１．３３－１．４０（１Ｈ，ｍ），１．４５－１．６５（４Ｈ，ｍ），１．６７－１．８３（３Ｈ，ｍ），２．０６－２．１７（２Ｈ，ｍ），２．４２－２．５８（１Ｈ，ｍ），３．１２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ），３．２５（１Ｈ，ｂｒｓ），３．８３－３．９１（２Ｈ，ｍ），３．９４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．５，１．８Ｈｚ），４．０１－４．０７（１Ｈ，ｍ），４．１４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．５，４．１Ｈｚ），４．２３－４．２８（１Ｈ，ｍ），４

．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），４．５０－４．５６（１Ｈ，ｍ），４．５９－４．６６（２Ｈ，ｍ），６．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．５０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），７．５４－７．５８（２Ｈ，ｍ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１０８

[0352] [化120]



[0353] ［工程１］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｓ，８ａ’Ｒ）－６”－クロロ－８’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－４，４－ジメチル－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３”－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン］－１’，２”（１”Ｈ）－ジオン

参考例４６で得た化合物（３．９４ｇ，１２．７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物６．５１ｇ（

７６％）を黄色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．２０（３Ｈ，ｓ），０．５４（３Ｈ，ｓ），０．９４－１．０１（３Ｈ，ｍ），１．２９－１．４２（４Ｈ，ｍ），１．８３－１．８５（１Ｈ，ｍ），２．２２－２．２６（１Ｈ，ｍ），４．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ），４．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），５．３６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ），６．７４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），６．８７（１Ｈ，ｓ），７．０５－７．３２（１０Ｈ，ｍ），７．７９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），８．２２（１Ｈ，ｓ）．

［工程２］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－４，４－ジメチル－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（１．３８ｇ，２．０６ｍｍｏｌ）および参考例３の工程３で得た化合物（１．０３ｇ，６．１７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例５の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物０．９５ｇ（５５％）を淡黄色非晶質固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３７（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

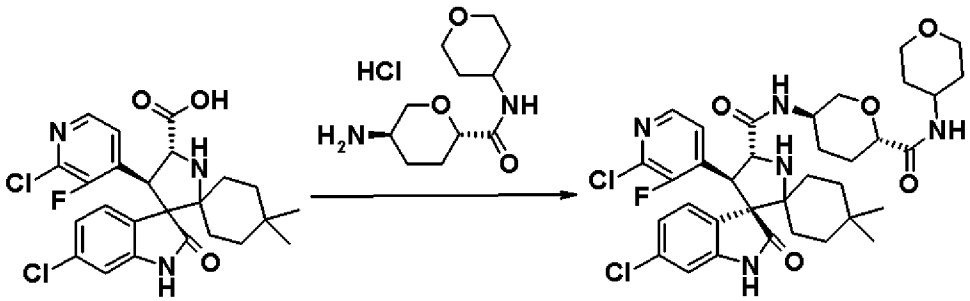
上記工程２で得た化合物（９５０ｍｇ，１．１８ｍｍｏｌ）を原料に用い、

実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物３５０ｍｇ（４６％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．７３（３Ｈ，ｓ），０．９７（３Ｈ，ｓ），１．１２－１．２４（２Ｈ，ｍ），１．３８－２．２６（１４Ｈ，ｍ），３．０１－３．０４（１Ｈ，ｍ），３．６８－３．７２（１Ｈ，ｍ），４．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ），４．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ），６．７９（１Ｈ，ｓ），７．０５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．２２－７．２６（１Ｈ，ｍ），７．５５－７．６１（１Ｈ，ｍ），８．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．８５（１Ｈ，ｓ）．ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１０９

[0354] [化121]



[0355] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

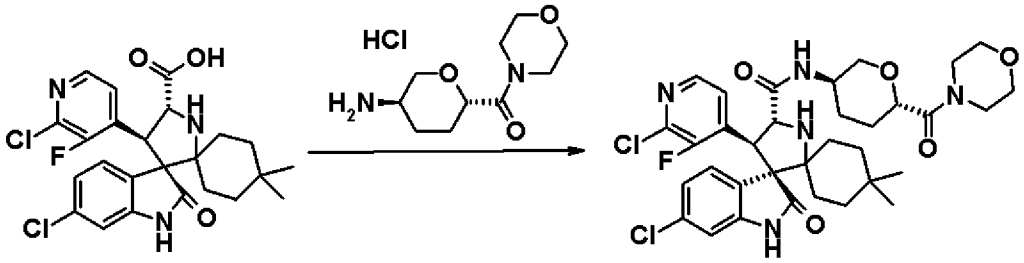
実施例１７の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例４７の工程２で得た化合物（９５ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１２１ｍｇ（５７％）を無色固体として得た。

^{1}H－NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ：０．６８（３H，ｓ），０．９５（３H，ｓ），１．１１－１．２５（２H，ｍ），１．３７（１H，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），１．４７－１．７７（９H，ｍ），１．８３－１．９１（２H，ｍ），２．１０－２．１６（１H，ｍ），２．２８－２．３４（１H，ｍ），３．１４（１H，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．２９（１H，ｂｒ　ｓ），３．４３－３．５１（２H，ｍ），３．７６（１H，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），３．８６－４．０２（４H，ｍ），４．１２（１H，ｄｄ，Ｊ＝１０．８，３．４Ｈｚ），４．４４（１H，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），４．６４（１H，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．４６（１H，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），６．７３（１H，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０７（１H，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．３１（１H，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．４９－７．５２（２H，ｍ），７．６５（１H，ｓ），８．０５（１H，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７０２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１１０

[0356] [化122]



[0357] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（モルホリン－４－イルカルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および

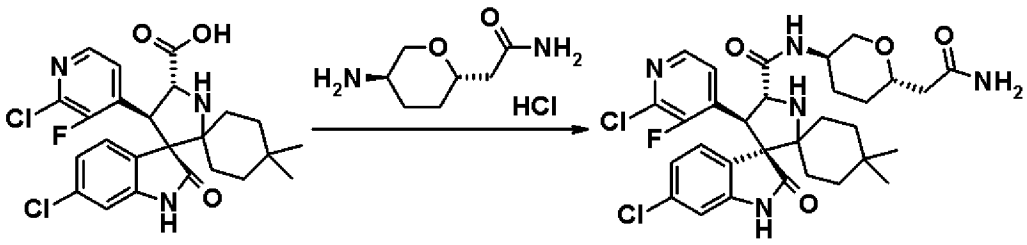
参考例４８の工程２で得た化合物（１１２ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物９８ｍｇ（４７％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１１－１．２５（２Ｈ，ｍ），１．３７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），１．４５－１．６５（４Ｈ，ｍ），１．７１－１．８１（２Ｈ，ｍ），１．９３－２．０１（２Ｈ，ｍ），２．１６－２．２３（１Ｈ，ｍ），３．２４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．０，９．２Ｈｚ），３．２６（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．５２－３．５９（２Ｈ，ｍ），３．６３－３．７３（６Ｈ，ｍ），３．９０－３．９７（１Ｈ，ｍ），４．０３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．１，３．７Ｈｚ），４．１０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，３．４Ｈｚ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．４８－７．５２（２Ｈ，ｍ），７．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６８８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１１１

[0358] [化123]



[0359] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（２－アミノ－２－オキソエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン

－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

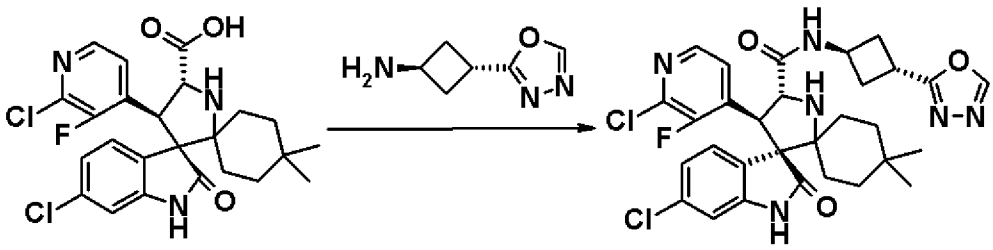
実施例１７の工程１で得た化合物（８９ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）および参考例４９の工程３で得た化合物（０．１５ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物３１ｍｇ（３２％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６７（３Ｈ，ｓ），０．９４（３Ｈ，ｓ），１．１１－１．２６（２Ｈ，ｍ），１．３６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．９，２．０Ｈｚ），１．４５－１．８２（８Ｈ，ｍ），２．０７－２．１０（１Ｈ，ｍ），２．３７－２．４６（２Ｈ，ｍ），３．１４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ），３．２９（１Ｈ，ｓ），３．６５－３．７１（１Ｈ，ｍ），３．８５－３．９３（１Ｈ，ｍ），４．０３－４．０６（１Ｈ，ｍ），４．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），５．６８（１Ｈ，ｓ），６．２９（１Ｈ，ｓ），６．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），７．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ），７．２７－７．３０（２Ｈ，ｍ），７．４９－７．５３（２Ｈ，ｍ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），８．４２（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５４（Ｍ＋Ｎａ）$^+$．

実施例１１２

[0360] [化124]



[0361] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－３

－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロブチル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

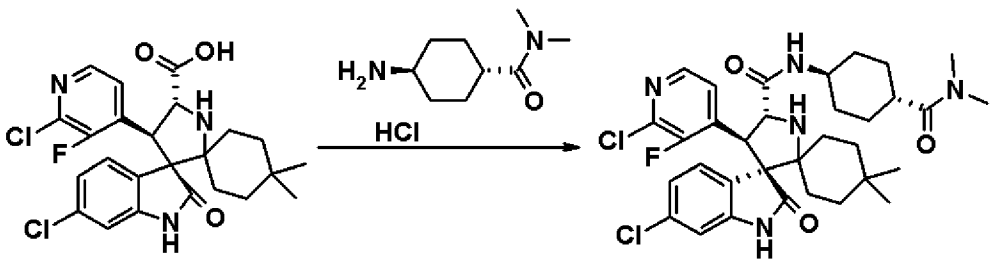
実施例１７の工程１で得た化合物（１．００ｇ，２．０３ｍｍｏｌ）および参考例５０の工程３で得た化合物（３９１ｍｇ，２．８１ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物７５３ｍｇ（６０％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９８（３Ｈ，ｓ），１．１２－１．２４（２Ｈ，ｍ），１．３３－１．４０（１Ｈ，ｍ），１．５２－１．６９（２Ｈ，ｍ），１．７７－１．９２（３Ｈ，ｍ），２．６０－２．８０（４Ｈ，ｍ），３．７６－３．８２（１Ｈ，ｍ），４．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．５７－４．６５（１Ｈ，ｍ），４．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．４７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ），７．６６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．９０（１Ｈ，ｓ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．８９（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１１３

[0362] [化125]



[0363] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（ジメチルカルバモイル）シクロヘキシル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”

－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

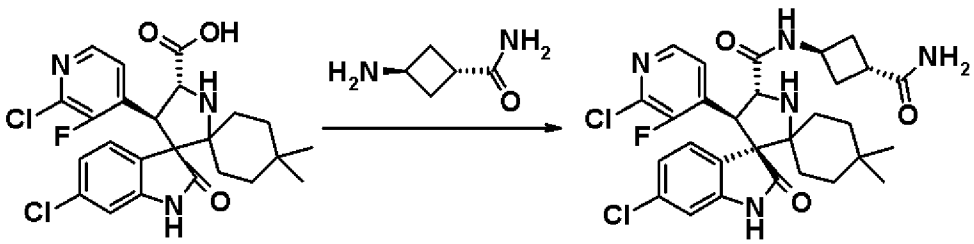
実施例１７の工程１で得た化合物（２９ｍｇ，０．０６ｍｍｏｌ）およびｔｒａｎｓ－４－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド塩酸塩（ＷＯ２００８／０６８１７１）（１７ｍｇ，０．０８ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物３６ｍｇ（１００％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６７（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．０８－１．４０（６Ｈ，ｍ），１．４２－１．５５（２Ｈ，ｍ），１．５６－１．９１（６Ｈ，ｍ），２．００－２．１３（２Ｈ，ｍ），２．４４－２．５５（１Ｈ，ｍ），２．９３（３Ｈ，ｓ），３．０６（３Ｈ，ｓ），３．６６－３．７９（１Ｈ，ｍ），４．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ），７．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．３Ｈｚ），７．４９－７．５７（２Ｈ，ｍ），８．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．０９（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１１４

[0364] [化126]



[0365] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－３－カルバモイルシクロブチル）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジス

ピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

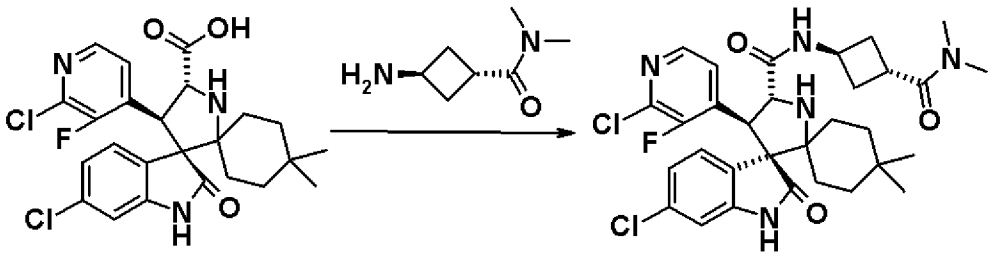
実施例１７の工程１で得た化合物（９０ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）および参考例５１の工程２で得た化合物（２１ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６６ｍｇ（６１％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１１－１．７９（８Ｈ，ｍ），２．２４－２．４１（２Ｈ，ｍ），２．６１－２．７５（２Ｈ，ｍ），２．９９－３．０９（１Ｈ，ｍ），３．７３（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），４．４０－４．５２（２Ｈ，ｍ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１７Ｈｚ），５．３９（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２５，１．８Ｈｚ），７．３０－７．３５（１Ｈ，ｍ），７．４１（１Ｈ，ｓ），７．４６－７．５１（１Ｈ，ｍ），７．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１１５

[0366] [化127]



[0367] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－３－（ジメチルカルバモイル）シクロブチル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

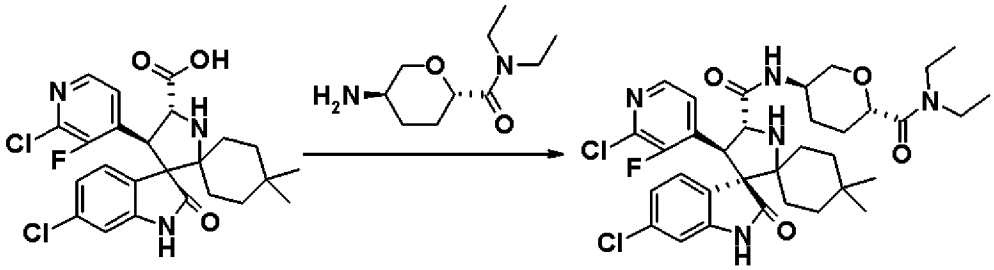
実施例１７の工程１で得た化合物（９０ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）および参考例５２の工程２で得た化合物（２６ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物３５ｍｇ（３１％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１１－１．７８（８Ｈ，ｍ），２．１９－２．３８（２Ｈ，ｍ），２．６６－２．８１（２Ｈ，ｍ），２．９０（３Ｈ，ｓ），２．９６（３Ｈ，ｓ），３．２３－３．３７（２Ｈ，ｍ），４．２５－４．３６（１Ｈ，ｍ），４．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），４．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．８３Ｈｚ），７．３１－７．４１（２Ｈ，ｍ），７．４７－７．５１（１Ｈ，ｍ），７．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１１６

[0368] [化128]



[0369] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ジエチルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例５３の工程２で得た化合物（７３ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を原料に

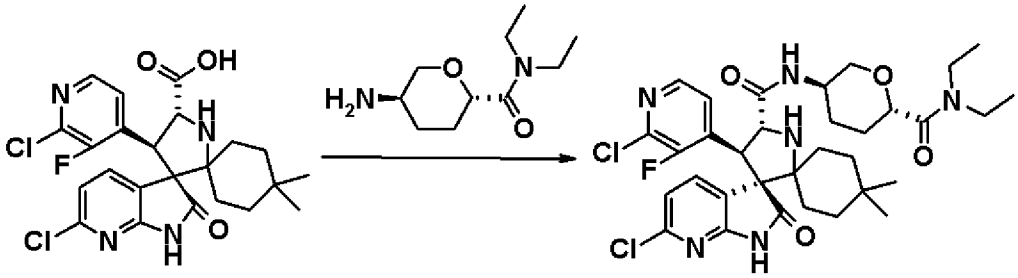
用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１２４ｍｇ（６１％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１２（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），１．１９（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），１．２０－１．２３（２Ｈ，ｍ），１．３７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），１．４６－１．６７（４Ｈ，ｍ），１．７１－１．８０（２Ｈ，ｍ），１．８６－１．９３（１Ｈ，ｍ），１．９７－２．０６（１Ｈ，ｍ），２．１７－２．２５（１Ｈ，ｍ），３．２３－３．５１（６Ｈ，ｍ），３．９０－３．９９（１Ｈ，ｍ），４．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．６Ｈｚ），４．０９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．４，３．０Ｈｚ），４．４２－４．４７（１Ｈ，ｍ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．３２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ），７．４２（１Ｈ，ｓ），７．４９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１１７

[0370] [化129]



[0371] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ジエチルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル

－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

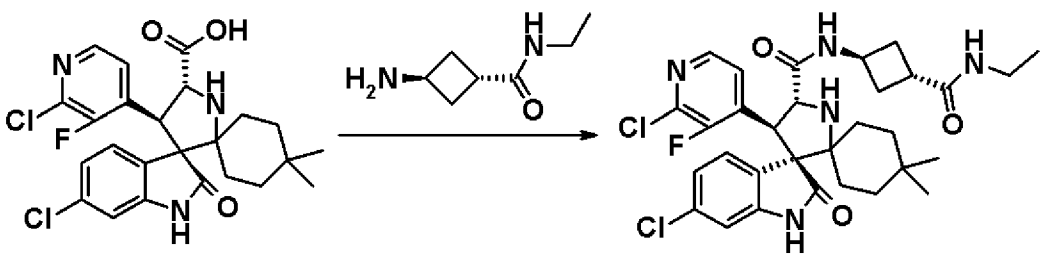
実施例４７の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例５３の工程２で得た化合物（７２ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１２９ｍｇ（６８％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．７０（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１３（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），１．１８（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），１．２０－１．２７（２Ｈ，ｍ），１．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），１．４６－１．６６（５Ｈ，ｍ），１．７３－１．７７（１Ｈ，ｍ），１．８６－１．９２（１Ｈ，ｍ），１．９７－２．０７（１Ｈ，ｍ），２．１６－２．２３（１Ｈ，ｍ），３．２２－３．４８（６Ｈ，ｍ），３．９０－３．９８（１Ｈ，ｍ），４．０４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．８，３．０Ｈｚ），４．０９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．２，３．２Ｈｚ），４．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），４．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．４５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．６３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，２．３Ｈｚ），８．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），８．２８（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１１８

[0372] [化130]



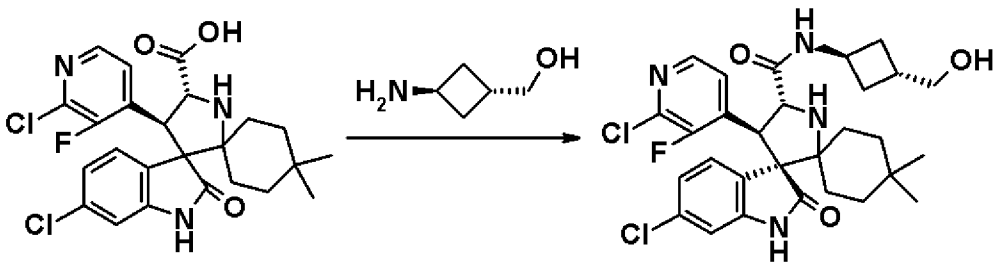
[0373] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－３－（エチルカルバモイル）シクロブチル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（１１０ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌ）および参考例５４の工程２で得た化合物（４１ｍｇ，０．２９ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物４２ｍｇ（３１％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．０７－１．４０（７Ｈ，ｍ），１．５１－１．９１（４Ｈ，ｍ），２．２２－２．３５（２Ｈ，ｍ），２．４７－２．６１（２Ｈ，ｍ），２．９６－３．０６（１Ｈ，ｍ），３．２０（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），４．４１－４．５６（２Ｈ，ｍ），４．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．４３－７．５０（１Ｈ，ｍ），７．６２－７．６８（１Ｈ，ｍ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１１９

[0374] [化131]



[0375] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－３－（ヒドロキシメチル）シクロブチル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒ

ドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

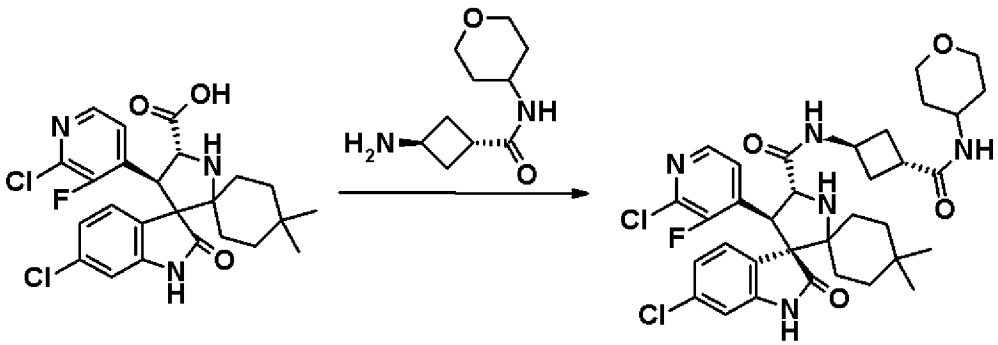
実施例１７の工程１で得た化合物（５５ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）および参考例５５の工程２で得た化合物（１１ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物５５ｍｇ（８６％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．０８－１．４２（４Ｈ，ｍ），１．５１－１．９２（４Ｈ，ｍ），２．０５－２．４９（５Ｈ，ｍ），３．６０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），４．２６－４．３７（１Ｈ，ｍ），４．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８３Ｈｚ），７．４３－７．５０（１Ｈ，ｍ），７．６３－７．６９（１Ｈ，ｍ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７５（Ｍ＋Ｈ）$^+$

実施例１２０

[0376] [化132]



[0377] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルカルバモイル）シクロブチル］－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２

’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

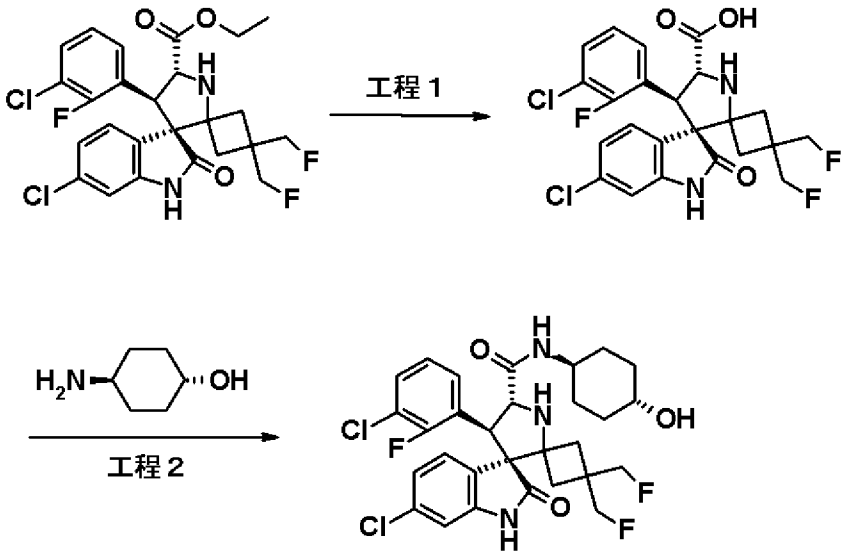
実施例１７の工程１で得た化合物（９５ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）および参考例５６の工程２で得た化合物（４６ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６６ｍｇ（５１％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．０９－１．９１（１２Ｈ，ｍ），２．２２－２．３６（２Ｈ，ｍ），２．４７－２．６１（２Ｈ，ｍ），２．９６－３．０６（１Ｈ，ｍ），３．４１－３．５２（２Ｈ，ｍ），３．８１－３．９７（３Ｈ，ｍ），４．４８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），４．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．１Ｈｚ），７．４６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．１Ｈｚ），７．６２－７．６８（１Ｈ，ｍ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１２１

[0378] [化133]



[0379] ［工程１］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボン酸

参考例５７の工程２で得た化合物（１．９５ｇ，３．７０ｍｍｏｌ）をエタノール（３７ｍｌ）に溶解し、１規定水酸化ナトリウム水溶液（７．４ｍｌ，７．４０ｍｍｏｌ）を加え、５０℃にて１時間加熱撹拌した。放冷後、０℃にて、１規定塩酸（７．４ｍｌ，７．４０ｍｍｏｌ）を加え中和し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をろ取、乾燥し標記化合物２．０２ｇ（１００％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），２．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），２．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），２．９１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），３．７５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１５．１，１０．５Ｈｚ），３．８７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．４，９．４Ｈｚ），４．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），４．５４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１５．８，９．４Ｈｚ），４．６６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１５．８，９．４Ｈｚ），４．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），６．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０７－７．１２（１Ｈ，ｍ），７．１７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．２７－７．３３（１Ｈ，ｍ），７．５４－７．５９（１Ｈ，ｍ），７．６７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ）．

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（７０ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）およびｔｒａｎｓ

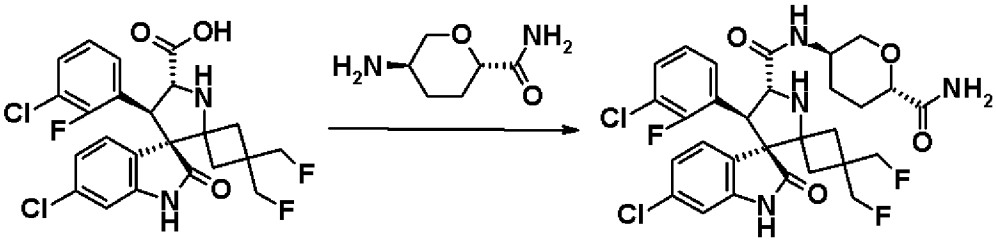
－４－アミノシクロヘキサノール（１９．４ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物５６ｍｇ（６７％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．２５－１．４２（５Ｈ，ｍ），１．６８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．７，２．３Ｈｚ），１．８１－２．００（５Ｈ，ｍ），２．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），２．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），３．５０－３．６４（２Ｈ，ｍ），３．７６－３．９３（２Ｈ，ｍ），４．３６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．５８－４．７６（２Ｈ，ｍ），６．８０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．００－７．０５（１Ｈ，ｍ），７．１０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．２０－７．２５（１Ｈ，ｍ），７．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ），７．５３－７．５８（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１２２

[0380] [化134]



[0381] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１２１の工程１で得た化合物（７０ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）および参考例２８の工程３で得た化合物（２６．８ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）を原

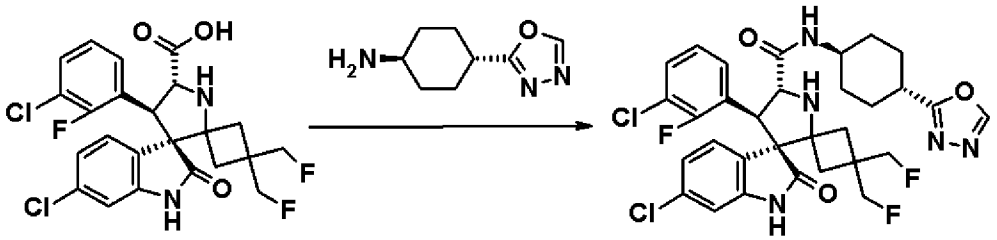
料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物７２ｍｇ（８６％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．５２－１．７１（３Ｈ，ｍ），１．８９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），２．０４－２．１９（３Ｈ，ｍ），２．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），３．１７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．７４－３．９２（４Ｈ，ｍ），３．９４－４．００（１Ｈ，ｍ），４．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．５９－４．７７（２Ｈ，ｍ），６．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．００－７．０６（１Ｈ，ｍ），７．１１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．２０－７．２５（１Ｈ，ｍ），７．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ），７．５２－７．５７（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１２３

[0382] [化135]



[0383] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１２１の工程１で得た化合物（８０ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）および参考例３の工程３で得た化合物（３２ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物９１ｍ

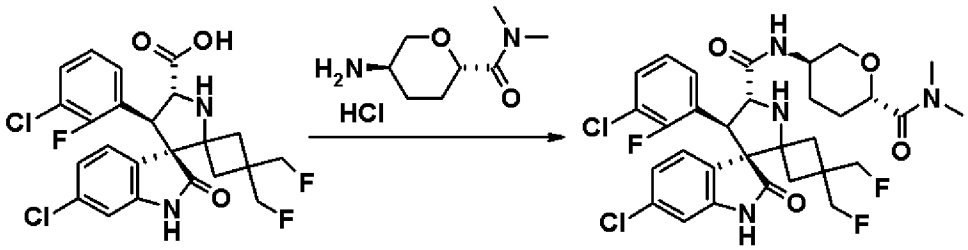
ｇ（８７％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．３７－１．５８（２Ｈ，ｍ），１．６４－１．８０（３Ｈ，ｍ），１．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），１．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ），２．０７－２．２７（４Ｈ，ｍ），２．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），２．９６－３．０４（１Ｈ，ｍ），３．６７－３．７５（１Ｈ，ｍ），３．７９－３．９１（２Ｈ，ｍ），４．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．５９－４．７８（２Ｈ，ｍ），６．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．０１－７．０６（１Ｈ，ｍ），７．１１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．２０－７．２６（１Ｈ，ｍ），７．５１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ），７．５４－７．５９（１Ｈ，ｍ），８．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１２４

[0384] [化136]



[0385] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ジメチルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－３，３－ビス（フルオロメチル）－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１２１の工程１で得た化合物（８０ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）および参考例４１の工程２で得た化合物（３３．１ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物

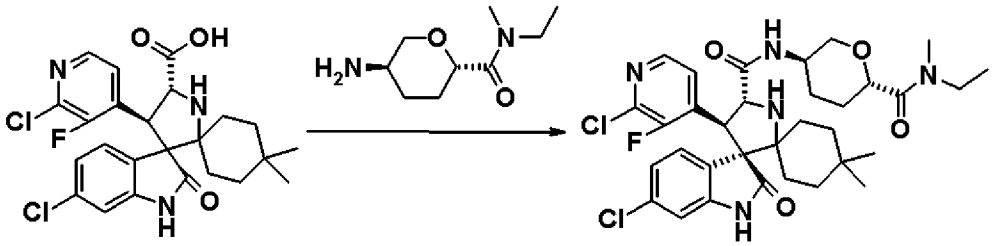
７９ｍｇ（７５％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．６２－１．７３（２Ｈ，ｍ），１．７７－１．９２（３Ｈ，ｍ），２．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），２．１１－２．１８（１Ｈ，ｍ），２．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），２．９２（３Ｈ，ｓ），３．０９（３Ｈ，ｓ），３．２３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ），３．７７－３．９５（４Ｈ，ｍ），４．２２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．８，３．４Ｈｚ），４．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６０－４．７７（２Ｈ，ｍ），６．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．００－７．０６（１Ｈ，ｍ），７．１１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．２０－７．２５（１Ｈ，ｍ），７．５１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．５２－７．５７（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１２５

[0386] [化137]



[0387] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［エチル（メチル）カルバモイル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例５８の工程２で得た化合物（６７ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を原料に

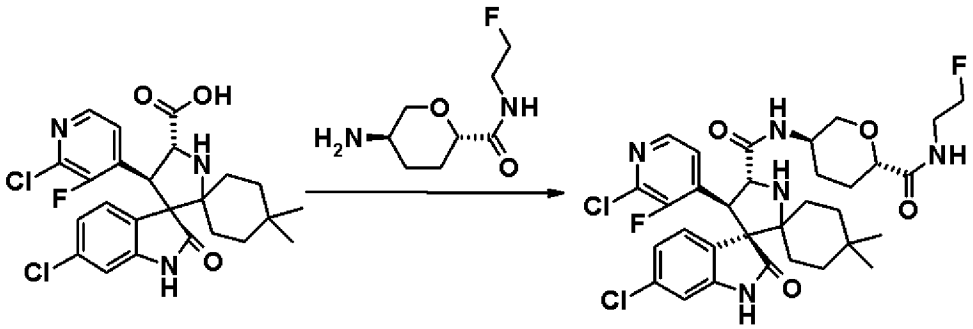
用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１２２ｍｇ（６２％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１１－１．２６（５Ｈ，ｍ），１．３７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），１．４５－１．６６（４Ｈ，ｍ），１．７０－１．７８（２Ｈ，ｍ），１．８８－２．０２（２Ｈ，ｍ），２．１５－２．２３（１Ｈ，ｍ），２．９１－３．０５（３Ｈ，ｍ），３．２５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．８Ｈｚ），３．２８（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．３４－３．５１（２Ｈ，ｍ），３．９２－３．９８（１Ｈ，ｍ），４．０３－４．０７（１Ｈ，ｍ），４．０８－４．１３（１Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．５０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．８０（１Ｈ，ｓ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１２６

[0388] [化138]



[0389] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（２－フルオロエチル）カルバモイル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘ

キサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

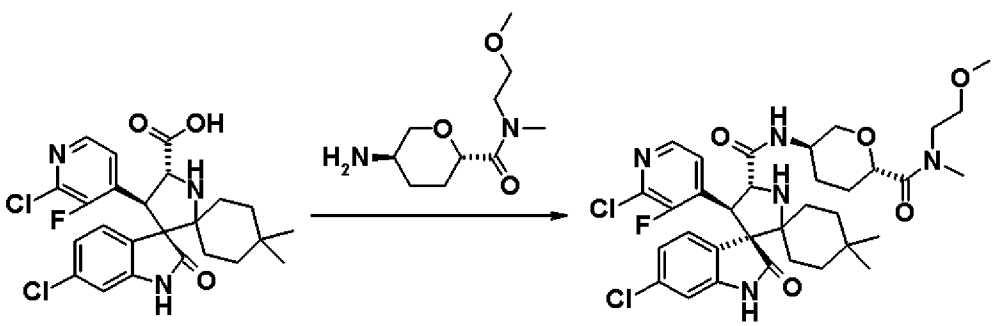
実施例１７の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例５９の工程２で得た化合物（６８ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物９７ｍｇ（４９％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１１－１．２５（２Ｈ，ｍ），１．３２－１．８３（８Ｈ，ｍ），２．１１－２．１８（１Ｈ，ｍ），２．２７－２．３３（１Ｈ，ｍ），３．１５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．２８（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．４９－３．６９（２Ｈ，ｍ），３．８１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．０，２．３Ｈｚ），３．８６－３．９５（１Ｈ，ｍ），４．０７－４．１５（１Ｈ，ｍ），４．４０－４．５０（２Ｈ，ｍ），４．５２－４．５７（１Ｈ，ｍ），４．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．９１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．４８－７．５３（２Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｓ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１２７

[0390] [化139]



[0391] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フ

ルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（２－メトキシエチル）（メチル）カルバモイル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例６０の工程２で得た化合物（７８ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１４３ｍｇ（６９％）を無色固体として得た。

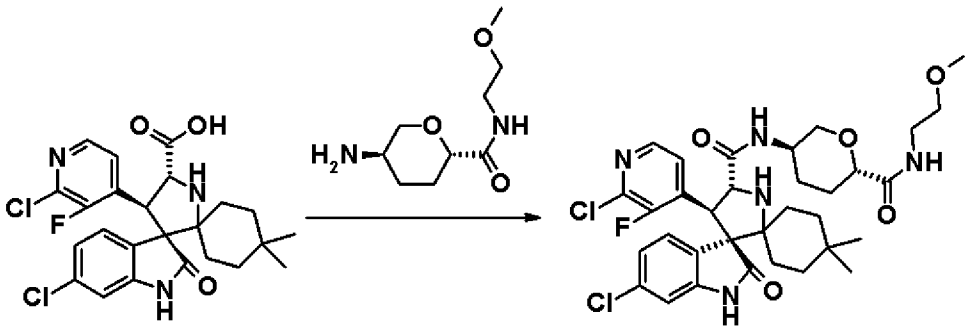
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１０－１．２５（２Ｈ，ｍ），１．３４－１．４１（１Ｈ，ｍ），１．４５－１．６７（４Ｈ，ｍ），１．７１－１．７８（２Ｈ，ｍ），１．８８－２．０３（２Ｈ，ｍ），２．１６－２．２３（１Ｈ，ｍ），２．９６－３．１４（３Ｈ，ｍ），３．１８－３．２８（１Ｈ，ｍ），３．３３（３Ｈ，ｓ），３．３８－３．８０（５Ｈ，ｍ），３．９１－３．９７（１Ｈ，ｍ），４．０２－４．０７（１Ｈ，ｍ），４．１４－４．２１（１Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．３２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．５０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．５９－７．６４（２Ｈ，ｍ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１２８

[0392]

[化140]



[0393] （3’Ｒ，4’Ｓ，5’Ｒ）－6”－クロロ－4’－（2－クロロ－3－フルオロピリジン－4－イル）－Ｎ－｛（3Ｒ，6Ｓ）－6－［（2－メトキシエチル）カルバモイル］テトラヒドロ－2Ｈ－ピラン－3－イル｝－4，4－ジメチル－2”－オキソ－1”，2”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－1，2’－ピロリジン－3’，3”－インドール］－5’－カルボキサミド

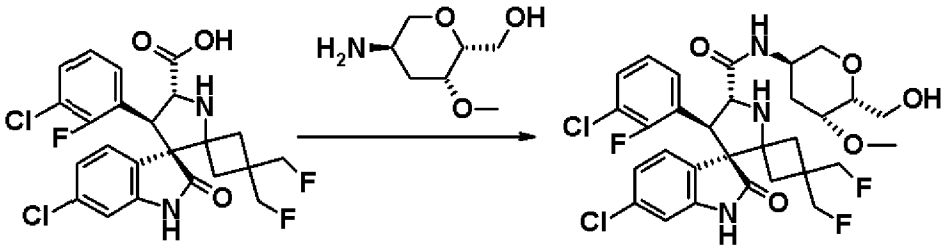
実施例17の工程1で得た化合物（150ｍｇ，0．30ｍｍｏｌ）および参考例61の工程2で得た化合物（73ｍｇ，0．36ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例12の工程2と同様な操作を行うことにより、標記化合物121ｍｇ（60％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（400ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：0．68（3Ｈ，ｓ），0．95（3Ｈ，ｓ），1．11－1．81（10Ｈ，ｍ），2．10－2．16（1Ｈ，ｍ），2．26－2．33（1Ｈ，ｍ），3．14（1Ｈ，ｔ，Ｊ＝10．5Ｈｚ），3．27（1Ｈ，ｂｒ　ｓ），3．36（3Ｈ，ｓ），3．40－3．53（4Ｈ，ｍ），3．79（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝11．2，2．5Ｈｚ），3．86－3．96（1Ｈ，ｍ），4．12（1Ｈ，ｍ），4．44（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝8．7Ｈｚ），4．64（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝9．2Ｈｚ），6．73（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝1．8Ｈｚ），6．84－6．88（1Ｈ，ｍ），7．07（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝8．0，2．1Ｈｚ），7．31（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝8．2，2．3Ｈｚ），7．48－7．52（2Ｈ，ｍ），7．61（1Ｈ，ｓ），8．05（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝5．5Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：676（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１２９

[0394] [化141]



[0395] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－［（３Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－５－メトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

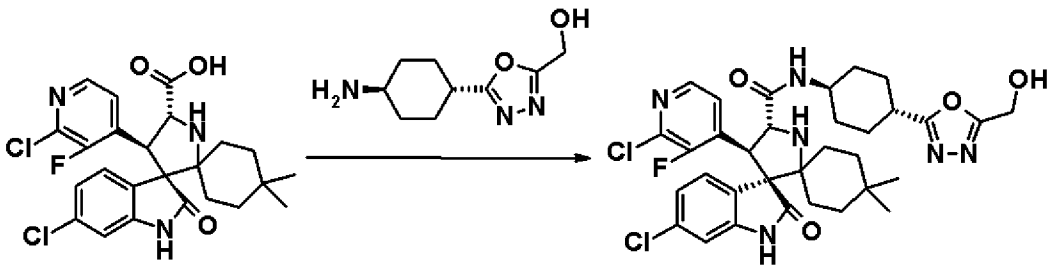
実施例１２１の工程１で得た化合物（１００ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）および参考例２７の工程５で得た化合物（６５ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物９５ｍｇ（７４％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４１－１．５０（１Ｈ，ｍ），１．６５－１．８６（２Ｈ，ｍ），２．０３－２．１７（２Ｈ，ｍ），２．３６－２．５２（２Ｈ，ｍ），３．１４－３．２２（１Ｈ，ｍ），３．４１（３Ｈ，ｓ），３．４５－３．５５（２Ｈ，ｍ），３．６６－４．３２（７Ｈ，ｍ），４．４０（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），４．５４－４．８２（２Ｈ，ｍ），６．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），６．９３－６．９９（１Ｈ，ｍ），７．１１－７．２３（３Ｈ，ｍ），７．３６－７．４８（３Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１３０

[0396] [化142]



[0397] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－｛ｔｒａｎｓ－４－［５－（ヒドロキシメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル］シクロヘキシル｝－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

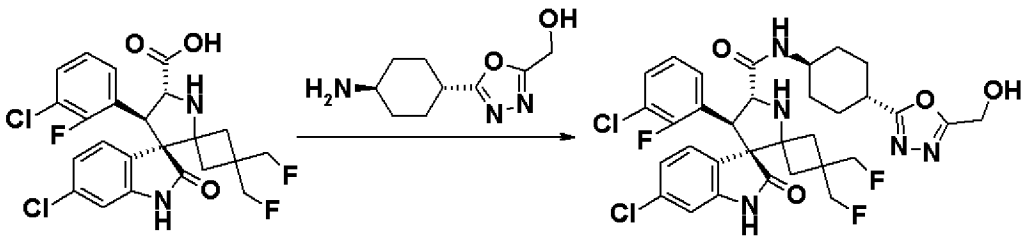
実施例１７の工程１で得た化合物（６４ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）および参考例６２の工程３で得た化合物（２７ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物５５ｍｇ（６７％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１１－１．２８（２Ｈ，ｍ），１．３１－１．４３（３Ｈ，ｍ），１．４５－１．８１（７Ｈ，ｍ），２．１０－２．２８（４Ｈ，ｍ），２．７２－２．８６（１Ｈ，ｍ），２．８７－２．９７（１Ｈ，ｍ），３．１８－３．４３（１Ｈ，ｍ），３．７２－３．８２（１Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．８３（２Ｈ，ｓ），６．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ），７．３０－７．３４（１Ｈ，ｍ），７．４９－７．５３（１Ｈ，ｍ），７．５７－７．６５（２Ｈ，ｍ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１３１

[0398] [化143]



[0399] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－｛ｔｒａｎｓ－４－［５－（ヒドロキシメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル］シクロヘキシル｝－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

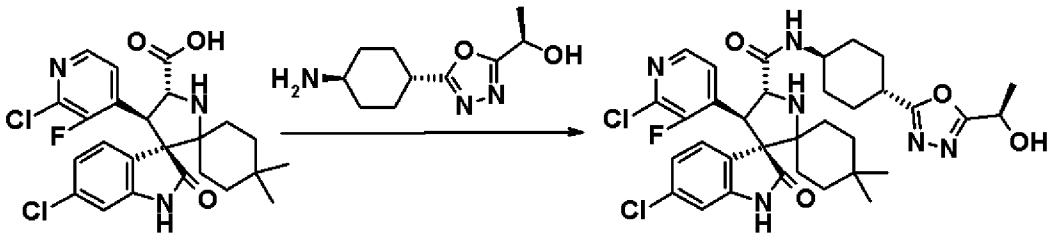
実施例１２１の工程１で得た化合物（６０ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）および参考例６２の工程３で得た化合物（２６ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物４６ｍｇ（５７％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．３７－１．４７（１Ｈ，ｍ），１．４７－１．５７（１Ｈ，ｍ），１．６３－１．７８（３Ｈ，ｍ），１．８６－１．９３（１Ｈ，ｍ），１．９４－２．０２（１Ｈ，ｍ），２．０６－２．１３（２Ｈ，ｍ），２．１４－２．２７（２Ｈ，ｍ），２．４５－２．５３（１Ｈ，ｍ），２．９７（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ＝１２．０，３．７Ｈｚ），３．７１（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ＝１１．５，４．０Ｈｚ），３．７７－３．９３（２Ｈ，ｍ），４．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６１－４．７７（４Ｈ，ｍ），６．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），７．００－７．０６（１Ｈ，ｍ），７．１１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．７Ｈｚ），７．２０－７．２５（１Ｈ，ｍ），７．４８－７．５３（１Ｈ，ｍ），７．５４－７．５９（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１３２

[0400] [化144]



[0401] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－｛５－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル｝シクロヘキシル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

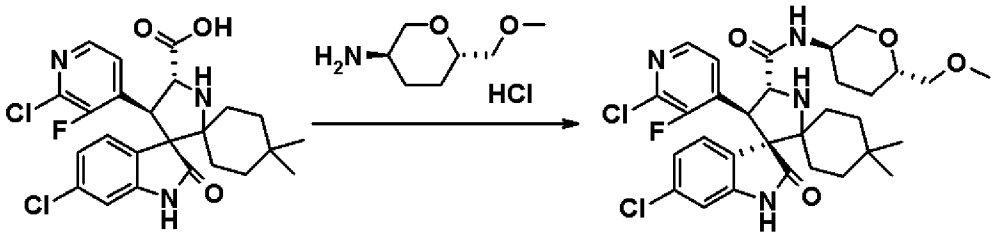
実施例１７の工程１で得た化合物（７４ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）および参考例６３の工程３で得た化合物（３３ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物７１ｍｇ（７３％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１２－１．２７（２Ｈ，ｍ），１．２９－１．４３（３Ｈ，ｍ），１．４４－１．５５（２Ｈ，ｍ），１．５６－１．８１（８Ｈ，ｍ），２．０９－２．２８（４Ｈ，ｍ），２．８６－２．９９（２Ｈ，ｍ），３．２０－３．４０（１Ｈ，ｍ），３．７１－３．８２（１Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），５．０１－５．１１（１Ｈ，ｍ），６．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７２Ｈｚ），７．０５－７．０８（１Ｈ，ｍ），７．３０－７．３４（１Ｈ，ｍ），７．５０－７．５３（１Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．７９（１Ｈ，ｓ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６８５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

実施例１３３

[0402] [化145]



[0403] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（メトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

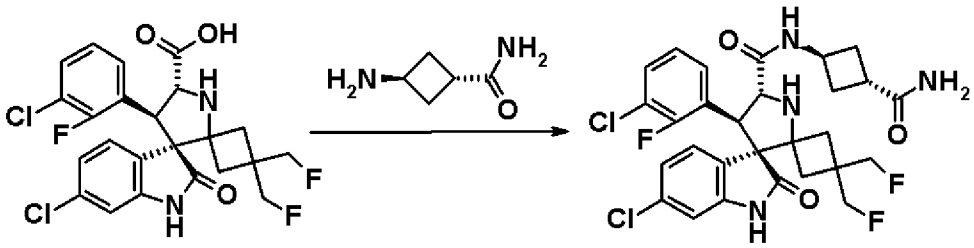
実施例１７の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例６４の工程２で得た化合物（７０ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１５６ｍｇ（８４％）を淡橙色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６７（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．０８－１．６５（８Ｈ，ｍ），１．６８－１．７７（３Ｈ，ｍ），２．０８－２．１４（１Ｈ，ｍ），３．１３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．２７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．３３－３．４５（５Ｈ，ｍ），３．４８－３．５５（１Ｈ，ｍ），３．８７－３．９６（１Ｈ，ｍ），４．０４－４．１０（１Ｈ，ｍ），４．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．４６－７．５１（３Ｈ，ｍ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

実施例１３４

[0404] [化146]



[0405] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－３－カルバモイルシクロブチル）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１２１の工程１で得た化合物（７５ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）および参考例５１の工程２で得た化合物（１９ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６６ｍｇ（７４％）を無色固体として得た。

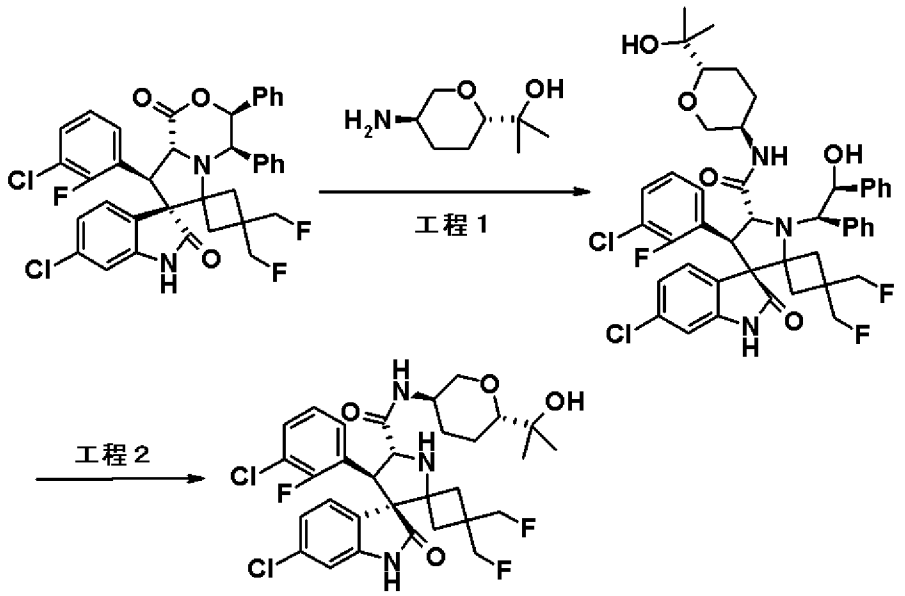
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），１．８９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），２．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ），２．１９－２．３７（２Ｈ，ｍ），２．４４－２．６３（３Ｈ，ｍ），３．００－３．０９（１Ｈ，ｍ），３．７８－３．９０（２Ｈ，ｍ），４．３４－４．５０（４Ｈ，ｍ），４．５９－４．８１（２Ｈ，ｍ），６．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．００－７．１３（１Ｈ，ｍ），７．１９－７．２６（１Ｈ，ｍ），７．４８－７．５９（２Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１３５

[0406]

[化147]



[0407] [工程１]

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例３８の工程１で得た化合物（２００ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例５の工程２で得た化合物（１５９ｍｇ，１．００ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例２０の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１１８ｍｇ（４７％）を茶色非晶質固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブ

タン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

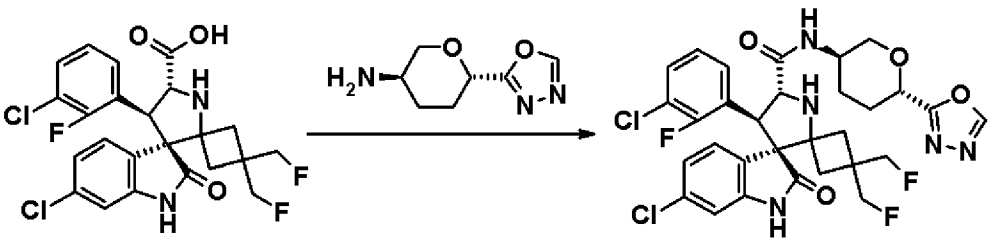
上記工程１で得た化合物（１１８ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物４０ｍｇ（４４％）を無色固体として得た［分取条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ，ｎ－ヘキサン：エタノール＝７：３（ｖ／ｖ）］。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．１４（３Ｈ，ｓ），１．１６（３Ｈ，ｓ），１．４４－１．６０（２Ｈ，ｍ），１．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ），１．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），１．８９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），２．０２－２．１２（２Ｈ，ｍ），２．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），３．０５－３．１０（２Ｈ，ｍ），３．７１－３．９５（４Ｈ，ｍ），４．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．５９－４．７６（２Ｈ，ｍ），６．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．１１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．２１－７．２５（１Ｈ，ｍ），７．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ），７．５２－７．５６（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１３６

[0408] [化148]



[0409] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）テトラヒドロ－２

Ｈ－ピラン－３－イル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

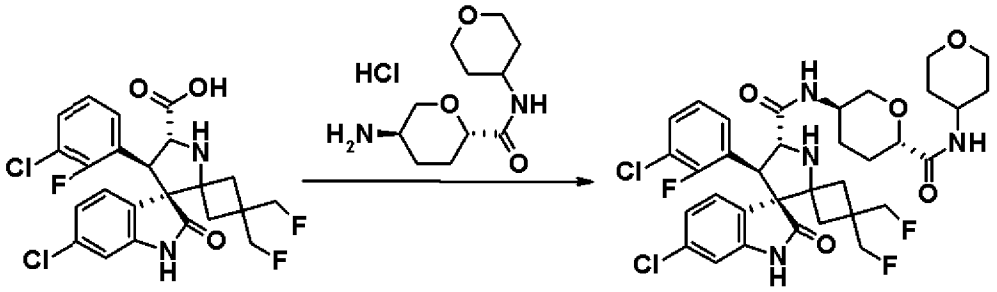
実施例１２１の工程１で得た化合物（８０ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）および参考例１８の工程６で得た化合物（３３ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物７９ｍｇ（７５％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．６６－１．７６（２Ｈ，ｍ），１．８５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．３，２．７Ｈｚ），２．０４－２．３５（４Ｈ，ｍ），２．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），３．３３－３．４０（１Ｈ，ｍ），３．７８－４．１３（５Ｈ，ｍ），４．３６－４．４４（２Ｈ，ｍ），４．５６－４．８２（３Ｈ，ｍ），６．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．８６－６．９１（１Ｈ，ｍ），７．１１－７．１６（２Ｈ，ｍ），７．３８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．２Ｈｚ），７．４１－７．４５（１Ｈ，ｍ），７．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．８５（１Ｈ，ｓ），８．４３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１３７

[0410] [化149]



[0411] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－２”－オキソ－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルカルバ

モイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

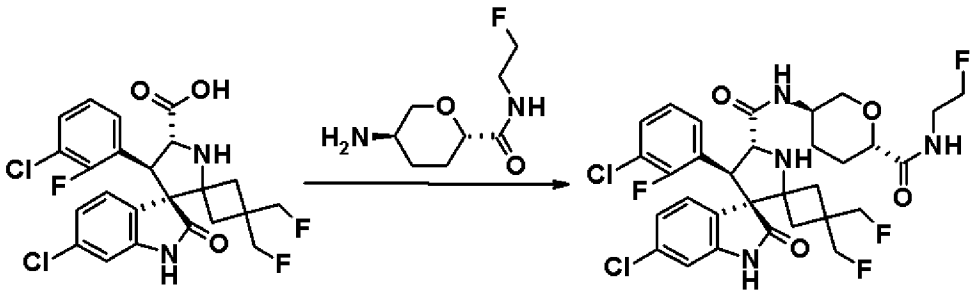
実施例１２１の工程１で得た化合物（７０ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）および参考例４７の工程２で得た化合物（４５ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物７９ｍｇ（７９％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４４－１．７１（５Ｈ，ｍ），１．８１－１．９１（３Ｈ，ｍ），２．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），２．１４－２．２１（１Ｈ，ｍ），２．２７－２．３３（１Ｈ，ｍ），２．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），３．１０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．４３－３．５１（２Ｈ，ｍ），３．７４－４．０３（８Ｈ，ｍ），４．０９－４．１５（１Ｈ，ｍ），４．３３－４．４１（２Ｈ，ｍ），４．５５－４．７６（２Ｈ，ｍ），６．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），６．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．８７－６．９２（１Ｈ，ｍ），７．１１－７．１７（２Ｈ，ｍ），７．３７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．４１－７．４７（２Ｈ，ｍ），７．９２（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７０９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１３８

[0412] [化150]



[0413] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－

フルオロフェニル）－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（２－フルオロエチル）カルバモイル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－３，３－ビス（フルオロメチル）－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１２１の工程１で得た化合物（７０ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）および参考例５９の工程２で得た化合物（３２ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６４ｍｇ（６８％）を無色非晶質固体として得た。

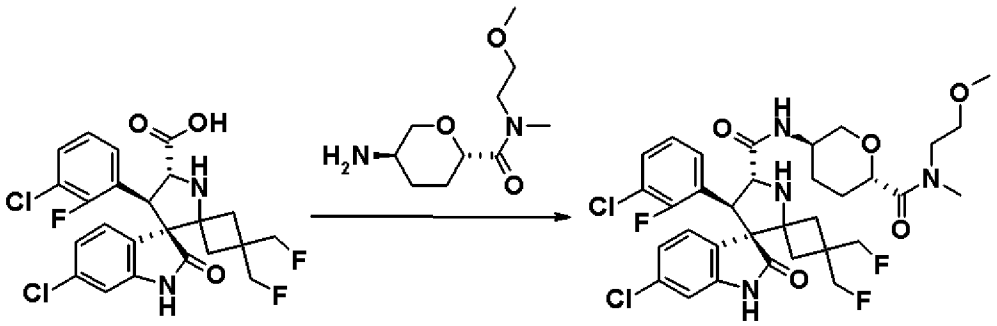
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．４７－１．７１（３Ｈ，ｍ），１．８４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．７，２．８Ｈｚ），２．０１－２．０７（１Ｈ，ｍ），２．１６－２．２２（１Ｈ，ｍ），２．２７－２．３３（１Ｈ，ｍ），２．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），３．１２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．４７－３．７０（２Ｈ，ｍ），３．７８－４．０２（５Ｈ，ｍ），４．１０－４．１６（１Ｈ，ｍ），４．３５－４．４０（２Ｈ，ｍ），４．４４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），４．５４－４．７７（３Ｈ，ｍ），６．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．８９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），６．９３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．１２－７．１８（２Ｈ，ｍ），７．３７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．２Ｈｚ），７．４１－７．４７（３Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１３９

[0414]

[化151]



[0415] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（２－メトキシエチル）（メチル）カルバモイル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

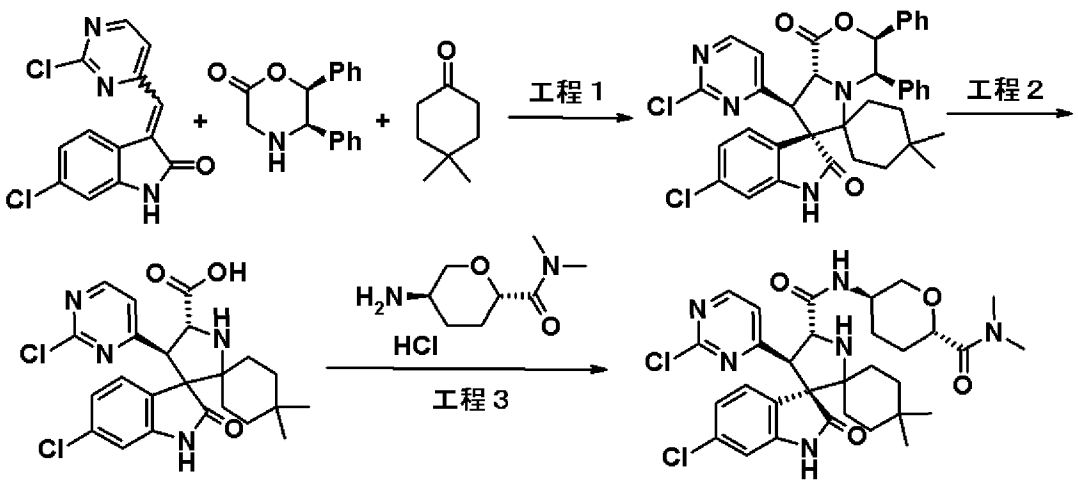
実施例１２１の工程１で得た化合物（７０ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）および参考例６０の工程２で得た化合物（３６ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物４９ｍｇ（５２％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．３９－１．６１（３Ｈ，ｍ），１．７０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．４，２．４Ｈｚ），１．８１－２．１１（４Ｈ，ｍ），２．２１－２．３０（１Ｈ，ｍ），２．４１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ），２．９１－３．１７（２Ｈ，ｍ），３．２３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．８Ｈｚ），３．３２（３Ｈ，ｓ），３．４９－３．６３（３Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．７８－４．２３（６Ｈ，ｍ），４．３８（２Ｈ，ｓ），４．５４－４．７５（２Ｈ，ｍ），６．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．８８－６．９３（１Ｈ，ｍ），７．１０－７．１６（２Ｈ，ｍ），７．２５－７．３０（１Ｈ，ｍ），７．３５－７．４７（３Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６９７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１４０

[0416] [化152]



[0417] ［工程１］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｒ，８ａ’Ｒ）－６”－クロロ－８’－（２－クロロピリミジン－４－イル）－４，４－ジメチル－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３”－インドール］－１’，２”（１”Ｈ）－ジオン

参考例６５で得た化合物（３．８０ｇ，１３．０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物４．４８ｇ（５３％）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．３３（３Ｈ，ｓ），０．５９（３Ｈ，ｓ），０．９３－１．５５（６Ｈ，ｍ），２．０７－２．１６（１Ｈ，ｍ），２．２３－２．３２（１Ｈ，ｍ），４．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ），４．９３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ），５．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ），６．７３－６．７６（１Ｈ，ｍ），６．８０－６．９３（４Ｈ，ｍ），６．９７－７．１０（３Ｈ，ｍ），７．１０－７．３７（７Ｈ，ｍ），８．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：６５３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

（４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロピリミジン－４－

イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボン酸

上記工程１で得た化合物（９５２ｍｇ，１．４６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物３１４ｍｇ（４５％）を茶色固体として得た。

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：４７５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロピリミジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ジメチルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

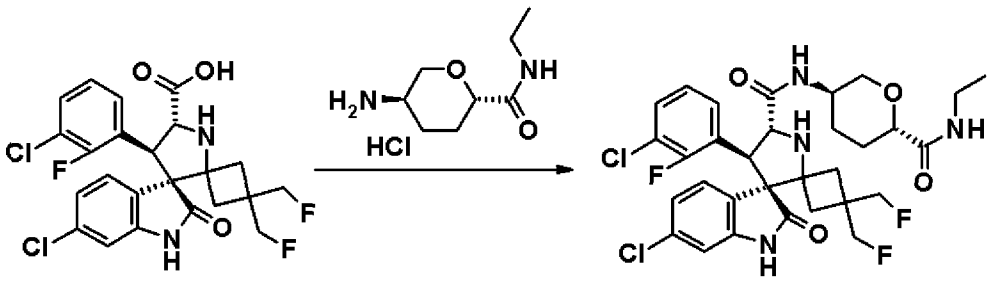
上記工程２で得た化合物（１２０ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）および参考例４１の工程２で得た化合物（５１ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６２ｍｇ（６８％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６６（３Ｈ，ｓ），０．９３（３Ｈ，ｓ），１．１３－１．７３（９Ｈ，ｍ），１．９０－２．０８（２Ｈ，ｍ），２．１７－２．２５（１Ｈ，ｍ），２．９７（３Ｈ，ｓ），３．１１（３Ｈ，ｓ），３．２６－３．３５（１Ｈ，ｍ），３．９８－４．０８（１Ｈ，ｍ），４．１１－４．１７（２Ｈ，ｍ），４．３３－４．４２（２Ｈ，ｍ），６．９４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），７．０１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．０Ｈｚ），７．１３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），７．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．８５（１Ｈ，ｓ），８．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

実施例１４１

[0418] [化153]



[0419] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（エチルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－３，３－ビス（フルオロメチル）－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１２１の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例３４の工程２で得た化合物（６２ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物９４ｍｇ（４８％）を無色固体として得た。

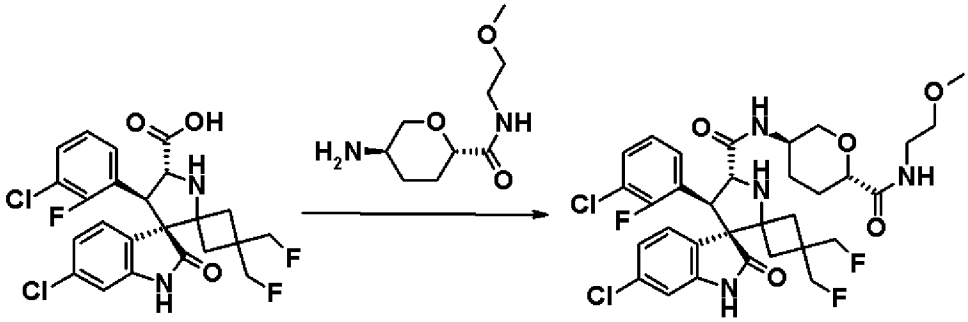
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．１５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．４８－１．６０（２Ｈ，ｍ），１．６８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．５，２．５Ｈｚ），１．８３－１．８６（１Ｈ，ｍ），２．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ），２．１３－２．２０（１Ｈ，ｍ），２．２５－２．３５（１Ｈ，ｍ），２．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），３．１０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．２４－３．３６（２Ｈ，ｍ），３．７１－３．９８（５Ｈ，ｍ），４．１２（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．８，１．３Ｈｚ），４．３７（２Ｈ，ｓ），４．５４－４．７５（２Ｈ，ｍ），６．５１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），６．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．９２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．１０－７．１８（２Ｈ，ｍ），７．３７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ）

，７．４０－７．４７（２Ｈ，ｍ），７．６８（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１４２

[0420] [化154]



[0421] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（２－メトキシエチル）カルバモイル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１２１の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例６１の工程２で得た化合物（７３ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１１６ｍｇ（５７％）を無色固体として得た。

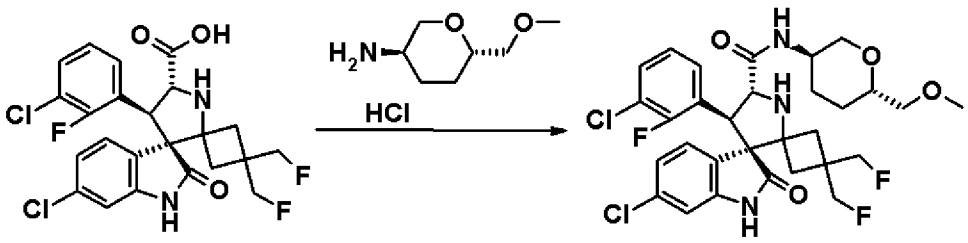
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．４７－１．６３（２Ｈ，ｍ），１．６８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．３，２．７Ｈｚ），１．８４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．３，２．７Ｈｚ），２．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ），２．１３－２．２１（１Ｈ，ｍ），２．２７－２．３１（１Ｈ，ｍ），２．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），３．１０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．３６（３Ｈ，ｓ），３．４４－３．４７（４Ｈ，ｍ），３．７７－４．０１（５Ｈ，ｍ），４．１２（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．３，１．４Ｈｚ），４．３７（２Ｈ，ｓ），４．５４－４．７５

（２Ｈ，ｍ），６．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．８２－６．８７（１Ｈ，ｍ），６．９２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．１２－７．１７（２Ｈ，ｍ），７．３７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．４１－７．４６（２Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６８３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１４３

[0422] [化155]



[0423] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（メトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１２１の工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）および参考例６４の工程２で得た化合物（７０ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１２１ｍｇ（６４％）を無色固体として得た。

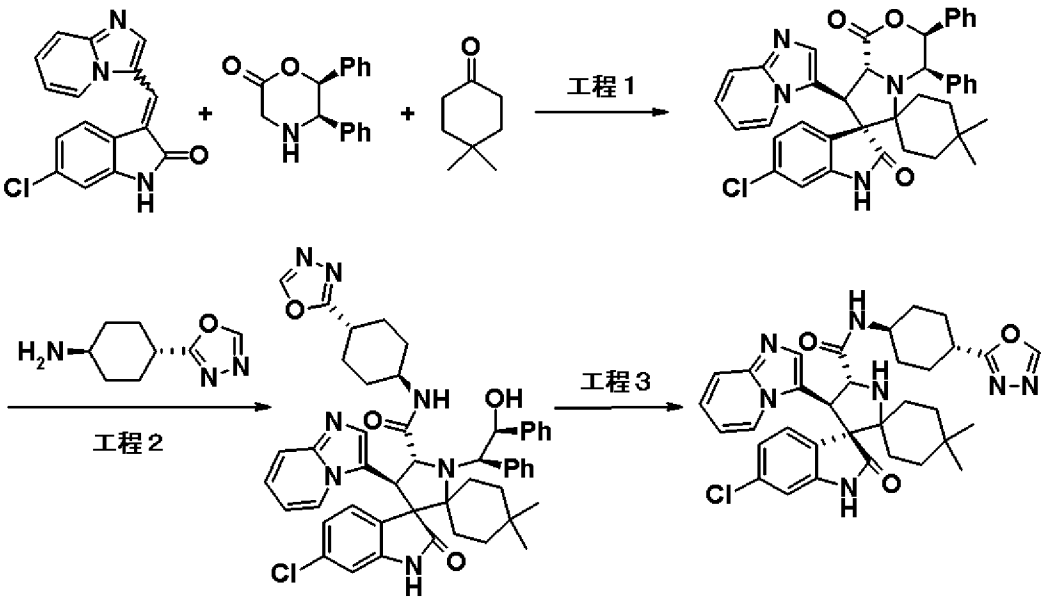
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．４０－１．５５（２Ｈ，ｍ），１．６３－１．７６（２Ｈ，ｍ），１．８３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．５，３．０Ｈｚ），２．０４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．４，２．７Ｈｚ），２．１２－２．１９（１Ｈ，ｍ），２．３７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ），３．０９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．３４－３．４５（５Ｈ，ｍ），３．４８－３．５５（１Ｈ，ｍ），３．７８－４．０２（４Ｈ，ｍ），４．０７（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１０．６，４．３，１．５Ｈｚ），４

．３８（２Ｈ，ｓ），４．５５－４．７６（２Ｈ，ｍ），６．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．８８－６．９２（１Ｈ，ｍ），７．１１－７．１６（２Ｈ，ｍ），７．３５－７．４０（２Ｈ，ｍ），７．４１－７．４５（１Ｈ，ｍ），７．５３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１４４

[0424] [化156]



[0425] ［工程１］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｒ，８ａ’Ｒ）－６”－クロロ－８’－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル－４，４－ジメチル－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３”－インドール］－１’，２”（１”Ｈ）－ジオン

参考例６６で得た化合物（５５０ｍｇ，１．８６ｍｍｏｌ）を原料に用い実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物３４４ｍｇ（２８％）を黄色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．２６（３Ｈ，ｓ），０．

５４（３Ｈ，ｓ），０．９６－１．００（２Ｈ，ｍ），１．０７－１．１０（２Ｈ，ｍ），１．３１－１．３９（４Ｈ，ｍ），１．６９－１．７１（４Ｈ，ｍ），１．９６－１．９９（１Ｈ，ｍ），２．２５－２．２８（１Ｈ，ｍ），４．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ），４．９１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ），５．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），６．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），６．４６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．７Ｈｚ），６．５２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），６．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），６．８２－６．８４（２Ｈ，ｍ），７．０１－７．２８（１６Ｈ，ｍ），７．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），８．０２－８．０５（１Ｈ，ｍ），８．２１（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

（４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－４’－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（３４４ｍｇ，０．５２ｍｍｏｌ）および参考例３の工程３で得た化合物（２６５ｍｇ，１．５７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例５の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物２３９ｍｇ（５５％）を淡黄色非晶質固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル－４，４－ジメチル－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－

３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

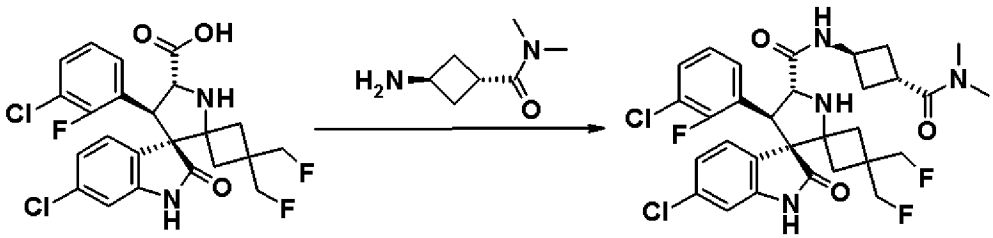
上記工程２で得た化合物（２３９ｍｇ，０．２９ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物８１ｍｇ（４４％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．７０（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１３－１．２２（２Ｈ，ｍ），１．２７－１．８８（１０Ｈ，ｍ），１．９４－２．０２（２Ｈ，ｍ），２．０６－２．２７（３Ｈ，ｍ），３．０１（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ＝１２．１，４．１Ｈｚ），３．６９（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ＝１２．１，４．１Ｈｚ），４．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．７２（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝６．９，０．９Ｈｚ），６．９８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．１３（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝８．０，１．４Ｈｚ），７．３６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），７．６２（１Ｈ，ｓ），７．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．８９（１Ｈ，ｓ），８．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），８．８４（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１４５

[0426] [化157]



[0427] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－３－（ジメチルカルバモイル）シクロブチル］－３，３－ビス（フルオロメチル）－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

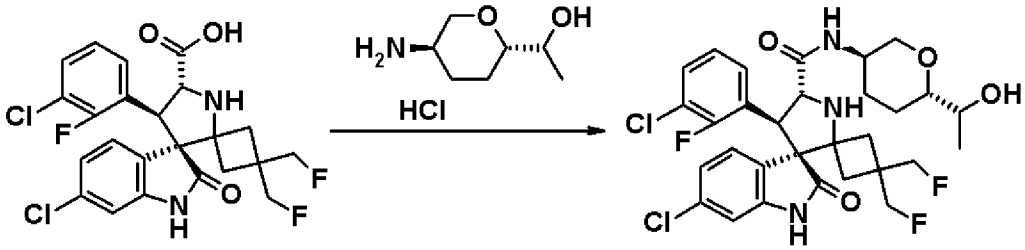
実施例１２１の工程１で得た化合物（８０ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）および参考例５２の工程２で得た化合物（３９ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物７２ｍｇ（７２％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．６９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．５，３．０Ｈｚ），１．８６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．５，３．０Ｈｚ），２．１０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．８，２．８Ｈｚ），２．２１－２．３１（２Ｈ，ｍ），２．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），２．７０－２．８１（２Ｈ，ｍ），２．９０（３Ｈ，ｓ），２．９６（３Ｈ，ｓ），２．９７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．２，１．６Ｈｚ），３．２８－３．３６（１Ｈ，ｍ），３．７９－４．００（２Ｈ，ｍ），４．３０－４．３８（１Ｈ，ｍ），４．３９（２Ｈ，ｓ），４．５９－４．８２（２Ｈ，ｍ），６．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．９３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．１２－７．１７（２Ｈ，ｍ），７．４０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，２．３Ｈｚ），７．４３－７．４８（１Ｈ，ｍ），７．５０（１Ｈ，ｓ），７．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１４６（ｉｓｏｍｅｒＡ）および１４７（ｉｓｏｍｅｒＢ）、

[0428] [化158]



[0429] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［１－ヒドロキシエチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，

２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１２１の工程１で得た化合物（３００ｍｇ，０．６ｍｍｏｌ）および参考例３０の工程３で得た化合物（１３１ｍｇ，０．７２ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、ジアステレオ混合物を得た。得られたジアステレオ混合物を、キラルカラム液体クロマトグラフィー［分取条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ，ｎ－ヘキサン：エタノール＝３：２（ｖ／ｖ）］により分離精製し、標記化合物１６１ｍｇ（４２％：ｉｓｏｍｅｒＡ）および８６ｍｇ（２３％：ｉｓｏｍｅｒＢ）をそれぞれ無色固体として得た。

ＩｓｏｍｅｒＡ：

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．１５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），１．４４（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝２４．５，１２．１，４．１Ｈｚ），１．６１－１．７５（３Ｈ，ｍ），１．８４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．３，２．７Ｈｚ），２．０１－２．０９（２Ｈ，ｍ），２．１３－２．２２（１Ｈ，ｍ），２．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），３．０９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．２３（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１１．３，２．９Ｈｚ），３．７９－３．９９（５Ｈ，ｍ），４．０７（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１０．５，２．３Ｈｚ），４．３８（２Ｈ，ｓ），４．５５－４．７６（２Ｈ，ｍ），６．９２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．１２－７．１６（２Ｈ，ｍ），７．３６－７．４０（２Ｈ，ｍ），７．４３－７．４５（１Ｈ，ｍ），７．５２（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

ＩｓｏｍｅｒＢ：

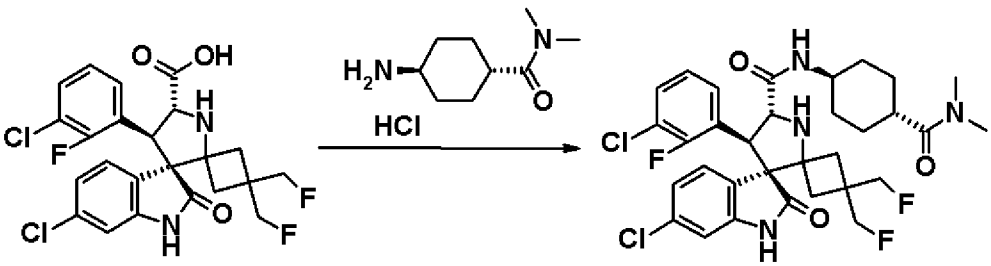
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．１６（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），１．３９－１．５０（２Ｈ，ｍ），１．６７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．３，２．７Ｈｚ），１．７２－１．７８（１Ｈ，ｍ），１．８３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．７，３．２Ｈｚ），２．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），２．１２－２．１８（１Ｈ，ｍ），２．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝

１２．４Ｈｚ），２．６４（１Ｈ，ｓ），３．０３－３．０９（２Ｈ，ｍ），３．５８－３．６７（１Ｈ，ｍ），３．８３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２３．８，９．２Ｈｚ），３．８８－４．０３（３Ｈ，ｍ），４．０８（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１１．０，４．２，１．４Ｈｚ），４．３８（２Ｈ，ｓ），４．５５－４．７６（２Ｈ，ｍ），６．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．９１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．１２－７．１７（２Ｈ，ｍ），７．３５－７．４１（２Ｈ，ｍ），７．４４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），７．５０（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１４８

[0430] [化159]



[0431] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（ジメチルカルバモイル）シクロヘキシル］－３，３－ビス（フルオロメチル）－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１２１の工程１で得た化合物（７０ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）およびｔｒａｎｓ－４－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド　塩酸塩（ＷＯ２００８／０６８１７１）（２９ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６２ｍｇ（６８％）を無色非晶質固体として得た。

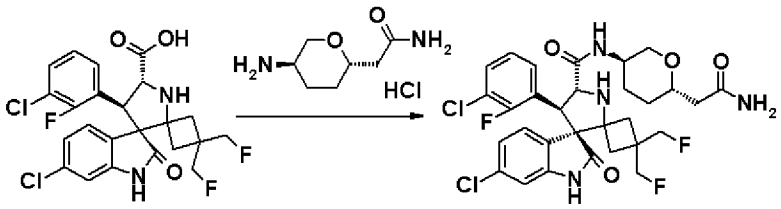
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．１５－１．３４（２Ｈ，ｍ），１．６１－１．８７（６Ｈ，ｍ），２．０１－２．１５（３Ｈ，ｍ）

，２．３６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ），２．４５－２．５４（１Ｈ，ｍ），２．９３（３Ｈ，ｓ），３．０６（３Ｈ，ｓ），３．７０－４．０３（４Ｈ，ｍ），４．３４－４．４０（２Ｈ，ｍ），４．５６－４．７９（２Ｈ，ｍ），６．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），６．８５－６．９１（１Ｈ，ｍ），７．０８－７．１４（２Ｈ，ｍ），７．３６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．１Ｈｚ），７．４１－７．４７（２Ｈ，ｍ），８．１９（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１４９

[0432] [化160]



[0433] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（２－アミノ－２－オキソエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６’’－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１２１の工程１で得た化合物（６０ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）と参考例４９の工程３で得た化合物（２８ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２９ｍｇ（３８％）を固体として得た。

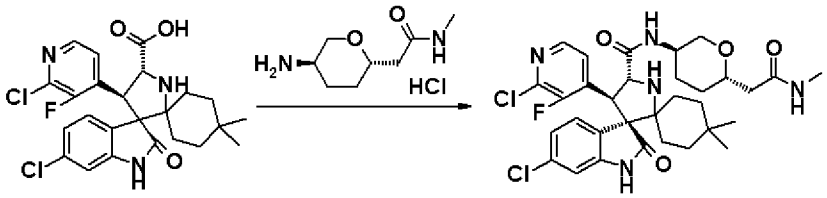
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．４６－１．５７（２Ｈ，ｍ），１．６６－１．６９（１Ｈ，ｍ），１．７９－１．８５（２Ｈ，ｍ），２．０２－２．０５（１Ｈ，ｍ），２．１３－２．１５（１Ｈ，ｍ），２．３７－２．４６（３Ｈ，ｍ），３．１０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ）

，３．６６－３．７０（１Ｈ，ｍ），３．８０－４．０８（５Ｈ，ｍ），４．３５－４．４０（２Ｈ，ｍ），４．５６－４．７５（２Ｈ，ｍ），５．３５（１Ｈ，ｓ），６．２１（１Ｈ，ｓ），６．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），６．９４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．１２－７．１７（２Ｈ，ｍ），７．３６－７．４０（２Ｈ，ｍ），７．４６－７．４３（１Ｈ，ｍ），７．５２（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１５０

[0434] [化161]



[0435] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（９９ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）と参考例６７の工程３で得た化合物（１８０ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物３５ｍｇ（２７％）を固体として得た。

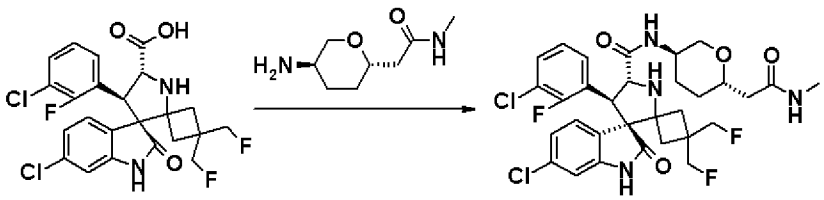
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：０．５９（３Ｈ，ｓ），０．９０－０．９９（４Ｈ，ｍ），１．１０－１．１３（１Ｈ，ｍ），１．１９－１．３３（２Ｈ，ｍ），１．４０－１．４３（１Ｈ，ｍ），１．４８－１．６０（３Ｈ，ｍ），１．７０－１．７６（３Ｈ，ｍ），１．８２－１．８６（１Ｈ，ｍ），２．１４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．３，５．２Ｈｚ）

，２．２３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．０，７．７Ｈｚ），２．５４（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），３．０８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ），３．５２－３．５０（１Ｈ，ｍ），３．５８－３．６７（３Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ），４．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ），７．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ），７．６３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），７．７９－７．７４（２Ｈ，ｍ），８．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），１０．６２（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１５１

[0436] [化162]



[0437] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１２１の工程１で得た化合物（８１ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）と参考例６７の工程３で得た化合物（１９７ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２８ｍｇ（２６％）を固体として得た。

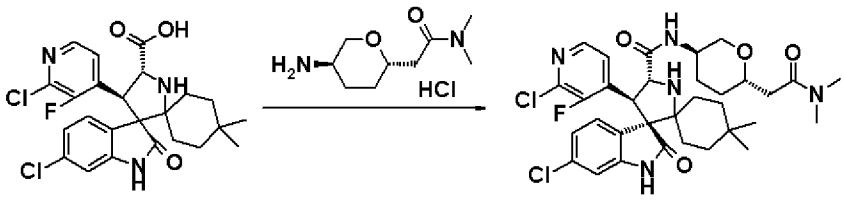
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．４６－１．５２（２Ｈ，ｍ），１．６６－１．６９（１Ｈ，ｍ），１．７５－１．８５（２Ｈ，ｍ），２．０１－２．０４（１Ｈ，ｍ），２．１１－２．１３（１Ｈ，ｍ），２

．３６－２．３９（３Ｈ，ｍ），２．７９（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），３．０９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ），３．６７－３．６９（１Ｈ，ｍ），３．８０－４．０５（５Ｈ，ｍ），４．３５－４．３９（２Ｈ，ｍ），４．５６－４．７４（２Ｈ，ｍ），６．１５－６．１６（１Ｈ，ｍ），６．７８（１Ｈ，ｓ），６．９３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．１６－７．１２（２Ｈ，ｍ），７．３６－７．４６（３Ｈ，ｍ），７．５６（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１５２

[0438] [化163]



[0439] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルロピリジン－４－イル）－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（９８ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）と参考例６８の工程２で得た化合物（５３ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物８２ｍｇ（６２％）を固体として得た。

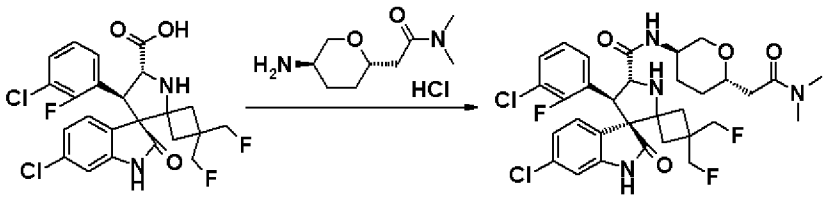
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６７（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１１－１．２６（２Ｈ，ｍ），１．３４－１．６２（５Ｈ，ｍ），１．７１－１．７７（２Ｈ，ｍ），１．９１－１．９３（１Ｈ，ｍ），２．０７－２．０９（１Ｈ，ｍ），２．３４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝

１５．２，５．４Ｈｚ），２．６７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１５．２，６．６Ｈｚ），２．９５（３Ｈ，ｓ），３．０１（３Ｈ，ｓ），３．１３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ），３．２７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．８２－４．００（３Ｈ，ｍ），４．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｓ），７．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），７．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．５１－７．４４（３Ｈ，ｍ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１５３

[0440] [化164]



[0441] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－３，３－ビス（フルオロメチル）－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

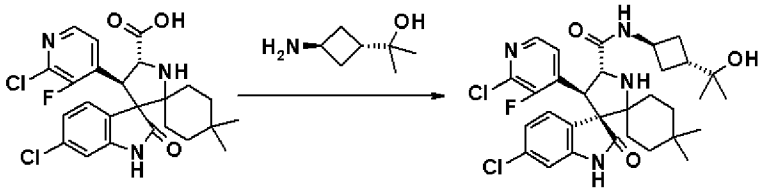
実施例１２１の工程１で得た化合物（８１ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）と参考例６８の工程２で得た化合物（５３ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物５８ｍｇ（５４％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．４４－１．５０（２Ｈ，ｍ），１．６６－１．６８（１Ｈ，ｍ），１．８２－１．９２（２Ｈ，ｍ），２．０１－２．１２（２Ｈ，ｍ），２．３１－２．３９（２Ｈ，ｍ），２．６７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１５．５，６．９Ｈｚ），２．９５（３Ｈ，ｓ）

，３．０１（３Ｈ，ｓ），３．０９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ），３．８３－３．９９（６Ｈ，ｍ），４．３７（２Ｈ，ｓ），４．５７－４．７４（２Ｈ，ｍ），６．７７（１Ｈ，ｓ），６．９２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．１２－７．１５（２Ｈ，ｍ），７．３６－７．３７（２Ｈ，ｍ），７．４３－７．４６（１Ｈ，ｍ），７．５７－７．５４（１Ｈ，ｍ）．ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１５４

[0442] [化165]



[0443] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルロピリジン－４－イル）－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロブチル］－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（４５ｍｇ，０．０９ｍｍｏｌ）と，参考例６９の工程２で得た化合物（１３ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物３８ｍｇ（６９％）を固体として得た。

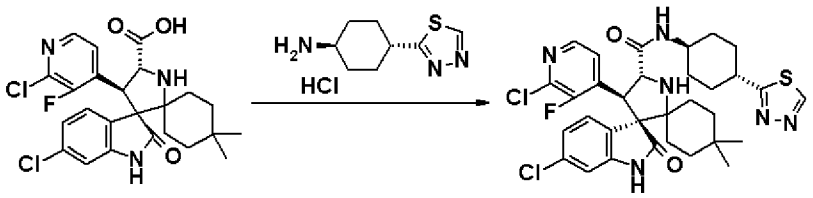
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．０５－２．１０（１６Ｈ，ｍ），２．３１－２．４６（３Ｈ，ｍ），３．３４（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），４．２２－４．３４（１Ｈ，ｍ），４．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．９０Ｈｚ），４．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．９０Ｈｚ），６．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８３Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２５，１．８３Ｈｚ），７．２７－７．３５（２Ｈ，ｍ），７．４７－７．５３（１Ｈ，ｍ），７．８２－７．８９（１Ｈ，ｍ

），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０４Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１５５

[0444] [化166]



[0445] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］－１’’，２’’－ジヒドロ－ズピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

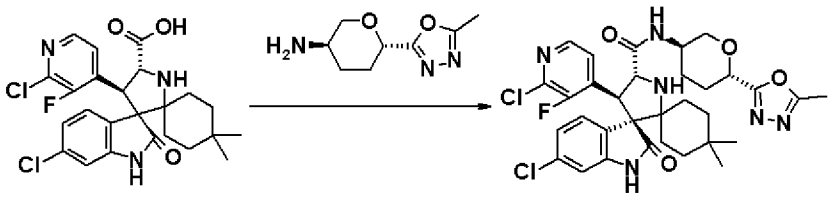
実施例１７の工程１で得た化合物（８４ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）と参考例７０の工程３で得た化合物（４６ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物７６ｍｇ（７２％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１２－１．２６（２Ｈ，ｍ），１．３４－１．５５（５Ｈ，ｍ），１．６０－１．８１（５Ｈ，ｍ），２．１０－２．２０（２Ｈ，ｍ），２．２５－２．３５（２Ｈ，ｍ），３．１８－３．４３（２Ｈ，ｍ），３．７６－３．８７（１Ｈ，ｍ），４．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８８Ｈｚ），４．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８８Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７２Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３１，２．００Ｈｚ），７．２９－７．３４（１Ｈ，ｍ），７．５０－７．５５（１Ｈ，ｍ），７．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ），７．９８（１Ｈ，ｓ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１５Ｈｚ），９．０５（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１５６

[0446] [化167]



[0447] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

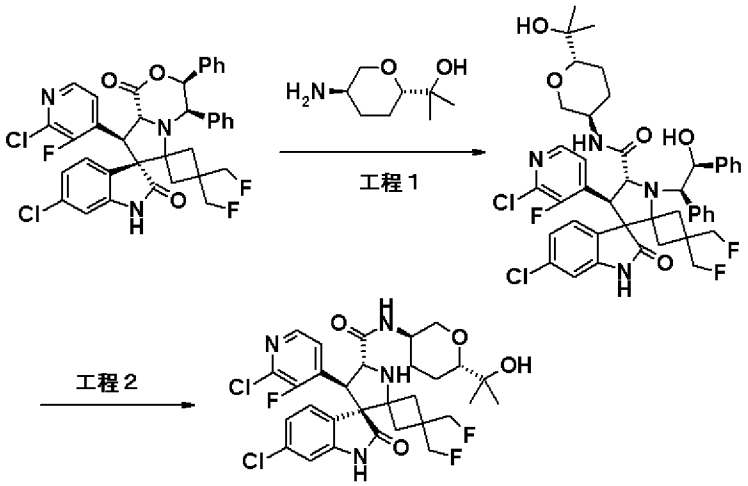
実施例１７の工程１で得た化合物（２０４ｍｇ，０．３９ｍｍｏｌ）と参考例７１の工程２で得た化合物（７９ｍｇ，０．４３ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１６５ｍｇ（６４％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１１－１．２７（２Ｈ，ｍ），１．３５－１．４３（１Ｈ，ｍ），１．４４－１．５５（２Ｈ，ｍ），１．６０－１．８３（４Ｈ，ｍ），２．０７－２．２８（３Ｈ，ｍ），２．５５（３Ｈ，ｓ），３．１４－３．４３（２Ｈ，ｍ），３．９８－４．０７（１Ｈ，ｍ），４．０８－４．１５（１Ｈ，ｍ），４．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１６Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１６Ｈｚ），４．６９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．７４，２．８６Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７２Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０２，１．７２Ｈｚ），７．２９－７．３３（１Ｈ，ｍ），７．４９－７．５３（１Ｈ，ｍ），７．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１５Ｈｚ），８．０８（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

実施例１５７

[0448] [化168]



[0449] ［工程１］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルロピリジン－４－イル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例９１の工程１で得た化合物（３５０ｍｇ，０．５２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液（５．５ｍｌ）に、参考例５の工程２で得た化合物（２６７ｍｇ，１．５５ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．２３ｍｌ，２．０６ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で３６時間撹拌した。放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝１００：０→１１：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物２３２ｍｇ（５３％）を固体として得

た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルロピリジン－４－イル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（１６２ｍｇ，０．３８ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物５８ｍｇ（５１％）を固体として得た［分取条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ；ｎ－ヘキサン：エタノール＝１：１（ｖ／ｖ）］。

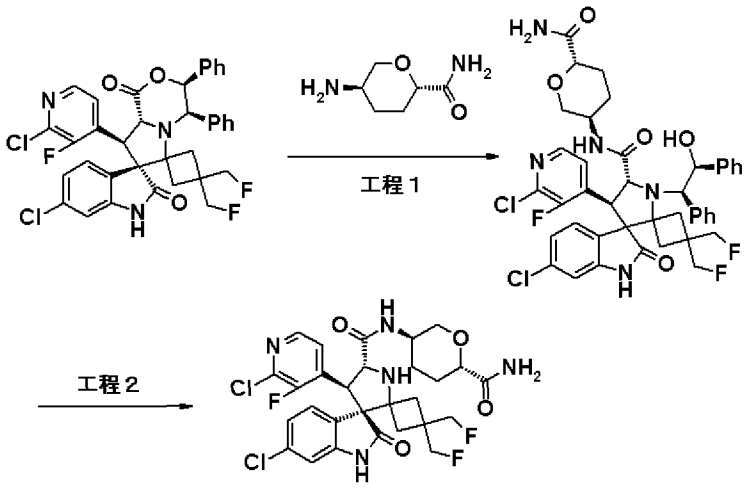
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．１５（３Ｈ，ｓ），１．１９（３Ｈ，ｓ），１．３９－１．５９（２Ｈ，ｍ），１．６２－１．８８（３Ｈ，ｍ），２．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ），２．１６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ），２．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），２．４８（１Ｈ，ｓ），３．０４－３．１３（２Ｈ，ｍ），３．７８－４．１１（５Ｈ，ｍ），４．３２－４．４１（２Ｈ，ｍ），４．５３－４．７９（２Ｈ，ｍ），６．８０（１Ｈ，ｓ），７．１４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．３６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．４４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），７．８８（１Ｈ，ｓ），８．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

実施例１５８

[0450]

[化169]



[0451] [工程１]

（３’Ｓ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルロピリジン－４－イル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例９１の工程１で得た化合物（３００ｍｇ，０．４４ｍｍｏｌ）と参考例２８の工程３で得た化合物（２４０ｍｇ，１．３３ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例２０の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１８０ｍｇ（５０％）を固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルロピリジン－４－イル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

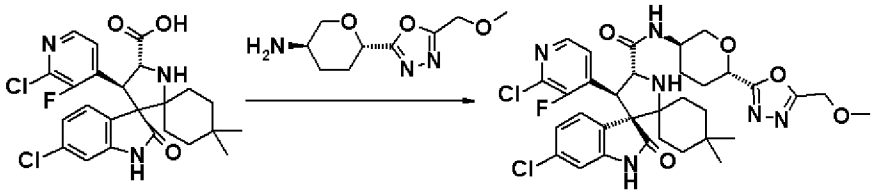
上記工程１で得た化合物（１５０ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物７６ｍｇ（５９％）を固体として得た［分取条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ；ｎ－ヘキサン：エタノール＝３：２（ｖ／ｖ）］。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４７－１．７４（３Ｈ，ｍ），１．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），２．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），２．１６－２．４３（３Ｈ，ｍ），３．１４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．７６－４．１６（６Ｈ，ｍ），４．２９－４．４３（２Ｈ，ｍ），４．５３－４．７６（２Ｈ，ｍ），５．７０（１Ｈ，ｓ），６．５１（１Ｈ，ｓ），６．８３（１Ｈ，ｓ），７．１４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），７．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．４１－７．４７（２Ｈ，ｍ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．３０（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１５９

[0452] [化170]



[0453] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルロピリジン－４－イル）－Ｎ－｛ｔｒａｎｓ－４－［５－（メトキシメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル］シクロヘキシル｝－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（１７４ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）と参考例７２の工程３で得た化合物（７８ｍｇ，０．３７ｍｍｏｌ）を原料に用

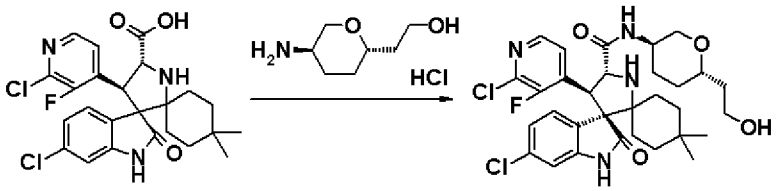
い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１６８ｍｇ，（７３％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１０－１．２６（２Ｈ，ｍ），１．３０－１．５５（５Ｈ，ｍ），１．５８－１．８２（５Ｈ，ｍ），２．０８－２．２９（４Ｈ，ｍ），２．８７－２．９７（１Ｈ，ｍ），３．１９－３．３９（１Ｈ，ｍ），３．４５（３Ｈ，ｓ），３．７１－３．８５（１Ｈ，ｍ），４．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），４．６２（２Ｈ，ｓ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），６．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０１－７．０６（１Ｈ，ｍ），７．２８－７．３３（１Ｈ，ｍ），７．５０－７．５５（１Ｈ，ｍ），７．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），８．５０（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６８５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１６０

[0454] [化171]



[0455] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（２－ヒドロキシエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

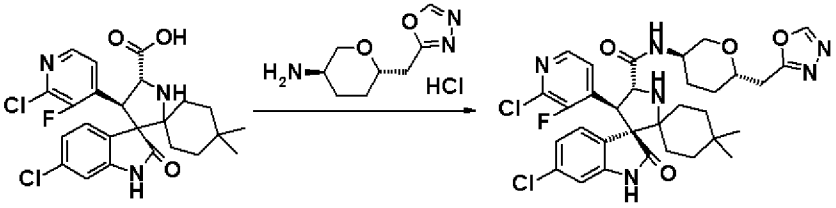
実施例１７の工程１で得た化合物（１０１ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）と参考例７３の工程２で得た化合物（１９ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２１ｍｇ（３３％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１５－１．２２（２Ｈ，ｍ），１．３５－１．７２（１１Ｈ，ｍ），２．０７－２．０９（１Ｈ，ｍ），２．４２（１Ｈ，ｂｒ ｓ），３．１２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ），３．２８（１Ｈ，ｂｒ ｓ），３．５３（１Ｈ，ｂｒ ｓ），３．７７（２Ｈ，ｂｒ ｓ），３．８９－３．８９（１Ｈ，ｍ），４．０２－４．０４（１Ｈ，ｍ），４．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），４．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），６．７２（１Ｈ，ｂｒ ｓ），７．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），７．３０－７．３２（１Ｈ，ｍ），７．４６－７．５０（３Ｈ，ｍ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１６１

[0456] [化172]



[0457] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イルメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

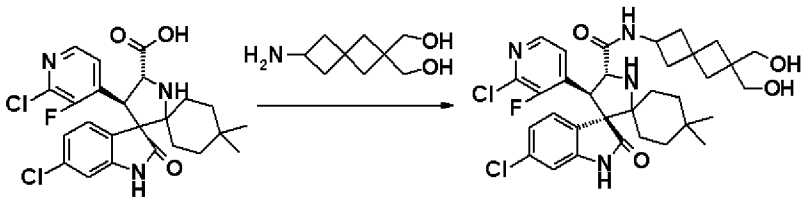
実施例１７の工程１で得た化合物（２００ｍｇ，０．４１ｍｍｏｌ）と参考例７４の工程３で得た化合物（５８ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物７２ｍｇ（４２％）を固体として得た。

^{1}H－NMR（５００MHz，DMSO－d_6）δ：０．５９（３H，s），０．９０－０．９９（４H，m），１．１０－１．１２（１H，m），１．１９－１．２１（１H，m），１．４１－１．６３（５H，m），１．７１－１．７６（２H，m），１．８３－１．８８（２H，m），３．００－３．１５（３H，m），３．５１（１H，d，J＝９．７Hz），３．７１－３．６５（３H，m），４．４５（１H，t，J＝９．２Hz），４．５７（１H，d，J＝８．６Hz），６．７１（１H，d，J＝１．７Hz），７．０６（１H，d，J＝６．３Hz），７．５０（１H，d，J＝７．４Hz），７．６３（１H，t，J＝４．６Hz），７．８０（１H，d，J＝８．０Hz），８．１７（１H，d，J＝５．２Hz），９．１４（１H，s），１０．６２（１H，s）．

MS（ESI）m／z：６５７（M＋H）$^+$．

実施例１６２

[0458] [化173]



[0459] （３’R，４’S，５’R）－N－［６，６－ｂｉｓ（ヒドロキシメチル）スピロ［３．３］ヘプター２－イル］－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

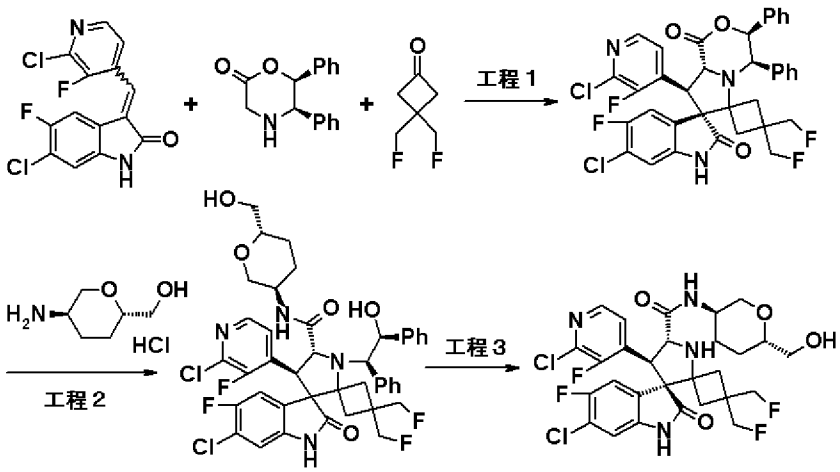
実施例１７の工程１で得た化合物（９８mg，０．２０mmol）と参考例７５の工程５で得た化合物（３８mg，０．２０mmol）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物７６mg（５６％）を固体として得た。

^{1}H－NMR（４００MHz，CD_3OD）δ：０．６８（３H，s），０．

９５（３Ｈ，ｓ），１．１３－１．２２（２Ｈ，ｍ），１．３３－１．３６（１Ｈ，ｍ），１．５５－１．５７（２Ｈ，ｍ），１．７２－１．８７（５Ｈ，ｍ），１．９７－２．００（４Ｈ，ｍ），２．３６－２．４７（２Ｈ，ｍ），３．４６－３．５４（４Ｈ，ｍ），４．０９－４．１７（１Ｈ，ｍ），４．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．８Ｈｚ），７．４５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．６５（１Ｈ，ｍ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）．ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１６３

[0460] [化174]



[0461] ［工程１］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｓ，８ａ’Ｒ）－６’’－クロロ－８’－（２－クロロ－３－フルロピリジン－４－イル）－５’’－フルオロ－３，３－ビス（フルオロメチル）－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３’’－インドール］－１’，２’’（１’’Ｈ）－ジオン

参考例２１の工程２で得た化合物（４０２ｍｇ，３．０ｍｍｏｌ）と参考例

１１で得た化合物（９８１ｍｇ，３．００ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．２０ｇ（５７％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），２．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），２．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），３．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），４．００－４．０４（１Ｈ，ｍ），４．１２－４．１５（１Ｈ，ｍ），４．３１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ），４．４３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），４．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ），５．２６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），６．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ），６．７８－６．７９（２Ｈ，ｍ），６．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），７．１６－７．１８（２Ｈ，ｍ），７．２１－７．２９（８Ｈ，ｍ），７．７３（１Ｈ，ｓ），７．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

［工程２］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルロピリジン－４－イル）－５’’－フルオロ－３，３－ビス（フルオロメチル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（３４８ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ）と参考例２の工程１で得た化合物（２５１ｍｇ，１．５０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例２０の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物３５３ｍｇ（８５％）を固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２７（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルロピリジン－４－イル）－５’’－フルオロ－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程２で得た化合物（３５３ｍｇ，０．４３ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物１４０ｍｇ（５２％）を固体として得た。

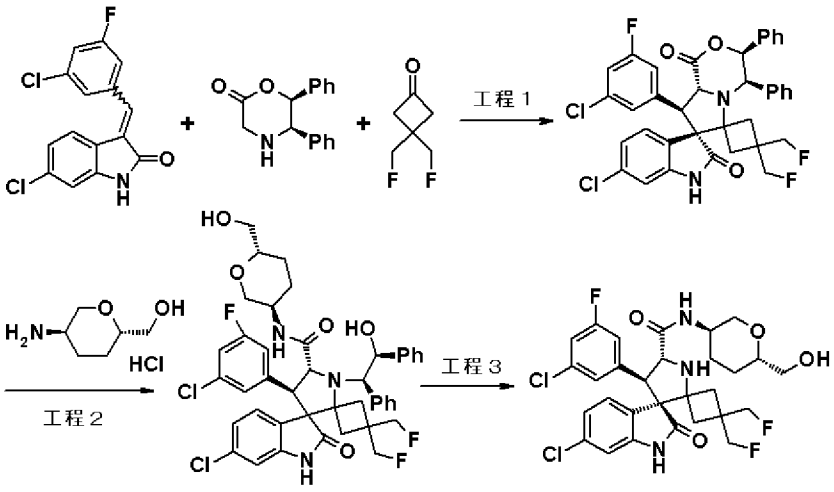
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．４２－１．４６（１Ｈ，ｍ），１．５９－１．６５（１Ｈ，ｍ），１．７１－１．７９（２Ｈ，ｍ），１．８４－１．９１（１Ｈ，ｍ），１．９９－２．１３（２Ｈ，ｍ），２．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），３．１６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．３７－３．３９（１Ｈ，ｍ），３．５０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），３．７６－３．８４（１Ｈ，ｍ），３．８８（１Ｈ，ｓ），３．９０－３．９３（１Ｈ，ｍ），４．００（１Ｈ，ｓ），４．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６０－４．８２（２Ｈ，ｍ），６．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），７．６０－７．６１（２Ｈ，ｍ），８．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１６４

[0462]

[化175]



[0463] [工程１]

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｒ，８ａ’Ｒ）－６’’－クロロ－８’－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３’’－インドール］－１’，２’’（１’’Ｈ）－ジオン

参考例２１の工程２で得た化合物（４０２ｍｇ，３．００ｍｍｏｌ）と参考例６で得た化合物（９８１ｍｇ，３．００ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．３２ｇ（６５％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ），２．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），２．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），３．３０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），４．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ），４．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ），４．１４－４．１９（１Ｈ，ｍ），４．３９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．１，９．４Ｈｚ），４．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．８，９．６Ｈｚ），４．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），５．２４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝３．４Ｈｚ），６．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ），６．５４（１Ｈ，

ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），６．７５（１Ｈ，ｓ），６．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．８７－６．９０（２Ｈ，ｍ），６．９７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．２１－７．３０（１０Ｈ，ｍ），７．５４（１Ｈ，ｓ）．

［工程２］

（４’Ｒ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（３３８ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ）と参考例２の工程１で得た化合物（２５１ｍｇ，１．５０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例２０の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物３３５ｍｇ（８３％）を固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

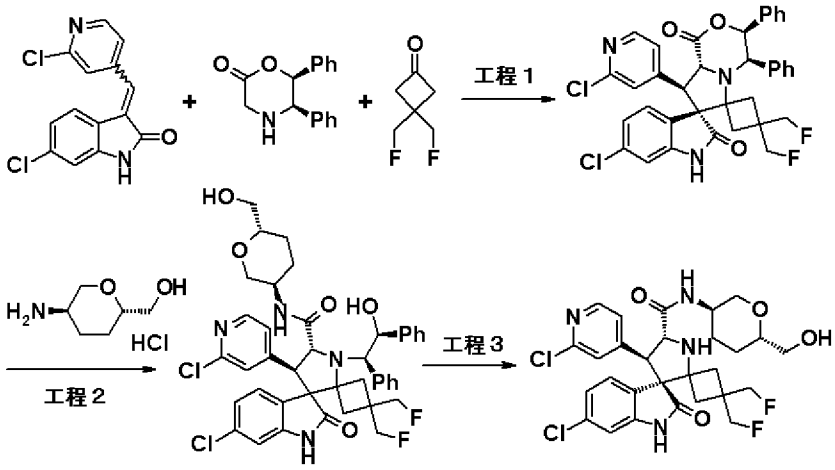
上記工程２で得た化合物（３３５ｍｇ，０．４１ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物９７ｍｇ（３８％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．４１－１．４５（１Ｈ，

m），１．５１－１．７８（３Ｈ，ｍ），１．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），１．９８－２．１１（２Ｈ，ｍ），２．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），３．１１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．３３－３．４０（１Ｈ，ｍ），３．４９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），３．７４－３．８４（２Ｈ，ｍ），３．８７－３．９４（３Ｈ，ｍ），４．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），４．５６－４．７８（２Ｈ，ｍ），６．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），６．８７（１Ｈ，ｍ），６．９３－６．９７（１Ｈ，ｍ），７．００－７．０３（１Ｈ，ｍ），７．１４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ）．

実施例１６５

[0464] [化176]



[0465] ［工程１］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｒ，８ａ’Ｒ）－６’’－クロロ－８’－（２－クロロピリジン－４－イル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３’’－インドール］－１’，２’’（１’’Ｈ）－ジオン

参考例２１の工程２で得た化合物（４０２ｍｇ，３．００ｍｍｏｌ）と参

考例４で得た化合物（８７３ｍｇ，３．００ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．３５ｇ（６８％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ），２．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ），２．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ），３．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ），４．０１－４．１０（２Ｈ，ｍ），４．１３－４．２１（１Ｈ，ｍ），４．３９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．２，９．５Ｈｚ），４．５１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．９，９．５Ｈｚ），４．６５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ），５．２６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝３．５Ｈｚ），６．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ），６．７６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．２，１．６Ｈｚ），６．８０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），６．９１－６．９５（３Ｈ，ｍ），７．２０－７．２７（１０Ｈ，ｍ），７．８５（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ）．

［工程２］

（３’Ｓ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロピリジン－４－イル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（３３０ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ）とのメタノール溶液（５ｍｌ）に、参考例２の工程１で得た化合物（２５１ｍｇ，１．５０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例２０の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物２２２ｍｇ（５６％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２５－１．２９（１Ｈ，ｍ），１．４６－１．５１（２Ｈ，ｍ），１．６１－１．６４（１Ｈ，ｍ）

，１．９９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．３，４．６Ｈｚ），２．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ），２．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ），２．７０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ），２．８２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ），３．２７－３．３１（１Ｈ，ｍ），３．４６－３．６０（３Ｈ，ｍ），３．８１－３．８４（２Ｈ，ｍ），３．９３－３．９７（２Ｈ，ｍ），４．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），４．１８（１Ｈ，ｓ），４．３０（１Ｈ，ｓ），４．４４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．６，９．６Ｈｚ），４．５６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．５，９．８Ｈｚ），４．８０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ），５．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），５．６２（１Ｈ，ｓ），６．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．４，１．５Ｈｚ），６．８０－６．８３（３Ｈ，ｍ），６．８９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．０Ｈｚ），７．０５－７．１９（６Ｈ，ｍ），７．２９－７．３２（４Ｈ，ｍ），７．６５（１Ｈ，ｓ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ）．

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロピリジン－４－イル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程２で得た化合物（２２２ｍｇ，０．２８ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物８０ｍｇ（５６％）を無色固体として得た［分取条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ；ｎ－ヘキサン：２－プロパノール＝２：３（ｖ／ｖ）］。

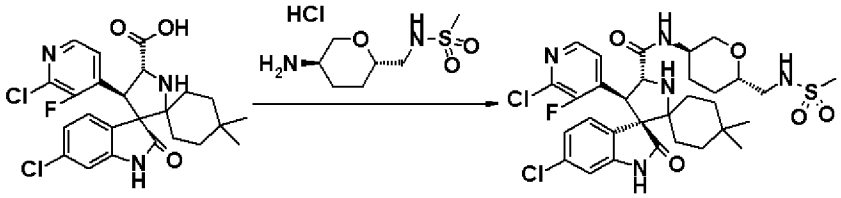
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．４０－１．４６（１Ｈ，ｍ），１．５４－１．８０（３Ｈ，ｍ），１．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ），１．９８－２．１１（２Ｈ，ｍ），２．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），３．１５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．３６－３．

３９（１Ｈ，ｍ），３．５０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），３．７５－３．８５（２Ｈ，ｍ），３．８８－４．００（３Ｈ，ｍ），４．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６０－４．８０（２Ｈ，ｍ），６．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０９－７．１８（２Ｈ，ｍ），７．２０－７．３０（１Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１６６

[0466] [化177]



[0467] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－｛［（メチルスルフォニル）アミノ］メチル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（１９９ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ）と参考例７６の工程２で得た化合物（８１ｍｇ，０．３３ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１８４ｍｇ（８３％）を固体として得た。

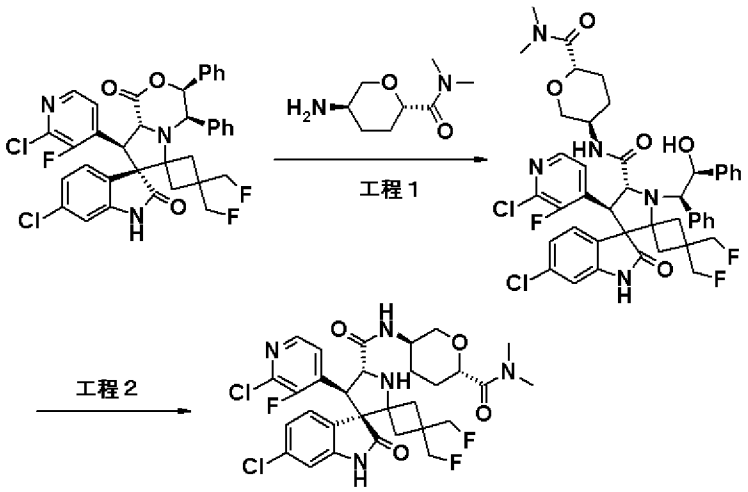
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１２－１．２２（２Ｈ，ｍ），１．３４－１．３７（１Ｈ，ｍ），１．４３－１．６２（５Ｈ，ｍ），１．６８－１．７８（３Ｈ，ｍ），２．０９－２．１１（１Ｈ，ｍ），２．９６（３Ｈ，ｓ），３．０２－３．１２（２Ｈ，ｍ），３．２６－３．３２（２Ｈ，ｍ），３．４５

－３．５０（１Ｈ，ｍ），３．８８－３．８８（１Ｈ，ｍ），４．０２－４．０５（１Ｈ，ｍ），４．４２－４．４５（１Ｈ，ｍ），４．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．７４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，４．０Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ），７．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ），７．３７（１Ｈ，ｓ），７．５０－７．４７（２Ｈ，ｍ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６８２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１６７

[0468] [化178]



[0469] ［工程１］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ジメチルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－３，３－ビス（フルオロメチル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

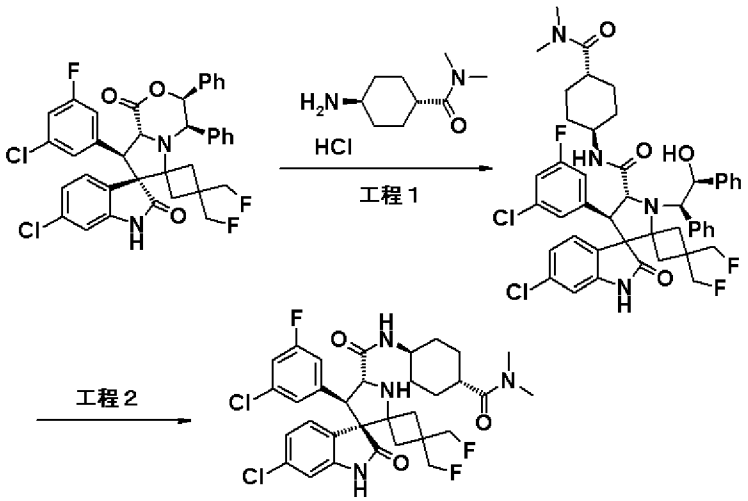
実施例９１の工程１で得た化合物（３５０ｍｇ，０．５２ｍｍｏｌ）と参

考例７７の工程２で得た化合物（２６７ｍｇ，１．５５ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１５７の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物２３２ｍｇ（５３％）を固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］
（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルロピリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ジメチルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－３，３－ビス（フルオロメチル）－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド
上記工程１で得た化合物（３２０ｍｇ，０．３８ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物１３８ｍｇ（５６％）を固体として得た［分取条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ；ｎ－ヘキサン：エタノール＝２：３（ｖ／ｖ）］。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．５２－１．６３（２Ｈ，ｍ），１．６９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．５，２．５Ｈｚ），１．８２－２．０８（４Ｈ，ｍ），２．２１－２．３１（１Ｈ，ｍ），２．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），２．９６（３Ｈ，ｓ），３．０９（３Ｈ，ｓ），３．２４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．５，８．７Ｈｚ），３．７９－４．０９（４Ｈ，ｍ），４．１６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．２，３．２Ｈｚ），４．３４－４．４１（２Ｈ，ｍ），４．５４－４．７８（２Ｈ，ｍ），６．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．１５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ），７．３７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．４４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），７．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．６８（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

実施例１６８

[0470] [化179]



[0471] ［工程１］

（４’Ｒ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（ジメチルカルバモイル）シクロヘキシル］－３，３－ビス（フルオロメチル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１６４の工程１で得た化合物（３３９ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ）とｔｒａｎｓ－４－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド（１４４ｍｇ，０．８５ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例２０の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１７８ｍｇ（４２％）を固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（３－クロロ－５－フルオロフェニル）－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（ジメチルカルバモイル）シ

クロヘキシル］－３，３－ビス（フルオロメチル）－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

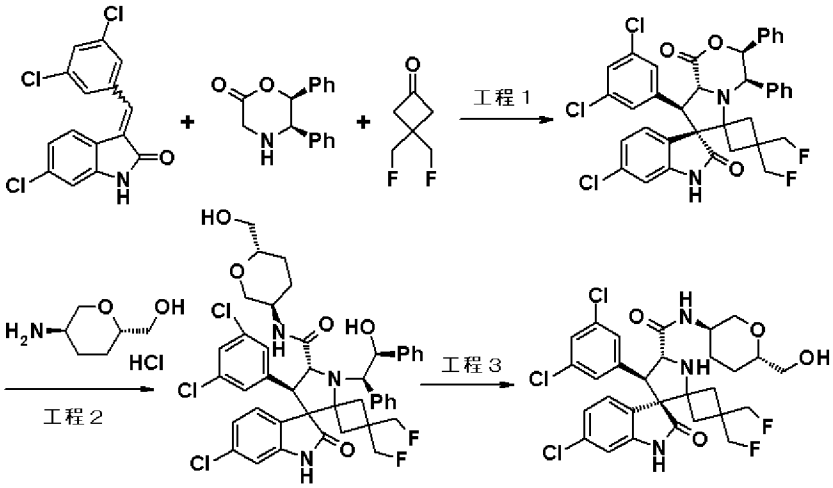
上記工程１で得た化合物（１７８ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物６０ｍｇ（４４％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．２６－１．７１（５Ｈ，ｍ），１．７５－２．０９（６Ｈ，ｍ），２．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），２．６０－２．７２（１Ｈ，ｍ），２．９１（３Ｈ，ｓ），３．１１（３Ｈ，ｓ），３．５９－３．７１（１Ｈ，ｍ），３．７９（１Ｈ，ｓ），３．８８－３．９４（２Ｈ，ｍ），４．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），４．５６－４．７６（２Ｈ，ｍ），６．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．８７－６．９９（２Ｈ，ｍ），７．０２（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．１４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ），７．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１６９

[0472] [化180]



[0473] ［工程１］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｒ，８ａ’Ｒ）－６’’－クロロ－８’－

（３，５－ジクロロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３’’－インドール］－１’，２’’（１’’Ｈ）－ジオン

参考例２１の工程２で得た化合物（４０２ｍｇ，３．００ｍｍｏｌ）と参考例７８で得た化合物（９７４ｍｇ，３．００ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．２７ｇ（６１％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ），２．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），２．８９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），３．３０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），３．９９－４．１０（２Ｈ，ｍ），４．１１－４．２２（１Ｈ，ｍ），４．３９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．８，９．６Ｈｚ），４．５１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．８，９．６Ｈｚ），４．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ），５．２４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝３．４Ｈｚ），６．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ），６．７８－６．８４（３Ｈ，ｍ），６．９１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），６．９８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．１５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．１６－７．３４（１０Ｈ，ｍ），７．５２（１Ｈ，ｓ）．

［工程２］

（４’Ｒ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（３，５－ジクロロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（３４７ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ）と参考例２の

工程１で得た化合物（１９７ｍｇ，１．５０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例２０の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物２８５ｍｇ（６９％）を固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（３，５－ジクロロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

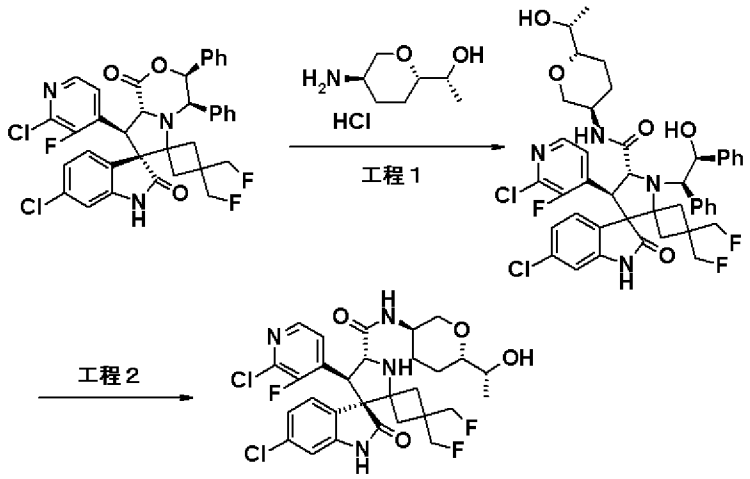
上記工程２で得た化合物（２８５ｍｇ，０．３５ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物９９ｍｇ（４６％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．３８－１．４８（１Ｈ，ｍ），１．５３－１．６５（１Ｈ，ｍ），１．６８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．７，２．３Ｈｚ），１．７５－１．７８（１Ｈ，ｍ），１．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ），２．０１－２．１２（２Ｈ，ｍ），２．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），３．１２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．３４－３．４０（１Ｈ，ｍ），３．４９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），３．７６－３．８４（２Ｈ，ｍ），３．８８－３．９５（３Ｈ，ｍ），４．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．５７－４．７６（２Ｈ，ｍ），６．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．１２－７．１７（３Ｈ，ｍ），７．１８－７．２０（１Ｈ，ｍ），７．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ）．

実施例１７０

[0474]

[化181]



[0475] [工程１]

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルロピリジン－４－イル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例９１の工程１で得た化合物（５００ｍｇ，０．７４ｍｍｏｌ）と参考例７９の工程４で得た化合物（３２１ｍｇ，２．２１ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１５７の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物３７８ｍｇ（６２％）を固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルロピリジン－４－イル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジス

ピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

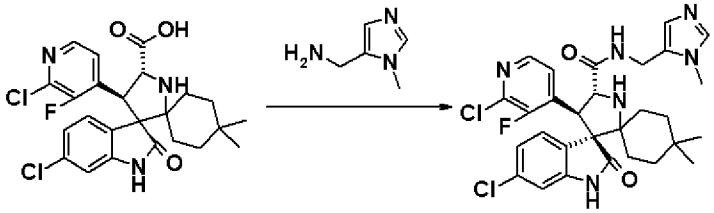
上記工程１で得た化合物（３６０ｍｇ，０．４４ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物１８６ｍｇ（６８％）を固体として得た［分取条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ；ｎ－ヘキサン：エタノール＝３：２（ｖ／ｖ）］。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．１５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），１．３８－１．８９（５Ｈ，ｍ），２．００－２．２３（３Ｈ，ｍ），２．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ），３．１０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），３．７７－４．１０（６Ｈ，ｍ），４．３２－４．４１（２Ｈ，ｍ），４．５３－４．７７（２Ｈ，ｍ），６．８１（１Ｈ，ｓ），７．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．３３－７．３９（２Ｈ，ｍ），７．４４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），７．６５（１Ｈ，ｓ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２７（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１７１

[0476] [化182]



[0477] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７の工程１で得た化合物（４００ｍｇ，０．８１ｍｍｏｌ）と１

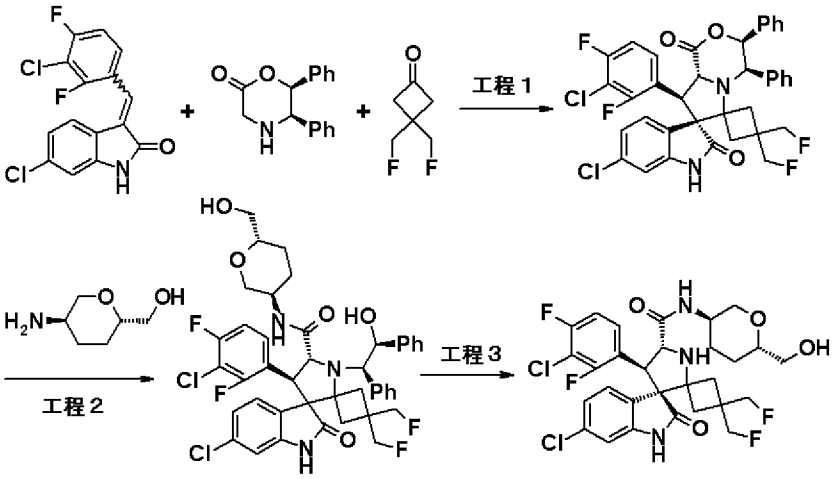
－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メタナミン（９５ｍｇ，０．９８ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１８８ｍｇ（４１％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６４（３Ｈ，ｓ），０．８８（３Ｈ，ｓ），１．０９－１．２６（３Ｈ，ｍ），１．３７－１．５２（２Ｈ，ｍ），１．５９－１．８２（３Ｈ，ｍ），３．２１－３．２８（１Ｈ，ｍ），３．６２（３Ｈ，ｓ），４．４０－４．５３（３Ｈ，ｍ），４．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７２（１Ｈ，ｓ），７．００－７．０８（２Ｈ，ｍ），７．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．４５（１Ｈ，ｓ），７．５２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．８３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．４５（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１７２

[0478] [化183]



[0479] ［工程１］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｓ，８ａ’Ｒ）－６’’－クロロ－８’－（３－クロロ－２，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒド

ロー1’Hージスピロ［シクロブタンー1，6’ーピロロ［2，1ーc］［1，4］オキサジンー7’，3’’ーインドール］ー1’，2’’（1’’H）ージオン

参考例２１の工程２で得た化合物（４０２ｍｇ，３．００ｍｍｏｌ）と参考例８０で得た化合物（９７８ｍｇ，３．００ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．２０ｇ（５８％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ），２．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），２．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），３．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），３．８９－３．９５（１Ｈ，ｍ），４．０１－４．０７（１Ｈ，ｍ），４．２４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．２，９．６Ｈｚ），４．３６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．０，９．４Ｈｚ），４．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ），４．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ），５．２２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），６．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ），６．７２－６．８０（２Ｈ，ｍ），６．８４－６．８９（２Ｈ，ｍ），６．９２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ），７．０９－７．１６（２Ｈ，ｍ），７．２０－７．２５（８Ｈ，ｍ），７．６２（１Ｈ，ｓ）．

［工程２］

（３’Ｓ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’ークロロ－４’－（３－クロロ－２，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシー１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２’’－オキソー１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタンー１，２’－ピロリジンー３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（３４８ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ）を原料に用い、

実施例２０の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物４００ｍｇ（９６％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．１７－１．３０（１Ｈ，ｍ），１．４２－１．５６（２Ｈ，ｍ），１．６２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ），２．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），２．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ），２．７０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），２．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ），３．２５－３．３４（１Ｈ，ｍ），３．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），３．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，６．９Ｈｚ），３．５８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．７，３．０Ｈｚ），３．８２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），３．８８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．５，２．８Ｈｚ），３．９１－４．０３（１Ｈ，ｍ），４．０９（１Ｈ，ｓ），４．２０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），４．３５（１Ｈ，ｓ），４．４５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ），４．５７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ），４．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），５．２２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），５．６１（１Ｈ，ｓ），６．４７－６．５２（１Ｈ，ｍ），６．６３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．９，６．２Ｈｚ），６．７７－６．８５（２Ｈ，ｍ），６．８９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ），７．０８－７．１６（４Ｈ，ｍ），７．２０－７．３１（４Ｈ，ｍ），７．３６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），８．０７（１Ｈ，ｓ）．

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（３－クロロ－２，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程２で得た化合物（４００ｍｇ，０．４８ｍｍｏｌ）を原料に用い

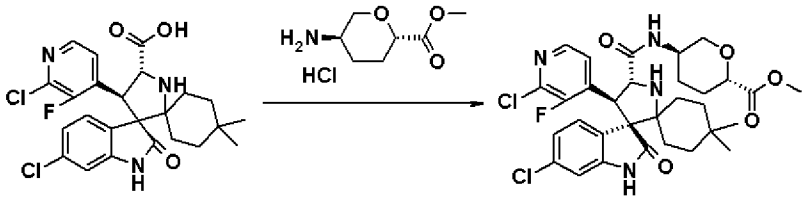
、実施例９１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物１２０ｍｇ（４０％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．３７－１．５０（１Ｈ，ｍ），１．５３－１．７９（３Ｈ，ｍ），１．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ），２．０２－２．１２（２Ｈ，ｍ），２．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ），３．１２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ），３．３５－３．４１（１Ｈ，ｍ），３．４９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），３．７４－３．８４（２Ｈ，ｍ），３．８６－３．９２（２Ｈ，ｍ），４．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ），４．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ），４．５７－４．７８（２Ｈ，ｍ），６．８２（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），６．９８－７．０２（１Ｈ，ｍ），７．０８－７．１４（１Ｈ，ｍ），７．４７－７．５３（１Ｈ，ｍ），７．５５－７．６３（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１７３

[0480] [化184]



[0481] メチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－（｛［（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インンドール］－５’－イル］カルボニル｝アミノ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシレート

実施例１７の工程１で得た化合物（３４．０ｇ，６９．１ｍｍｏｌ）と参考例１８の工程１で得た化合物（１２．６ｇ，６４．３ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物３１

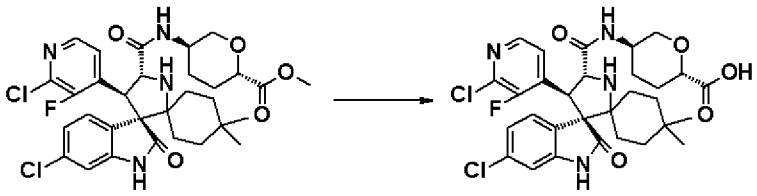
．５ｇ（７６％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｓ），１．１５－１．２６（２Ｈ，ｍ），１．３３－１．４０（１Ｈ，ｍ），１．４２－２．０３（７Ｈ，ｍ），２．０８－２．１７（２Ｈ，ｍ），３．２２－３．３１（２Ｈ，ｍ），３．７９（３Ｈ，ｓ），３．９１－４．０７（２Ｈ，ｍ），４．１５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．３，４．１Ｈｚ），４．４０－４．４９（１Ｈ，ｍ），４．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．０Ｈｚ），７．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．０Ｈｚ），７．４９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），７．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１７４

[0482] [化185]



[0483] （２Ｓ，５Ｒ）－５－（｛［（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－イル］カルボニル｝アミノ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸

実施例１７３で得た化合物（１．００ｇ，１．５８ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍｌ）溶液に、１規定水酸化ナトリウム水溶液（３ｍｌ）を加え、室温にて１８時間撹拌した。反応液に１規定塩酸を加え、およそｐＨ６～７に調製後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標記化合物５７７ｍｇ（６０

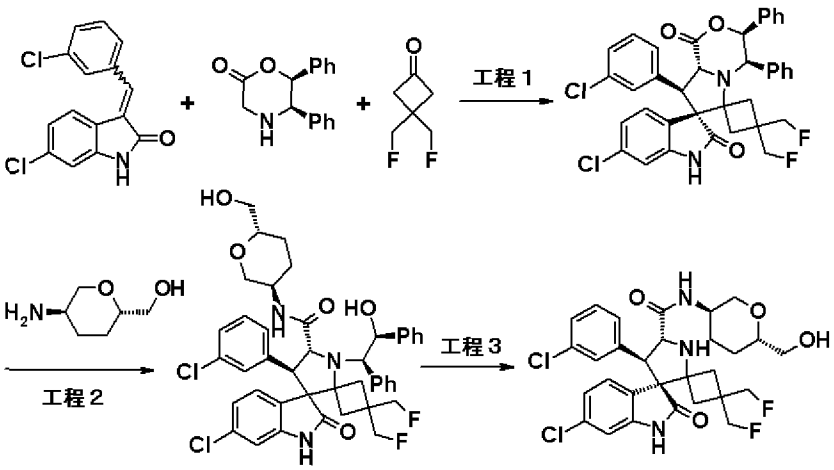
％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：０．５８（３Ｈ，ｓ），０．８９（３Ｈ，ｓ），０．９１－０．９９（１Ｈ，ｍ），１．０７－１．１３（１Ｈ，ｍ），１．１７－１．２３（１Ｈ，ｍ），１．３７－１．７６（７Ｈ，ｍ），１．８２－１．８８（１Ｈ，ｍ），１．９２－１．９９（１Ｈ，ｍ），３．１５－３．２２（１Ｈ，ｍ），３．５６－３．９１（３Ｈ，ｍ），４．４１－４．５７（２Ｈ，ｍ），６．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．６２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），８．１６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），１０．６２（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１７５

[0484] [化186]



[0485] ［工程１］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｒ，８ａ’Ｒ）－６’’－クロロ－８’－（３－クロロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３’’－インドール］－１’，２’’（１’’Ｈ）－ジオン

参考例８１で得た化合物（７６０ｍｇ，２．６ｍｍｏｌ）と参考例２１の工程２で得た化合物（４０２ｍｇ，３．００ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．２０ｇ（７０％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），２．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ），２．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），３．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），３．９８－４．１８（３Ｈ，ｍ），４．３８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．０，９．５Ｈｚ），４．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．０，９．５Ｈｚ），４．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ），５．２４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），６．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），６．７７－６．８２（２Ｈ，ｍ），６．８９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），６．９３－６．９６（２Ｈ，ｍ），７．０３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．１１－７．１５（１Ｈ，ｍ），７．１８－７．３４（１０Ｈ，ｍ），７．６５（１Ｈ，ｓ）．

［工程２］

（４’Ｒ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（３－クロロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（３３０ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例２０の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物３４３ｍｇ（８６％）を固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程３］

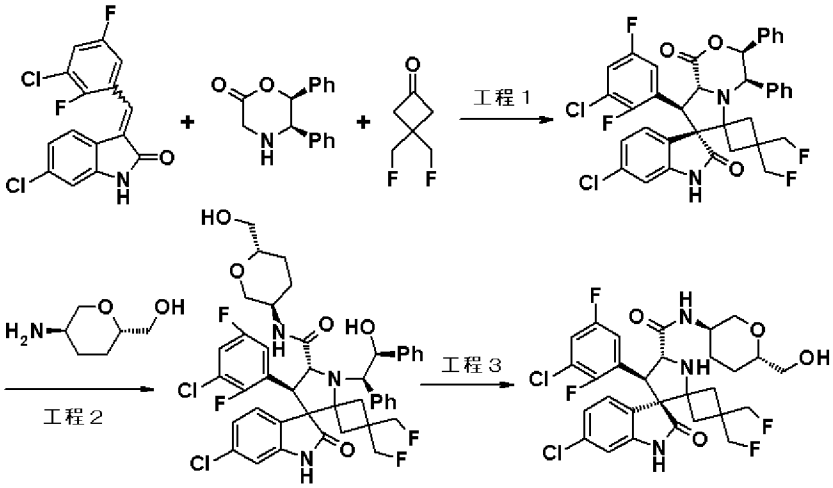
（３’Ｒ，４’Ｒ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（３－クロロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程２で得た化合物（３４３ｍｇ，０．４３ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物９０ｍｇ（３５％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．３６－１．５０（１Ｈ，ｍ），１．５３－１．８０（３Ｈ，ｍ），２．０６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ），２．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ），３．０９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．３４－３．３８（１Ｈ，ｍ），３．４９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），３．７７－３．８３（２Ｈ，ｍ），３．８５－３．９５（３Ｈ，ｍ），４．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．５７－４．７８（２Ｈ，ｍ），６．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０３－７．１４（４Ｈ，ｍ），７．１９－７．２１（１Ｈ，ｍ），７．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ）．

実施例１７６

[0486] [化187]



[0487] [工程１]

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｓ，８ａ’Ｒ）－６’’－クロロ－８’－（３－クロロ－２，５－ジフルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３’’－インドール］－１’，２’’（１’’Ｈ）－ジオン

参考例８２で得た化合物（９７８ｍｇ，３．００ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．５０ｇ（７０％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．９３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ），２．３０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ），２．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），２．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），３．８７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ），３．９９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ），４．２１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．０，９．５Ｈｚ），４．３３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．３，９．７Ｈｚ），４．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ），４．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），５．２２（１Ｈ，ｓ），６．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），６．６２－６．７２（２Ｈ，ｍ），６．８８－７．０２（３Ｈ，ｍ），７．１０－７．１７（２Ｈ，ｍ），７．１９－７．３１（８Ｈ，ｍ），７．８１（１Ｈ，ｓ）．

［工程２］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（３－クロロ－２，５－ジフルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（３４８ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例２０の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物３２１ｍｇ（７８％）を固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（３－クロロ－２，５－ジフルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

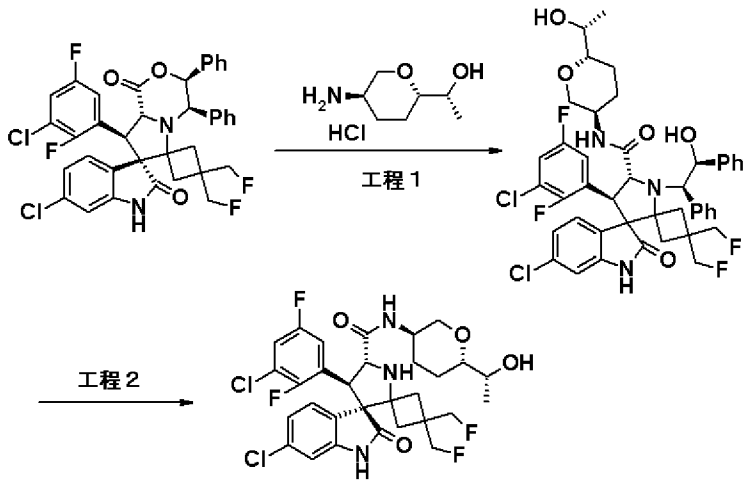
上記工程２で得た化合物（３２１ｍｇ，０．３９ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物１２５ｍｇ（５１％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．３７－１．５０（１Ｈ，ｍ），１．５３－１．７９（３Ｈ，ｍ），１．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ），２．０２－２．１２（２Ｈ，ｍ），２．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），３．１２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．３３－３．４１（１Ｈ，ｍ），３．４９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），３．７５－３．８５（２Ｈ，ｍ），３．８８－３．９２（２Ｈ，ｍ），４．３６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），４．４１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．５８－４．７８（２Ｈ，ｍ），６．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０６－７．１４（２Ｈ，ｍ），７．３１－７．３５（１Ｈ，ｍ），７．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ）．

実施例１７７

[0488]

[化188]



[0489] [工程１]

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（３－クロロ－２，５－ジフルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１７６の工程１で得た化合物（３４８ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ）と参考例７９の工程４で得た化合物（２７２ｍｇ，１．５０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例２０の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物３０３ｍｇ（７２％）を固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

－

[工程２]

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（３－クロロ－２，５－ジフルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピ

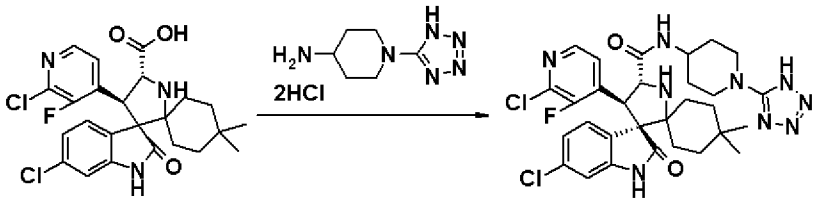
ロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（３０３ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物１３５ｍｇ（５８％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．１５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），１．４０－１．６２（２Ｈ，ｍ），１．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），１．８８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），２．０２－２．１３（２Ｈ，ｍ），２．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），３．０８－３．１３（２Ｈ，ｍ），３．５９－３．６５（１Ｈ，ｍ），３．７４－３．８２（２Ｈ，ｍ），３．８６－３．９３（２Ｈ，ｍ），４．３６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），４．４１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．５６－４．７８（２Ｈ，ｍ），６．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０６－７．１４（２Ｈ，ｍ），７．３１－７．３５（１Ｈ，ｍ），７．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ）．

実施例１７８

[0490] [化189]



[0491] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－Ｎ－［１－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピペリジン－４－イル］－１’’，２’’－ジヒドロ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

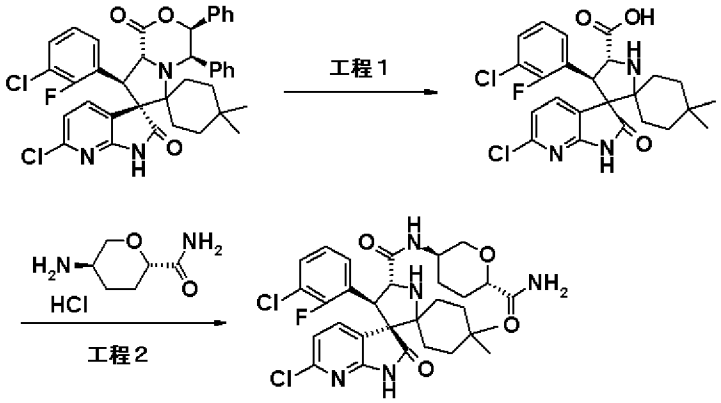
実施例１７の工程１で得た化合物（１４８ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）と参考例８３の工程３で得た化合物（７２ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）を原料に用

い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１７０ｍｇ（５３％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ：０．６７（３Ｈ，ｓ），０．９１（３Ｈ，ｓ），１．０９－１．２３（２Ｈ，ｍ），１．２７－１．３４（１Ｈ，ｍ），１．５１－１．８３（７Ｈ，ｍ），１．９１－２．０５（２Ｈ，ｍ），３．１６－３．２７（２Ｈ，ｍ），３．８０－３．９５（３Ｈ，ｍ），４．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．８Ｈｚ），７．４６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．６７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

実施例１７９

[0492] [化190]



[0493] ［工程１］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボン酸

実施例２の工程１で得た化合物（１８．２ｇ，２７．０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１７の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物３

．１ｇ（２３％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：０．６５－０．６６（３Ｈ，ｍ），０．８６－０．８８（３Ｈ，ｍ），１．０３－１．６３（６．６Ｈ，ｍ），１．７７－１．８３（０．７Ｈ，ｍ），１．９８－２．０１（０．７Ｈ，ｍ），４．２７（０．３Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．５２－４．５５（１Ｈ，ｍ），４．７２（０．７Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ），６．８８（０．３Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．１１－７．１９（２Ｈ，ｍ），７．３８－７．４２（１Ｈ，ｍ），７．５１－７．５５（１Ｈ，ｍ），７．９５（０．７Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．３Ｈｚ），１１．３２－１１．３１（１Ｈ，ｍ）．

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６’’－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（２４８ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ）と参考例８４の工程２で得た化合物（１０４ｍｇ，０．５７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２５８ｍｇ（８３％）を固体として得た。

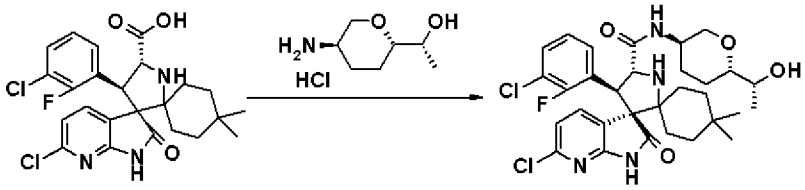
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．７０（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１６－１．２７（２Ｈ，ｍ），１．３６－１．６７（７Ｈ，ｍ），１．７６－１．７８（１Ｈ，ｍ），２．１１－２．１５（１Ｈ，ｍ），２．２６－２．３０（１Ｈ，ｍ），３．１４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ），３．２２（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．８０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，２．３Ｈｚ），３．８７－３．９３（１Ｈ，ｍ），４．１１－４．１４（１Ｈ，ｍ），４．４３－４．５０（１Ｈ，ｍ），４．６８（１Ｈ，

d，J＝9．7Hz），5．50（1H，d，J＝4．0Hz），6．49（1H，d，J＝4．6Hz），6．97（1H，t，J＝8．0Hz），7．05（1H，d，J＝7．4Hz），7．16－7．19（1H，m），7．46－7．49（2H，m），7．62（1H，dd，J＝8．0，2．3Hz），8．13（1H，s）．

MS（ESI）m／z：618（M＋H）$^{+}$．

実施例１８０

[0494] [化191]



[0495] （3’R，4’S，5’R）－6’’－クロロ－4’－（3－クロロ－2－フルオロフェニル）－N－｛（3R，6S）－6－［（1R）－1－ヒドロキシエチル］テトラヒドロ－2H－ピラン－3－イル｝－4，4－ジメチル－2’’－オキソ－1’’，2’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－1，2’－ピロリジン－3’，3’’－ピロロ［2，3－b］ピリジン］－5’－カルボキサミド

実施例１７９の工程１で得た化合物（２５０mg，０．５１mmol）と参考例７９の工程４で得た化合物（１０４mg，０．５７mmol）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２８２mg（９０％）を固体として得た。

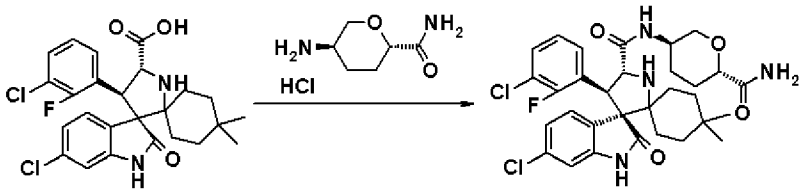
^{1}H－NMR（５００MHz，CDCl$_{3}$）δ：０．７０（３H，s），０．９６（３H，s），１．１４－１．２４（５H，m），１．３５－１．６４（７H，m），１．７２－１．７９（２H，m），２．０７－２．１３（２H，m），３．１２（１H，t，J＝１０．６Hz），３．２１－３．２４（２H，m），３．８２－３．９０（２H，m），４．０６－４．０９（１H，m），４．４６（１H，d，J＝９．２Hz），４．６９（１H，d，

Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．９６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．１６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），７．４３－７．４８（２Ｈ，ｍ），７．６３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．４，２．３Ｈｚ），８．０３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１８１

[0496] [化192]



[0497] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６’’－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１２の工程１で得た化合物（２５０ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ）と参考例８４の工程２で得た化合物（１００ｍｇ，０．５６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２２２ｍｇ（７１％）を固体として得た。

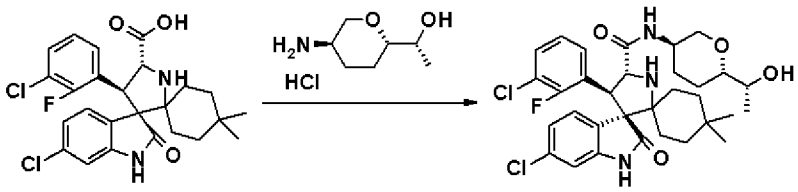
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：０．６０（３Ｈ，ｓ），０．９０（３Ｈ，ｓ），０．９５（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１３．７，４．０Ｈｚ），１．１０－１．１２（１Ｈ，ｍ），１．２０－１．２４（１Ｈ，ｍ），１．４０－１．６５（５Ｈ，ｍ），１．７０－１．７６（２Ｈ，ｍ），１．８７－１．９１（１Ｈ，ｍ），１．９７－２．０１（１Ｈ，ｍ），３．１６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ），３．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ），３．６４－３．７１（２Ｈ，ｍ），３．７６－３．７９（１Ｈ，ｍ），４．３８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．７Ｈｚ），４．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２

Ｈｚ），６．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ），７．０４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．３Ｈｚ），７．１５－７．０９（３Ｈ，ｍ），７．３１－７．３４（１Ｈ，ｍ），７．４５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ），７．５７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），７．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），１０．５３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１８２

[0498] [化193]



[0499] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１２の工程１で得た化合物（２４７ｍｇ，０．５０ｍｍｏｌ）と参考例７９の工程４で得た化合物（１０４ｍｇ，０．５７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２６１ｍｇ（８４％）を固体として得た。

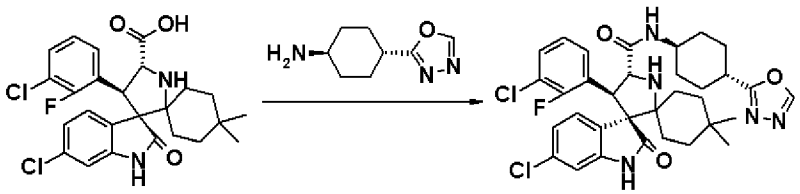
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６８（３Ｈ，ｓ），０．９４（３Ｈ，ｓ），１．１１－１．２１（５Ｈ，ｍ），１．３４－１．３９（１Ｈ，ｍ），１．４３（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１２．２，３．６Ｈｚ），１．４８－１．５３（１Ｈ，ｍ），１．５６－１．６４（３Ｈ，ｍ），１．７１－１．７６（３Ｈ，ｍ），２．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），２．１３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ），３．１２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈ

z），３．２１－３．２５（２Ｈ，ｍ），３．８２－３．９２（２Ｈ，ｍ），４．０６－４．０９（１Ｈ，ｍ），４．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），４．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），６．９１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．７Ｈｚ），７．１１－７．１４（１Ｈ，ｍ），７．３３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．３Ｈｚ），７．４０（１Ｈ，ｓ），７．４７－７．５２（２Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１８３

[0500] [化194]



[0501] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１２の工程１で得た化合物（２５０ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ）と参考例３の工程３で得た化合物（１００ｍｇ，０．６０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２５１ｍｇ（７７％）を固体として得た。

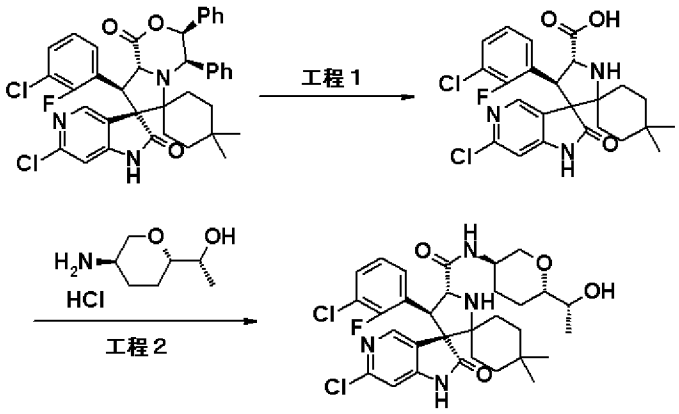
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１２－１．２６（２Ｈ，ｍ），１．３２－１．４３（３Ｈ，ｍ），１．４８－１．８０（７Ｈ，ｍ），２．１５－２．２５（４Ｈ，ｍ），２．９３－２．９８（１Ｈ，ｍ），３．２４（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．７６－３．８２（１Ｈ，ｍ），４．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ

），４．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．６９（１Ｈ，ｓ），６．８９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），７．１２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），７．５５－７．５０（２Ｈ，ｍ），７．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），８．３４（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１８４

[0502] [化195]



[0503] ［工程１］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン］－５’－カルボン酸

実施例１０８の工程１で得た化合物（１．００ｇ，１．４９ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍｌ）溶液に、１規定水酸化ナトリウム水溶液（１．８ｍｌ）を加え、７０°Ｃで５時間撹拌した。氷冷下反応混合液に、硝酸二アンモニウムセリウム（IV）（３．２ｇ，５．９６ｍｍｏｌ）の６５％メタノール（１５ｍｌ）水溶液を滴下し、同温にて３０分間撹拌した。次いで１規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、反応混合液を弱酸性（ｐＨ４～５）とした後、反応混合液を減圧濃縮した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水

で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、ろ液溶媒を減圧留去した。得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化し、標記化合物４８０ｍｇ（６５％）を固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

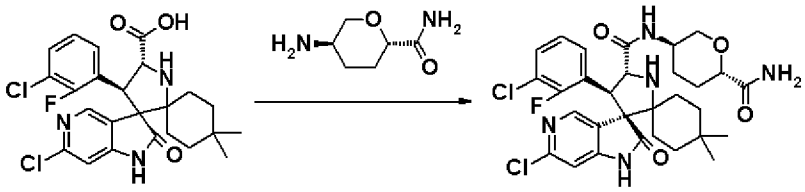
上記工程１で得た化合物（３００ｍｇ，０．６１ｍｍｏｌ）と参考例７９の工程４で得た化合物（１１１ｍｇ，０．６１ｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６７ｍｇ（１８％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．７２（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），１．１７－１．２５（２Ｈ，ｍ），１．２８－１．６３（６Ｈ，ｍ），１．７３－１．９５（３Ｈ，ｍ），２．０６－２．１１（１Ｈ，ｍ），３．１３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ），３．５９－３．６５（１Ｈ，ｍ），３．７２－３．８０（１Ｈ，ｍ），３．８８－３．９５（１Ｈ，ｍ），４．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），４．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），６．７９（１Ｈ，ｓ），７．０５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），７．５６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），８．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

実施例１８５

[0504] [化196]



[0505] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６’’－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

実施例１８５の工程１で得た化合物（３００ｍｇ，０．６１ｍｍｏｌ）と参考例２８の工程３で得た化合物（１１０ｍｇ，０．６１ｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１５５ｍｇ（４１％）を固体として得た。

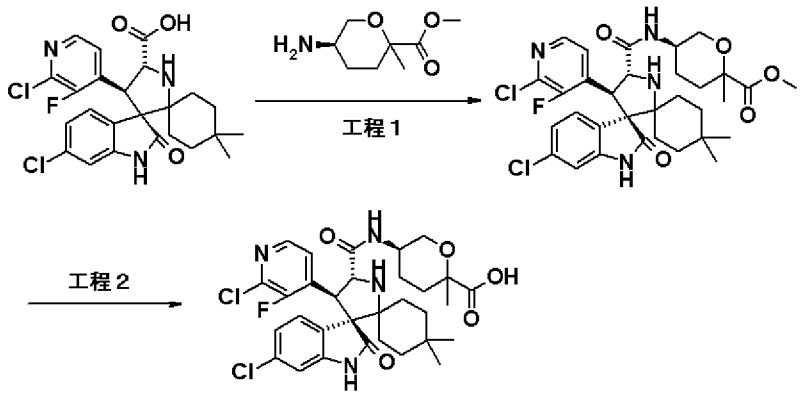
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．７２（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１１－１．２４（２Ｈ，ｍ），１．３６－１．４１（１Ｈ，ｍ），１．５１－１．９５（７Ｈ，ｍ），２．０９－２．１９（２Ｈ，ｍ），３．２３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ），３．７７－３．８６（２Ｈ，ｍ），４．００（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１０．５，２．１Ｈｚ），４．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），４．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），６．７９（１Ｈ，ｓ），７．０５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２２－７．２７（１Ｈ，ｍ），７．５７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），８．３１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１８６

[0506]

[化197]



[0507] [工程１]

メチル （５Ｒ）－５－（｛［（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インンドール］－５’－イル］カルボニル｝アミノ）－２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシレート

実施例１７の工程１で得た化合物（４９２ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）と参考例８５の工程３で得た化合物（１１９ｍｇ，０．７０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物３２１ｍｇ（７１％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１４－１．２６（２Ｈ，ｍ），１．３６－１．４１（１Ｈ，ｍ），１．４６（３Ｈ，ｓ），１．４９－１．５６（２Ｈ，ｍ），１．６３－１．９０（６Ｈ，ｍ），２．１９－２．２６（１Ｈ，ｍ），３．１９－３．２３（１Ｈ，ｍ），３．７２－３．７７（１Ｈ，ｍ），３．８０（３Ｈ，ｓ），３．８４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．７，２．３Ｈｚ），３．８６－３．９１（１Ｈ，ｍ），４．５２－４．５７（１Ｈ，ｍ），４．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．３４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．５Ｈｚ），７．４３（１Ｈ，ｓ），７．５１（１Ｈ，ｔ

，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），８．１４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

（５Ｒ）－５－（｛［（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－イル］カルボニル｝アミノ）－２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸

上記工程１で得た化合物（２８０ｍｇ，０．４３ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１７４と同様な操作を行うことにより、標記化合物２２２ｍｇ（８１％）を固体として得た。

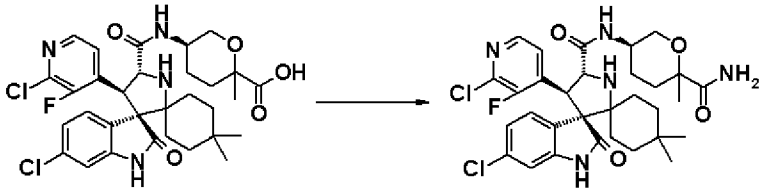
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：０．６０（３Ｈ，ｓ），０．８９（３Ｈ，ｓ），０．９５－１．０１（１Ｈ，ｍ），１．１０－１．１８（１Ｈ，ｍ），１．２８－１．８６（１２Ｈ，ｍ），１．９８－２．０４（１Ｈ，ｍ），３．３７－３．３９（１Ｈ，ｍ），３．４７－３．５９（１Ｈ，ｍ），３．６２－３．８０（２Ｈ，ｍ），４．４８－４．５４（１Ｈ，ｍ），６．７０（１Ｈ，ｓ），７．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．５８－７．６５（１Ｈ，ｍ），８．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），８．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ），１０．６３（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１８７

[0508]

[化198]



[0509] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ）－６－カルバモイル－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

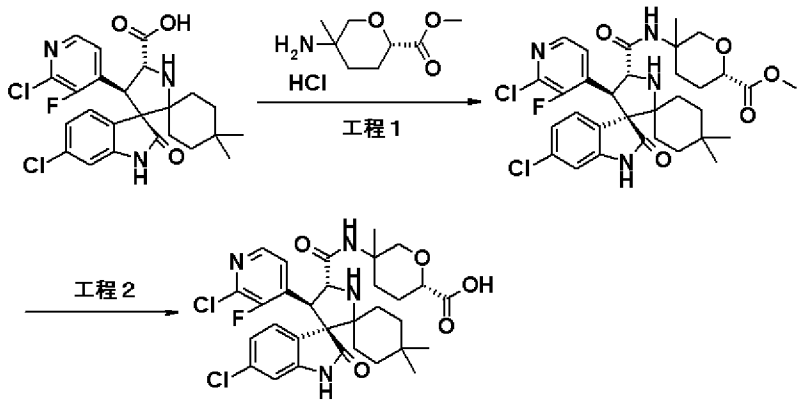
実施例１８７で得た化合物（１５０ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例１６の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１１６ｍｇ（７６％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１６－１．２７（２Ｈ，ｍ），１．３８－１．４３（１Ｈ，ｍ），１．４７（３Ｈ，ｓ），１．４９－１．５６（２Ｈ，ｍ），１．６８－１．８０（５Ｈ，ｍ），１．８３－１．９１（１Ｈ，ｍ），２．１５－２．２１（１Ｈ，ｍ），３．２８（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．６２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．０，４．８Ｈｚ），３．８２－３．９３（２Ｈ，ｍ），４．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ），４．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ），５．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），６．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．３４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０Ｈｚ），７．５１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．７０（１Ｈ，ｓ），７．９３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１８８

[0510] [化199]



[0511] [工程１]

メチル （２Ｓ）－５－（｛［（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インンドール］－５’－イル］カルボニル｝アミノ）－５－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシレート

実施例１７の工程１で得た化合物（４９２ｍｇ，１．００ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（８ｍｌ）溶液に、１－クロロ－Ｎ，Ｎ，２－トリメチルプロパン－１－エン－１－アミン（０．１３ｍｌ，１．００ｍｍｏｌ）を加え、１分間撹拌後、参考例８５の工程２で得た化合物（２１０ｍｇ，１．００ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．４２ｍｌ，３．００ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（６ｍｌ）溶液を滴下し、室温にて１６時間撹拌した。次いで、反応混合液に１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（１９１ｍｇ，１．００ｍｍｏｌ）を加え、室温にて５時間撹拌した。反応混合液を酢酸エチルにて希釈後し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝５０：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物６２ｍｇ（１０％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．６７（３Ｈ，ｓ），０．９３－０．９８（１Ｈ，ｍ），０．９３（３Ｈ，ｓ），１．１０－１．５３（１２Ｈ，ｍ），１．９４－１．９９（１Ｈ，ｍ），２．３１－２．３７（１Ｈ，ｍ），２．９２（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．２８－３．３３（１Ｈ，ｍ），３．７５－３．８０（１Ｈ，ｍ），３．８１（３Ｈ，ｓ），３．９１－３．９６（１Ｈ，ｍ），４．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），４．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），６．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．７，２．７Ｈｚ），７．４１（１Ｈ，ｓ），７．４７－７．５３（２Ｈ，ｍ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４７（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程２］

（２Ｓ）－５－（｛［（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－イル］カルボニル｝アミノ）－５－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸

上記工程１で得た化合物（１３０ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１７４と同様な操作を行うことにより、標記化合物３５ｍｇ（２８％）を固体として得た。

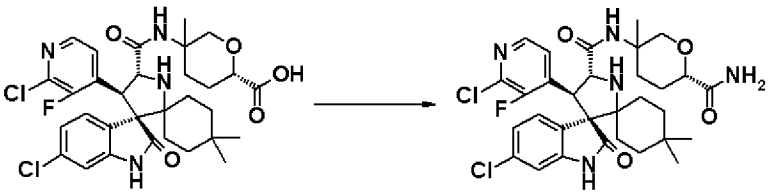
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：０．５７（３Ｈ，ｓ），０．８６（３Ｈ，ｓ），０．９２－１．２３（４Ｈ，ｍ），１．２６（３Ｈ，ｓ），１．２９－１．７９（７Ｈ，ｍ），２．１６－２．２２（１Ｈ，ｍ），３．２４－３．３０（１Ｈ，ｍ），３．５２－３．５８（１Ｈ，ｍ），３．６０－３．７０（１Ｈ，ｍ），４．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），４．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），６．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ），７．４８（

１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．６１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），７．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），８．１６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），１０．６１（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１８９

[0512] [化200]



[0513] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（６Ｓ）－６－カルバモイル－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－インドール］－５’－カルボキサミド

実施例１８９の工程２で得た化合物（２３ｍｇ，０．０４ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例１６の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１１ｍｇ（４８％）を固体として得た。

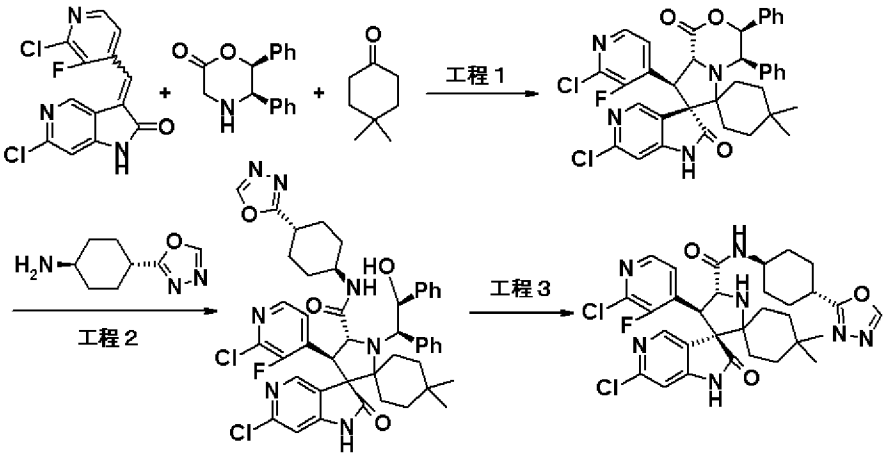
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．６６（３Ｈ，ｓ），０．９２（３Ｈ，ｓ），１．１１－１．４０（４Ｈ，ｍ），１．４４（３Ｈ，ｓ），１．４６－１．７７（６Ｈ，ｍ），１．９２－１．９７（１Ｈ，ｍ），２．２４－２．２９（１Ｈ，ｍ），３．４０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．１，７．０Ｈｚ），３．８５－４．００（２Ｈ，ｍ），４．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），４．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ），５．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ），６．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），７．０７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ），７．５０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），７．６０（１Ｈ，ｓ），７．７０（１Ｈ，

ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１９０

[0514] [化201]



[0515] ［工程１］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｓ，８ａ’Ｒ）－６’’－クロロ－８’－（２－クロロ－３－フルロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３’’－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン］－１’，２’’（１’’Ｈ）－ジオン

参考例８６で得た化合物（３．００ｇ，９．６７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物５．００ｇ（７７％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．２２（３Ｈ，ｓ），０．５４（３Ｈ，ｓ），０．９３－１．０９（３Ｈ，ｍ），１．２４－１．３７（３Ｈ，ｍ），１．７５－１．８２（１Ｈ，ｍ），２．２０－２．２７（１Ｈ，ｍ），４．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），４．８２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），５．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），６．９０－６．９３（１Ｈ，ｍ），７．０３－７．０６（

１Ｈ，ｍ），７．０９－７．２５（１０Ｈ，ｍ），７．７８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），７．９３（１Ｈ，ｓ），８．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

（４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルロピリジン－４－イル）－１’－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジフェニルエチル］－４，４－ジメチル－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（３００ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ）と参考例３の工程３で得た化合物（２４２ｍｇ，１．３４ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１７７ｍｇ（４７％）を固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程３］

（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－Ｎ－［ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

上記工程２で得た化合物（１４５ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物６２ｍｇ（

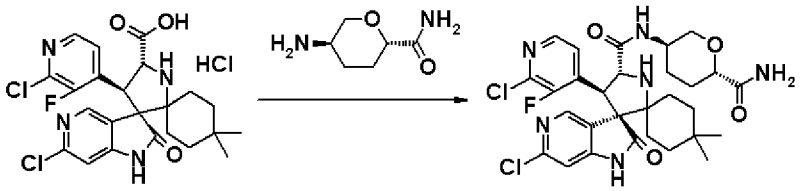
５６％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．７２（３Ｈ，ｓ），０．９７（３Ｈ，ｓ），１．０９－１．２６（２Ｈ，ｍ），１．３７－１．９４（１０Ｈ，ｍ），２．０１－２．２９（４Ｈ，ｍ），２．９８－３．０９（１Ｈ，ｍ），３．６７－３．７５（１Ｈ，ｍ），４．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．８４（１Ｈ，ｓ），７．６４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．３６（１Ｈ，ｓ），８．８５（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

実施例１９１

[0516] [化202]



[0517] （４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

参考例８７の工程３で得た化合物（６０ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）と参考例２８の工程３で得た化合物（２０．５ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２６ｍｇ（３７％）を固体として得た。

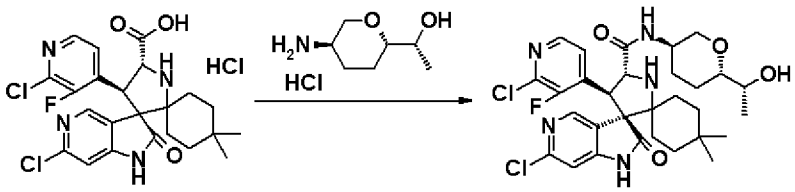
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：０．７１（３Ｈ，ｓ），０．９６（３Ｈ，ｓ），１．１０－１．４１（４Ｈ，ｍ），１．４９－１．９１（７Ｈ，ｍ），２．０６－２．２０（２Ｈ，ｍ），３．７７－３．８７（２Ｈ，ｍ），３．９８－４．０４（１Ｈ，ｍ），４．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９

．２Ｈｚ），４．７６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．８３（１Ｈ，ｓ），７．６２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．３５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

実施例１９２

[0518] [化203]



[0519] ６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルロピリジン－４－イル）－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

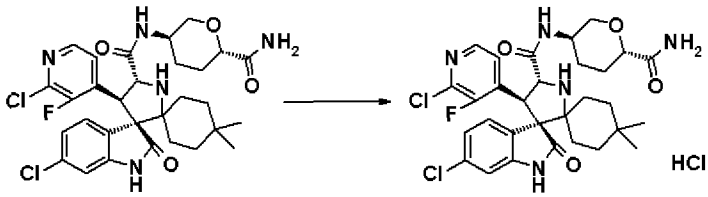
参考例８７の工程３で得た化合物（４０ｍｇ，０．７６ｍｍｏｌ）と参考例７９の工程４で得た化合物（１４ｍｇ，０．７６ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１８ｍｇ（３９％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．７３（３Ｈ，ｓ），０．９８（３Ｈ，ｓ），１．１３－１．３０（３Ｈ，ｍ），１．１８（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），１．３９－１．８１（９Ｈ，ｍ），２．１２－２．２１（２Ｈ，ｍ），３．１５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．２４－３．２９（１Ｈ，ｍ），３．８４－３．９３（２Ｈ，ｍ），４．０４－４．０９（１Ｈ，ｍ），４．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．７２（１Ｈ，ｓ），７．４５－７．４９（２Ｈ，ｍ），８．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．３１－８．３４（２Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

実施例１９３

[0520] [化204]



[0521] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド　塩酸塩　水および２－プロパノール（ＩＰＡ）和物

実施例７０で得た化合物（１９２ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）の２－プロパノール（２．０ｍｌ）溶液に濃塩酸（０．０２６ｍｌ，０．３１ｍｍｏｌ）を加え、加熱溶解した。室温にて１８時間撹拌し、析出物をろ取し、標記化合物１７３ｍｇ（８５％）を固体として得た。

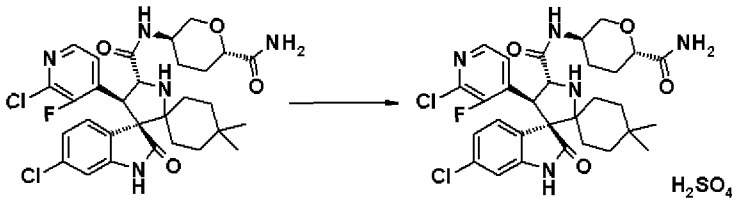
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：０．６２（３Ｈ，ｓ），０．９２（３Ｈ，ｓ），１．０９－１．５８（６Ｈ，ｍ），１．６５－２．０７（５Ｈ，ｍ），２．５３－２．９４（１Ｈ，ｍ），３．２９－３．７３（５Ｈ，ｍ），４．５６－４．７６（１Ｈ，ｍ），４．８５－５．２３（１Ｈ，ｍ），６．８０（１Ｈ，ｓ），７．０１－７．１３（２Ｈ，ｍ），７．１４－７．２０（１Ｈ，ｍ），７．４９－７．７４（２Ｈ，ｍ），８．１９－８．４２（１Ｈ，ｍ），８．６１－９．０８（１Ｈ，ｍ），１０．４１（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），１１．２５（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

Ａｎａｌ．　Ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{30}H_{34}Cl_{2}FN_{5}O_{4}\cdot HCl\cdot 0.75H_{2}O\cdot IPA$：　Ｃ，　５４．４８；　Ｈ，　６．０３；　Ｎ，　９．６３．　Ｆｏｕｎｄ：　Ｃ，　５４．４７；　Ｈ，　６．１４；　Ｎ，　９

．６５．

実施例１９４

[0522] [化205]



[0523] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド　硫酸塩　水および２－プロパノール（ＩＰＡ）和物

実施例７０で得た化合物（５２ｍｇ，０．０８ｍｍｏｌ）の２－プロパノール（０．５ｍｌ）溶液に濃硫酸（０．００５ｍｌ，０．０８ｍｍｏｌ）を加え、加熱溶解した。室温にて２日間撹拌し、析出物をろ取し、標記化合物２０ｍｇ（３４％）を固体として得た。

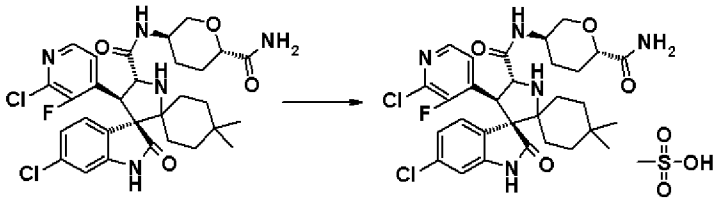
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：０．６２（３Ｈ，ｓ），０．９２（３Ｈ，ｓ），１．１３－１．６１（６Ｈ，ｍ），１．６７－２．０９（５Ｈ，ｍ），２．４５－２．８８（１Ｈ，ｍ），３．４７－４．０１（５Ｈ，ｍ），４．５８－４．７７（１Ｈ，ｍ），４．８３－５．１１（１Ｈ，ｍ），６．７９（１Ｈ，ｓ），６．９８－７．２５（３Ｈ，ｍ），７．５１－７．７３（２Ｈ，ｍ），８．２０－８．４１（１Ｈ，ｍ），８．５１－８．７３（１Ｈ，ｍ），８．７９－９．０５（１Ｈ，ｍ），１０．３５（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），１１．１８（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

Ａｎａｌ．　Ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{30}H_{34}Cl_2FN_5O_4\cdot H_2SO_4\cdot 0.25H_2O\cdot$ＩＰＡ：　Ｃ，　４９．９４；　Ｈ，　５．７１；　Ｎ，　８．８２．　Ｆｏｕｎｄ：　Ｃ，　４９．７４；　Ｈ，　５．７１；　Ｎ，

８．８５．

実施例１９５

[0524] [化206]



[0525] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド　メタンスルホン酸塩水和物

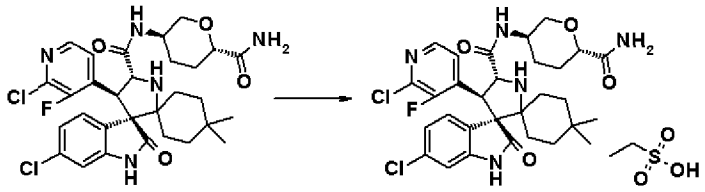
実施例７０で得た化合物（５４ｍｇ，０．０９ｍｍｏｌ）の２－プロパノール（０．５ｍｌ）溶液にメタンスルホン酸（０．００６ｍｌ，０．０９ｍｍｏｌ）を加え、加熱溶解した。室温にて３日間撹拌し、析出物をろ取し、標記化合物２７ｍｇ（４３％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．７４（３Ｈ，ｓ），１．０３（３Ｈ，ｓ），１．２８－１．４３（２Ｈ，ｍ），１．４４－１．８２（４Ｈ，ｍ），１．８４－２．１０（３Ｈ，ｍ），２．１４－２．２８（２Ｈ，ｍ），２．５６－２．７９（４Ｈ，ｍ），３．０９－３．２５（１Ｈ，ｍ），３．７２－３．８０（１Ｈ，ｍ），３．８１－３．９４（２Ｈ，ｍ），４．７２－４．８５（１Ｈ，ｍ），５．３５－５．５４（１Ｈ，ｍ），５．６９－５．８８（１Ｈ，ｍ），６．５５－６．６８（１Ｈ，ｍ），６．９０（１Ｈ，ｓ），７．０８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．８Ｈｚ），７．２８－７．３５（１Ｈ，ｍ），７．８１－７．９５（１Ｈ，ｍ），８．１４－８．３６（２Ｈ，ｍ），８．４４－８．８９（１Ｈ，ｍ），９．８３（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），１１．０３（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

Ａｎａｌ．　Ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{30}H_{34}Cl_2FN_5O_4 \cdot CH_3SO_3H \cdot H_2O$：　Ｃ，　５０．８２；　Ｈ，　５．５０；　Ｎ，　９．５６．　Ｆｏｕｎｄ：　Ｃ，　５０．７８；　Ｈ，　５．５１；　Ｎ，　９．５３．

実施例１９６

[0526] [化207]



[0527] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド　エタンスルホン酸塩　水和物

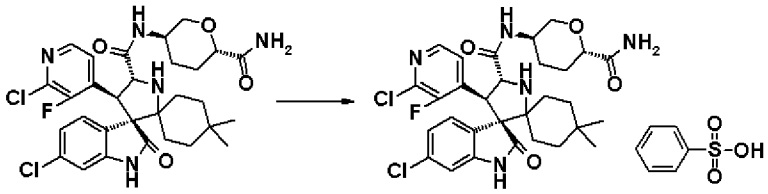
実施例７０で得た化合物（１８３ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）の２－プロパノール（２．４ｍｌ）溶液にエタンスルホン酸（０．０２４ｍｌ，０．３０ｍｍｏｌ）を加え、加熱溶解した。室温にて２３時間撹拌し、析出物をろ取し、標記化合物１７７ｍｇ（８２％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ：０．６２（３Ｈ，ｓ），０．９２（３Ｈ，ｓ），１．０５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），１．０９－１．５９（６Ｈ，ｍ），１．６２－２．０６（５Ｈ，ｍ），２．３８（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），２．５９－３．０７（１Ｈ，ｍ），３．２７－３．７９（５Ｈ，ｍ），４．５３－４．７６（１Ｈ，ｍ），４．７８－５．１６（１Ｈ，ｍ），６．７９（１Ｈ，ｓ），７．００－７．２３（３Ｈ，ｍ），７．５１－７．７５（２Ｈ，ｍ），８．２１－８．４１（１Ｈ，ｍ），８．４８－９．０７（１Ｈ，ｍ），１０．３５（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），１１．１９（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

Ａｎａｌ．　Ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{30}H_{34}Cl_2FN_5O_4 \cdot C_2H_5SO_3H \cdot H_2O$：　Ｃ，　５１．５４；　Ｈ，　５．５４；　Ｎ，　９．３９．　Ｆｏｕｎｄ：　Ｃ，　５１．４２；　Ｈ，　５．６５；　Ｎ，　９．３５．

実施例１９７

[0528] [化208]



[0529] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド　ベンゼンスルホン酸塩　水和物

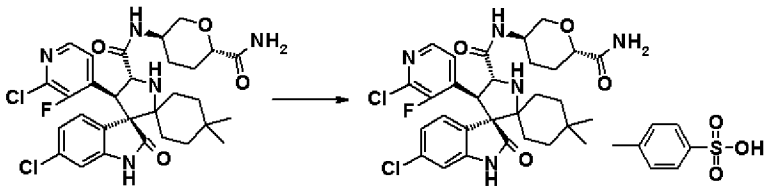
実施例７０で得た化合物（１０４ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）の２－プロパノール（１．０ｍｌ）溶液にベンゼンスルホン酸一水和物（３０ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）を加え、加熱溶解した。室温にて２４時間撹拌し、析出物をろ取し、標記化合物１１６ｍｇ（８９％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：０．６９（３Ｈ，ｓ），０．８８（３Ｈ，ｓ），１．０９－１．８５（７Ｈ，ｍ），１．８８－２．１９（４Ｈ，ｍ），２．５３－２．７７（１Ｈ，ｍ），２．９５－３．１０（１Ｈ，ｍ），３．５３－３．６９（１Ｈ，ｍ），３．７１－３．８９（２Ｈ，ｍ），４．６８－４．８５（１Ｈ，ｍ），５．４７－５．８０（２Ｈ，ｍ），６．５２（１Ｈ，ｓ），６．７７－６．９０（１Ｈ，ｍ），７．０３－７．１１（１Ｈ，ｍ），７．２４－７．４４（５Ｈ，ｍ），７．６３－７．９８（４Ｈ，ｍ），８．０９－８．４３（１Ｈ，ｍ），１０．１６（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），１０．９６（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

Ａｎａｌ．　Ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{30}H_{34}Cl_2FN_5O_4 \cdot C_6H_5SO_3H \cdot 1.5H_2O$：　Ｃ，　５３．８０；　Ｈ，　５．３９；　Ｎ，　８．７１．　Ｆｏｕｎｄ：　Ｃ，　５３．８９；　Ｈ，　５．４０；　Ｎ，　８．８０．

実施例１９８

[0530] [化209]



[0531] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド　ｐ－トルエンスルホン酸塩　水和物

実施例７０で得た化合物（５２ｍｇ，０．０８ｍｍｏｌ）の２－プロパノール（０．５ｍｌ）溶液にｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１６ｍｇ，０．０８ｍｍｏｌ）を加え、加熱溶解した。室温にて４時間撹拌し、析出物をろ取し、標記化合物４８ｍｇ（７２％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ：０．６３（３Ｈ，ｓ），０．９２（３Ｈ，ｓ），１．０９－１．５９（６Ｈ，ｍ），１．６６－２．０３（５Ｈ，ｍ），２．２９（３Ｈ，ｓ），２．７０－２．９１（１Ｈ，ｍ），３．３４－３．７４（５Ｈ，ｍ），４．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ），４．８０－５．１１（１Ｈ，ｍ），６．８０（１Ｈ，ｓ），７．０２－７．２２（５Ｈ，ｍ），７．４３－７．５２（２Ｈ，ｍ），７．５５－７．７０（２Ｈ，ｍ），８．２３－８．３９（１Ｈ，ｍ），８．４５－８．７４（１Ｈ，ｍ），１０．３３（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），１１．１４（１Ｈ，ｂ

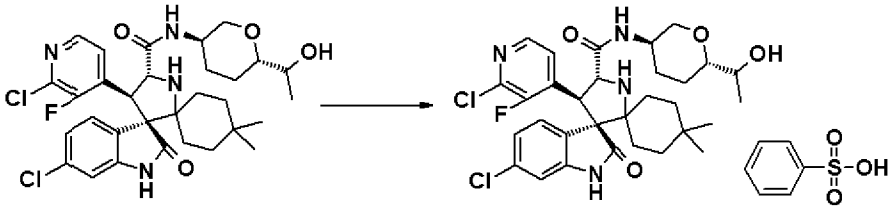
ｒ　ｓ）．

Ａｎａｌ．　Ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{30}H_{34}Cl_2FN_5O_4 \cdot C_6H_4CH_3SO_3H \cdot 1.5H_2O$：　Ｃ，　５４．３４；　Ｈ，　５．５５；　Ｎ，　８．５６．　Ｆｏｕｎｄ：　Ｃ，　５４．０６；　Ｈ，　５．４５；　Ｎ，　８．５０．

．

実施例１９９

[0532] [化210]



[0533] （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－Ｎ－｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［１－ヒドロキシエチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド　ベンゼンスルホン酸塩　水和物

実施例９３で得た化合物（ｉｓｏｍｅｒＡ）（６７ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（０．６ｍｌ）溶液にベンゼンスルホン酸一水和物（１９ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）を加え、加熱溶解した。室温にて２６時間撹拌し、析出物をろ取し、標記化合物６２ｍｇ（８０％）を固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．７２（３Ｈ，ｓ），０．９８（３Ｈ，ｓ），１．０４（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），１．２１－２．０９（１２Ｈ，ｍ），２．５９－２．７３（１Ｈ，ｍ），２．８６－３．０５（２Ｈ，ｍ），３．６７－３．８７（３Ｈ，ｍ），４．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），５．５２－５．７０（１Ｈ，ｍ），６．８４（１Ｈ

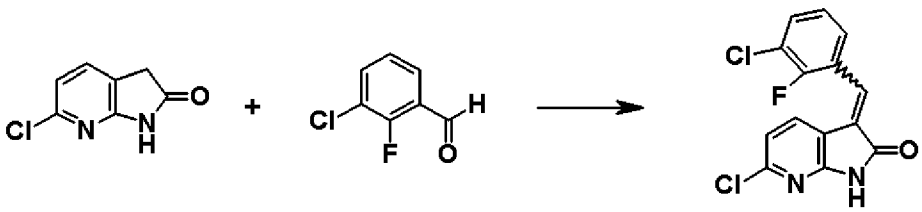
，ｓ），７．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．２３－７．２９（１Ｈ，ｍ），７．３０－７．４０（３Ｈ，ｍ），７．６９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），７．８３－７．９８（２Ｈ，ｍ），８．０４－８．１７（１Ｈ，ｍ），８．４４（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），９．８８（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），１０．９３（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

Ａｎａｌ．　Ｃａｌｃｄ　ｆｏｒ　$C_{31}H_{37}Cl_2FN_4O_4\cdot C_6H_5SO_3H\cdot 1.75H_2O$：　Ｃ，　５５．０９；　Ｈ，　５．８７；　Ｎ，　８．２４．　Ｆｏｕｎｄ：　Ｃ，　５４．６８；　Ｈ，　５．６２；　Ｎ，　８．７３．

参考例

[0534] 参考例１

[0535] [化211]



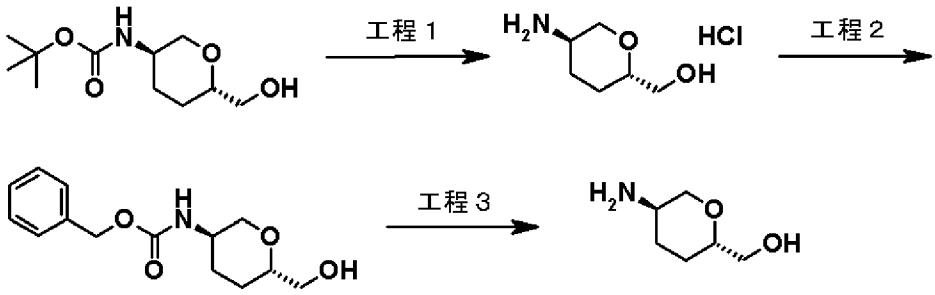
[0536] （３Ｅ／Ｚ）－６－クロロ－３－（３－クロロ－２－フルオロベンジリデン）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－オン６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンン－２－オン（６３３ｍｇ，３．７５ｍｍｏｌ）および３－クロロ－２－フルオロベンズアルデヒド（０．４５ｍｌ，３．８３ｍｍｏｌ）のメタノール（３０ｍｌ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１０ｍｌ）を加え１８時間加熱還流した。放冷後、析出物をろ取、冷メタノールで洗浄し乾燥させることにより、標記化合物９２０ｍｇ（７９％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ：７．０２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．３０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．５３（１Ｈ

，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．６６－７．７８（３Ｈ，ｍ），１１．４（１Ｈ，ｓ）．

参考例２

[0537] [化212]



[0538] ［工程１］

２－アミノ－１，５－アンヒドロ－２，３，４－トリデオキシ－Ｄ－エリスロ－ヘキシトール　塩酸塩

１，５－アンヒドロ－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２，３，４－トリデオキシ－Ｄ－エリスロ－ヘキシトール（Ｅｕｒ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２００３，２４１８－２４２７）（６．００ｇ，０．０３ｍｏｌ）をメタノール（２０ｍｌ）に溶解し、４規定塩酸／１，４－ジオキサン溶液（６０ｍｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、標記化合物４．５ｇ（１００％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１．２５（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝２４．３，１３．３，３．７Ｈｚ），１．５２（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝２４．７，１２．４，３．９Ｈｚ），１．６６－１．７２（１Ｈ，ｍ），２．０３－２．０９（１Ｈ，ｍ），２．９７－３．０６（１Ｈ，ｍ），３．１９－３．３７（４Ｈ，ｍ），３．９６－４．００（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

１，５－アンヒドロ－２－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－２，３，４－トリデオキシ－Ｄ－エリスロ－ヘキシトール

上記工程１で得た化合物（３．５ｇ，２１．０ｍｍｏｌ）を５規定水酸化ナトリウム水溶液（４０ｍｌ）に溶解し、塩化ベンジルオキシカルボニル（３．３ｍｌ，２３．０ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。室温下、１６時間撹拌後、反応液に１規定塩酸を加え反応液を酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣にジエチルエーテル、ヘキサンを加えスラリー後、ろ過、乾燥し、標記化合物２．０６ｇ（３７％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１．３３（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝２４．５，１２．３，３．９Ｈｚ），１．４８（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝２４．３，１３．２，３．５Ｈｚ），１．６１－１．６７（１Ｈ，ｍ），１．９５－２．００（１Ｈ，ｍ），２．０９－２．１６（１Ｈ，ｍ），３．０５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ），３．３４－３．４１（１Ｈ，ｍ），３．５０－３．５５（１Ｈ，ｍ），３．５７－３．６４（１Ｈ，ｍ），３．６５－３．７２（１Ｈ，ｍ），４．１１－４．１７（１Ｈ，ｍ），４．４８（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），５．０６－５．１３（２Ｈ，ｍ），７．３２－７．３８（５Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程３］

２－アミノ－１，５－アンヒドロ－２，３，４－トリデオキシ－Ｄ－エリスロ－ヘキシトール

上記工程２で得た化合物（２．００ｇ，７．５４ｍｍｏｌ）をメタノール（３０ｍｌ）に溶解し、１０％パラジウム炭素（３００ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で４時間撹拌した。触媒をセライトろ去後、ろ液を減圧濃縮、乾燥し、標記化合物１．１３ｇ（１００％）を無色固体として得た。

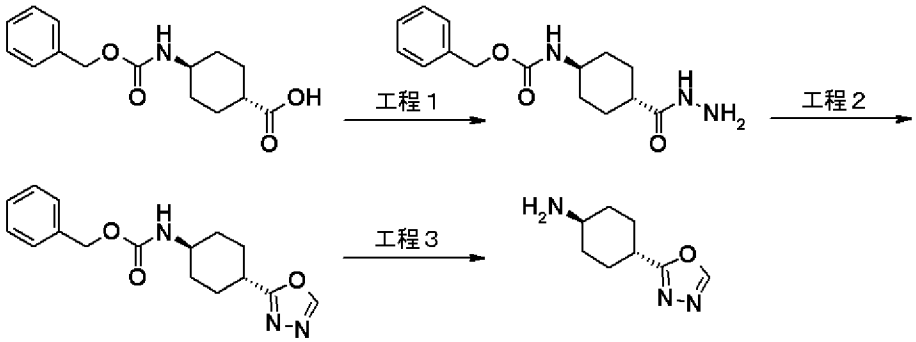
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１．０７－１．２０（２Ｈ，ｍ），１．５４－１．６１（１Ｈ，ｍ），１．８２－１．８８（１Ｈ，ｍ），２．５０－２．５６（１Ｈ，ｍ），２．８２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．０８－３．１４（１Ｈ，ｍ），３．２４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝

１１．２，４．８Ｈｚ），３．３３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．０，６．０Ｈｚ），３．７３（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１０．８，２．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

参考例３

[0539] [化213]



[0540] ［工程１］

ベンジル　［ｔｒａｎｓ－４－（ヒドラジノカルボニル）シクロヘキシル］カルバメート

ｔｒａｎｓ－４－（カルボベンゾキシアミノ）シクロヘキサンカルボン酸（５．００ｇ，１８．０ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（７５ｍｌ）溶液にヒドラジン一水和物（１．４２ｍｌ，２３．４ｍｍｏｌ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（２．４４ｇ，１８．０ｍｍｏｌ）、および１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド　塩酸塩（４．４９ｇ，２３．４ｍｍｏｌ）を室温にて加え、３日間撹拌した。反応液に水（１５０ｍｌ）を加え、析出固体をろ取、減圧乾燥し、標記化合物４．５２ｇ（８６％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．０９－１．２０（２Ｈ，ｍ），１．５６－１．６７（２Ｈ，ｍ），１．８６－１．９４（２Ｈ，ｍ），１．９６－２．０５（１Ｈ，ｍ），２．０７－２．１７（２Ｈ，ｍ），３．４３－３．５７（１Ｈ，ｍ），３．６５－４．０５（２Ｈ，ｍ），４．５４－４．６３（１Ｈ，ｍ），５．０８（２Ｈ，ｓ），６．６８（１Ｈ，ｓ）

，７．３０－７．３９（５Ｈ，ｍ）．

［工程２］

ベンジル　［ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］カルバメート

上記工程１で得た化合物（１．００ｇ，３．４３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（２０ｍｌ）溶液に室温にて、オルトぎ酸トリメチル（２ｍｌ）、および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体（０．０２ｍｌ，０．１７ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、５０℃にて８時間撹拌した。反応液を放冷し、室温にてトリエチルアミン（０．２９ｍｌ，２．０６ｍｍｏｌ）を加え一晩撹拌した後、水を加えて析出した固体をろ取し、乾燥し、標記化合物０．９１ｇ（８８％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２３－１．３４（２Ｈ，ｍ），１．６７－１．８０（２Ｈ，ｍ），２．１５－２．２４（４Ｈ，ｍ），２．８５－２．９５（１Ｈ，ｍ），３．５２－３．６５（１Ｈ，ｍ），４．５９－４．６９（１Ｈ，ｍ），５．１０（２Ｈ，ｓ），７．３０－７．３８（５Ｈ，ｍ），８．３３（１Ｈ，ｓ）．

［工程３］

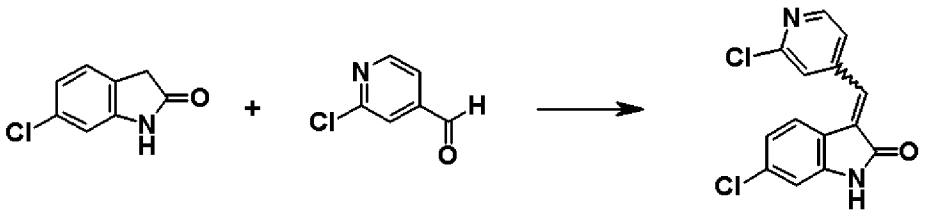
ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキサンアミン

上記工程２で得た化合物（２．８５ｇ，９．４５ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．５５ｇ（９８％）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２１－１．３１（２Ｈ，ｍ），１．６２－１．７２（２Ｈ，ｍ），１．７４－１．９０（２Ｈ，ｍ），１．９８－２．０５（２Ｈ，ｍ），２．１４－２．２１（２Ｈ，ｍ），２．７３－２．８０（１Ｈ，ｍ），２．８５－２．９３（１Ｈ，ｍ），８．３８（１Ｈ，ｓ）．

参考例４

[0541] [化214]



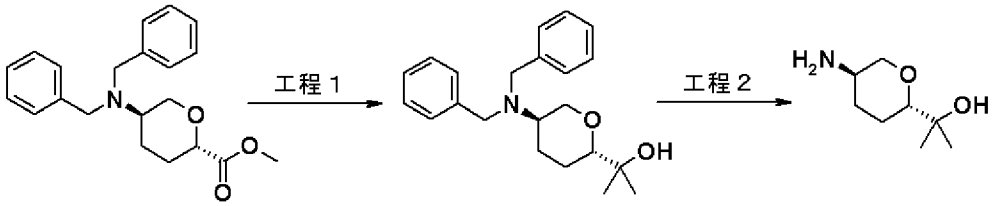
[0542] （３Ｅ／Ｚ）－６－クロロ－３－［（２－クロロピリジン－４－イル）メチレン］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン

６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン（１４１ｇ，８４１ｍｍｏｌ）および２－クロロイソニコチンアルデヒド（１３１ｇ，９２５ｍｍｏｌ）のメタノール（２０００ｍｌ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２２．５ｍｌ，１３５ｍｍｏｌ）を加え１６時間加熱還流した。放冷後、析出物をろ取、冷メタノールで洗浄し乾燥させることにより、標記化合物１９４ｇ（７９％）を橙色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

参考例５

[0543] [化215]



[0544] ［工程１］

２－［（２Ｓ，５Ｒ）－５－（ジベンジルアミノ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパン－２－オール

窒素雰囲気下、メチル　２，６－アンヒドロ－３，４，５－トリデオキシ－５－（ジベンジルアミノ）－Ｌ－エリスロ－ヘキソネート（１６．０ｇ，４７．０ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２００ｍｌ）に溶解し、臭化メチルマグネシウム／テトラヒドロフラン溶液（１．０６ｍｏｌ／ｌ，３００ｍ

Ｉ，０．３２ｍｏｌ）を０℃で滴下し、その後室温で１６時間撹拌した。再度氷冷し、反応液に塩化アンモニウム水溶液（３００ｍｌ）を徐々に加え、３０分間撹拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝３：１（ｖ／ｖ）］より精製し、標記化合物１５．５ｇ（９７％）を淡黄色油状物質として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．０８（３Ｈ，ｓ），１．１４（３Ｈ，ｓ），１．２６－１．３６（１Ｈ，ｍ），１．５３－１．６２（１Ｈ，ｍ），１．６９－１．７５（１Ｈ，ｍ），２．０４－２．１０（１Ｈ，ｍ），２．４０（１Ｈ，ｓ），２．６９－２．７７（１Ｈ，ｍ），３．００（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．４，１．８Ｈｚ），３．４１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．６１－３．７１（４Ｈ，ｍ），４．０３－４．０８（１Ｈ，ｍ），７．２０－７．３７（１０Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

２－［（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］プロパン－２－オール

上記工程１で得た化合物（１５．５ｇ，４６．０ｍｍｏｌ）をエタノール（３００ｍｌ）に溶解し、２０％水酸化パラジウム（３．０ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で２日間撹拌した。触媒をセライトろ去後、ろ液を減圧留去、乾燥し、標記化合物７．１０ｇ（９８％）を無色固体として得た。

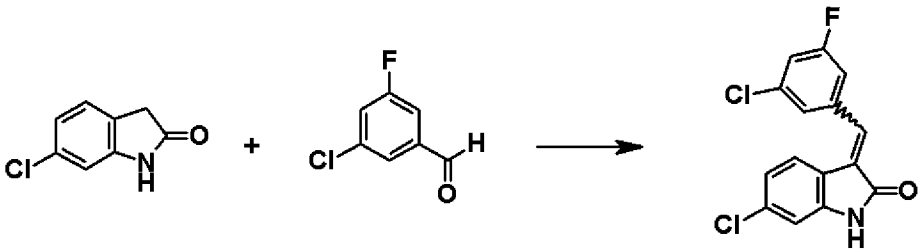
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１．００（３Ｈ，ｓ），１．０６（３Ｈ，ｓ），１．２７－１．３７（１Ｈ，ｍ），１．４５－１．５４（１Ｈ，ｍ），１．７４－１．８０（１Ｈ，ｍ），２．０４－２．１２（１Ｈ，ｍ），２．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ），２．９６－３．０１（１Ｈ，ｍ），３．２４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），４．００－４．０５（１Ｈ，ｍ），４．２８（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），８．１６（２Ｈ，ｂ

ｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１６０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

参考例６

[0545] [化216]



[0546] （３Ｅ／Ｚ）－６－クロロ－３－（３－クロロ－５－フルオロベンジリデン）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン

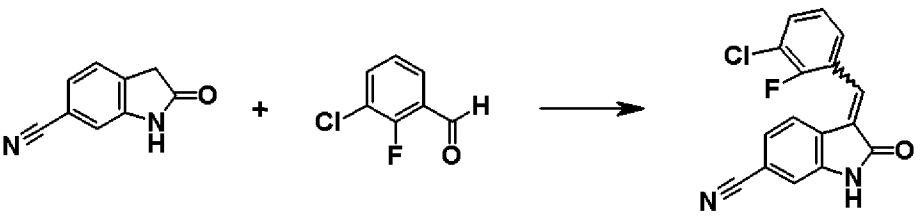
３－クロロ－５－フルオロベンズアルデヒド（３．００ｇ，１８．９ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例４と同様に操作を行うことにより、標記化合物３．１９ｇ（５６％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：６．８９－６．９１（１Ｈ，ｍ），６．９３－６．９７（１Ｈ，ｍ），７．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．５２－７．５８（２Ｈ，ｍ），７．５８－７．６２（２Ｈ，ｍ），１０．８４（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：３０８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

参考例７

[0547] [化217]



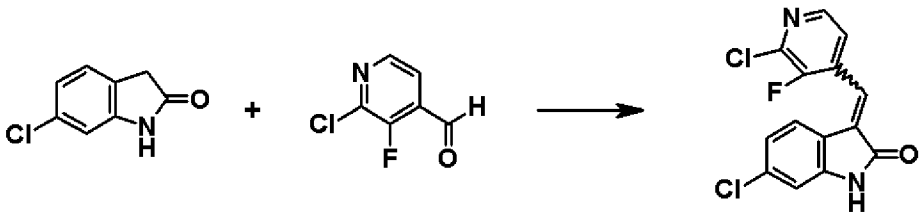
[0548] （３Ｅ／Ｚ）－３－（３－クロロ－２－フルオロベンジリデン）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－６－カルボニトリル

２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－６－カルボニトリル（４００ｍｇ，２．５３ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例１と同様な操作を行うことにより、標記化合物６８５ｍｇ（９１％）を茶色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：７．２４－７．４２（４Ｈ，ｍ），７．７２－７．８０（３Ｈ，ｍ），１１．０７（１Ｈ，ｓ）．

参考例８

[0549] [化218]



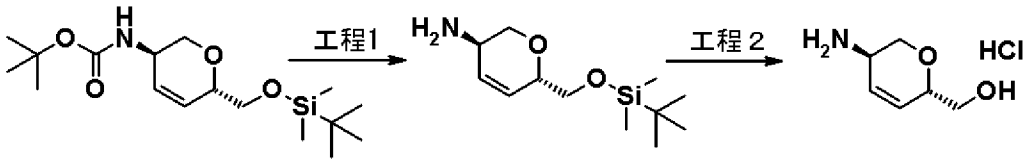
[0550] （３Ｅ／Ｚ）－６－クロロ－３－［（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）メチレン］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン

２－クロロ－３－フルオロイソニコチンアルデヒド（２．２０ｇ，１３．８ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例４と同様な操作を行うことにより、標記化合物３．３７ｇ（８３％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：３０９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

参考例９

[0551] [化219]



[0552] ［工程１］

２－アミノ－１，５－アンヒドロ－６－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２，３，４－トリデオキシ－Ｄ－エリスロ－ヘキサ－３－エニトール

１，５－アンヒドロ－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－

６－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２，３，４－トリデオキシ－Ｄ－エリスロ－ヘキサ－３－エニトール（Ｅｕｒ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２００３，２４１８－２４２７）（１．０２ｇ，２．９７ｍｍｏｌ）、トリフルオロメタンスルホン酸ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル（４．１０ｍｌ，１７．８ｍｍｏｌ）、２，６－ルチジン（１．７３ｍｌ，１４．９ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（３ｍｌ）に混合し、室温で２時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍｌ）を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝４０：１→９：１（ｖ／ｖ）］より精製し、標記化合物２９５ｍｇ（４１％）を淡褐色油状物質として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．０７（６Ｈ，ｓ），０．９０（９Ｈ，ｓ），１．４３（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．２３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，７．９Ｈｚ），３．３９－３．４４（１Ｈ，ｍ），３．５４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．３，５．９Ｈｚ），３．６９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．３，６．１Ｈｚ），４．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，５．６Ｈｚ），４．０８－４．１２（１Ｈ，ｍ），５．７８（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１０．４，１．８Ｈｚ），５．８３－５．８７（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

２－アミノ－１，５－アンヒドロ－２，３，４－トリデオキシ－Ｄ－エリスロ－ヘキサ－３－エニトール　塩酸塩

上記工程１で得た化合物（１．０ｇ，３．０ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（４ｍｌ）に溶解し、４規定塩酸／１，４－ジオキサン溶液（１０ｍｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、標記化合物６２０ｍｇ（１００％）を淡褐色固体として得た。

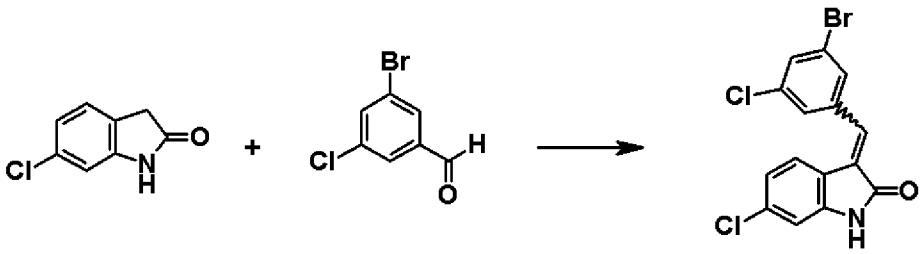
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：３．３８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，４．８Ｈｚ），３．４６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．４，６．

４Ｈｚ），３．５２－３．５９（１Ｈ，ｍ），３．６４－３．７０（１Ｈ，ｍ），４．０４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．４，４．６Ｈｚ），４．０５－４．０９（１Ｈ，ｍ），５．８９（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１０．５，２．７Ｈｚ），６．０５－６．０８（１Ｈ，ｍ），８．３１（２Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

参考例１０

[0553] [化220]



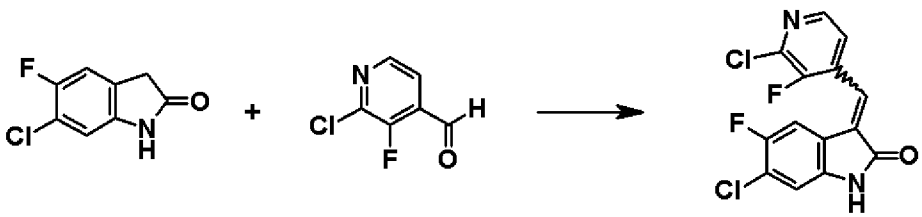
[0554] （３Ｅ／Ｚ）－３－（３－ブロモ－５－クロロベンジリデン）－６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン

３－ブロモ－５－クロロベンズアルデヒド（４．９０ｇ，２２．４ｍｍｏｌ）を用い、参考例４と同様な操作を行うことにより、標記化合物８．１１ｇ（９８％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：３６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

参考例１１

[0555] [化221]



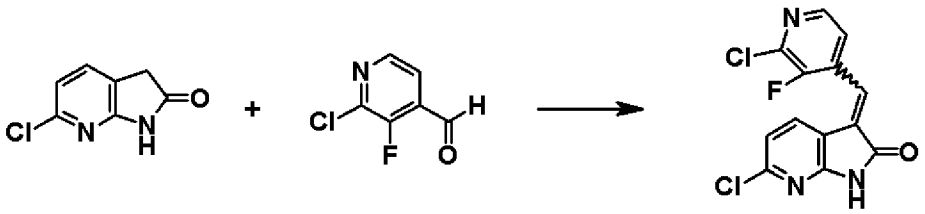
[0556] （３Ｅ／Ｚ）－６－クロロ－３－［（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）メチレン］－５－フルオロ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン

６－クロロ－５－フルオロ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン（９２８ｍｇ，５．０ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例８と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．６ｇ（９７％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：７．０３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝６．３，０．７Ｈｚ），７．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ），７．５５（１Ｈ，ｓ），７．７９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．４１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），１０．９４（１Ｈ，ｓ）．

参考例１２

[0557] [化222]



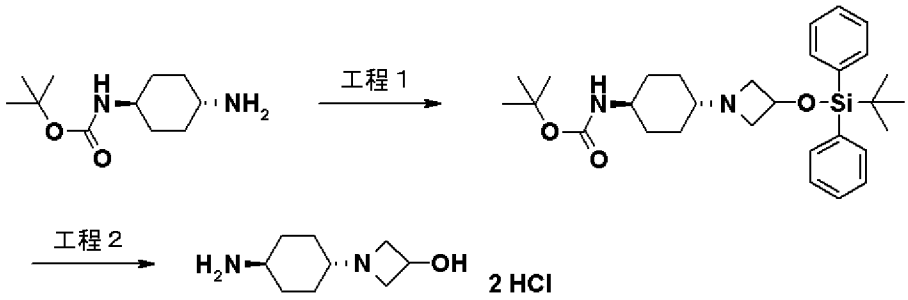
[0558] （３Ｅ／Ｚ）－６－クロロ－３－［（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）メチレン］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－オン

２－クロロ－３－フルオロイソニコチンアルデヒド（１．１４ｇ，７．１６ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．４６ｇ（６９％）を茶色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：７．０２（０．７Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．１８（０．３Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．５４（０．７Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．６３（０．７Ｈ，ｓ），７．７８（０．７Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），７．８９（０．３Ｈ，ｓ），７．９９（０．３Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），８．１８（０．３Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），８．３３（０．３Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），８．４０（０．７Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）．

参考例１３

[0559] [化223]



[0560] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル　［ｔｒａｎｓ－４－（３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ｝アゼチジン－１－イル）シクロヘキシル］カルバメート

ｔｅｒｔ－ブチル　（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）カルバメート（３．２１ｇ，１５．０ｍｍｏｌ）のエタノール（３００ｍｌ）溶液に、１，３－ジブロモ－２－プロパノール（１．７０ｍｌ，１６．５ｍｍｏｌ）および炭酸ナトリウム（１５．９ｇ，１５０ｍｍｏｌ）を加え、加熱還流下、終夜撹拌した。放冷後、不溶物をセライトろ去した後、ろ液を減圧濃縮した。残渣を水にて希釈し、酢酸エチルにて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍｌ）に溶解し、氷冷下、イミダゾール（２．４５ｇ，３６．０ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルジフェニルクロロシラン（４．２９ｍｌ，１６．５ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて１時間撹拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝１０：０→１０：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物２．４５ｇ（３２％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．０１－１．１３（４Ｈ，ｍ），１．０６（９Ｈ，ｓ），１．４６（９Ｈ，ｓ），１．７４－１．８０

（２Ｈ，ｍ），１．９３－２．０３（３Ｈ，ｍ），２．８７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），３．３５－３．４３（１Ｈ，ｍ），３．５１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），４．４２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），７．３７－７．４１（４Ｈ，ｍ），７．４２－７．４７（２Ｈ，ｍ），７．６１－７．６５（４Ｈ，ｍ）．

［工程２］

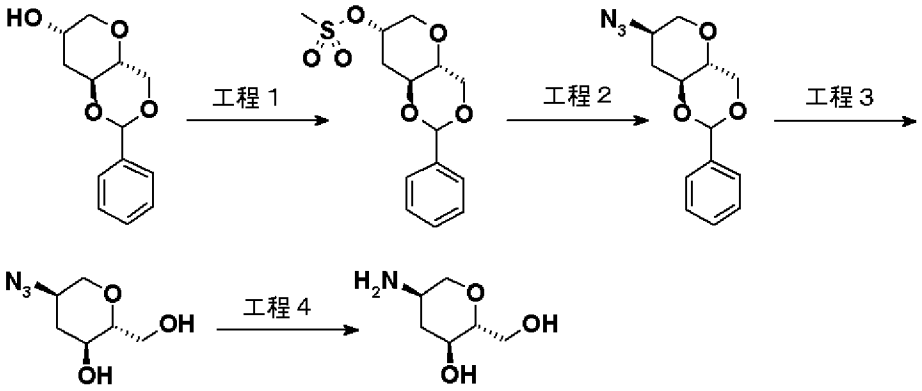
１－（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）アゼチジン－３－オール二塩酸塩

上記工程１で得た化合物（２．４５ｇ，４．８２ｍｍｏｌ）をメタノール（９ｍｌ）に懸濁し、４規定塩酸／１，４－ジオキサン溶液（１８ｍｌ）を加え、室温にて撹拌した。４８時間後、反応液にジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取、乾燥し、標記化合物１．０８ｇ（９２％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．３３－１．５６（４Ｈ，ｍ），２．１１－２．２１（４Ｈ，ｍ），３．１３－３．１５（１Ｈ，ｍ），３．２２－３．２６（１Ｈ，ｍ），３．９２－３．９９（２Ｈ，ｍ），４．３６－４．３９（２Ｈ，ｍ），４．５６－４．６７（１Ｈ，ｍ）．

参考例１４

[0561] [化224]



[0562] ［工程１］

１，５－アンヒドロ－４，６－Ｏ－ベンジリデン－３－デオキシ－２－Ｏ－

（メチルスルホニル）－Ｄ－アラビノ－ヘキシトール

氷冷下、１，５－アンヒドロ－４，６－Ｏ－ベンジリデン－３－デオキシ－Ｄ－アラビノ－ヘキシトール（ＷＯ２００５／０４９５８２）（１２．０ｇ，５０．８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（８．５０ｍｌ，６１．０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２５０ｍｌ）溶液に、塩化メタンスルホニル（４．７０ｍｌ，６１．０ｍｍｏｌ）を加えた。同温にて４５分間撹拌後，水を加え、混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧留去し、標記化合物を得た。

[0563] ［工程２］

１，５－アンヒドロ－２－アジド－４，６－Ｏ－ベンジリデン－２，３－ジデオキシ－Ｄ－リボ－ヘキシトール

上記工程１で得た化合物（１６．０ｇ，５０．８ｍｍｏｌ）およびアジ化ナトリウム（６．６０ｇ，１０２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３８０ｍｌ）溶液を８０℃で６６時間撹拌した。Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを減圧留去した後、エーテルを加えて、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、ｎ－ヘキサンを加えて析出した固体をろ取し、標記化合物７．５０ｇ（５６％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．６８－１．７９（１Ｈ，ｍ），２．４９－２．５７（１Ｈ，ｍ），３．２３－３．３５（２Ｈ，ｍ），３．５４－３．７２（３Ｈ，ｍ），４．０１－４．０９（１Ｈ，ｍ），４．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，４．６Ｈｚ），５．５４（１Ｈ，ｓ），７．３３－７．５２（５Ｈ，ｍ）．

［工程３］

１，５－アンヒドロ－２－アジド－２，３－ジデオキシ－Ｄ－リボ－ヘキシトール

上記工程２で得た化合物（８．００ｇ，３０．６ｍｍｏｌ）を酢酸（１６０ｍｌ）および水（４０ｍｌ）に溶解し、９０℃で１時間撹拌した後、減圧濃

縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝３：１→１：３（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物４．７０ｇ（８９％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４７－１．５８（１Ｈ，ｍ），１．９５－２．０２（１Ｈ，ｍ），２．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），２．４５－２．５３（１Ｈ，ｍ），３．１１－３．２１（２Ｈ，ｍ），３．４７－３．５７（１Ｈ，ｍ），３．６６－３．７５（１Ｈ，ｍ），３．７７－３．９１（２Ｈ，ｍ），３．９７－４．０４（１Ｈ，ｍ）．

［工程４］

２－アミノ－１，５－アンヒドロ－２，３－ジデオキシ－Ｄ－リボ－ヘキシトール

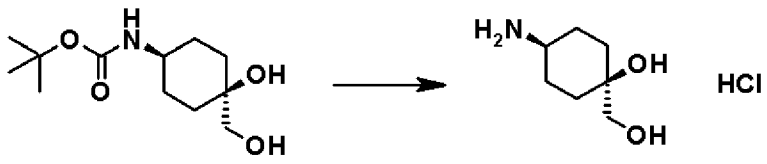
上記工程３で得た化合物（５００ｍｇ，２．８９ｍｍｏｌ）のメタノール（１４ｍｌ）溶液に１０％パラジウム炭素（１２０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、６時間撹拌した。触媒をセライトろ去した後、減圧留去し、標記化合物３４１ｍｇ（８０％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１．００－１．１０（１Ｈ，ｍ），１．３８（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），２．０１－２．１０（１Ｈ，ｍ），２．５５－２．６５（１Ｈ，ｍ），２．７１－２．７８（１Ｈ，ｍ），２．７８－２．８５（１Ｈ，ｍ），３．１３－３．２４（１Ｈ，ｍ），３．２９－３．３９（１Ｈ，ｍ），３．６１－３．７２（２Ｈ，ｍ），４．３６－４．４４（１Ｈ，ｍ），４．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５０Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

参考例１５

[0564] [化225]



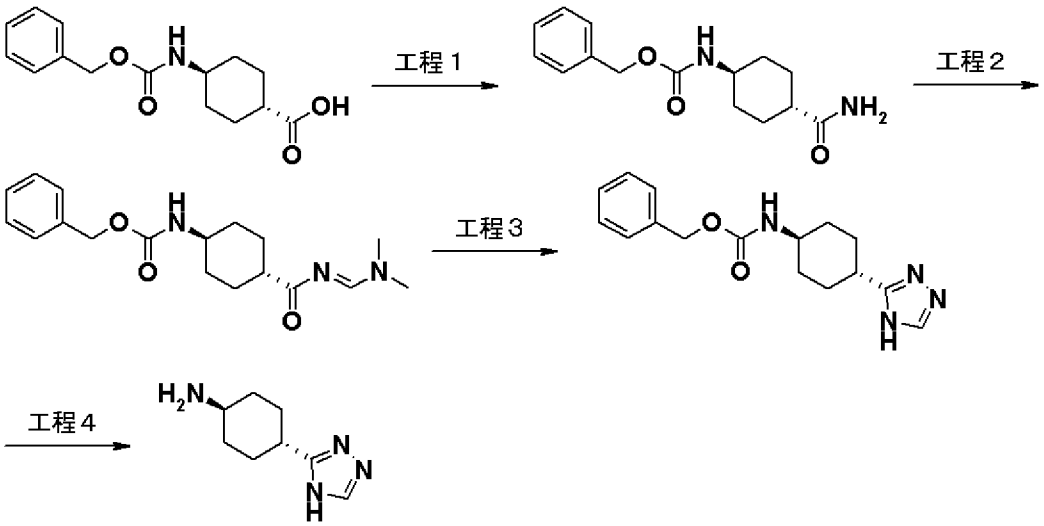
[0565] ｃｉｓ－４－アミノ－１－（ヒドロキシメチル）シクロヘキサノール　塩酸塩

ｔｅｒｔ－ブチル［ｃｉｓ－４－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］カルバメート（ＷＯ２０１０／０２７５００）（３７６ｍｇ，１．５３ｍｍｏｌ）を原料に用いて、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物を無色固体として得た。

[0566]

参考例１６

[0567] [化226]



[0568] ［工程１］

ベンジル　（ｔｒａｎｓ－４－カルバモイルシクロヘキシル）カルバメート

ｔｒａｎｓ－４－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝シクロヘキサンカルボン酸（１．４０ｇ，５．１０ｍｍｏｌ），塩化アンモニウム（０．５４ｇ，１０．１ｍｍｏｌ），１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．３９ｇ，２．５０ｍｍｏｌ），１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（１．３５ｇ，７．１０ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１２０ｍｌ）溶液にトリエチルアミン（１．４ｍｌ，１０．１ｍｍｏｌ）を加え、室温にて１９時間撹拌した。水を加え析出した固体をろ取し、標記化合物１．２０ｇ（８６％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１．０７－１．２１（２

Ｈ，ｍ），１．２６－１．４１（２Ｈ，ｍ），１．６８－１．８７（４Ｈ，ｍ），１．９２－２．０４（１Ｈ，ｍ），３．１５－３．２７（１Ｈ，ｍ），４．９９（２Ｈ，ｓ），６．６７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．１２－７．２１（２Ｈ，ｍ），７．２７－７．４０（５Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

ベンジル　（ｔｒａｎｓ－４－｛［（Ｅ）－（ジメチルアミノ）メチリデン］カルバモイル｝シクロヘキシル）カルバメート

上記工程１で得た化合物（１．２０ｇ，４．３４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（２０ｍｌ）溶液を１２０℃で３時間撹拌した。溶媒を減圧留去後、ジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物０．９７ｇ（６７％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．０９－１．２２（２Ｈ，ｍ），１．５１－１．６０（２Ｈ，ｍ），１．９７－２．１４（４Ｈ，ｍ），２．２２－２．３４（１Ｈ，ｍ），３．０６（３Ｈ，ｓ），３．１０（３Ｈ，ｓ），３．４１－３．５８（１Ｈ，ｍ），４．５３－４．６４（１Ｈ，ｍ），５．０９（２Ｈ，ｓ），７．２９－７．３７（５Ｈ，ｍ），８．３９（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程３］

ベンジル　［ｔｒａｎｓ－４－（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）シクロヘキシル］カルバメート

上記工程２で得た化合物（９７０ｍｇ，２．９３ｍｍｏｌ）の酢酸（２５ｍｌ）溶液にヒドラジン一水和物（０．２１ｍｌ，３．５１ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。水を加えて析出した固体をろ取し、標記化合物７１７ｍｇ（８２％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１．２３－１．５８（４Ｈ，ｍ），１．８５－２．０５（４Ｈ，ｍ），２．４７－２．５５（１Ｈ，

ｍ），３．２９－３．３６（１Ｈ，ｍ），５．０１（２Ｈ，ｓ），７．２２－７．４０（６Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程４］

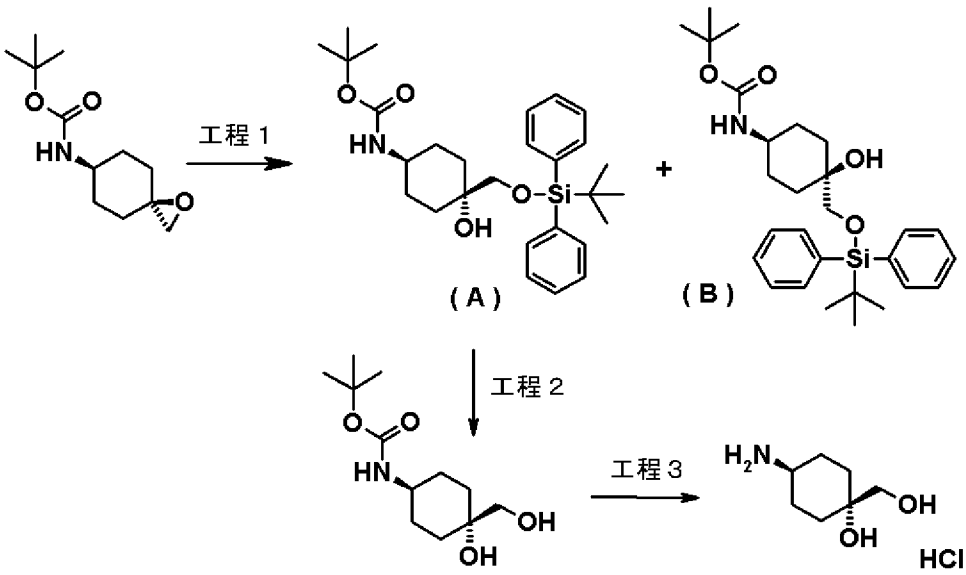
ｔｒａｎｓ－４－（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）シクロヘキサンアミン

上記工程３で得た化合物（３６０ｍｇ，１．２０ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物６３ｍｇ（３１％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．２２－１．３８（２Ｈ，ｍ），１．５６－１．７０（２Ｈ，ｍ），１．９５－２．１１（４Ｈ，ｍ），２．６７－２．８４（２Ｈ，ｍ），８．０５（１Ｈ，ｓ）．

参考例１７

[0569] [化227]



[0570] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル　［ｔｒａｎｓ－４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ｝メチル）－４－ヒドロキシシクロヘキシル］カルバメート（Ａ）

Ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル－１－オキサスピロ［２．５］オクト－６－イルカルバメート（ＷＯ２０１０／０２７５００）（４．１５ｇ，１８．３ｍｍｏｌ）を１，２－ジメトキシエタン（５０ｍｌ）および水（２００ｍｌ）に溶解し、水酸化カリウム（５．１３ｇ，９１．５ｍｍｏｌ）を加え、３時間加熱還流した。放冷後、析出物をろ去し、ろ液を酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、ｔｅｒｔ－ブチル　［ｃｉｓ－４－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］カルバメートおよびｔｅｒｔ－ブチル　［ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］カルバメートの混合物２．３３ｇを無色固体として得た。上記混合物をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍｌ）に溶解し、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルクロロシラン（４．１３ｇ，１５．０ｍｍｏｌ）、イミダゾール（２．７４ｇ，４０．０ｍｍｏｌ）を加えて室温で１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［アセトニトリル：ベンゼン＝１：９（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物０．８１ｇ（９％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．０７（９Ｈ，ｓ），１．１７－１．２７（２Ｈ，ｍ），１．４３（９Ｈ，ｓ），１．５３－１．６６（４Ｈ，ｍ），１．８５－１．９１（２Ｈ，ｍ），２．５４（１Ｈ，ｓ），３．５３（２Ｈ，ｓ），３．６１（１Ｈ，ｍ），４．３８（１Ｈ，ｍ），７．３８－７．４７（６Ｈ，ｍ），７．６４－７．６６（４Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：４８２（Ｍ－Ｈ）$^{-}$．

［工程２］

ｔｅｒｔ－ブチル　［ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル］カルバメート

上記工程１で得た化合物（０．８０ｇ，１．６５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（８ｍｌ）溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド／テトラヒド

ロフラン溶液（１．０ｍｏｌ／ｌ，２．０ｍｌ）を加えて１時間室温にて撹拌した。溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物３７２ｍｇ（９２％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１．１９－１．３１（４Ｈ，ｍ），１．３７（９Ｈ，ｓ），１．６１－１．６７（４Ｈ，ｍ），３．２４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），３．３４（１Ｈ，ｍ），３．９４（１Ｈ，ｓ），４．３３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），６．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）．

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：２４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程３］

ｔｒａｎｓ－４－アミノ－１－（ヒドロキシメチル）シクロヘキサノール塩酸塩

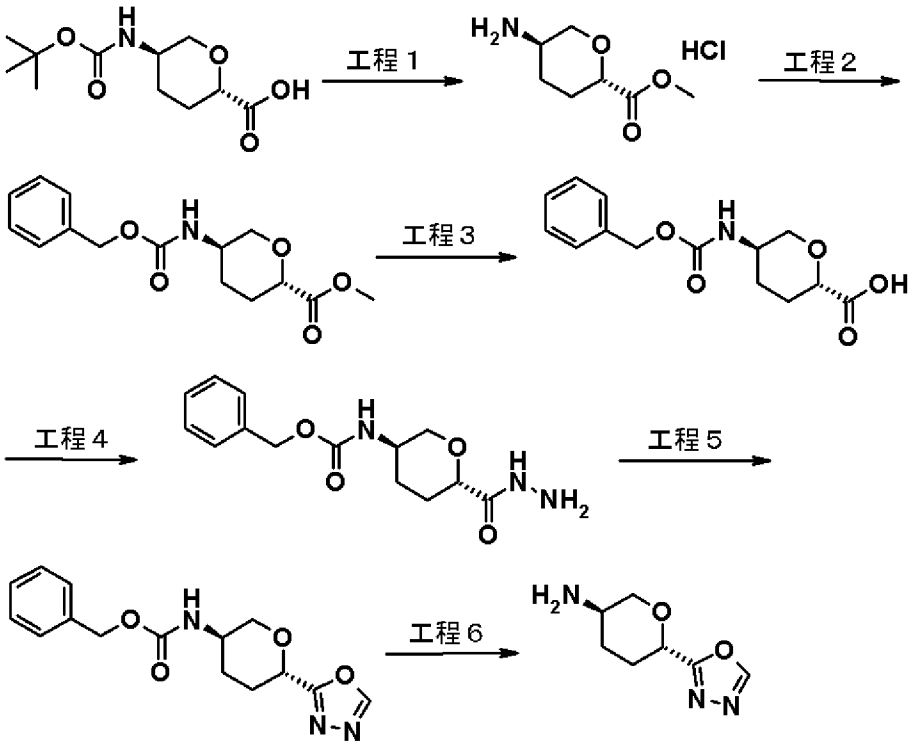
上記工程２で得た化合物（６７ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物を無色固体として得た。

[0571]

参考例１８

[0572]

[化228]



[0573] ［工程１］

メチル　５－アミノ－２，６－アンヒドロ－３，４，５－トリデオキシ－Ｌ－エリスロ－ヘキソネート　塩酸塩

２，６－アンヒドロ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３，４，５－トリデオキシ－Ｌ－エリスロ－ヘキソン酸（Ｅｕｒ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２００３，２４１８－２４２７）（１．００ｇ，４．０８ｍｍｏｌ）のメタノール（５ｍｌ）溶液に，室温にて４規定塩酸／１，４－ジオキサン溶液（２０ｍｌ）を加え、２０時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、標記化合物０．８０ｇ（１００％）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１６０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

メチル　２，６－アンヒドロ－５－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－３，４，５－トリデオキシ－Ｌ－エリスロ－ヘキソネート

上記工程１で得た化合物（０．８０ｇ，４．０８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１０ｍｌ）および水（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、炭酸水素ナトリウ

ム（１．７１ｇ，３０．４ｍｍｏｌ）、およびカルボベンゾキシクロリド（０．７２ｍｌ，４．８９ｍｍｏｌ）を加え、５℃で２１時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタン：メタノール［１０：１（ｖ／ｖ）］で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１７：３→３：２（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物０．９７ｇ（８１％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３８－１．５４（１Ｈ，ｍ），１．６６－１．８５（１Ｈ，ｍ），２．０３－２．１６（２Ｈ，ｍ），３．１２－３．２３（１Ｈ，ｍ），３．７０－３．８０（４Ｈ，ｍ），３．９１－４．０１（１Ｈ，ｍ），４．１５－４．２５（１Ｈ，ｍ），４．６６－４．７９（１Ｈ，ｍ），５．０１－５．１７（２Ｈ，ｍ），７．２９－７．３９（５Ｈ，ｍ）．

［工程３］

２，６－アンヒドロ－５－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－３，４，５－トリデオキシ－Ｌ－エリスロ－ヘキソン酸

上記工程２で得た化合物（８．１２ｇ，２７．７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１１０ｍｌ）溶液に、室温にて１規定水酸化ナトリウム水溶液（５５．４ｍｌ，５５．４ｍｍｏｌ）を加え、２時間撹拌した。氷冷下、１０％クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮、減圧乾燥し、標記化合物７．７８ｇ（１００％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ：１．４５－１．７３（２Ｈ，ｍ），１．９８－２．１６（２Ｈ，ｍ），３．１０－３．２０（１Ｈ，ｍ），３．５１－３．６４（１Ｈ，ｍ），３．８５－３．９５（１Ｈ，ｍ），４．００－４．０９（１Ｈ，ｍ），５．０６（２Ｈ，ｓ），６．９３－７．０８（１Ｈ，ｍ），７．２２－７．４４（５Ｈ，ｍ）．

［工程４］

ベンジル　［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドラジノカルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

上記工程３で得た化合物（８９８ｍｇ，３．２１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１６ｍｌ）溶液にヒドラジン一水和物（０．２３ｍｌ，３．８６ｍｍｏｌ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（４３４ｍｇ，３．２１ｍｍｏｌ）および１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド　塩酸塩（７４０ｍｇ，３．８６ｍｍｏｌ）を室温にて加え、１８時間撹拌した。反応液をクロロホルム：メタノール［１０：１（ｖ／ｖ）］にて抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［ジクロロメタン：メタノール＝４９：１→１３：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物８１１ｍｇ（８６％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．４２－１．６０（２Ｈ，ｍ），２．００－２．１６（２Ｈ，ｍ），３．１１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．５０－３．６２（１Ｈ，ｍ），３．７５－３．８３（１Ｈ，ｍ），４．０２－４．１１（１Ｈ，ｍ），５．０６（２Ｈ，ｓ），７．２６－７．３７（５Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程５］

ベンジル　［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

室温下、上記工程４で得た化合物（２．２７ｇ，７．７４ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例３の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２．００ｇ（８５％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：１．４９－１．６３（１Ｈ，ｍ），２．０４－２．３０（３Ｈ，ｍ），３．２７－３．３７（１Ｈ，ｍ），３．７６－３．９０（１Ｈ，ｍ），４．１４－４．２２（１Ｈ，ｍ），４

．６６－４．７７（２Ｈ，ｍ），５．０４－５．１９（２Ｈ，ｍ），７．３１－７．４０（５Ｈ，ｍ），８．４１（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程６］

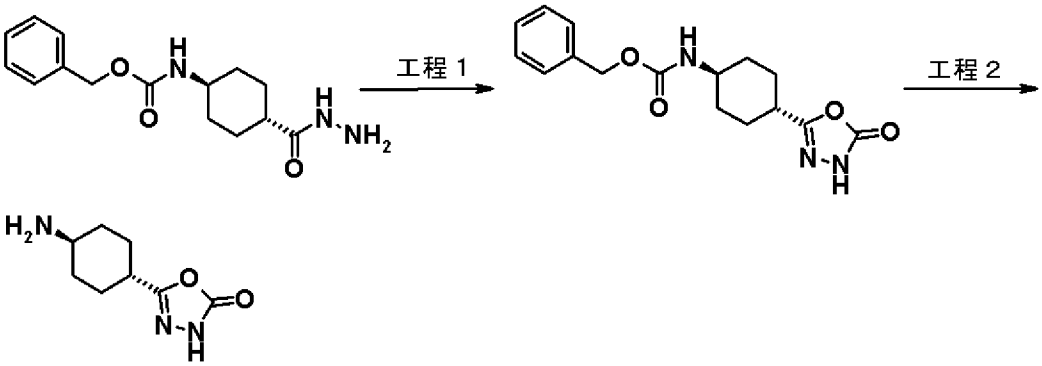
（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－アミン

上記工程５で得た化合物（７４９ｍｇ，２．４７ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物４１８ｍｇ（１００％）を淡茶色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．３６－１．４８（１Ｈ，ｍ），１．９８－２．１０（１Ｈ，ｍ），２．１２－２．２５（２Ｈ，ｍ），２．９３－３．０２（１Ｈ，ｍ），３．１８－３．２５（１Ｈ，ｍ），４．０４－４．１１（１Ｈ，ｍ），４．６３－４．６９（１Ｈ，ｍ），８．４２（１Ｈ，ｓ）．

参考例１９

[0574] [化229]



[0575] ［工程１］

ベンジル　［ｔｒａｎｓ－４－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］カルバメート

氷冷下、参考例３の工程１で得た化合物（１．００ｇ，３．４３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍｌ）懸濁液に、トリホスゲン（０．３６ｇ，

１．１７ｍｍｏｌ）を加え、室温にて２０時間撹拌した。反応液に水を加え７０分間撹拌後、固体をろ取、減圧乾燥し、標記化合物６８５ｍｇ（６３％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．１７－１．２８（２Ｈ，ｍ），１．５４－１．６５（２Ｈ，ｍ），２．０５－２．２１（４Ｈ，ｍ），２．４６－２．５６（１Ｈ，ｍ），３．４７－３．６１（１Ｈ，ｍ），４．５８－４．６６（１Ｈ，ｍ），５．０９（２Ｈ，ｓ），７．２９－７．３９（５Ｈ，ｍ），８．１２（１Ｈ，ｓ）．

［工程２］

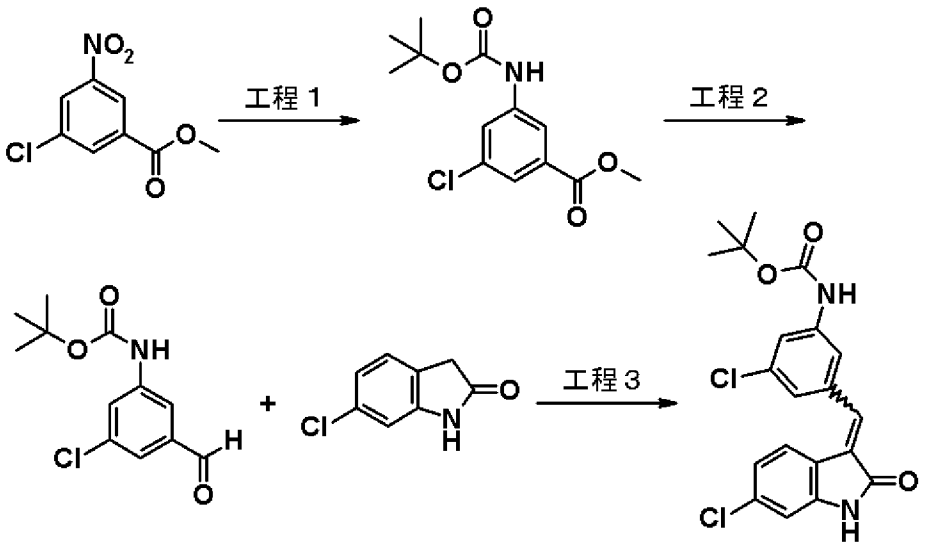
５－（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）－１，３，４－オキサジアゾール－２（３Ｈ）－オン

上記工程１で得た化合物（６８５ｍｇ，２．１６ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物３４１ｍｇ（８６％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ：１．２１－１．３２（２Ｈ，ｍ），１．４０－１．５１（２Ｈ，ｍ），１．８８－２．０５（４Ｈ，ｍ），２．４３－２．５１（１Ｈ，ｍ），２．７５－２．８３（１Ｈ，ｍ）．

参考例２０

[0576] [化230]



[0577] ［工程１］

メチル　３－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－クロロベンゾエート

氷冷下、メチル　３－クロロ－５－ニトロベンゾエート（５．００ｇ，２３．０ｍｍｏｌ）のメタノール（２３０ｍｌ）溶液に亜鉛粉末（７．５４ｇ，１１６ｍｍｏｌ）および酢酸（２３ｍｌ）を加えて４時間加熱還流した。反応液をセライトろ過後、ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン（２５０ｍｌ）に溶解し、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（７．５２ｇ，３４．５ｍｍｏｌ）、および４－ジメチルアミノピリジン（１４１ｍｇ，１．１６ｍｍｏｌ）を加えて、５０℃で１６時間加熱した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝２：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物２．７７ｇ（４１％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．５１（９Ｈ，ｓ），３．９１（３Ｈ，ｓ），６．６１（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．６６－７．６８（１Ｈ，ｍ），７．７４－７．７７（１Ｈ，ｍ），７．８０－７．８５（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：２８６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

ｔｅｒｔ－ブチル　（３－クロロ－５－ホルミルフェニル）カルバメート

氷冷下、上記工程１で得た化合物（２．６７ｇ，９．３６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１００ｍｌ）溶液に、水素化ホウ素リチウム（２９４ｍｇ，１．４０ｍｍｏｌ）を加えて室温で３日間撹拌した後、５０℃で２時間撹拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をジク

ロロメタン（１００ｍｌ）に溶解し、ジメチルスルホキシド（２．００ｍｌ，２８．１ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．８１ｍｌ，２８．１ｍｍｏｌ）、および三酸化硫黄ピリジン錯体（４．３８ｇ，２８．１ｍｍｏｌ）を加えて、室温で１６時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝４：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物２．２１ｇ（９２％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．５３（９Ｈ，ｓ），６．６５（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．５０－７．５４（１Ｈ，ｍ），７．７１－７．７４（１Ｈ，ｍ），７．７５－７．７８（１Ｈ，ｍ），９．９２（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：２５６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程３］

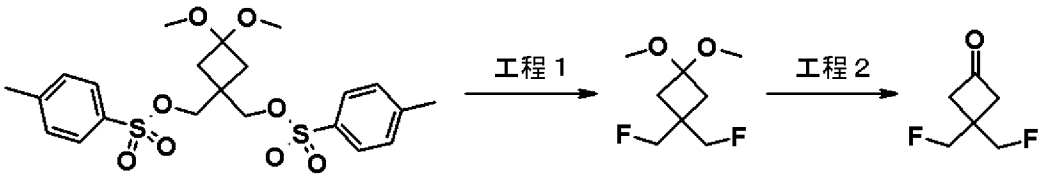
ｔｅｒｔ－ブチル　｛３－クロロ－５－［（３Ｅ／Ｚ）－（６－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３Ｈ－インドール－３－イリデン）メチル］フェニル｝カルバメート

室温下、６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン（１．３１ｇ，７．８５ｍｍｏｌ）と上記工程２で得た化合物（２．０１ｇ，７．８５ｍｍｏｌ）をメタノール（４０ｍｌ）に溶解し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２１ｍｌ，１．２５ｍｍｏｌ）を加えた。２４時間加熱還流後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝４：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物２．５３ｇ（８２％）を橙色固体として得た。

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：４０５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

参考例２１

[0578] [化231]



[0579] ［工程１］

１，１－ビス（フルオロメチル）－３，３－ジメトキシシクロブタン

（３，３－ジメトキシシクロブタン－１，１－ジイル）ビス（メチレン）ビス（４－メチルベンゼンスルホネート）（９．０ｇ，１８．６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍｌ）溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド／テトラヒドロフラン溶液（１．０ｍｏｌ／ｌ，７４．３ｍｌ，７４．３ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で２０時間撹拌した。放冷後、テトラブチルアンモニウムフルオリド／テトラヒドロフラン溶液（１．０ｍｏｌ／ｌ，３７．１ｍｌ，３７．１ｍｍｏｌ）を追加し、５０℃で１２時間撹拌した。放冷後、０℃にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルにより抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去（８０ｍｍＨｇ，１７℃）し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：エーテル＝９：１→１：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物３．９０ｇ（９５％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：２．０５（４Ｈ，ｍ），３．１５（６Ｈ，ｓ），４．３９－４．５１（４Ｈ，ｍ）．

［工程２］

３，３－ビス（フルオロメチル）シクロブタノン

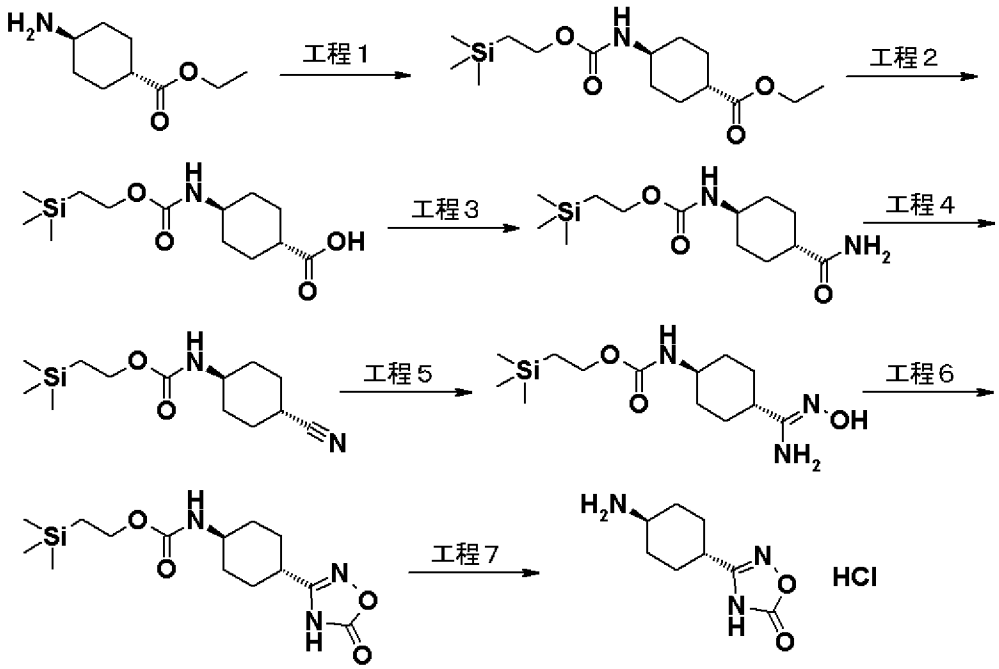
上記工程１で得た化合物（２．８ｇ，１２．３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４２ｍｌ）溶液に０℃にて１規定塩酸（６１．７ｍｌ，６１．７ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて１３時間撹拌後、０℃にてジエチルエーテルにて

希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去（１１０ｍｍＨｇ，１７℃）し、標記化合物３．６３ｇ（１００％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：２．９９－３．０４（４Ｈ，ｍ），４．５３－４．６６（４Ｈ，ｍ）．

参考例２２

[0580] [化232]



[0581] ［工程１］

エチル　ｔｒａｎｓ－４－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）シクロヘキサンカルボキシレート

エチル　ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキサンカルボキシレート（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９７１，１４，６００－６１４）（２９．５ｇ，１４３ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（２９０ｍｌ）および水（２９０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン（３０．０ｍｌ，２１５ｍｍｏｌ）および１－［２－（トリメチルシリル）エトキシカルボニルオキシ］ピロリジ

ン－２，５－ジオン（４０．８ｇ，１５７ｍｍｏｌ）を加え、室温にて２日間撹拌した。反応液を濃縮後、残渣を酢酸エチルにて希釈し、１０％クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮し、標記化合物４４．３ｇ（９８％）を無色針状晶として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．０３（９Ｈ，ｓ），０．９２－１．０１（２Ｈ，ｍ），１．０８－１．１８（２Ｈ，ｍ），１．２５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），１．４８－１．５９（２Ｈ，ｍ），１．９７－２．１１（４Ｈ，ｍ），２．２１（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ＝１２．３，３．７Ｈｚ），３．３８－３．５４（１Ｈ，ｍ），４．０７－４．１９（４Ｈ，ｍ），４．３８－４．４９（１Ｈ，ｍ）．

［工程２］

ｔｒａｎｓ－４－（｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝アミノ）シクロヘキサンカルボン酸

上記工程１で得た化合物（４４．３ｇ，１４０ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（５００ｍｌ）と水（１００ｍｌ）に溶解し、室温にて水酸化リチウム一水和物（１１．８ｇ，２８１ｍｍｏｌ）を加え、２日間撹拌した。水酸化リチウム一水和物（２．９５ｇ，７０．２ｍｍｏｌ）を追加し、更に２７時間撹拌した後、反応液を濃縮し、残渣に１０％クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮し、標記化合物４０．０ｇ（９９％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．０４（９Ｈ，ｓ），０．９２－１．０２（２Ｈ，ｍ），１．１０－１．２０（２Ｈ，ｍ），１．４７－１．６３（２Ｈ，ｍ），２．０１－２．１３（４Ｈ，ｍ），２．２３－２．３１（１Ｈ，ｍ），３．４０－３．５５（１Ｈ，ｍ），４．０８－４．２０（２Ｈ，ｍ），４．４１－４．５０（１Ｈ，ｍ）．

［工程３］

２－（トリメチルシリル）エチル　（ｔｒａｎｓ－４－カルバモイルシクロヘキシル）カルバメート

上記工程２で得た化合物（３．２３ｇ，１１．２ｍｍｏｌ）と塩化アンモニウム（１．２０ｇ，２２．５ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例１６の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物３．１６ｇ（９８％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．０４（９Ｈ，ｓ），０．９２－１．０１（２Ｈ，ｍ），１．０９－１．２０（２Ｈ，ｍ），１．５２－１．６２（２Ｈ，ｍ），１．９５－２．０２（２Ｈ，ｍ），２．０６－２．１５（２Ｈ，ｍ），３．４０－３．５４（２Ｈ，ｍ），４．０８－４．１９（２Ｈ，ｍ），４．３８－４．４９（１Ｈ，ｍ），５．１７－５．２７（１Ｈ，ｍ），５．３５－５．４５（１Ｈ，ｍ）．

［工程４］

２－（トリメチルシリル）エチル　（ｔｒａｎｓ－４－シアノシクロヘキシル）カルバメート

氷冷下、上記工程３で得た化合物（３．１６ｇ，１１．０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（３．１０ｍｌ，２２．１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６０ｍｌ）溶液に、無水トリフルオロ酢酸（２．３０ｍｌ，１６．６ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて７５分間撹拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。ジクロロメタンにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１９：１→３：２（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物３．０６ｇ（１００％）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．０４（９Ｈ，ｓ），０．９２－１．０１（２Ｈ，ｍ），１．１４－１．２４（２Ｈ，ｍ），１．６４－１．７５（２Ｈ，ｍ），２．０５－２．１５（４Ｈ，ｍ），２．３７－２．４５（１Ｈ，ｍ），３．４３－３．５９（１Ｈ，ｍ），４．１０－４．１

８（２Ｈ，ｍ），４．３９－４．５２（１Ｈ，ｍ）．

［工程５］

２－（トリメチルシリル）エチル　｛ｔｒａｎｓ－４－［（Ｚ）－アミノ（ヒドロキシイミノ）メチル］シクロヘキシル｝カルバメート

上記工程４で得た化合物（１．０３ｇ，３．７１ｍｍｏｌ）のエタノール（４０ｍｌ）溶液に、室温にてヒドロキシルアミン水溶液（５０％ｗ／ｗ，０．６８ｍｌ，１１．１ｍｍｏｌ）を加え、２１時間加熱還流した。放冷後、減圧濃縮し、標記化合物を無色固体として得た。

[0582] ［工程６］

２－（トリメチルシリル）エチル　［ｔｒａｎｓ－４－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）シクロヘキシル］カルバメート

上記工程５で得た化合物（１．１２ｇ，３．７１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍｌ）溶液に氷冷下、カルボニルジイミダゾール（１．２４ｇ，７．４３ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で２４時間撹拌した。ジクロロメタン：メタノール［１０：１（ｖ／ｖ）］にて希釈し、１０％クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の順で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９：１→１３：７→ジクロロメタン：メタノール＝４９：１→１９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物７５７ｍｇ（６２％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．０５（９Ｈ，ｓ），０．９４－１．０２（２Ｈ，ｍ），１．２２－１．３３（２Ｈ，ｍ），１．６２－１．７５（２Ｈ，ｍ），２．００－２．０９（２Ｈ，ｍ），２．１４－２．２２（２Ｈ，ｍ），２．５５－２．６５（１Ｈ，ｍ），３．４４－３．５８（１Ｈ，ｍ），４．１８－４．２４（２Ｈ，ｍ），４．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）．

［工程７］

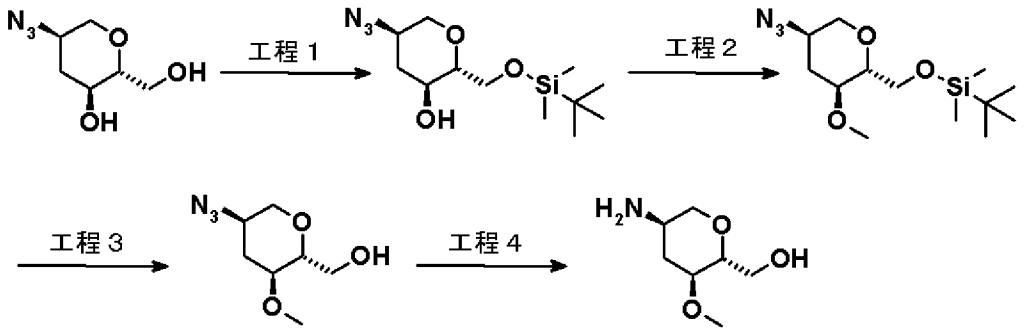
３－（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン　塩酸塩

上記工程６で得た化合物（３４９ｍｇ，１．０６ｍｍｏｌ）に、室温にて４規定塩酸／１，４－ジオキサン溶液（３．５ｍｌ）を加え、２３時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、標記化合物２３４ｍｇ（１００％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．４５－１．６７（４Ｈ，ｍ），２．１１－２．１９（４Ｈ，ｍ），２．５９－２．６８（１Ｈ，ｍ），３．１０－３．１９（１Ｈ，ｍ）．

参考例２３

[0583] [化233]



[0584] ［工程１］

１，５－アンヒドロ－２－アジド－６－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２，３－ジデオキシ－Ｄ－リボ－ヘキシトール

１，５－アンヒドロ－２－アジド－２，３－ジデオキシ－Ｄ－リボ－ヘキシトール（４４０ｍｇ，２．５４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．４６ｍｌ，３．３０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍｌ）溶液に、氷冷下ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン（３８１ｍｇ，２．５４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４ｍｌ）溶液を加えた。室温にて５０時間撹拌した後、クロロホルムで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１→４：１（ｖ／ｖ）］にて精製

し、標記化合物６５０ｍｇ（８９％）を無色油状物質として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．０７－０．１０（６Ｈ，ｍ），０．８８（９Ｈ，ｓ），１．４１－１．５３（１Ｈ，ｍ），２．３９－２．４９（１Ｈ，ｍ），３．０６－３．１８（２Ｈ，ｍ），３．４１－３．５７（２Ｈ，ｍ），３．６２－３．７１（２Ｈ，ｍ），３．８８－３．９６（２Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１０（Ｍ＋Ｎａ）$^+$．

［工程２］

１，５－アンヒドロ－２－アジド－６－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２，３－ジデオキシ－４－Ｏ－メチル－Ｄ－リボ－ヘキシトール

氷冷下、上記工程１で得た化合物（６５０ｍｇ，２．２６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１１ｍｌ）溶液に、水素化ナトリウム（６０％油性，１３６ｍｇ，３．３９ｍｍｏｌ）を加え、５分間撹拌後、よう化メチル（０．４２ｍｌ，６．７８ｍｍｏｌ）を加えた。同温にて１時間撹拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去し、標記化合物を得た。

[0585] ［工程３］

１，５－アンヒドロ－２－アジド－２，３－ジデオキシ－４－Ｏ－メチル－Ｄ－リボ－ヘキシトール

上記工程２で得た化合物（２．２６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（７ｍｌ）溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド／テトラヒドロフラン溶液（１．０ｍｏｌ／ｌ，３．６ｍｌ，３．６０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６時間撹拌した。減圧留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝４：１→１：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物３２９ｍｇ（７８％）を無色油状物質として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３４－１．４４（１Ｈ，

ｍ），１．９０－１．９７（１Ｈ，ｍ），２．６１－２．６９（１Ｈ，ｍ），３．１３－３．２９（３Ｈ，ｍ），３．３９（３Ｈ，ｓ），３．４２－３．５３（１Ｈ，ｍ），３．６５－３．７３（１Ｈ，ｍ），３．８１－３．８９（１Ｈ，ｍ），３．９７－４．０４（１Ｈ，ｍ）．

［工程４］

２－アミノ－１，５－アンヒドロ－２，３－ジデオキシ－４－Ｏ－メチル－Ｄ－リボ－ヘキシトール

上記工程３で得た化合物（３２９ｍｇ，１．７６ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例１４の工程４と同様な操作を行うことにより、標記化合物２８３ｍｇ（１００％）を無色油状物質として得た。

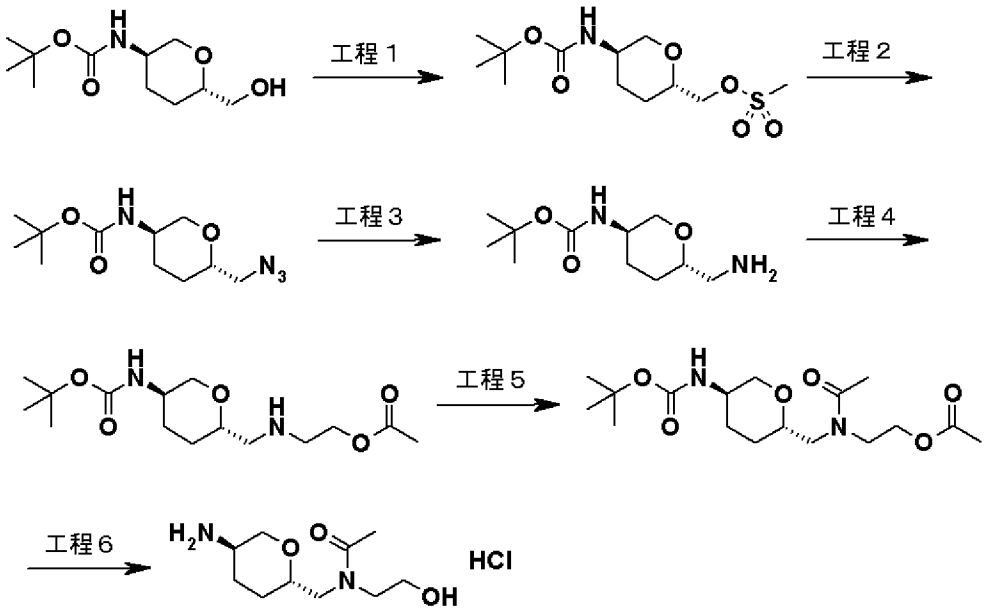
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．０４－１．１５（１Ｈ，ｍ），２．４５－２．５４（１Ｈ，ｍ），２．７３－２．８４（１Ｈ，ｍ），２．９４－３．０８（２Ｈ，ｍ），３．１１－３．２１（１Ｈ，ｍ），３．３５（３Ｈ，ｓ），３．５８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．６９，５．７３Ｈｚ），３．７４－３．８１（１Ｈ，ｍ），３．８４－３．９２（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１６２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

参考例２４

[0586]

[化234]



[0587] ［工程１］

１，５－アンヒドロ－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２，３，４－トリデオキシ－６－Ｏ－（メチルスルホニル）－Ｄ－エリスロ－ヘキシトール

参考例２の工程１と同一原料（２．３８ｇ，１０．３０ｍｍｏｌ）を用いて、参考例１４の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．３４ｇ（４２％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２８－１．３６（１Ｈ，ｍ），１．４４－１．５４（９Ｈ，ｍ），１．７２（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１３．０，３．１Ｈｚ），２．１２－２．１７（１Ｈ，ｍ），３．０２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ），３．０５（３Ｈ，ｓ），３．５３－３．６４（２Ｈ，ｍ），４．１３－４．１０（１Ｈ，ｍ），４．２８－４．１５（３Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：３１０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程２］

１，５－アンヒドロ－６－アジド－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２，３，４，６－テトラデオキシ－Ｄ－エリスロ－ヘキシト－

ル

上記工程１で得た化合物を原料に用い、参考例１４の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２３－１．３４（１Ｈ，ｍ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．４６－１．５３（１Ｈ，ｍ），１．６６－１．７１（１Ｈ，ｍ），２．０９－２．１５（１Ｈ，ｍ），３．０２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．２１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．６，３．９Ｈｚ），３．３０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．８，６．９Ｈｚ），３．３９－３．４５（１Ｈ，ｍ），３．６０－３．６４（１Ｈ，ｍ），４．１２（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１０．９，２．３Ｈｚ），４．２４（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７９（Ｍ＋Ｎａ）$^+$．

［工程３］

６－アミノ－１，５－アンヒドロ－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２，３，４，６－テトラデオキシ－Ｄ－エリスロ－ヘキシトール

上記工程２で得た化合物を原料に用い、参考例１４の工程４と同様な操作を行うことにより、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１．１３－１．３２（２Ｈ，ｍ），１．３５（９Ｈ，ｓ），１．６０－１．６５（１Ｈ，ｍ），１．７８－１．８４（１Ｈ，ｍ），２．５０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），２．９１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ），３．０１－３．０８（１Ｈ，ｍ），３．２５－３．３０（１Ｈ，ｍ），３．７４－３．７８（１Ｈ，ｍ），６．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ）．

［工程４］

６－［（２－アセトキシエチル）アミノ］－１，５－アンヒドロ－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２，３，４，６－テトラデオキシ－Ｄ－エリスロ－ヘキシトール

上記工程３で得た化合物（５００ｍｇ，２．１７ｍｍｏｌ）をジクロロメタ

ン（１０ｍｌ）に溶解し、２－オキソエチルアセテート（２４３ｍｇ，２．３９ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。その後トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（９２０ｍｇ，４．３４ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）を加え、さらに１時間撹拌した。ジクロロメタンで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝４０：１→２０：１（ｖ／ｖ）］より精製し、標記化合物５４４ｍｇ（６４％）を無色油状物質として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．２３－１．３３（１Ｈ，ｍ），１．３９－１．４９（１０Ｈ，ｍ），１．６５－１．７１（１Ｈ，ｍ），２．０６－２．１５（４Ｈ，ｍ），２．６１－２．７０（２Ｈ，ｍ），２．８０－２．９０（２Ｈ，ｍ），２．９９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．３４－３．４０（１Ｈ，ｍ），３．５６－３．６２（１Ｈ，ｍ），４．０５－４．１９（３Ｈ，ｍ），４．２４（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程５］

６－［（２－アセトキシエチル）（アセチル）アミノ］－１，５－アンヒドロ－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２，３，４，６－テトラデオキシ－Ｄ－エリスロ－ヘキシトール

上記工程４で得た化合物（２６４ｍｇ，０．８３ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（８ｍｌ）に溶解し、無水酢酸（０．５０ｍｌ，５．３０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。その後ピリジン（０．１０ｍｌ，１．２４ｍｍｏｌ）を加え、更に１時間撹拌した。反応液に飽和食塩水（２０ｍｌ）を加えて１時間撹拌した後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝４０：１（ｖ／ｖ）］より精製し、標記

化合物２４４ｍｇ（８２％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．１５－１．４０（３Ｈ，ｍ），１．４３（９Ｈ，ｓ），１．７１－１．７６（１Ｈ，ｍ），２．０５ ａｎｄ ２．０６（ｔｏｔａｌ ３Ｈ，ｅａｃｈ ｓ），２．１１ ａｎｄ ２．１５（ｔｏｔａｌ ３Ｈ，ｅａｃｈ ｓ），２．８２－３．０２（２Ｈ，ｍ），３．２４－３．７８（５Ｈ，ｍ），４．０１－４．３０（４Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程６］

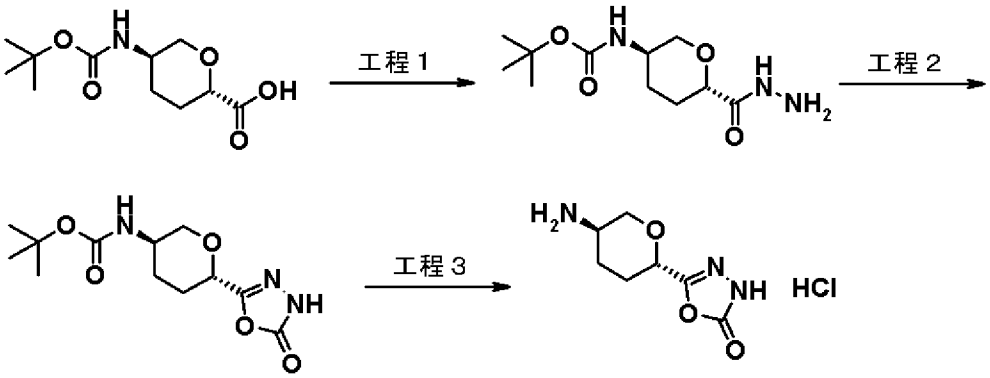
６－［（２－アセトキシエチル）（アセチル）アミノ］－２－アミノ－１，５－アンヒドロ－２，３，４，６－テトラデオキシ－Ｄ－エリスロ－ヘキシトール　塩酸塩

上記工程５で得た化合物（２４０ｍｇ，０．６７ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物を無色非晶質固体として得た。

[0588]

参考例２５

[0589] [化235]



[0590] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドラジノカルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

参考例１８の工程１と同一原料（１．５２ｇ，６．２０ｍｍｏｌ）を用い、

参考例１８の工程４と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．３３ｇ（８３％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３０－１．６０（１１Ｈ，ｍ），２．１０－２．１８（１Ｈ，ｍ），２．２０－２．２８（１Ｈ，ｍ），３．０３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ），３．５５－３．６８（１Ｈ，ｍ），３．８１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．７，２．６Ｈｚ），４．１２－４．１９（１Ｈ，ｍ），４．２７－４．３８（１Ｈ，ｍ），７．６３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程２］

ｔｅｒｔ－ブチル　［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

上記工程１で得た化合物（１．３３ｇ，５．１３ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例１９の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．１０ｇ（７５％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ：１．３８－１．５８（１０Ｈ，ｍ），１．８４－１．９５（１Ｈ，ｍ），１．９６－２．０３（１Ｈ，ｍ），２．０５－２．１３（１Ｈ，ｍ），３．２０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ），３．４８－３．５９（１Ｈ，ｍ），３．９７－４．０５（１Ｈ，ｍ），４．２８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，２．６Ｈｚ），６．５９－６．７１（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程３］

５－［（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］－１，３，４－オキサジアゾール－２（３Ｈ）－オン　塩酸塩

上記工程２で得た化合物（１．１０ｇ，３．８６ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物６８８ｍｇ（

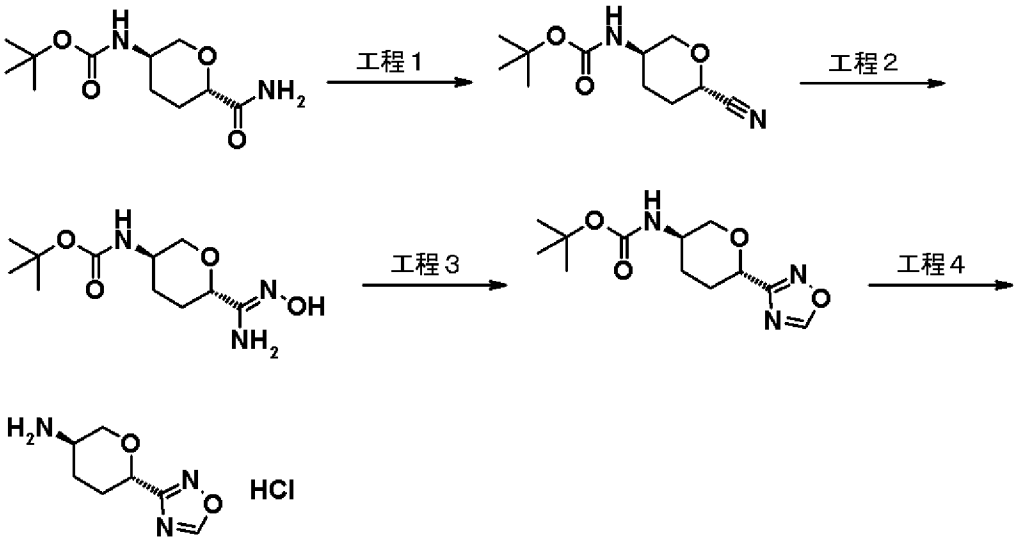
８１％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．７０－１．８２（１Ｈ，ｍ），１．９４－２．０６（１Ｈ，ｍ），２．０８－２．１７（１Ｈ，ｍ），２．２５－２．３４（１Ｈ，ｍ），３．２９－３．３８（１Ｈ，ｍ），３．５４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，９．１６Ｈｚ），４．０７－４．１５（１Ｈ，ｍ），４．４９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．６，３．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

参考例２６

[0591] [化236]



[0592] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル［（３Ｒ，６Ｓ）－６－シアノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

ｔｅｒｔ－ブチル［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート（ＷＯ２００６／１２５９７４）（１．５４ｇ，６．３０ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２２の工程４と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．３９ｇ（９７％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：１．４５（９Ｈ，ｓ），１．

７４－１．９０（２Ｈ，ｍ），２．００－２．２０（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．６７（１Ｈ，ｍ），３．７０－３．８３（１Ｈ，ｍ），４．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．０，２．９Ｈｚ），４．５６－４．６７（１Ｈ，ｍ），４．８５－４．９８（１Ｈ，ｍ）．

［工程２］

ｔｅｒｔ－ブチル　｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（Ｚ）－アミノ（ヒドロキシイミノ）メチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝カルバメート

上記工程１で得た化合物（１．３９ｇ，６．１４ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２２の工程５と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．５９ｇ（１００％）を無色固体として得た。

[0593] ［工程３］

ｔｅｒｔ－ブチル　［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

窒素雰囲気下、上記工程２で得た化合物（１．５９ｇ，６．１４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（２０ｍｌ）溶液に、室温にてオルトぎ酸トリメチル（６．０ｍｌ）を加えた後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体（０．０８ｍｌ，０．６１ｍｍｏｌ）を加えた。５０℃にて２１時間撹拌した後、反応液を放冷し、室温にてトリエチルアミン（０．８６ｍｌ，６．１４ｍｍｏｌ）を加え８０分間撹拌した。ジクロロメタン：メタノール［１０：１（ｖ／ｖ）］にて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９：１→７：３（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物１．４６ｇ（８９％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．３９－１．６３（１０Ｈ，ｍ），１．９５－２．２９（３Ｈ，ｍ），３．２０－３．３６（１Ｈ，ｍ），３．６８－３．８６（１Ｈ，ｍ），４．１７－４．２９（１Ｈ，ｍ），４．４３－４．５８（１Ｈ，ｍ），４．６０－４．６８（１Ｈ，ｍ），８．

７４（１Ｈ，ｓ）．

［工程４］

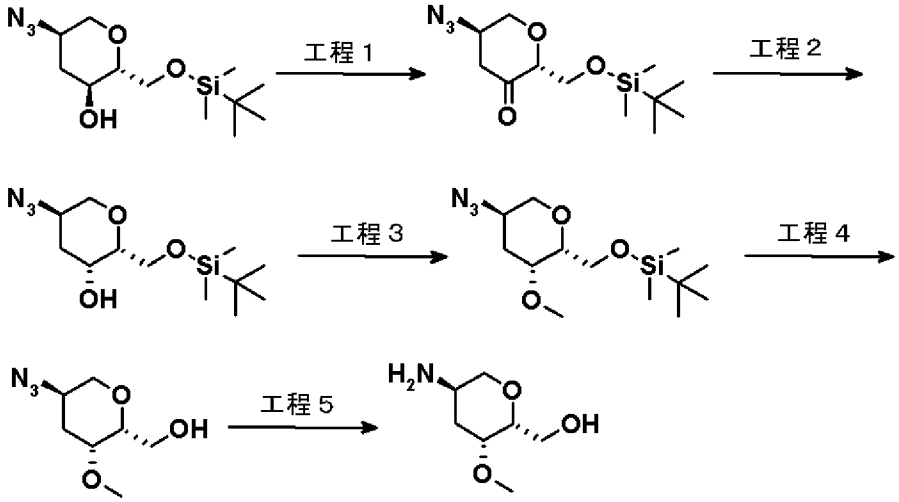
（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－アミン　塩酸塩

上記工程３で得た化合物（１．４６ｇ，５．４３ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物９８８ｍｇ（８８％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．７５－１．８８（１Ｈ，ｍ），１．９９－２．１１（１Ｈ，ｍ），２．１６－２．２５（１Ｈ，ｍ），２．２６－２．３５（１Ｈ，ｍ），３．３２－３．４１（１Ｈ，ｍ），３．５８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，９．６Ｈｚ），４．１４－４．２１（１Ｈ，ｍ），４．７６－４．８１（１Ｈ，ｍ），９．２８（１Ｈ，ｓ）．

参考例２７

[0594] [化237]



[0595] ［工程１］

２，６－アンヒドロ－５－アジド－１－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－４，５－ジデオキシ－Ｌ－エリスロ－ヘキサ－３－ウロース

氷冷下、１，５－アンヒドロ－２－アジド－６－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２，３－ジデオキシ－Ｄ－リボ－ヘキシトール（４５

０ｍｇ，１．２５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍｌ）溶液に、Ｄｅｓ－Ｍａｒｔｉｎ試薬（８７６ｍｇ，２．００ｍｍｏｌ）を加え、７５分間撹拌した。氷冷下、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、混合物をエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝５０：１→２０：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物２７２ｍｇ（７６％）を無色油状物質として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．０２（３Ｈ，ｓ），０．０４（３Ｈ，ｓ），０．８５（９Ｈ，ｓ），２．５５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．１，６．４Ｈｚ），２．８６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．１，５．７Ｈｚ），３．５８－３．６７（１Ｈ，ｍ），３．８７－４．００（３Ｈ，ｍ），４．０６－４．１６（１Ｈ，ｍ），４．３１－４．３９（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０８（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$．

［工程２］

１，５－アンヒドロ－２－アジド－６－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２，３－ジデオキシ－Ｄ－キシロ－ヘキシトール

上記工程１で得た化合物（１６９ｍｇ，０．５９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２．５ｍｌ）溶液に－７８℃で水素化トリ－ｓｅｃ－ブチルホウ素リチウム／テトラヒドロフラン溶液（１．０ｍｏｌ／ｌ，０．８３ｍｌ，０．８３ｍｍｏｌ）を加え、－７８℃で４５分撹拌した。１規定塩酸を加えて混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝２０：１→１２：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物１０１ｍｇ（５９％）を無色油状物質として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．０７（３Ｈ，ｓ），０．０８（３Ｈ，ｓ），０．８８（９Ｈ，ｓ），１．４９－１．５８（１Ｈ，ｍ），２．２８－２．３６（１Ｈ，ｍ），３．１４－３．２７（２Ｈ，ｍ），３．４３－３．４８（１Ｈ，ｍ），３．８５－３．９６（３Ｈ，ｍ），４．

０３－４．１５（２Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程３］

１，５－アンヒドロ－２－アジド－６－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２，３－ジデオキシ－４－Ｏ－メチル－Ｄ－キシロ－ヘキシトール

上記工程２で得た化合物（１６０ｍｇ，０．５６ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２３の工程２と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

[0596] ［工程４］

１，５－アンヒドロ－２－アジド－２，３－ジデオキシ－４－Ｏ－メチル－Ｄ－キシロ－ヘキシトール

上記工程３で得た化合物（０．５６ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２３の工程３と同様の操作を行うことにより、標記化合物６２ｍｇ（６０％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．４３－１．５２（１Ｈ，ｍ），２．１０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．８Ｈｚ），２．４７－２．５６（１Ｈ，ｍ），３．２１－３．２９（１Ｈ，ｍ），３．４０（３Ｈ，ｓ），３．４１－３．４６（１Ｈ，ｍ），３．５１－３．５５（１Ｈ，ｍ），３．６４－３．９１（３Ｈ，ｍ），４．０９－４．１７（１Ｈ，ｍ）．

［工程５］

２－アミノ－１，５－アンヒドロ－２，３－ジデオキシ－４－Ｏ－メチル－Ｄ－キシロ－ヘキシトール

上記工程４で得た化合物（６２ｍｇ，０．３３ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例１４の工程４と同様の操作を行うことにより、標記化合物５３ｍｇ（１００％）を無色固体として得た。

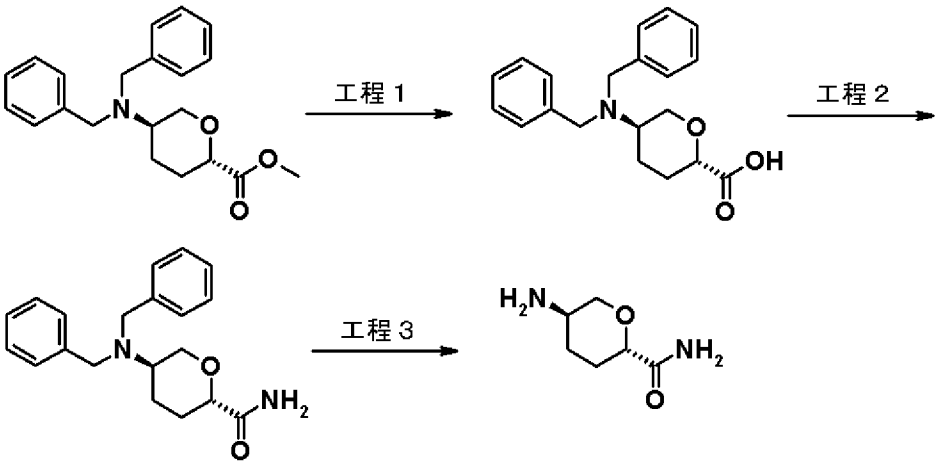
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ：１．１９－１．３０（１Ｈ，ｍ），２．３５－２．４４（１Ｈ，ｍ），２．９３－３．１０（２Ｈ，ｍ），３．２８－３．３２（１Ｈ，ｍ），３．３５（３Ｈ，ｓ），３．４５－３

．５１（１Ｈ，ｍ），３．５６－３．６７（２Ｈ，ｍ），３．８７－３．９６（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１６２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

参考例２８

[0597] [化238]



[0598] ［工程１］

２，６－アンヒドロ－３，４，５－トリデオキシ－５－（ジベンジルアミノ）－Ｌ－エリスロ－ヘキソン酸

参考例５の工程１と同一原料（１．６０ｇ，４．７０ｍｍｏｌ）をメタノール（３０ｍｌ）に溶解し、１規定水酸化ナトリウム水溶液（１０ｍｌ）を氷冷下徐々に加え、その後室温で３時間撹拌した。反応液にＤｏｗｅｘ５０Ｗ－Ｘ８を加えｐＨを５～６に調製し、不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物１．７ｇ（１００％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．１８－１．２６（１Ｈ，ｍ），１．３６－１．４８（１Ｈ，ｍ），１．７９－１．９７（２Ｈ，ｍ），２．６２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ），３．１８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ），３．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ），３．５１－３．６１（４Ｈ，ｍ），３．９０－３．９９（１Ｈ，ｍ），７．１２－７．３８（１０Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

（２Ｓ，５Ｒ）－５－（ジベンジルアミノ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（８７０ｍｇ，２．６７ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０ｍｌ）に溶解し、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（３６１ｍｇ，２．６７ｍｍｏｌ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド　塩酸塩（６１４ｍｇ，３．２０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５分間撹拌した。塩化アンモニウム（２８５ｍｇ，５．４４ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．８６ｍｌ，１０．７ｍｍｏｌ）を加え、室温で８時間撹拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標記化合物４９５ｍｇ（５７％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．３５－１．４５（１Ｈ，ｍ），１．６０－１．７０（１Ｈ，ｍ），２．１０－２．１８（１Ｈ，ｍ），２．２１－２．２８（１Ｈ，ｍ），２．７６（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ＝１１．４，４．０Ｈｚ），３．４４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ），３．６７（４Ｈ，ｑ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），３．７１－３．７３（１Ｈ，ｍ），４．０４（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１１．０，２．１Ｈｚ），５．３５（１Ｈ，ｓ），６．４０（１Ｈ，ｓ），７．２１－７．３６（１０Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程３］

（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド

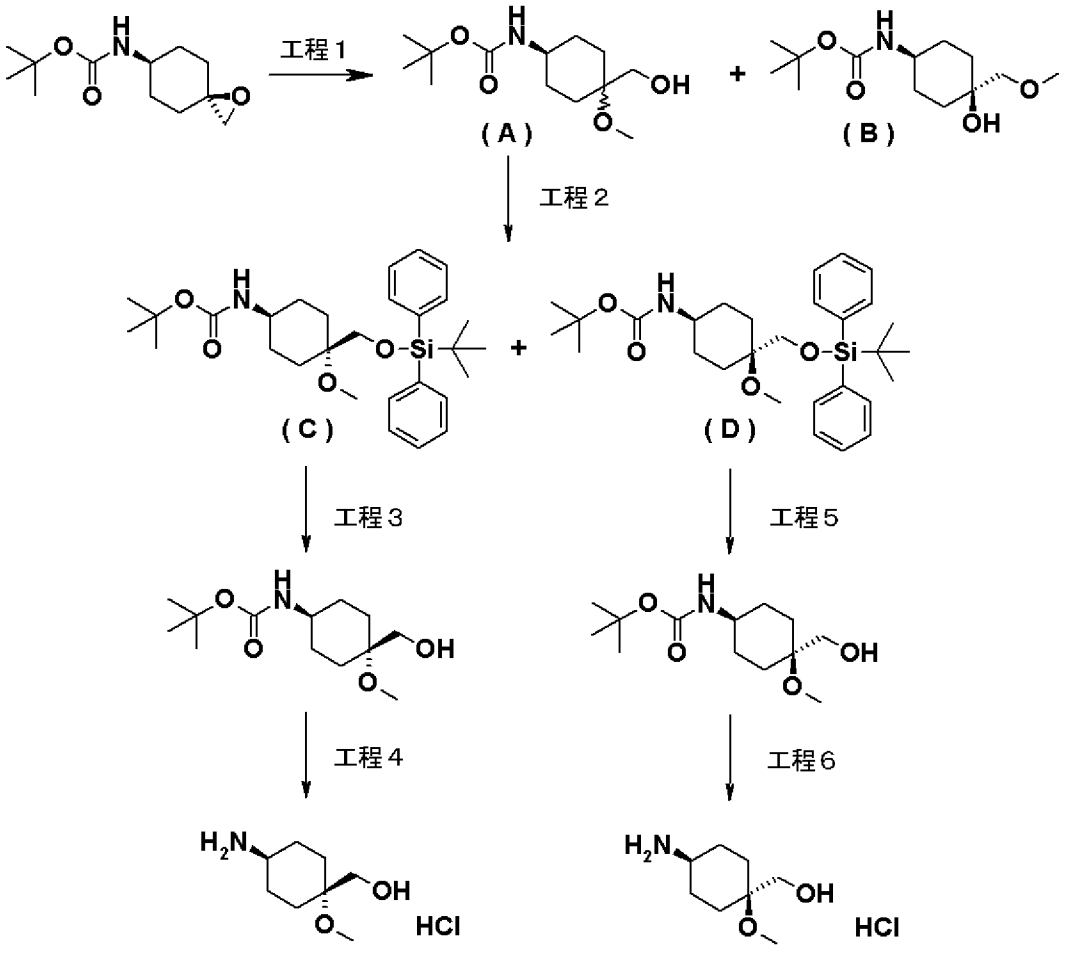
上記工程２で得た化合物（４９０ｍｇ，１．５１ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例５の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２１５ｍｇ（９９％）を無色固体として得た。

^{1}H－NMR（４００MHz，DMSO－d_6）δ：１．１１－１．２２（１H，m），１．２５－１．３５（１H，m），１．８３－１．９１（２H，m），２．５１－２．６０（１H，m），２．９０（１H，t，J＝１０．５Hz），３．５２（１H，d，J＝１１．９Hz），３．７８－３．８４（１H，m），６．９９（１H，br s），７．０９（１H，br s）．

MS（ＥＳＩ）m／z：１４５（M＋H）$^+$．

参考例２９

[0599] [化239]



[0600] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル　［４－（ヒドロキシメチル）－４－メトキシシクロヘキシル］カルバメート（Ａ）

参考例１７の工程１と同一原料（１．１４ｇ，５．０２ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍｌ）溶液に濃硫酸（０．１０ｍｌ，１．９０ｍｍｏｌ）を加え、室温で終夜撹拌した。炭酸カリウム（１．３４ｇ，９．７０ｍｍｏｌ）を加えてクロロホルムにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）にて精製し、標記化合物４２２ｍｇ（３４％）および化合物（Ｂ）２３９ｍｇ（１８％）をそれぞれ無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．２２－１．３８（３Ｈ，ｍ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．６３（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），１．８０－１．８３（１Ｈ，ｍ），１．８７－１．９３（２Ｈ，ｍ），３．１９（０．６Ｈ，ｓ），３．２１（２．４Ｈ，ｓ），３．４５（０．４Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），３．５５－３．６１（２．６Ｈ，ｍ），４．４１－４．５２（１Ｈ，ｍ）．

［工程２］

ｔｅｒｔ－ブチル　［ｔｒａｎｓ－４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ｝メチル）－４－メトキシシクロヘキシル］カルバメート（Ｃ）およびｔｅｒｔ－ブチル　［ｃｉｓ－４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ｝メチル）－４－メトキシシクロヘキシル］カルバメート（Ｄ）

上記工程１で得た化合物（Ａ）（４１３ｍｇ，１．５９ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍｌ）溶液にｔｅｒｔ－ブチルジフェニルクロロシラン（６６７ｍｇ，２．４ｍｍｏｌ）とイミダゾール（４４１ｍｇ，６．５ｍｍｏｌ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物（Ｃ）５１３ｍｇ（６５％，高極性化合物）および標記化合物（Ｄ）１２３ｍｇ

（１６％，低極性化合物）をそれぞれ無色非晶質固体として得た。

化合物（Ｃ）：

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．０８（９Ｈ，ｓ），１．２５－１．３３（２Ｈ，ｍ），１．４５（９Ｈ，ｓ），１．５２－１．５９（２Ｈ，ｍ），１．６３－１．７０（２Ｈ，ｍ），１．７６－１．８４（２Ｈ，ｍ），３．２３（３Ｈ，ｓ），３．５８（２Ｈ，ｓ），３．６１－３．６７（１Ｈ，ｍ），４．４２－４．４８（１Ｈ，ｍ），７．３７－７．４７（６Ｈ，ｍ），７．６６－７．６８（４Ｈ，ｍ）．

化合物（Ｄ）：

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．０５（９Ｈ，ｓ），１．３１－１．４４（１３Ｈ，ｍ），１．７７－１．８５（４Ｈ，ｍ），３．１８（３Ｈ，ｓ），３．３９（１Ｈ，ｍ），３．４９（２Ｈ，ｓ），４．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），７．３６－７．４５（６Ｈ，ｍ），７．６４－７．６６（４Ｈ，ｍ）．

［工程３］

ｔｅｒｔ－ブチル　［ｔｒａｎｓ－４－（ヒドロキシメチル）－４－メトキシシクロヘキシル］カルバメート

上記工程２で得た化合物（Ｃ）（５１１ｍｇ，１．０３ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例１７の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２４３ｍｇ（９１％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３１－１．３８（２Ｈ，ｍ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．６３（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），１．８３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），１．８７－１．９３（２Ｈ，ｍ），３．２１（３Ｈ，ｓ），３．５５－３．６０（３Ｈ，ｍ），４．４７－４．５１（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：２６０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程４］

（ｔｒａｎｓ－４－アミノ－１－メトキシシクロヘキシル）メタノール　塩

酸塩

上記工程３で得た化合物（４６ｍｇ，０．１７５ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物を無色固体として得た。

[0601] ［工程５］

ｔｅｒｔ－ブチル ［ｃｉｓ－４－（ヒドロキシメチル）－４－メトキシシクロヘキシル］カルバメート

上記工程２で得た化合物（Ｄ）（１２７ｍｇ，０．２５４ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例１７の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物５９ｍｇ（８９％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２５（２Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１３．６，３．６Ｈｚ），１．３７（２Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝３．４，１２．６Ｈｚ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．７１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），１．８０－１．８３（２Ｈ，ｍ），１．８８－１．９３（２Ｈ，ｍ），３．１９（３Ｈ，ｓ），３．４１－３．４５（３Ｈ，ｍ），４．４３－４．４６（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：２６０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程６］

（ｃｉｓ－４－アミノ－１－メトキシシクロヘキシル）メタノール 塩酸塩

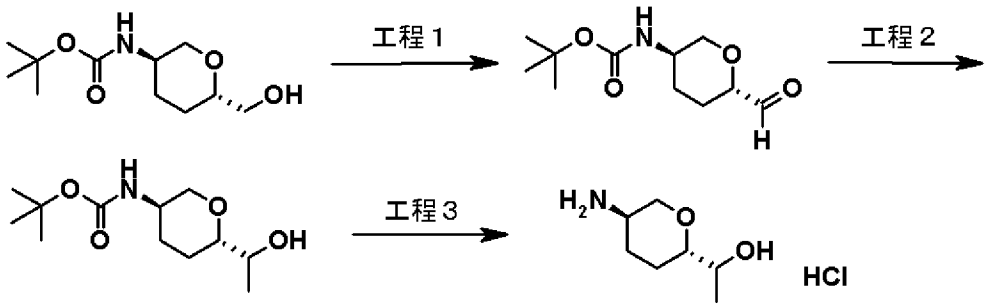
上記工程５で得た化合物（３０ｍｇ，０．１１５ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物を無色固体として得た。

[0602]

参考例３０

[0603]

[化240]



[0604] ［工程１］

２，６－アンヒドロ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３，４，５－トリデオキシ－Ｌ－エリスロ－ヘキソース

窒素雰囲気下、ジクロロメタン（５ｍｌ）とジメチルスルホキシド（０．２１ｍｌ，２．８５ｍｍｏｌ）を混合し、塩化オキサリル（０．２１ｍｌ，２．５０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍｌ）溶液を－７８℃で滴下し、３０分間撹拌した。同温にて、参考例２の工程１と同一原料（４４０ｍｇ，１．９０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍｌ）溶液を滴下し、１時間撹拌した。その後Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．６５ｍｌ，９．５０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４ｍｌ）溶液を滴下し、同温にて１時間撹拌後、室温まで昇温し、さらに１時間撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１：１→１：２（ｖ／ｖ）］より精製し、標記化合物３４７ｍｇ（８０％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．３６－１．４４（１Ｈ，ｍ），１．４５（９Ｈ，ｓ），１．５３－１．６３（１Ｈ，ｍ），１．９４－２．０１（１Ｈ，ｍ），２．１０－２．１７（１Ｈ，ｍ），３．１５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．５９－３．６７（１Ｈ，ｍ），３．７３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．０，２．７Ｈｚ），４．１７（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１１．０，２．１Ｈｚ），４．３８（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），９．６５（１Ｈ，ｓ）．

［工程２］

１，５－アンヒドロ－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２，３，４，７－トリデオキシ－Ｄ－エリスロ－ヘプチトール

上記工程１で得た化合物（２．８０ｇ）をジエチルエーテル（３０ｍｌ）に溶解し、窒素雰囲気下、臭化メチルマグネシウム／テトラヒドロフラン溶液（１．１ｍｏｌ／ｌ，５４．０ｍｌ，５９．４ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した後、室温にて１６時間撹拌した。メタノール（５ｍｌ）を徐々に加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝２：１→１：１（ｖ／ｖ）］より精製し、標記化合物１．０７ｇ（７３％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．１４（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），１．２３－１．３２（１Ｈ，ｍ），１．３４－１．４３（１Ｈ，ｍ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．６６－１．７２（１Ｈ，ｍ），２．０８－２．１４（１Ｈ，ｍ），２．６４（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），２．９９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．５６－３．６４（２Ｈ，ｍ），４．０９－４．１５（１Ｈ，ｍ），４．２５（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６８（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$．

［工程３］

２－アミノ－１，５－アンヒドロ－２，３，４，７－テトラデオキシ－Ｄ－エリスロ－ヘプチトール　塩酸塩

上記工程２で得た混合物（７００ｍｇ，２．８５ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物４８４ｍｇ（９３％）を無色固体として得た。

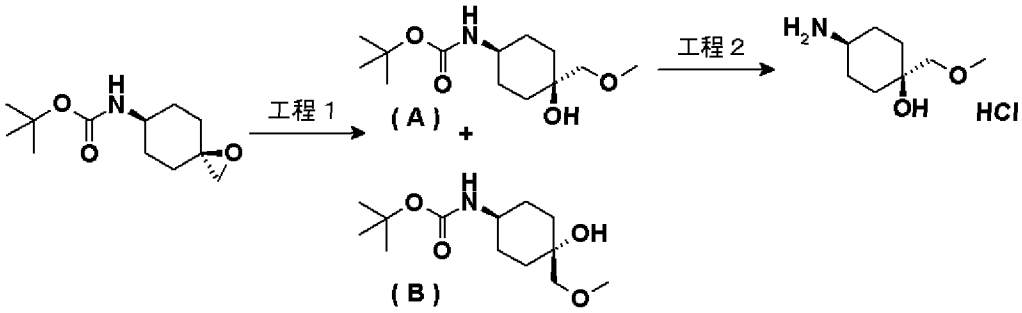
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１．０６（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），１．３５－１．４６（１Ｈ，ｍ），１．５３－１．６４（１Ｈ，ｍ），１．６６－１．７３（１Ｈ，ｍ），２．１１－２．１８（１Ｈ，ｍ），２．９９－３．１４（２Ｈ，ｍ），３．３１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０

．８Ｈｚ），３．５５－３．６３（１Ｈ，ｍ），４．０５－４．１２（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

参考例３１

[0605] [化241]



[0606] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル［ｃｉｓ－４－ヒドロキシ－４－（メトキシメチル）シクロヘキシル］カルバメート（Ａ）およびｔｅｒｔ－ブチル［ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシ－４－（メトキシメチル）シクロヘキシル］カルバメート（Ｂ）

参考例１７の工程１と同一原料（０．７５ｇ，３．３１ｍｍｏｌ）のメタノール（７ｍｌ）溶液にナトリウムメチラート／メタノール溶液（２８％ｗ／ｗ，２．０ｍｌ，１０．０ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で２時間撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物（Ａ）６１９ｍｇ（７２％、低極性化合物）を無色非晶質固体として得た。また、標記化合物（Ｂ）６１ｍｇ（７％、高極性化合物）を無色非晶質固体として得た。

化合物（Ａ）：

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．３５（２Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１３．３，４．０Ｈｚ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．４７－１．５７（２

Ｈ，ｍ），１．７０－１．７５（２Ｈ，ｍ），１．７９－１．８３（２Ｈ，ｍ），２．０６（１Ｈ，ｓ），３．２０（２Ｈ，ｓ），３．３８－３．４３（４Ｈ，ｍ），４．４５－４．４３（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：２６０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

化合物（Ｂ）：

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．３３－１．４０（２Ｈ，ｍ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．５１－１．５６（２Ｈ，ｍ），１．６４－１．６９（２Ｈ，ｍ），１．９１－１．９６（２Ｈ，ｍ），２．３３（１Ｈ，ｓ），３．３１（２Ｈ，ｓ），３．４０（３Ｈ，ｓ），３．６１－３．６４（１Ｈ，ｍ），４．４９－４．５３（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：２６０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

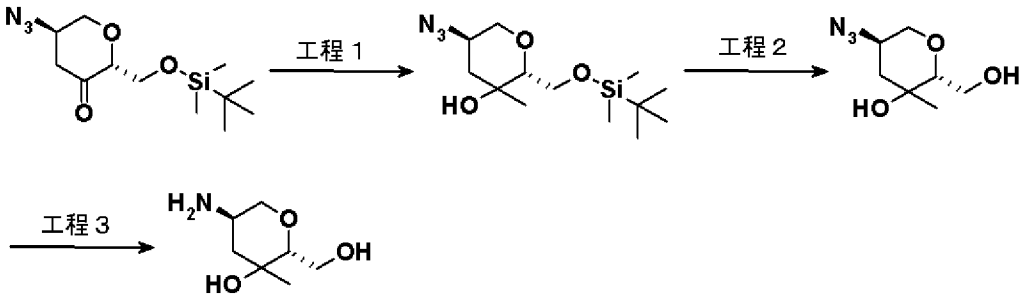
ｃｉｓ－４－アミノ－１－（メトキシメチル）シクロヘキサノール　塩酸塩

上記工程１で得た化合物（Ａ）（８０ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物を無色固体として得た。

[0607]

参考例３２

[0608] [化242]



[0609] ［工程１］

１，５－アンヒドロ－２－アジド－６－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－２，３－ジデオキシ－４－Ｃ－メチル－Ｄ－エリスロ－ヘキシトール

参考例２７の工程１で得た化合物（８０ｍｇ，０．２８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１．４ｍｌ）溶液に－４０℃で臭化メチルマグネシウム（１．０６ｍｏｌ／ｌ，０．４７ｍｌ，０．５０ｍｍｏｌ）を加え、徐々に－１０℃まで昇温した。１規定塩酸を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝５０：１→２０：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記ジアステレオ混合物５８ｍｇ（６９％）を無色油状物質として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２４（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$.

［工程２］

１，５－アンヒドロ－２－アジド－２，３－ジデオキシ－４－Ｃ－メチル－Ｄ－エリスロ－ヘキシトール

上記工程１で得た混合物（５８ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２３の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物２５ｍｇ（７０％）を無色油状物質として得た。

[0610] ［工程３］

２－アミノ－１，５－アンヒドロ－２，３－ジデオキシ－４－Ｃ－メチル－Ｄ－エリスロ－ヘキシトール

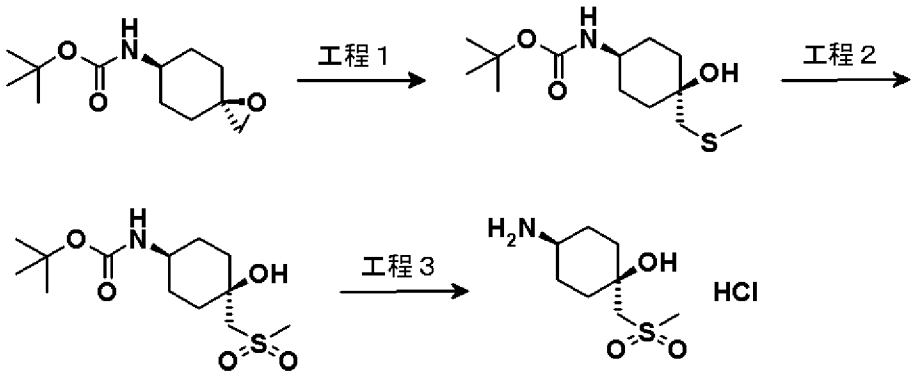
上記工程２で得た混合物（２５ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例１４の工程４と同様な操作を行うことにより、標記化合物２１ｍｇ（１００％）を無色油状物質として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１６２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

参考例３３

[0611]

[化243]



[0612] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル　{ｃｉｓ－４－ヒドロキシ－４－［（メチルチオ）メチル］シクロヘキシル}カルバメート

参考例１７の工程１と同一原料（１．００ｇ，４．４１ｍｍｏｌ）とナトリウムメタンチオラート（４６５ｍｇ，６．６４ｍｍｏｌ）のメタノール（５ｍｌ）溶液を１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ベンゼン＝３：７（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物７６６ｍｇ（６３％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．３７－１．４４（１１Ｈ，ｍ），１．４９－１．５７（２Ｈ，ｍ），１．７４（２Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１４．２，３．１Ｈｚ），１．８０－１．８３（２Ｈ，ｍ），２．１５（１Ｈ，ｓ），２．１７（３Ｈ，ｓ），２．６１（２Ｈ，ｓ），３．３７－３．４４（１Ｈ，ｍ），４．４３－４．４５（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：２７６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

ｔｅｒｔ－ブチル　{ｃｉｓ－４－ヒドロキシ－４－［（メチルスルホニル）メチル］シクロヘキシル}カルバメート

氷冷下、上記工程１で得た化合物（２７６ｍｇ，１．００ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍｌ）溶液に、ｍ－クロロ過安息香酸（２５％含水、５３８

ｍｇ，２．３４ｍｍｏｌ）を加えて１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ｎ－ヘキサン＝７：３（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物２９２ｍｇ（９５％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４４（９Ｈ，ｓ），１．５１－１．６２（４Ｈ，ｍ），１．８０－１．８６（２Ｈ，ｍ），２．０３－２．１０（２Ｈ，ｍ），３．００（３Ｈ，ｓ），３．１９－３．２１（３Ｈ，ｍ），３．４０－３．４６（１Ｈ，ｍ），４．４０－４．４６（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：３０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程３］

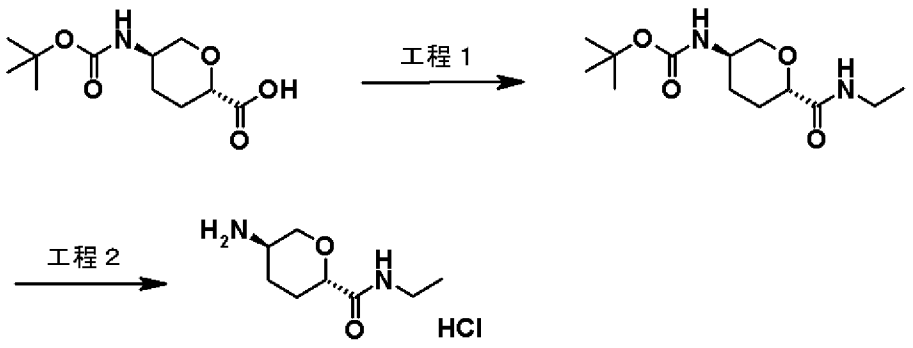
ｃｉｓ－４－アミノ－１－［（メチルスルホニル）メチル］シクロヘキサノール　塩酸塩

上記工程２で得た化合物（６２ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物を無色固体として得た。

[0613]

参考例３４

[0614] [化244]



[0615] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル　［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（エチルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

参考例１８の工程１と同一原料（５００ｍｇ，２．０４ｍｍｏｌ）およびエチルアミン　塩酸塩（２５０ｍｇ，３．０６ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２８の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１２３ｍｇ（２２％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．１６（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．３２－１．５４（１１Ｈ，ｍ），２．０９－２．１５（１Ｈ，ｍ），２．２１－２．２８（１Ｈ，ｍ），３．０４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ），３．２５－３．３６（２Ｈ，ｍ），３．６０（１Ｈ，ｂｒｓ），３．７０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．６，２．６Ｈｚ），４．１２－４．１８（１Ｈ，ｍ），４．３０（１Ｈ，ｓ），６．５０（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９５（Ｍ＋Ｎａ）$^+$．

［工程２］

（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノ－Ｎ－エチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド　塩酸塩

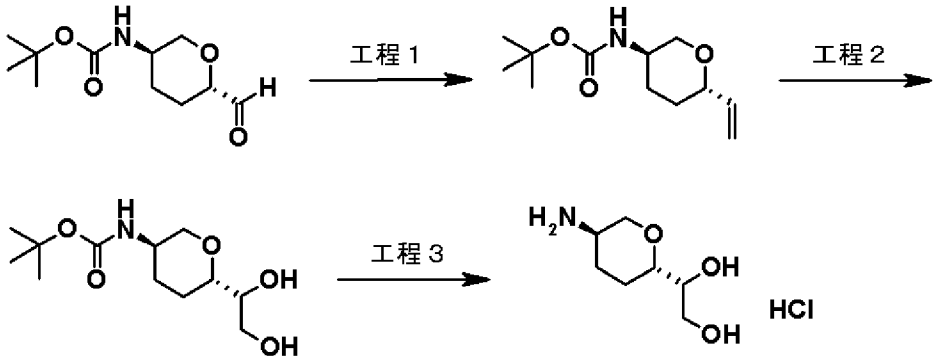
上記工程１で得た化合物（１２０ｍｇ，０．４４ｍｍｏｌ）を用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物８７ｍｇ（９５％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：０．９８（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），１．３７－１．４７（１Ｈ，ｍ），１．５６（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝２３．８，１２．２，３．７Ｈｚ），１．９６－２．０８（２Ｈ，ｍ），３．０４－３．１３（３Ｈ，ｍ），３．５４－３．５９（１Ｈ，ｍ），３．７１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，２．４Ｈｚ），４．０２－４．０７（１Ｈ，ｍ），７．６９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

参考例３５

[0616] [化245]



[0617] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル ［（３Ｒ，６Ｓ）－６－ビニルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

窒素雰囲気下、臭化メチルトリフェニルホスホニウム（３．９０ｇ，１０．９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１００ｍｌ）懸濁液に、－７８℃でｎ－ブチルリチウム／ｎ－ヘキサン溶液（１．６５ｍｏｌ／ｌ，６．６０ｍｌ，１０．９ｍｍｏｌ）を滴下し１５分間撹拌後、０℃で４５分間撹拌した。再度－７８℃に冷却し、参考例３０の工程１で得た化合物（１．００ｇ，４．３６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（６ｍｌ）およびヘキサメチルりん酸トリアミド（３ｍｌ）溶液を滴下し、同温にて３０分間撹拌後、室温で１時間撹拌した。水（１００ｍｌ）を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝４：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物５５３ｍｇ（５６％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３３（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝２４．０，１２．４，３．９Ｈｚ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．４７－１．５６（１Ｈ，ｍ），１．７８（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１３．６，３．３Ｈｚ），２．０６－２．１４（１Ｈ，ｍ），３．０６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．６１（１Ｈ，ｂｒ ｓ），３．７１－３．７７（１Ｈ，ｍ），

４．０８－４．１３（１Ｈ，ｍ），４．２８（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），５．１２（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１０．７，１．３Ｈｚ），５．２４（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１７．４，１．６Ｈｚ），５．８５（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１７．４，５．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

１，５－アンヒドロ－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２，３，４－トリデオキシ－Ｄ－エリスロ－ヘプチトール

上記工程１で得た化合物（２３０ｍｇ，１．０１ｍｍｏｌ）をｔｅｒｔ－ブタノール（５ｍｌ）、酢酸エチル（１．５ｍｌ）および水（６ｍｌ）の混合液に溶解し、メタンスルホンアミド（１１５ｍｇ，１．２ｍｍｏｌ）、ＡＤ－ｍｉｘ－α（１．７ｇ）を加え、室温で１６時間撹拌した。亜硫酸水素ナトリウム（２ｇ）を徐々に加え、さらに１５分間撹拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物２０６ｍｇ（７９％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．２３－１．３６（１Ｈ，ｍ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．５１－１．８２（３Ｈ，ｍ），２．０９－２．１６（１Ｈ，ｍ），２．２２－２．２９（１Ｈ，ｍ），２．６１　ａｎｄ　２．７８（ｔｏｔａｌ　１Ｈ，ｅａｃｈ　ｄ，Ｊ＝５．０　ａｎｄ　３．７Ｈｚ），３．０１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ），３．３０－３．３５（１Ｈ，ｍ），３．５１－３．５６（１Ｈ，ｍ），３．５９－３．６５（１Ｈ，ｍ），３．６９－３．７５（１Ｈ，ｍ），４．０８－４．１６（１Ｈ，ｍ），４．２７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８４（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$．

［工程３］

２－アミノ－１，５－アンヒドロ－２，３，４－トリデオキシ－Ｄ－エリス

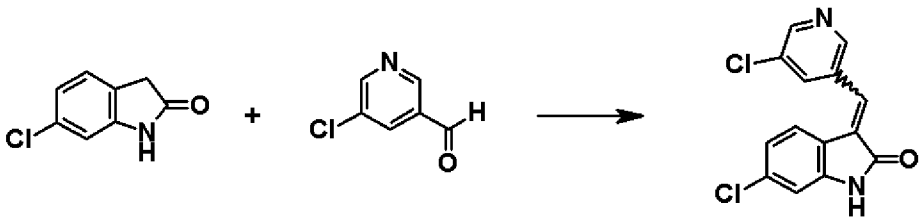
ローヘプチトール　塩酸塩

上記工程２で得た化合物（２００ｍｇ，０．７７ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１６６ｍｇ（１００％）を無色非晶質固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１６２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

参考例３６

[0618] [化246]



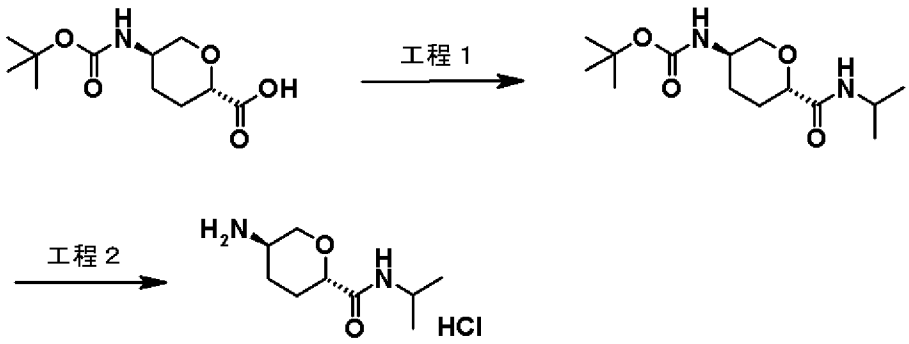
[0619] ６－クロロ－３－［（５－クロロピリジン－３－イル）メチレン］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン

５－クロロニコチンアルデヒド（２．０４ｇ，１４．４ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例４と同様な操作を行うことにより、標記化合物３．４８ｇ（８７％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：２９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

参考例３７

[0620] [化247]



[0621] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル　［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（イソプロピルカルバモイル）

テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

参考例１８の工程１と同一原料（４００ｍｇ，１．６３ｍｍｏｌ）およびイソプロピルアミン（０．２１ｍｌ，２．４５ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２８の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物３６３ｍｇ（７８％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．１６（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），１．３３（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝２４．７，１２．４，３．９Ｈｚ），１．４３－１．５４（１０Ｈ，ｍ），２．０９－２．１６（１Ｈ，ｍ），２．２１－２．２７（１Ｈ，ｍ），３．０３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．６０（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．６７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．４，２．７Ｈｚ），４．０１－４．１１（１Ｈ，ｍ），４．１２－４．１７（１Ｈ，ｍ），４．２９（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），６．３４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０９（Ｍ＋Ｎａ）$^+$．

［工程２］

（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノ－Ｎ－イソプロピルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド　塩酸塩

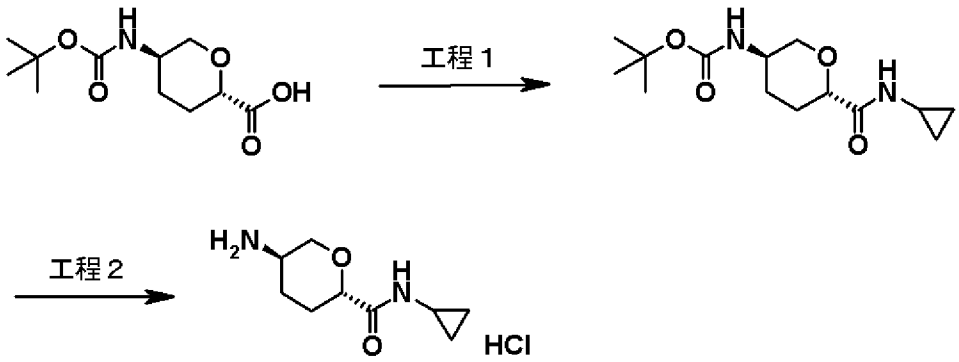
上記工程１で得た化合物（３５０ｍｇ，１．２２ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１９８ｍｇ（７３％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１．０４（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），１．４２（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝２４．４，１３．０，３．６Ｈｚ），１．５８（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝２４．４，１２．３，３．８Ｈｚ），１．９３－１．９９（１Ｈ，ｍ），２．０６－２．１１（１Ｈ，ｍ），３．０４－３．１２（１Ｈ，ｍ），３．３１－３．３３（１Ｈ，ｍ），３．６９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，２．４Ｈｚ），３．８２－３．９０（１Ｈ，ｍ），４．０７－４．１２（１Ｈ，ｍ），７．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

参考例３８

[0622] [化248]



[0623] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル　［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（シクロプロピルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

参考例１８の工程１と同一原料（４００ｍｇ，１．６３ｍｍｏｌ）およびシクロプロピルアミン（０．２１ｍｌ，２．４５ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２８の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２３１ｍｇ（５０％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．４９－０．５４（２Ｈ，ｍ），０．７４－０．８０（２Ｈ，ｍ），１．２７－１．３８（１Ｈ，ｍ），１．４２－１．５３（１０Ｈ，ｍ），２．０８－２．１４（１Ｈ，ｍ），２．２０－２．２７（１Ｈ，ｍ），２．６８－２．７４（１Ｈ，ｍ），３．０１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ），３．５７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．６８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，２．４Ｈｚ），４．０９－４．１４（１Ｈ，ｍ），４．２９（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），６．５４（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０７（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$.

［工程２］

（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノ－Ｎ－シクロプロピルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド　塩酸塩

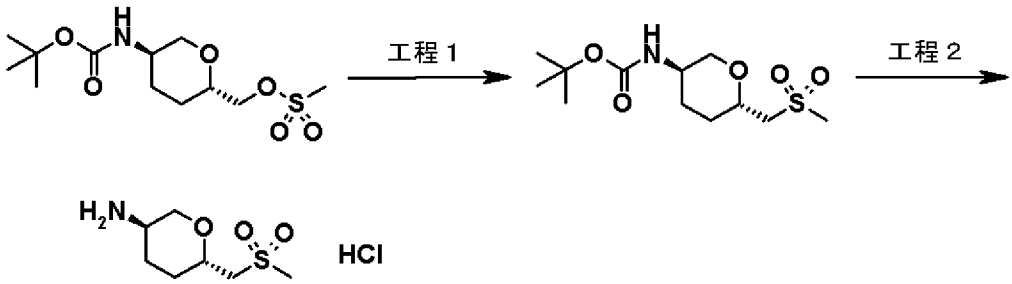
上記工程１で得た化合物（２２０ｍｇ，０．７７ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１２８ｍｇ（７５％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：０．４３－０．４７（２Ｈ，ｍ），０．５６－０．６０（２Ｈ，ｍ），１．３９－１．５０（１Ｈ，ｍ），１．５７（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝２３．６，１２．１，３．４Ｈｚ），１．９２－１．９９（１Ｈ，ｍ），２．０３－２．１１（１Ｈ，ｍ），２．６０－２．６７（１Ｈ，ｍ），３．０２－３．１２（１Ｈ，ｍ），３．２８－３．３２（１Ｈ，ｍ），３．６９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．０，２．３Ｈｚ），４．０５（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１１．０，２．３Ｈｚ），７．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

参考例３９

[0624] [化249]



[0625] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル　｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（メチルスルホニル）メチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝カルバメート

参考例２４の工程１で得た化合物（６２１ｍｇ，２．０１ｍｍｏｌ）とナトリウムメタンチオラート（２９７ｍｇ，４．２４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍｌ）溶液を室温で終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、１規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得

られた残渣をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、ｍ－クロロ過安息香酸（２５％含水，１．９ｇ，８．２ｍｍｏｌ）を加えて１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ｎ－ヘキサン＝１：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、次いでＮＨ－シリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ｎ－ヘキサン＝１：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物５０５ｍｇ（８６％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．３０－１．５６（１１Ｈ，ｍ），１．７６（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１３．４，３．１Ｈｚ），２．１０－２．１６（１Ｈ，ｍ），２．９２－２．９９（４Ｈ，ｍ），３．０５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．２３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１５．１，９．６Ｈｚ），３．５７－３．６４（１Ｈ，ｍ），３．８３－３．８９（１Ｈ，ｍ），４．０７－４．１２（１Ｈ，ｍ），４．２３－４．２９（１Ｈ，ｍ）．ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：２９４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（メチルスルホニル）メチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－アミン　塩酸塩

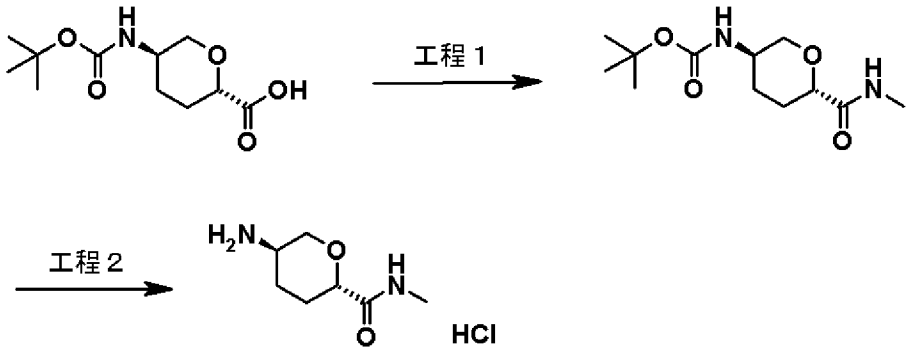
上記工程１で得た化合物（６１ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物を無色固体として得た。

[0626]

参考例４０

[0627]

[化250]



[0628] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（メチルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

参考例１８の工程１と同一原料（４００ｍｇ，１．６３ｍｍｏｌ）およびメチルアミン水溶液（４０％ｗ／ｗ，０．２７ｍｌ，３．２６ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２８の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１９１ｍｇ（４５％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．３２－１．５５（１１Ｈ，ｍ），２．０８－２．１６（１Ｈ，ｍ），２．２０－２．２９（１Ｈ，ｍ），２．８２（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），３．０４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ），３．５７－３．６４（１Ｈ，ｍ），３．７２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，２．４Ｈｚ），４．１３－４．１９（１Ｈ，ｍ），４．２８（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），６．５３（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノ－Ｎ－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド　塩酸塩

上記工程１で得た化合物（１９０ｍｇ，０．７４ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１２４ｍｇ（８６％）を無色固体として得た。

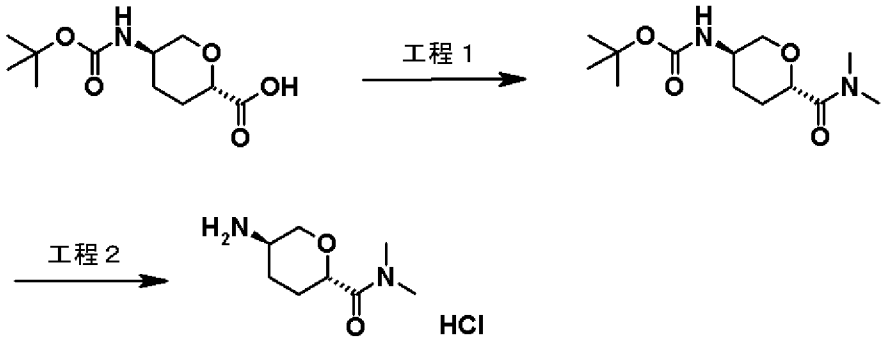
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１．３６－１．４７（１

Ｈ，ｍ），１．５８（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝２４．０，１２．１，３．７Ｈｚ），１．９６－２．０２（１Ｈ，ｍ），２．０４－２．１０（１Ｈ，ｍ），２．５７（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），３．０４－３．１２（１Ｈ，ｍ），３．３５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ），３．７２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，２．５Ｈｚ），４．０５－４．０９（１Ｈ，ｍ），７．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

参考例４１

[0629] [化251]



[0630] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル　［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ジメチルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

参考例１８の工程１と同一原料（４００ｍｇ，１．６３ｍｍｏｌ）およびジメチルアミン水溶液（５０％ｗ／ｗ，０．２９ｍｌ，３．２６ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２８の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物３２８ｍｇ（７４％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．４１－１．４２（１Ｈ，ｍ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．８３－２．００（２Ｈ，ｍ），２．１６－２．２２（１Ｈ，ｍ），２．９５（３Ｈ，ｓ），３．０７（３Ｈ，ｓ），３．０８－３．１５（１Ｈ，ｍ），３．６６（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），４．０４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．０，３．２Ｈｚ），４．１１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝

１０．７，３．２Ｈｚ），４．４０（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド　塩酸塩

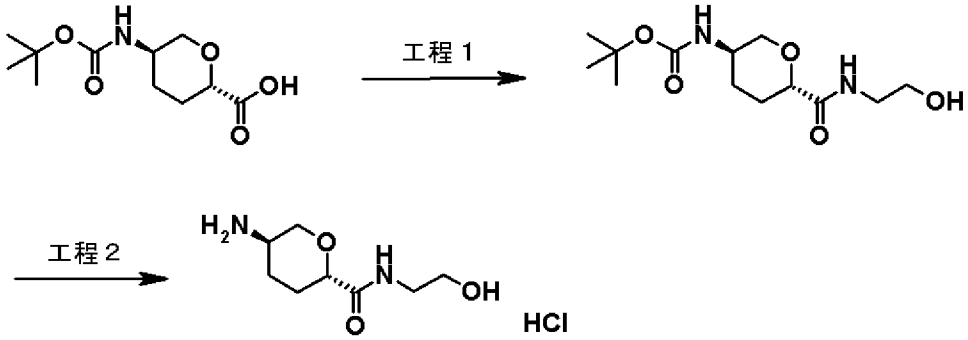
上記工程１で得た化合物（３２０ｍｇ，１．１７ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物２８９ｍｇ（７８％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１．５５－１．７５（３Ｈ，ｍ），２．０７－２．１３（１Ｈ，ｍ），２．９９（３Ｈ，ｓ），３．０７－３．１３（１Ｈ，ｍ），３．１５（３Ｈ，ｓ），３．３８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．９７－４．０１（１Ｈ，ｍ），４．１３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．９，３．４Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

参考例４２

[0631] [化252]



[0632]　［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル　｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（２－ヒドロキシエチル）カルバモイル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝カルバメート

参考例１８の工程１と同一原料（４００ｍｇ，１．６３ｍｍｏｌ）および２－アミノエタノール（０．１５ｍｌ，２．４５ｍｍｏｌ）を原料に用い、参

考例２８の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物３１３ｍｇ（６７％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３３－１．４１（１Ｈ，ｍ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．４８－１．５７（１Ｈ，ｍ），２．１０－２．１８（１Ｈ，ｍ），２．２１－２．２８（１Ｈ，ｍ），２．７８（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．０５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．３８－３．５１（２Ｈ，ｍ），３．５８－３．６３（１Ｈ，ｍ），３．７０－３．７７（３Ｈ，ｍ），４．１３－４．１９（１Ｈ，ｍ），４．３３（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），６．９７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程２］

（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノ－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド　塩酸塩

上記工程１で得た化合物（３１０ｍｇ，１．０７ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物３１０ｍｇ（１００％）を無色非晶質固体として得た。

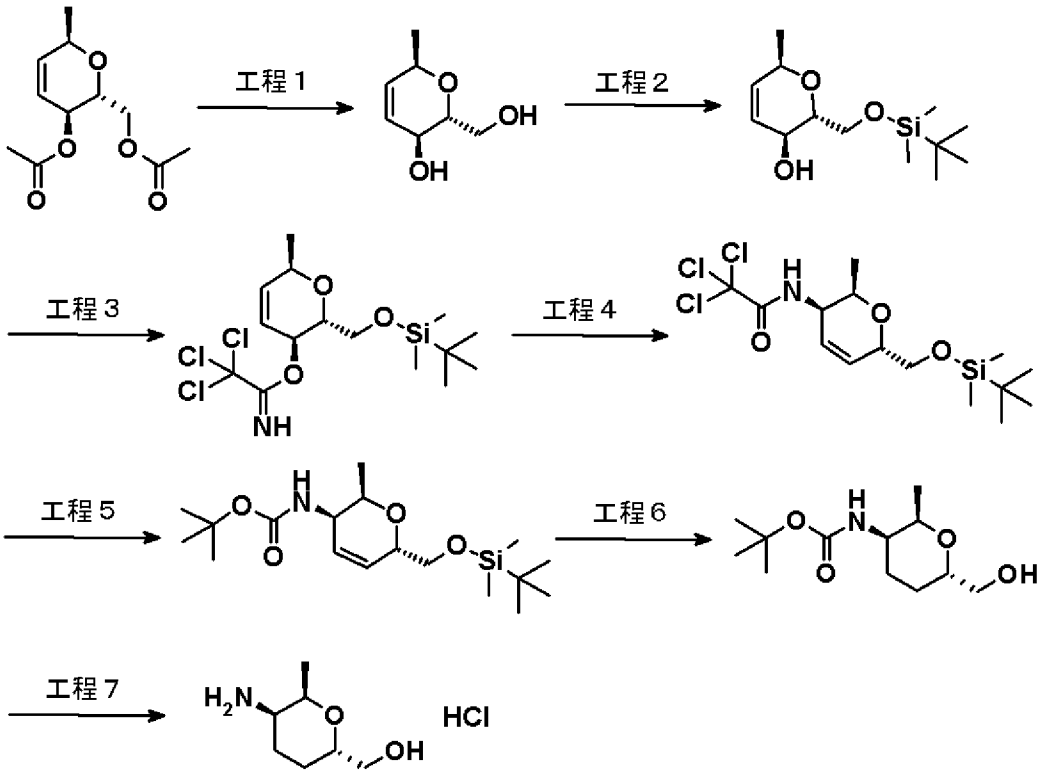
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１．３８－１．４８（１Ｈ，ｍ），１．５４－１．６４（１Ｈ，ｍ），１．９７－２．０４（１Ｈ，ｍ），２．０６－２．１２（１Ｈ，ｍ），３．０６－３．１７（２Ｈ，ｍ），３．３４－３．４７（４Ｈ，ｍ），３．７１－３．７９（１Ｈ，ｍ），４．０７－４．１３（１Ｈ，ｍ），７．５６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

参考例４３

[0633]

[化253]



[0634] ［工程１］

２，６－アンヒドロ－１，３，４－トリデオキシ－Ｄ－アラビノ－ヘプト－３－エニトール

５，７－ジ－Ｏ－アセチル－２，６－アンヒドロ－１，３，４－トリデオキシ－Ｄ－アラビノ－ヘプト－３－エニトール（Ｓｙｎｌｅｔｔ，１９９６，１８５．；Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ：Ａｓｙｍｍ．，２００３，１４，７５７．）（１．５６ｇ，６．８３ｍｍｏｌ）のメタノール（１５ｍｌ）溶液にナトリウムメトキシド／メタノール溶液（２８％ｗ／ｗ，０．４０ｍｌ，２．１ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。ＤＯＷＥＸ５０ＷＸ８－２００を加えてｐＨ４にした後、不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮し、標記化合物を得た。

[0635] ［工程２］

２，６－アンヒドロ－７－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－１，３，４－トリデオキシ－Ｄ－アラビノ－ヘプト－３－エニトール

上記工程１で得た化合物（６．８３ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２３の

工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物を得た。

[0636] ［工程３］

２，６－アンヒドロ－７－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－１，３，４－トリデオキシ－５－Ｏ－（２，２，２－トリクロロエタンイミドイル）－Ｄ－アラビノ－ヘプト－３－エニトール

上記工程２で得た化合物（６．８３ｍｍｏｌ）およびトリクロロアセトニトリル（０．８２ｍｌ，８．２０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２２ｍｌ）溶液に氷冷下１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（１．００ｍｌ，６．８３ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液を減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、ｎ－ヘキサン：酢酸エチル［４：１（ｖ／ｖ）］の混合溶媒中へと滴下した。生成した不溶物をセライトろ去し、ろ液を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９９：１→１０：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物２．１ｇ（７７％）を無色油状物質として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．０４（６Ｈ，ｓ），０．８７（９Ｈ，ｓ），１．３０（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），３．７４－３．９１（３Ｈ，ｍ），４．３６－４．４６（１Ｈ，ｍ），５．２５－５．３０（１Ｈ，ｍ），５．８６－５．９３（２Ｈ，ｍ），８．３４（１Ｈ，ｓ）．

［工程４］

２，６－アンヒドロ－７－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－１，３，４，５－テトラデオキシ－３－［（トリクロロアセチル）アミノ］－Ｄ－アラビノ－ヘプト－４－エニトール

上記工程３で得た化合物（２．１３ｇ，５．２９ｍｍｏｌ）のｏ－ジクロロベンゼン（１１ｍｌ）溶液に炭酸カリウム（５０ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を加え、１８０℃で４時間加熱撹拌した。室温に冷却し、不溶物をセライトろ去後、ろ液を減圧留去し、標記化合物を得た。

[0637] ［工程５］

２，６－アンヒドロ－３－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－７－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－１，３，４，５－テトラデオキシ－Ｄ－アラビノ－ヘプト－４－エニトール

上記工程４で得た化合物（５．２９ｍｍｏｌ）の２－プロパノール（９ｍｌ）溶液に水酸化カリウム（０．８９ｇ）を加え、２８時間撹拌した。不溶物をセライトろ去し、減圧留去して得られた残渣をジクロロメタン（９ｍｌ）に溶解した。氷冷下、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．３８ｇ，６．３５ｍｍｏｌ）を加え、室温で４時間撹拌した。水を加え、混合物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝３０：１→１０：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物１．３ｇ（７１％）を無色油状物質として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：０．０４（３Ｈ，ｓ），０．０４（３Ｈ，ｓ），０．８７（９Ｈ，ｓ），１．１５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），１．４２（９Ｈ，ｓ），３．６２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，５．５０Ｈｚ），３．７２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．６，６．４Ｈｚ），３．８４－３．９２（１Ｈ，ｍ），３．９６－４．０４（１Ｈ，ｍ），４．１３－４．２０（１Ｈ，ｍ），４．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），５．８３－５．８９（１Ｈ，ｍ），５．９２－６．０１（１Ｈ，ｍ）．

［工程６］

２，６－アンヒドロ－３－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－１，３，４，５－テトラデオキシ－Ｄ－アラビノ－ヘプチトール

上記工程５で得た化合物（９６０ｍｇ，２．６８ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（５ｍｌ）とエタノール（５ｍｌ）に溶解し、酸化白金（ＩＶ）（１８ｍｇ，０．０８ｍｍｏｌ）を加え、水素雰囲気下１９時間撹拌した。触媒をセライトろ去後、ろ液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９：１→２：３（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物５２４ｍｇ（７９％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．１７（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．４１－１．９３（１４Ｈ，ｍ），３．４５－３．８３（４Ｈ，ｍ），４．０８－４．１８（１Ｈ，ｍ），４．５４－４．６６（１Ｈ，ｍ）．

［工程７］

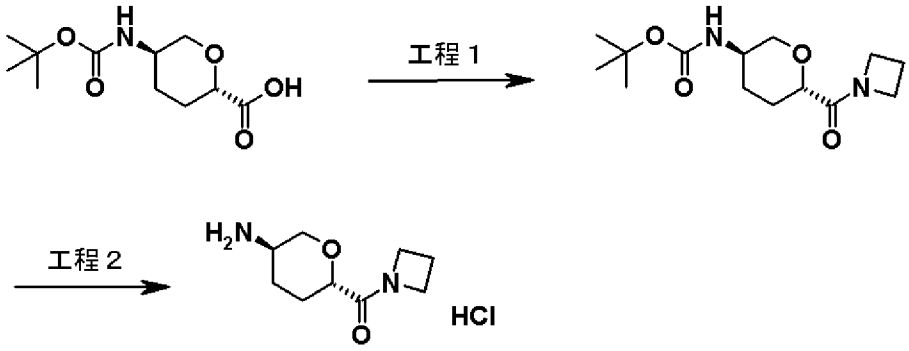
３－アミノ－２，６－アンヒドロ－１，３，４，５－テトラデオキシ－Ｄ－アラビノ－ヘプチトール　塩酸塩

上記工程６で得た化合物（５２４ｍｇ，２．１４ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物３５５ｍｇ（９２％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ：１．２４（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．４４－１．５５（１Ｈ，ｍ），１．７６－２．０４（３Ｈ，ｍ），３．２７－３．３４（１Ｈ，ｍ），３．５２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，４．６Ｈｚ），３．６１－３．６９（１Ｈ，ｍ），３．７５－３．８４（１Ｈ，ｍ），４．１１－４．１９（１Ｈ，ｍ）．

参考例４４

[0638] [化254]



[0639] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル　［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（アゼチジン－１－イルカルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

参考例１８の工程１と同一原料（４００ｍｇ，１．６３ｍｍｏｌ）およびア

ゼチジン　塩酸塩（３０５ｍｇ，３．２６ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２８の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２４４ｍｇ（５３％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２９－１．３９（１Ｈ，ｍ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．６８－１．７８（１Ｈ，ｍ），１．９８－２．０５（１Ｈ，ｍ），２．０８－２．１６（１Ｈ，ｍ），２．２３－２．３０（２Ｈ，ｍ），３．０２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ），３．５６－３．６６（１Ｈ，ｍ），３．８６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，２．５Ｈｚ），４．０４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），４．１０（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１０．６，２．１Ｈｚ），４．３１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），４．３３（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程２］

（３Ｒ，６Ｓ）－６－（アゼチジン－１－イルカルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－アミン　塩酸塩

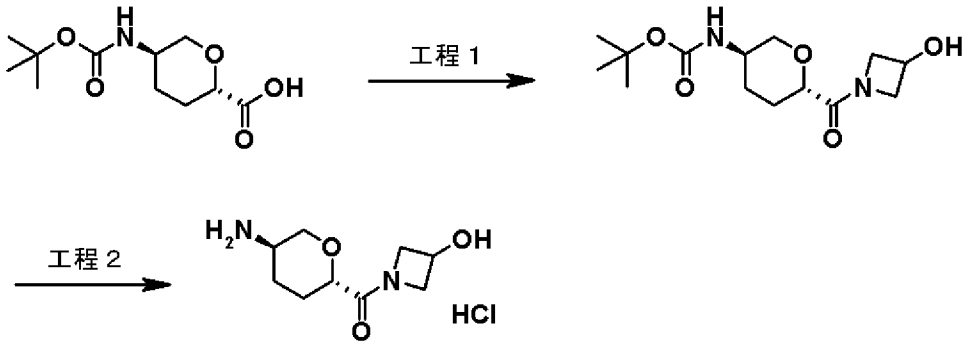
上記工程１で得た化合物を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物２１０ｍｇ（１００％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１．４２－１．５１（１Ｈ，ｍ），１．５５－１．６１（１Ｈ，ｍ），１．７８－１．８５（１Ｈ，ｍ），１．９５－２．０３（１Ｈ，ｍ），２．１４－２．２２（２Ｈ，ｍ），３．０７－３．１１（１Ｈ，ｍ），３．５９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），３．８４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），３．９５－４．０１（１Ｈ，ｍ），４．０４－４．１０（１Ｈ，ｍ），４．２０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

参考例４５

[0640] [化255]



[0641] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル　{（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）カルボニル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル}カルバメート

参考例１８の工程１と同一原料（４００ｍｇ，１．６３ｍｍｏｌ）および３－ヒドロキシアゼチジン　塩酸塩（２６７ｍｇ，２．４５ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２８の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物２６１ｍｇ（５３％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．３３－１．４２（１Ｈ，ｍ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．６４－１．７６（１Ｈ，ｍ），２．０１－２．０７（１Ｈ，ｍ），２．０８－２．１５（１Ｈ，ｍ），２．３７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），３．０１（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１０．５，２．８Ｈｚ），３．６０（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．８２－３．９１（２Ｈ，ｍ），４．０６－４．１７（２Ｈ，ｍ），４．２３－４．３０（１Ｈ，ｍ），４．３５（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），４．５１－４．５７（１Ｈ，ｍ），４．６０－４．６８（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

１－{［（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］カルボニル}アゼチジン－３－オール　塩酸塩

上記工程１で得た化合物（３１０ｍｇ，１．０３ｍｍｏｌ）を原料に用い、

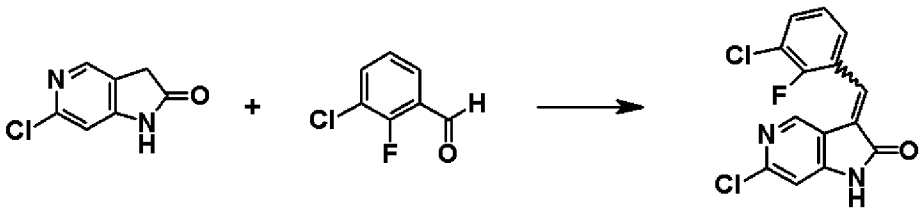
参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物２４９ｍｇ（１００％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１．５３－１．６１（２Ｈ，ｍ），１．７８－１．８３（１Ｈ，ｍ），２．０４－２．０７（１Ｈ，ｍ），３．０５－３．１３（１Ｈ，ｍ），３．３０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，６．０Ｈｚ），３．５７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，３．７Ｈｚ），３．８５－４．０７（４Ｈ，ｍ），４．３４－４．４６（２Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

参考例４６

[0642] [化256]



[0643] （３Ｅ／Ｚ）－６－クロロ－３－（３－クロロ－２－フルオロベンジリデン）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２－オン６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－２－オン（３．００ｇ，１７．８ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例１と同様な操作を行うことにより、標記化合物３．９４ｇ（７２％）を黄色固体として得た。

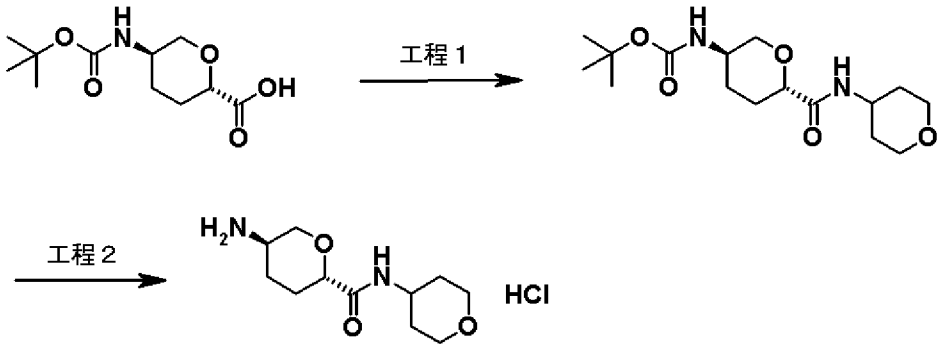
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：６．９８（１Ｈ，ｓ），７．４１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．７０（１Ｈ，ｓ），７．７８（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），８．０９（１Ｈ，ｓ），１１．３８（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

参考例４７

[0644]

[化257]



[0645] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル　［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

参考例１８の工程１と同一原料（４００ｍｇ，１．６３ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロピラン－４－イルアミン　塩酸塩（２７０ｍｇ，１．９６ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２８の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物３５５ｍｇ（６６％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．３５（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝２４．６，１２．３，３．８Ｈｚ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．４５－１．５６（３Ｈ，ｍ），１．８４－１．９２（２Ｈ，ｍ），２．１０－２．１６（１Ｈ，ｍ），２．２２－２．２７（１Ｈ，ｍ），３．０４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．４８（２Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１１．７，２．１Ｈｚ），３．５９－３．６３（１Ｈ，ｍ），３．７０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．４，２．３Ｈｚ），３．９２－４．０２（３Ｈ，ｍ），４．１３－４．１９（１Ｈ，ｍ），４．３０－４．３２（１Ｈ，ｍ），６．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノ－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド　塩酸塩

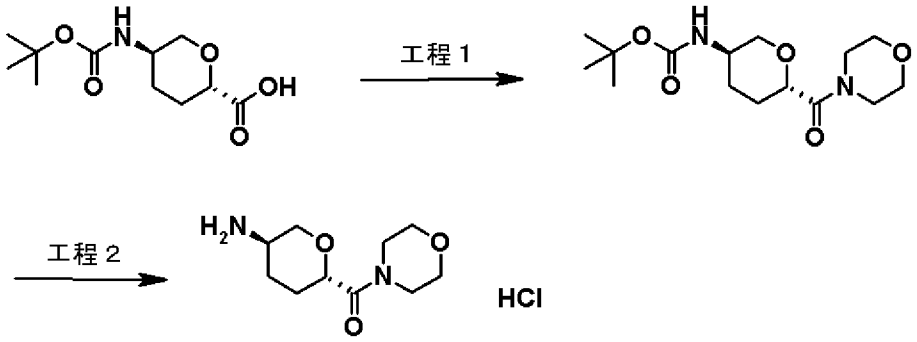
上記工程１で得た化合物（３５０ｍｇ，１．０７ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物２３６ｍｇ（８３％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１．４０－１．６４（６Ｈ，ｍ），１．９３－１．９９（１Ｈ，ｍ），２．０６－２．１３（１Ｈ，ｍ），３．０４－３．１２（１Ｈ，ｍ），３．３０（２Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１１．７，２．３Ｈｚ），３．３７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ），３．７２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，２．５Ｈｚ），３．７４－３．８２（３Ｈ，ｍ），４．１１（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１０．５，２．１Ｈｚ），７．６３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

参考例４８

[0646] [化258]



[0647] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル　［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（モルホリン－４－イルカルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

参考例１８の工程１と同一原料（４００ｍｇ，１．６３ｍｍｏｌ）およびモルフォリン（０．１７ｍｌ，１．９６ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２８の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物３４４ｍｇ（６７％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３７－１．４３（１Ｈ，

ｍ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．８７－１．９９（２Ｈ，ｍ），２．１５－２．２２（１Ｈ，ｍ），３．１１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ），３．５０－３．７４（９Ｈ，ｍ），４．０１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．５，３．９Ｈｚ），４．０６－４．１２（１Ｈ，ｍ），４．４１（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

（３Ｒ，６Ｓ）－６－（モルホリン－４－イルカルボニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－アミン　塩酸塩

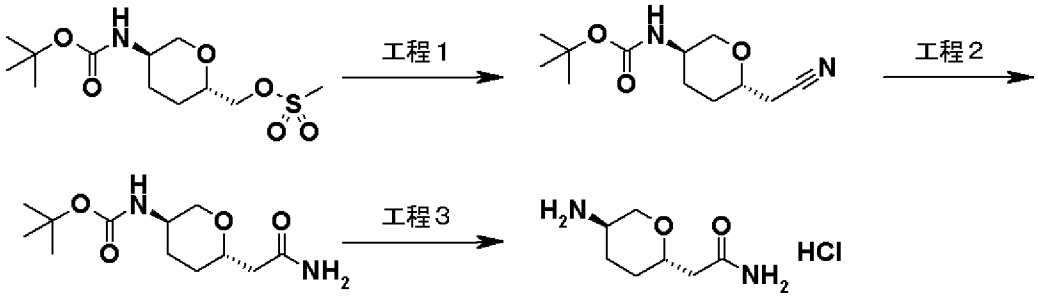
上記工程１で得た化合物（３４０ｍｇ，１．０８ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物２８３ｍｇ（１００％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１．５８－１．７８（３Ｈ，ｍ），２．０８－２．１３（１Ｈ，ｍ），３．０６－３．１３（１Ｈ，ｍ），３．４１－３．５８（９Ｈ，ｍ），３．９９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．８，２．５Ｈｚ），４．１５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．６，３．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

参考例４９

[0648] [化259]



[0649] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル　［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（シアノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

参考例２４の工程１で得た化合物（６７８ｍｇ，２．１９ｍｍｏｌ）のＮ，

Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）溶液にシアン化カリウム（７４１ｍｇ，１１．４ｍｍｏｌ）を加え１００℃で終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：クロロホルム＝１：４（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物３９２ｍｇ（７４％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２８－１．５７（１１Ｈ，ｍ），１．８７（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１３．５，３．１Ｈｚ），２．１３－２．１６（１Ｈ，ｍ），２．４８－２．５８（２Ｈ，ｍ），３．０４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ），３．５０－３．５６（１Ｈ，ｍ），３．６０－３．６５（１Ｈ，ｍ），４．０９－４．１２（１Ｈ，ｍ），４．２３－４．２８（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：２４１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程２］

ｔｅｒｔ－ブチル　［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（２－アミノ－２－オキソエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

水酸化ナトリウム（９４ｍｇ，２．３６ｍｍｏｌ）、エタノール（５ｍｌ）および３０％過酸化水素水（５ｍｌ）の混合溶液に、上記工程１で得た化合物（６０ｍｇ，０．２５ｍｍｏｌ）を加え室温にて終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［メタノール：クロロホルム＝５：９５（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物９ｍｇ（１３％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２８－１．５４（１１Ｈ，ｍ），１．７３－１．７６（１Ｈ，ｍ），２．０８－２．１０（１Ｈ，ｍ），２．３５－２．４４（２Ｈ，ｍ），３．０４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ），３．５９－３．６４（２Ｈ，ｍ），４．０９－４．１２（１Ｈ，ｍ），４．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），５．４６（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）

，６．３０（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：２５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程３］

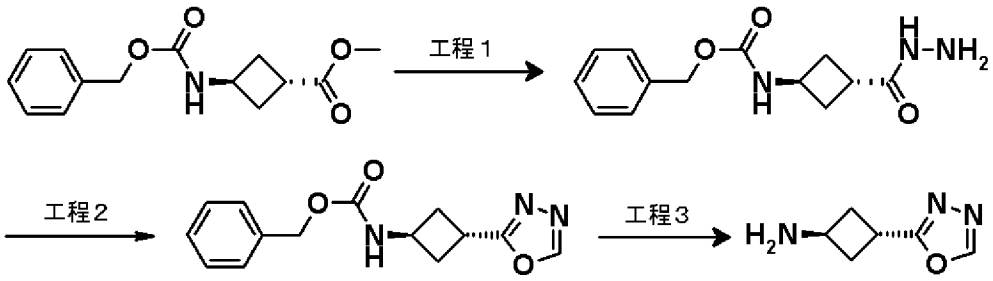
２－［（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］アセトアミド　塩酸塩

上記工程２で得た化合物（３９ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）を用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物を無色固体として得た。

[0650]

参考例５０

[0651] [化260]



[0652]　［工程１］

ベンジル　［ｔｒａｎｓ－３－（ヒドラジノカルボニル）シクロブチル］カルバメート

室温下、メチル　ｔｒａｎｓ－３－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝シクロブタンカルボキシレート（Ｎｅｕｒｏｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，１９８０，５，３９３－４００）（９９５ｍｇ，３．７８ｍｍｏｌ）のメタノール（５０ｍｌ）溶液にヒドラジン一水和物（１０ｍｌ）を加え２４時間撹拌した。析出した固体をろ取、水洗後、乾燥し、標記化合物７６０ｍｇ（７６％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：２．２１－２．２５（２Ｈ，ｍ），２．６１－２．６４（２Ｈ，ｍ），２．８１－２．８７（１Ｈ，ｍ），３．８７（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），４．３６（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），

４．８３（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），５．０９（２Ｈ，ｓ），６．５４（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．３０－７．３５（５Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

ベンジル　［ｔｒａｎｓ－３－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロブチル］カルバメート

上記工程１で得た化合物（７６０ｍｇ，２．８９ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例３の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．００ｇ（９９％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：２．５２－２．５８（２Ｈ，ｍ），２．７６－２．７９（２Ｈ，ｍ），３．６７－３．７２（１Ｈ，ｍ），４．４８－４．５２（１Ｈ，ｍ），５．１０（２Ｈ，ｓ），５．１５（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．３０－７．４１（５Ｈ，ｍ），８．３７（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程３］

ｔｒａｎｓ－３－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）シクロブタナミン

上記工程２で得た化合物（１．００ｇ，３．６６ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物３９１ｍｇ（７７％）を無色油状物質として得た。

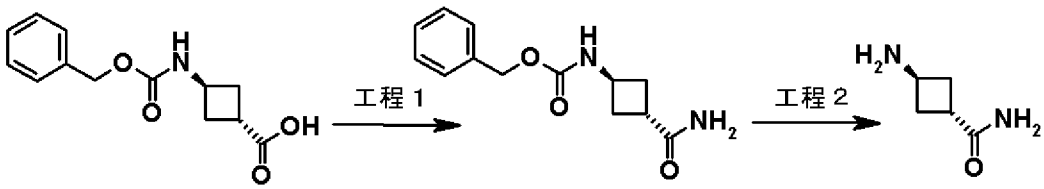
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：２．２１－２．２９（２Ｈ，ｍ），２．６７－２．７４（２Ｈ，ｍ），３．６４－３．７１（１Ｈ，ｍ），３．８３－３．９１（１Ｈ，ｍ），８．３５（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

参考例５１

[0653]

[化261]



[0654] ［工程１］

ベンジル （ｔｒａｎｓ－３－カルバモイルシクロブチル）カルバメート

ｔｒａｎｓ－３－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝シクロブタンカルボン酸（１１０ｍｇ，０．４４ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例１６の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物４７ｍｇ（４３％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：２．１０－２．３４（２Ｈ，ｍ），２．５９－２．７１（２Ｈ，ｍ），２．９０－３．０１（１Ｈ，ｍ），４．２９－４．４１（１Ｈ，ｍ），４．９５（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），５．０９（２Ｈ，ｓ），５．３０（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．２９－７．４０（５Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程２］

ｔｒａｎｓ－３－アミノシクロブタンカルボキサミド

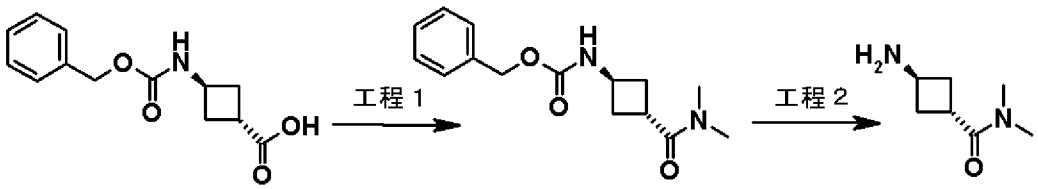
上記工程１で得た化合物（２１ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物２１ｍｇ（９７％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ：１．９６－２．０９（２Ｈ，ｍ），２．３９－２．５２（２Ｈ，ｍ），２．９４－３．０４（１Ｈ，ｍ），３．５４－３．６９（１Ｈ，ｍ）．

参考例５２

[0655]

[化262]



[0656] ［工程１］

ベンジル ［ｔｒａｎｓ－３－（ジメチルカルバモイル）シクロブチル］カルバメート

参考例５１の工程１と同一原料およびジメチルアミン水溶液（５０％ｗ／ｗ，０．１６ｍｌ，１．７７ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２８の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物４８ｍｇ（３９％）を無色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

ｔｒａｎｓ－３－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロブタンカルボキサミド

上記工程１で得た化合物（４８ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物２６ｍｇ（１００％）を無色固体として得た。

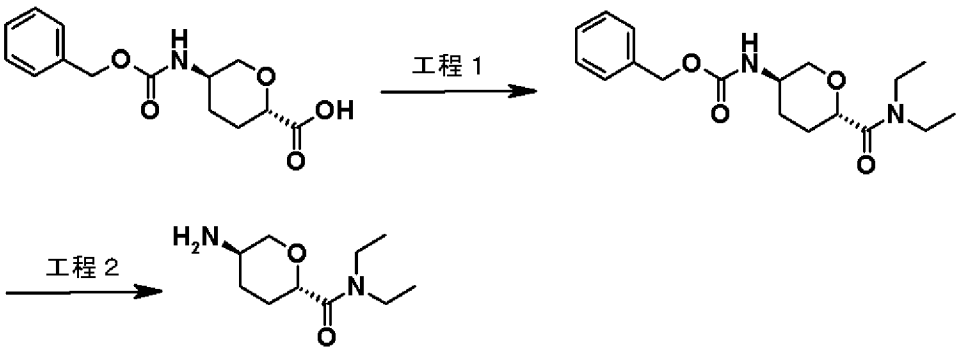
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：２．０７－２．１７（２Ｈ，ｍ），２．４５－２．５６（２Ｈ，ｍ），２．９３（３Ｈ，ｓ），２．９５（３Ｈ，ｓ），３．３３－３．４２（１Ｈ，ｍ），３．５１－３．６２（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

参考例５３

[0657]

[化263]



[0658] ［工程１］

ベンジル ［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ジエチルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

参考例１８の工程３で得た化合物（４００ｍｇ，１．４３ｍｍｏｌ）およびジエチルアミン（０．２２ｍｌ，２．１５ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２８の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物５１４ｍｇ（１００％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．１２（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），１．１８（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），１．４１－１．４８（１Ｈ，ｍ），１．８０－１．８７（１Ｈ，ｍ），１．９３－２．０３（１Ｈ，ｍ），２．１８－２．２３（１Ｈ，ｍ），３．１３－３．２０（１Ｈ，ｍ），３．２８－３．４７（４Ｈ，ｍ），３．７１－３．７６（１Ｈ，ｍ），４．０２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．６Ｈｚ），４．１２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，３．２Ｈｚ），４．６９－４．７３（１Ｈ，ｍ），５．０６－５．１２（２Ｈ，ｍ），７．３０－７．３９（５Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程２］

（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジエチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（４８０ｍｇ，１．４３ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物２８２ｍｇ（

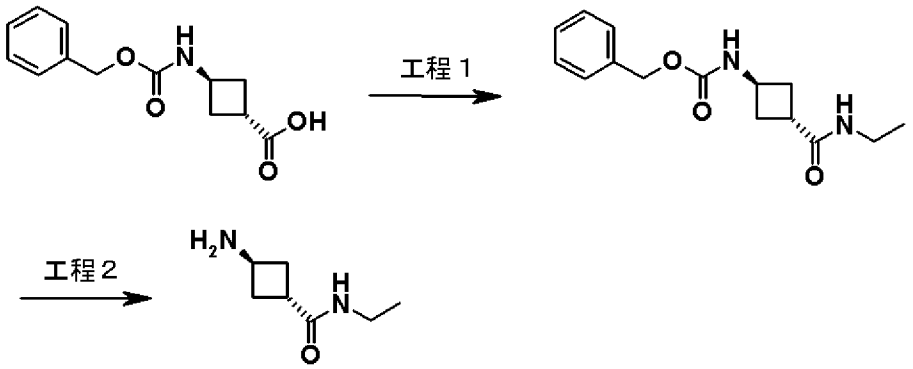
９８％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：０．９８（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．５０（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝２３．５，１１．８，４．７Ｈｚ），１．６３－１．７５（２Ｈ，ｍ），２．０１－２．０８（１Ｈ，ｍ），２．９２－３．００（１Ｈ，ｍ），３．１２－３．２０（１Ｈ，ｍ），３．２３－３．３９（４Ｈ，ｍ），３．９２（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１０．８，２．１Ｈｚ），４．０２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．６，３．７Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

参考例５４

[0659] [化264]



[0660] ［工程１］

ベンジル　［ｔｒａｎｓ－３－（エチルカルバモイル）シクロブチル］カルバメート

参考例５１の工程１と同一原料およびエチルアミン　塩酸塩（７９ｍｇ，０．９６ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２８の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物８５ｍｇ（６４％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．１３（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．０４－２．３０（２Ｈ，ｍ），２．５７－２．６７（２Ｈ，ｍ），２．７７－２．９１（１Ｈ，ｍ），３．２５－３．３５（２Ｈ，ｍ），４．２９－４．４１（１Ｈ，ｍ），４．９１－５．１５（３Ｈ，ｍ），

５．３７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．２９－７．３９（５Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

ｔｒａｎｓ－３－アミノ－Ｎ－エチルシクロブタンカルボキサミド

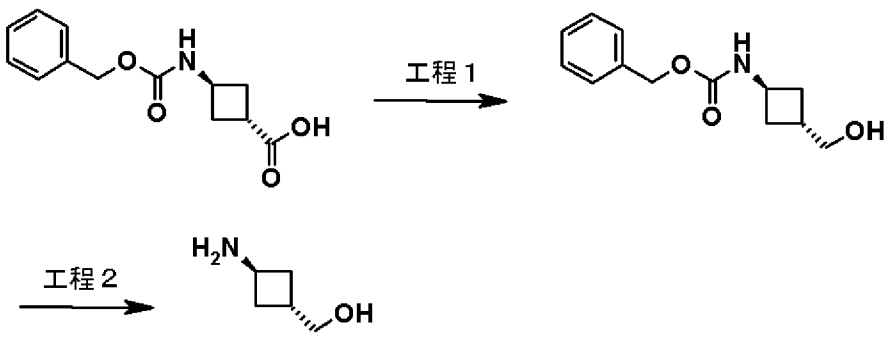
上記工程１で得た化合物（８４ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物４３ｍｇ（１００％）を無色油状物質として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．１０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），１．９５－２．０６（２Ｈ，ｍ），２．３８－２．４９（２Ｈ，ｍ），２．８７－２．９９（１Ｈ，ｍ），３．１４－３．２３（２Ｈ，ｍ），３．５７－３．６８（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

参考例５５

[0661] [化265]



[0662] ［工程１］

ベンジル　［ｔｒａｎｓ－３－（ヒドロキシメチル）シクロブチル］カルバメート

氷冷下、参考例５１の工程１と同一原料（２６０ｍｇ，１．０４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４ｍｌ）溶液に、クロロぎ酸イソブチル（０．１４ｍｌ，１．０４ｍｍｏｌ），トリエチルアミン（０．１５ｍｌ，１．０４ｍｍｏｌ）を順次加え、同温にて１０分間撹拌した。不溶物をセライトろ去し、ろ液にメタノール（１ｍｌ）を加え、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム（７

９ｍｇ，２．０９ｍｍｏｌ）を加えた。３０分間撹拌した後、１規定塩酸を加えた。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝３：１→１：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物１１１ｍｇ（４５％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３６（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），１．９５－２．０８（２Ｈ，ｍ），２．１５－２．２７（２Ｈ，ｍ），２．３２－２．４７（１Ｈ，ｍ），３．６８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），４．１７－４．３３（１Ｈ，ｍ），４．９３（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），５．０８（２Ｈ，ｓ），７．２９－７．３９（５Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程２］

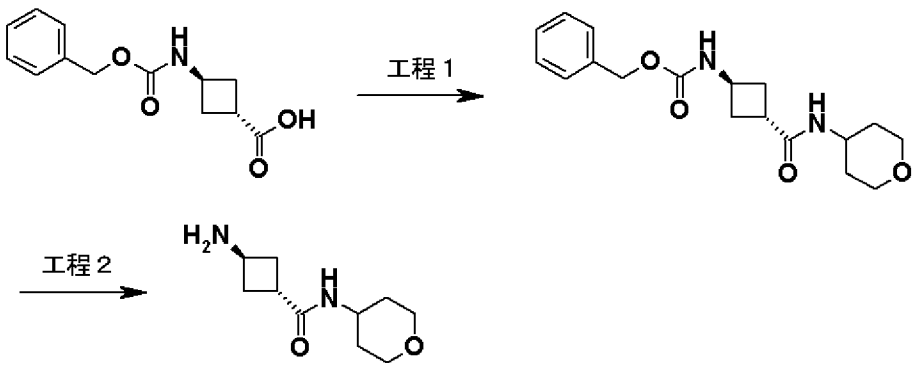
（ｔｒａｎｓ－３－アミノシクロブチル）メタノール

上記工程１で得た化合物（３４ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物１１ｍｇ（７５％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ：１．８３－１．９４（２Ｈ，ｍ），２．０４－２．１５（２Ｈ，ｍ），２．２６－２．３９（１Ｈ，ｍ），３．４２－３．５２（１Ｈ，ｍ），３．５５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

参考例５６

[0663] [化266]



[0664] ［工程１］

ベンジル ［ｔｒａｎｓ－３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルカルバモイル）シクロブチル］カルバメート

参考例５１の工程１と同一原料および４－アミノテトラヒドロピラン 塩酸塩（９９ｍｇ，０．７２ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２８の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１０４ｍｇ（６５％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１．２７－１．４１（２Ｈ，ｍ），１．６１－１．７１（２Ｈ，ｍ），２．０１－２．１３（２Ｈ，ｍ），２．２２－２．３１（２Ｈ，ｍ），２．７２－２．８２（１Ｈ，ｍ），３．２８－３．３５（２Ｈ，ｍ），３．６７－３．８６（３Ｈ，ｍ），４．０９－４．２２（１Ｈ，ｍ），４．９９（２Ｈ，ｓ），７．２８－７．４０（５Ｈ，ｍ），７．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程２］

ｔｒａｎｓ－３－アミノ－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）シクロブタンカルボキサミド

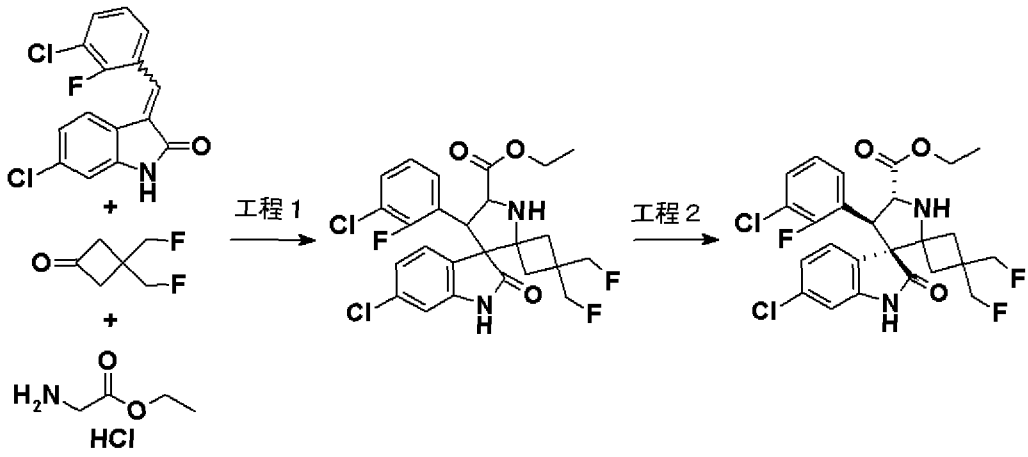
上記工程１で得た化合物（７８ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物４７ｍｇ（１００％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ：１．４１－１．５６（２Ｈ，ｍ），１．７４－１．８４（２Ｈ，ｍ），１．９５－２．０６（２Ｈ，ｍ），２．３８－２．４８（２Ｈ，ｍ），２．８８－２．９８（１Ｈ，ｍ），３．４１－３．５１（２Ｈ，ｍ），３．５８－３．６８（１Ｈ，ｍ），３．８０－３．９７（３Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

参考例５７

[0665] [化267]



[0666] ［工程１］

エチル　６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキシレート（ラセミ体）

グリシンエチルエステル　塩酸塩（６．９８ｇ，５０ｍｍｏｌ）および参考例２１の工程２で得た化合物（６．７０ｇ，５０．０ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２１０ｍｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２１０ｍｌ）に溶解し、トリエチルアミン（７．６ｍｌ，５４．５ｍｍｏｌ）、モレキュラーシーブ４Ａ（粉末）（１８．８ｇ）を加え、７０℃で１時間撹拌した。反応液に（３Ｅ／Ｚ）－６－クロロ－３－（３－クロロ－２－フルオロベンジリデン）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン（ＷＯ２００６／０９１６４６）（１４．０ｇ，４５．４ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で１４時間撹拌した。反応液にグリシンエチルエステル　塩酸塩（１．５８ｇ，１１．４ｍｍｏｌ）および参考例２１の工程２で得た化合物（１．５２ｇ，１１．４ｍｍｏｌ）を追加し、７０℃でさらに１８時間撹拌した。放冷後、不溶物をセライトろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９：１→１：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物５．３１ｇ（２２％）を得た。

[0667] ［工程２］

エチル （３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－６”－クロロ－４’－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）－３，３－ビス（フルオロメチル）－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロブタン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキシレート

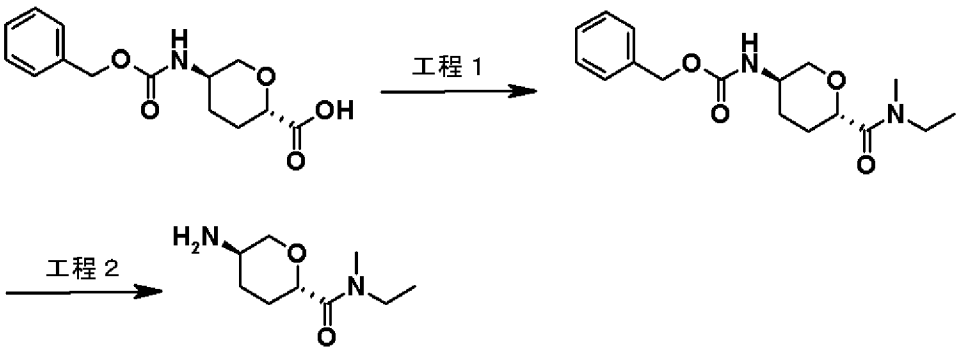
上記工程１で得たラセミ体（５．３１ｇ，１０．１ｍｍｏｌ）をキラルカラム液体クロマトグラフィー［分取条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＣ，ｎ－ヘキサン：テトラヒドロフラン＝４：１（ｖ／ｖ）］による分取精製にて、標記化合物２．３３ｇ（４４％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．１９（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），１．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ），１．８３－１．８９（１Ｈ，ｍ），２．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），２．４２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．８，２．７Ｈｚ），３．６６－３．７６（１Ｈ，ｍ），３．７７－３．９６（２Ｈ，ｍ），４．０９－４．２２（２Ｈ，ｍ），４．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ），４．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ），４．５４－４．７８（２Ｈ，ｍ），６．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．９６（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝８．０，１．２Ｈｚ），７．１３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．１６－７．２１（１Ｈ，ｍ），７．３６（１Ｈ，ｂｒ ｓ），７．４０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．０Ｈｚ），７．４４－７．４８（１Ｈ，ｍ）．

参考例５８

[0668]

[化268]



[0669] ［工程１］

ベンジル　{（３Ｒ，６Ｓ）－６－［エチル（メチル）カルバモイル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル}カルバメート

参考例１８の工程３で得た化合物（４００ｍｇ，１．４３ｍｍｏｌ）およびＮ－メチルエタンアミン（０．１９ｍｌ，２．１５ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２８の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物４６６ｍｇ（１００％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．１１　ａｎｄ　１．１８（ｔｏｔａｌ　３Ｈ，ｅａｃｈ　ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），１．３９－１．５０（１Ｈ，ｍ），１．８２－１．９０（１Ｈ，ｍ），１．９２－２．０１（１Ｈ，ｍ），２．１６－２．２５（１Ｈ，ｍ），２．９１　ａｎｄ　３．０３（ｔｏｔａｌ　３Ｈ，ｅａｃｈ　ｓ），３．１７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ），３．３３－３．４９（２Ｈ，ｍ），３．７１－３．７８（１Ｈ，ｍ），４．０１－４．０７（１Ｈ，ｍ），４．１０－４．１５（１Ｈ，ｍ），４．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），５．０６－５．１３（２Ｈ，ｍ），７．３１－７．３８（５Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノ－Ｎ－エチル－Ｎ－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（４５０ｍｇ，１．４０ｍｍｏｌ）を原料に用い、

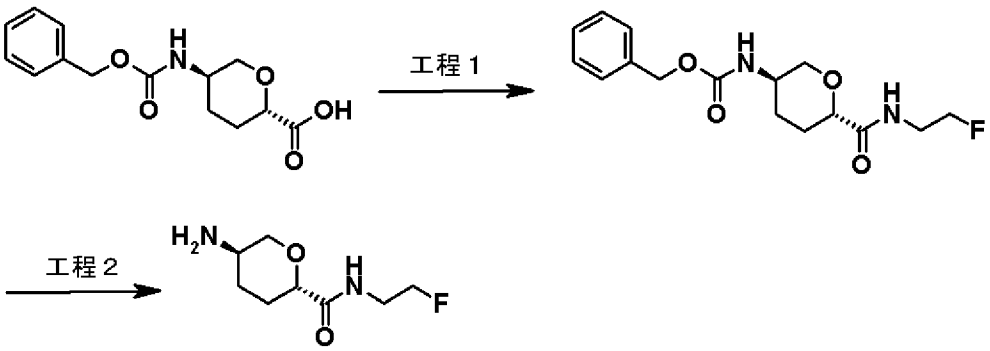
参考例２の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物２４０ｍｇ（９２％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１．００－１．１２（３Ｈ，ｍ），１．４９－１．５５（１Ｈ，ｍ），１．６８－１．７５（２Ｈ，ｍ），２．０４－２．１１（１Ｈ，ｍ），２．７６－２．８３（１Ｈ，ｍ），２．９１－３．００（１Ｈ，ｍ），３．１９（３Ｈ，ｓ），３．２７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ），３．３１－３．３８（１Ｈ，ｍ），３．９４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．０，４．６Ｈｚ），４．０６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８７（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

参考例５９

[0670] [化269]



[0671] ［工程１］

ベンジル　｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（２－フルオロエチル）カルバモイル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝カルバメート

参考例１８の工程３で得た化合物（４００ｍｇ，１．４３ｍｍｏｌ）および２－フルオロエタンアミン　塩酸塩（２１４ｍｇ，２．１５ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２８の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物３１０ｍｇ（９６％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３２－１．４５（１Ｈ，ｍ），１．５０－１．５９（１Ｈ，ｍ），２．１３－２．１９（１Ｈ，ｍ）

，２．２６（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１３．７，３．２Ｈｚ），３．０８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．４８－３．７８（４Ｈ，ｍ），４．１８－４．２３（１Ｈ，ｍ），４．４２－４．５７（３Ｈ，ｍ），５．０６－５．１４（２Ｈ，ｍ），６．８９（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．３１－７．３９（５Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノ－Ｎ－（２－フルオロエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド

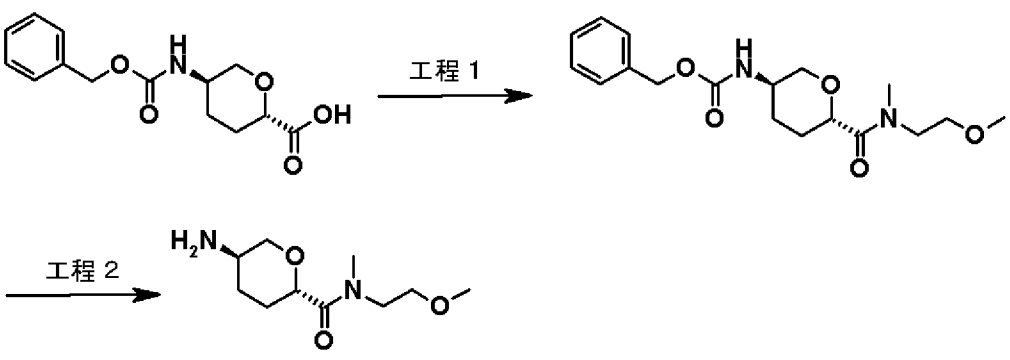
上記工程１で得た化合物（３００ｍｇ，０．９２ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物１４０ｍｇ（８０％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１．１３－１．３６（２Ｈ，ｍ），１．８６－１．９３（２Ｈ，ｍ），２．５３－２．６１（１Ｈ，ｍ），２．９３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．３０－３．４４（２Ｈ，ｍ），３．６１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，２．５Ｈｚ），３．８４（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１１．０，２．１Ｈｚ），４．３３－４．８０（２Ｈ，ｍ），７．７４（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

参考例６０

[0672] [化270]



[0673] ［工程１］

ベンジル　｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（２－メトキシエチル）（メチル）カルバモイル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝カルバメート

参考例１８の工程３で得た化合物（４００ｍｇ，１．４３ｍｍｏｌ）および（２－メトキシエチル）メチルアミン（１９１ｍｇ，２．１５ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２８の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物４４２ｍｇ（８８％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４１－１．４６（１Ｈ，ｍ），１．８２－１．９９（２Ｈ，ｍ），２．１７－２．２３（１Ｈ，ｍ），２．９６　ａｎｄ　３．１２（ｔｏｔａｌ　３Ｈ，ｅａｃｈ　ｓ），３．１５－３．２０（１Ｈ，ｍ），３．３３　ａｎｄ　３．３３（ｔｏｔａｌ　３Ｈ，ｅａｃｈ　ｓ），３．４８－３．５６（３Ｈ，ｍ），３．７０－３．７８（２Ｈ，ｍ），４．０４－４．１７（２Ｈ，ｍ），４．６７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），５．０５－５．１４（２Ｈ，ｍ），７．３０－７．３９（５Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程２］

（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノ－Ｎ－（２－メトキシエチル）－Ｎ－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド

上記工程１で得た化合物（４４０ｍｇ，１．２６ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物２６４ｍｇ（９７％）を無色非晶質固体として得た。

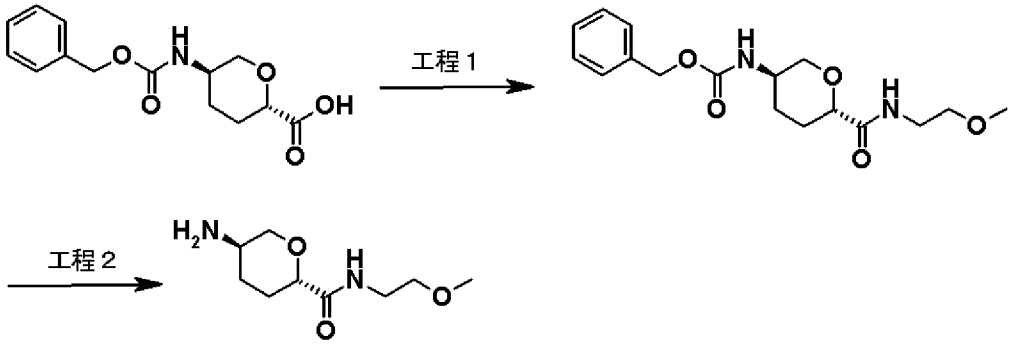
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１．５３－１．７３（３Ｈ，ｍ），２．０６－２．１２（１Ｈ，ｍ），２．８０　ａｎｄ　３．０２（ｔｏｔａｌ　３Ｈ，ｅａｃｈ　ｓ），３．０５－３．１３（１Ｈ，ｍ），３．２１　ａｎｄ　３．２５（ｔｏｔａｌ　３Ｈ，ｅａｃｈ　ｓ），３．３５－３．４１（３Ｈ，ｍ），３．４２－３．６７（２Ｈ，ｍ），３．９５－４．０１（１Ｈ，ｍ），４．１１－４．１７（１Ｈ，ｍ），８．１０（２Ｈ

，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

参考例６１

[0674] [化271]



[0675] ［工程１］

ベンジル　｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［（２－メトキシエチル）カルバモイル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝カルバメート

参考例１８の工程３で得た化合物（６００ｍｇ，２．１５ｍｍｏｌ）および２－メトキシエチルアミン（０．２８ｍｌ，３．２３ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２８の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物３５９ｍｇ（５０％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．３３－１．４２（１Ｈ，ｍ），１．５０－１．５７（１Ｈ，ｍ），２．１２－２．１７（１Ｈ，ｍ），２．２５（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１３．６，３．２Ｈｚ），３．０７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ），３．３７（３Ｈ，ｓ），３．４１－３．５０（４Ｈ，ｍ），３．６８－３．７２（１Ｈ，ｍ），３．７４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，２．４Ｈｚ），４．１７－４．２２（１Ｈ，ｍ），４．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），５．０６－５．１４（２Ｈ，ｍ），６．８４（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．３１－７．３９（５Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノ－Ｎ－（２－メトキシエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド

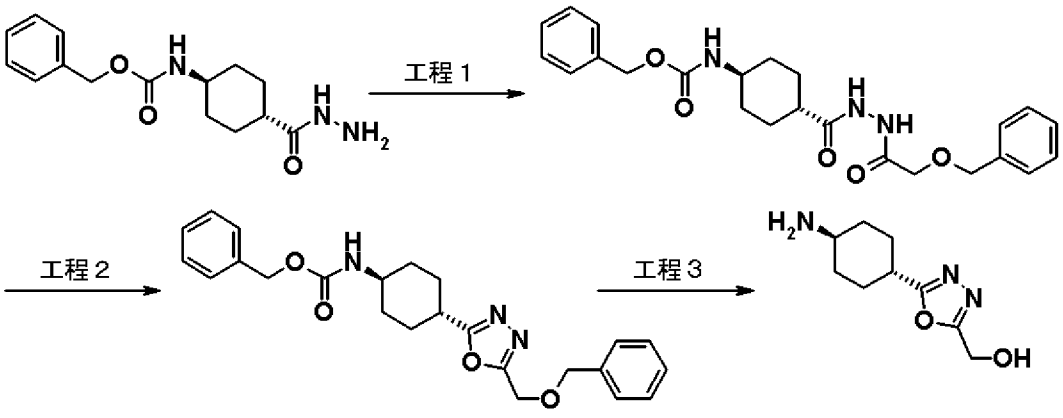
上記工程１で得た化合物（３５０ｍｇ，１．０４ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物２２０ｍｇ（１００％）を無色油状物質として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１．１２－１．２２（１Ｈ，ｍ），１．２４－１．３４（１Ｈ，ｍ），１．８５－１．９２（２Ｈ，ｍ），２．５３－２．６０（１Ｈ，ｍ），２．９１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），３．１６－３．２７（５Ｈ，ｍ），３．３２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），３．５８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．４，２．３Ｈｚ），３．８３（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１１．０，４．２，１．８Ｈｚ），７．４６（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

参考例６２

[0676] [化272]



[0677] ［工程１］

ベンジル ［ｔｒａｎｓ－４－（｛２－［（ベンジルオキシ）アセチル］ヒドラジノ｝カルボニル）シクロヘキシル］カルバメート

参考例３の工程１で得た化合物（５０７ｍｇ，１．７４ｍｍｏｌ）およびベンジルオキシ酢酸（０．２８ｍｌ，１．９２ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考

例２８の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６９５ｍｇ（９１％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．０８－１．２１（２Ｈ，ｍ），１．６１－１．７２（２Ｈ，ｍ），１．９０－２．０２（２Ｈ，ｍ），２．０６－２．２１（３Ｈ，ｍ），３．３９－３．６３（１Ｈ，ｍ），４．１０（２Ｈ，ｓ），４．５０－４．７０（３Ｈ，ｍ），５．０８（２Ｈ，ｓ），７．２９－７．４２（１０Ｈ，ｍ），７．９４－８．０３（１Ｈ，ｍ），８．８０－８．８８（１Ｈ，ｍ）．

［工程２］

ベンジル　（ｔｒａｎｓ－４－｛５－［（ベンジルオキシ）メチル］－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル｝シクロヘキシル）カルバメート

氷冷下、トリフェニルホスフィン（２７３ｍｇ，１．０４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（９ｍｌ）溶液に、ヘキサクロロエタン（２０５ｍｇ，０．８７ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．２９ｍｌ，２．０８ｍｍｏｌ）および上記工程１で得た化合物（１５２ｍｇ，０．３５ｍｍｏｌ）を加え、室温にて２４時間撹拌した。反応液をジクロロメタン：メタノール［１０：１（ｖ／ｖ）］にて希釈し、１０％クエン酸水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝２：１→１：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物１２５ｍｇ（８６％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２０－１．３３（２Ｈ，ｍ），１．６４－１．８２（２Ｈ，ｍ），２．１１－２．２３（４Ｈ，ｍ），２．７８－２．８８（１Ｈ，ｍ），３．５０－３．６４（１Ｈ，ｍ），４．６２（２Ｈ，ｓ），４．６７（２Ｈ，ｓ），４．７１－４．７９（１Ｈ，ｍ），５．０９（２Ｈ，ｓ），７．２８－７．３９（１０Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程３］

［５－（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）－１，３，４－オキサジ

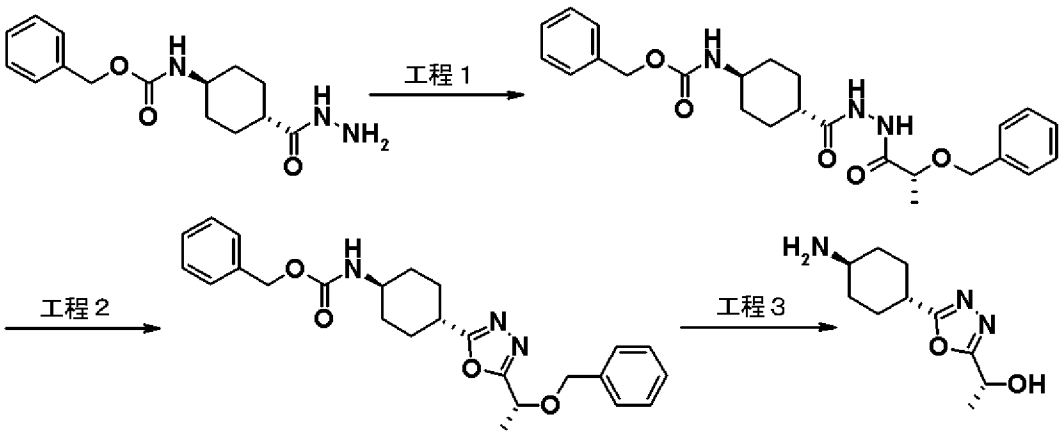
アゾール－２－イル］メタノール

上記工程２で得た化合物（１２５ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物５２ｍｇ（８９％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．２２－１．３５（２Ｈ，ｍ），１．５８－１．６９（２Ｈ，ｍ），１．９７－２．０４（２Ｈ，ｍ），２．１１－２．２２（２Ｈ，ｍ），２．６４－２．７２（１Ｈ，ｍ），２．８５－２．９５（１Ｈ，ｍ），４．７１（２Ｈ，ｓ）．

参考例６３

[0678] [化273]



[0679] ［工程１］

ベンジル ［ｔｒａｎｓ－４－（｛２－［（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシ）プロパノイル］ヒドラジノ｝カルボニル）シクロヘキシル］カルバメート

参考例３の工程１で得た化合物（５０４ｍｇ，１．７３ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－（＋）－２－（ベンジルオキシ）プロピオン酸（３８６ｍｇ，２．０８ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２８の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６８７ｍｇ（８８％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ：１．２８－１．３９（２Ｈ，ｍ），１．４４（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），１．５０－１．６４（２Ｈ，ｍ），１．８７－１．９６（２Ｈ，ｍ），１．９６－２．０６（２Ｈ

，ｍ），２．２１－２．３２（１Ｈ，ｍ），３．３３－３．４６（１Ｈ，ｍ），４．１２（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），４．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ），４．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ），５．１５（２Ｈ，ｓ），７．３７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．４１－７．５７（１０Ｈ，ｍ），９．８６－９．９０（１Ｈ，ｍ），９．９２－９．９７（１Ｈ，ｍ）．

［工程２］

ベンジル　（ｔｒａｎｓ－４－｛５－［（１Ｒ）－１－（ベンジルオキシ）エチル］－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル｝シクロヘキシル）カルバメート

上記工程１で得た化合物（６８７ｍｇ，１．５２ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例６２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物６０６ｍｇ（９２％）を無色油状物質として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．２２－１．３３（２Ｈ，ｍ），１．６１（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．６５－１．７８（２Ｈ，ｍ），２．１２－２．２５（４Ｈ，ｍ），２．７８－２．８８（１Ｈ，ｍ），３．５１－３．６５（１Ｈ，ｍ），４．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ），４．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ），４．５９－４．６９（１Ｈ，ｍ），４．８０（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），５．１０（２Ｈ，ｓ），７．２３－７．４３（１０Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程３］

（１Ｒ）－１－［５－（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル］エタノール

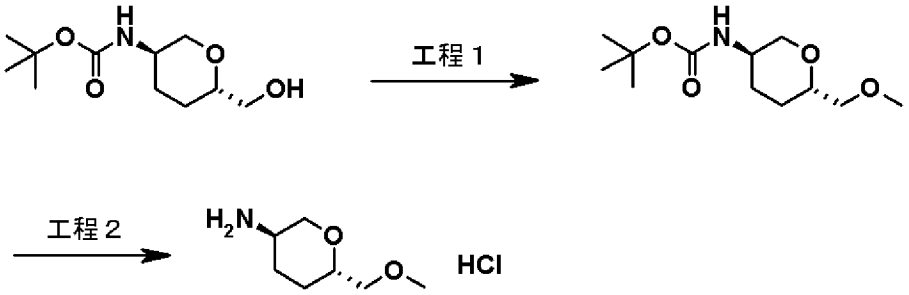
上記工程２で得た化合物（６０６ｍｇ，１．３９ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物２８８ｍｇ（９８％）を淡茶色油状物質として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ：１．２１－１．３６（２Ｈ，

ｍ），１．５３－１．７０（５Ｈ，ｍ），１．９５－２．０５（２Ｈ，ｍ），２．１１－２．２２（２Ｈ，ｍ），２．６４－２．７４（１Ｈ，ｍ），２．８４－２．９６（１Ｈ，ｍ），４．９８（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）．

参考例６４

[0680] [化274]



[0681] ［工程１］

１，５－アンヒドロ－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２，３，４－トリデオキシ－６－Ｏ－メチル－Ｄ－エリスロ－ヘキシトール

参考例２の工程１と同一原料（５００ｍｇ，２．１６ｍｍｏｌ）を用い、参考例２３の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物４３３ｍｇ（８２％）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２８（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝２４．６，１２．５，４．０Ｈｚ），１．４１－１．４８（１０Ｈ，ｍ），１．６５－１．７３（１Ｈ，ｍ），２．０８－２．１５（１Ｈ，ｍ），３．０２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．３４－３．４６（６Ｈ，ｍ），３．６０－３．６５（１Ｈ，ｍ），４．１１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，３．４Ｈｚ），４．２４（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６８（Ｍ＋Ｎａ）$^+$．

［工程２］

２－アミノ－１，５－アンヒドロ－２，３，４－トリデオキシ－６－Ｏ－メチル－Ｄ－エリスロ－ヘキシトール　塩酸塩

上記工程１で得た化合物（４２０ｍｇ，１．７１ｍｍｏｌ）を原料に用い、

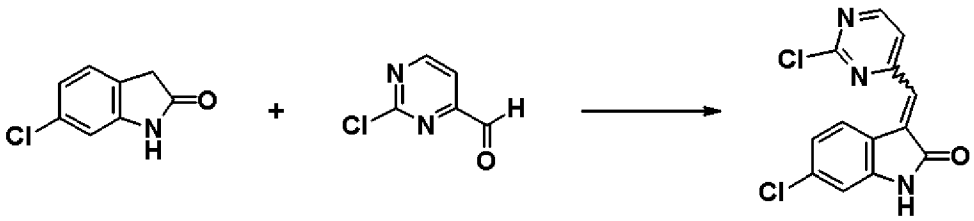
参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物３６０ｍｇ（１００％）を無色非晶質固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１．２４－１．３５（１Ｈ，ｍ），１．４７－１．５６（１Ｈ，ｍ），１．６４－１．６９（１Ｈ，ｍ），２．０１－２．０７（１Ｈ，ｍ），３．００－３．０７（１Ｈ，ｍ），３．２２（３Ｈ，ｓ），３．２４－３．３１（２Ｈ，ｍ），３．４０－３．４６（２Ｈ，ｍ），３．９７（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１０．９，２．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

参考例６５

[0682] [化275]



[0683] ６－クロロ－３－［（２－クロロピリミジン－４－イル）メチレン］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン

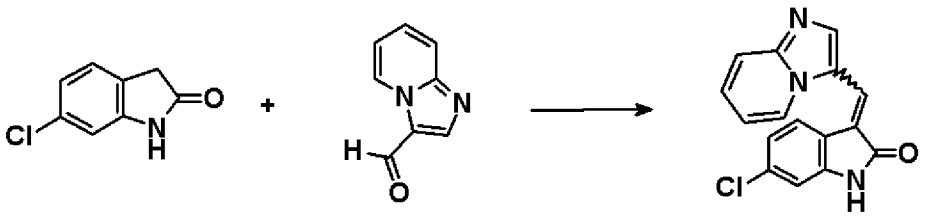
２－クロロピリミジン－４－カルバルデヒド（３．０５ｇ，２１．４ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例４と同様な操作を行うことにより、標記化合物５．０２ｇ（８０％）を赤色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：６．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．１０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ），７．５２（１Ｈ，ｓ），８．００（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），８．８３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），８．９５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），１０．９４（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ：２９１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

参考例６６

[0684] [化276]



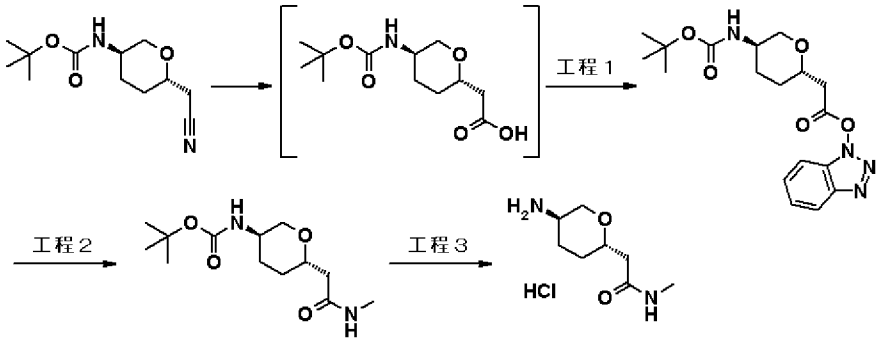
[0685] （３Ｅ／Ｚ）－６－クロロ－３－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イルメチレン）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン

イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルバルデヒド（２．６７ｇ，１８．３ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例４と同様な操作を行うことにより、標記化合物２．４４ｇ（４５％）を橙色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

参考例６７

[0686] [化277]



[0687] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル　{（３Ｒ，６Ｓ）－６－［２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）－２－オキソエチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル}カルバメート

参考例４９の工程１で得た化合物（１．９９ｇ、８．２８ｍｍｏｌ）に濃塩酸（４０ｍｌ）を加え、氷冷下濃硫酸（２０ｍｌ）を加えた後、１００℃にて２時間撹拌した。氷冷下、反応液に氷（３００ｇ）を加えた後、炭酸水素ナトリウム（８４ｇ）を徐々に加え、塩基性とした。反応混合液をジオキ

サン（４００ｍｌ）で希釈し、氷冷下、二炭酸ジーｔ－ブチル（１１．５ｇ、５３．０ｍｍｏｌ）を加えた後、室温にて２４時間撹拌した。クエン酸（５３ｇ）を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を塩化メチレン（２０ｍｌ）に溶解し、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（２．２４ｇ、１６．６ｍｍｏｌ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド　塩酸塩（３．１７ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）を加え、室温にて２４時間撹拌した。反応混合液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［メタノール：クロロホルム＝５：９５（ｖ／ｖ）］で精製し、標記化合物２．２７ｇ（７３％）を固体として得た。

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：３７７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

ｔｅｒｔ－ブチル　｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝カルバメート

上記工程１で得た化合物（３７８ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍｌ）溶液に、メチルアミン／テトラヒドロフラン溶液（２．０ｍｏｌ／ｌ、１ｍｌ）を加え、室温にて１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［メタノール：酢酸エチル＝５：９５（ｖ／ｖ）］で精製し、標記化合物１３５ｍｇ（４９％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．２７－１．３５（１Ｈ，ｍ），１．４４－１．５０（１０Ｈ，ｍ），１．７２－１．７５（１Ｈ，ｍ），２．０６－２．１０（１Ｈ，ｍ），２．３６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），２．８０（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），３．０２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝

１０．６Ｈｚ），３．５８－３．６３（２Ｈ，ｍ），４．０７－４．１１（１Ｈ，ｍ），４．２８（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），６．２２（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：２７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

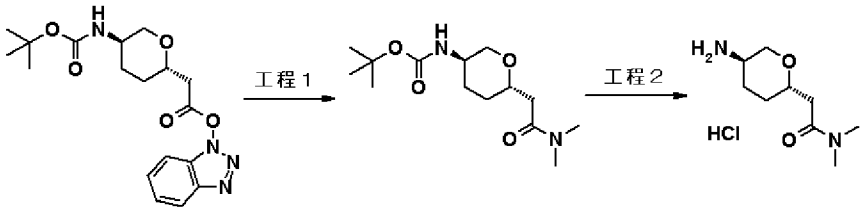
［工程３］

２－［（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］－Ｎ－メチルアセトアミド

上記工程２で得た化合物（６０ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物を固体として得た。

[0688] 参考例６８

[0689] [化278]



[0690] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル　｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［２－（ジメチルメチルアミノ）－２－オキソエチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝カルバメート

参考例６７の工程１で得た化合物（３８５ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）とジメチルアミン水溶液（４０ｗｔ％、０．２５ｍｌ、２．００ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例６７の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１６８ｍｇ（５７％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．２８－１．４５（１１Ｈ，ｍ），１．８５－１．８８（１Ｈ，ｍ），２．０６－２．０９（１Ｈ，ｍ），２．３２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１５．２，５．４Ｈｚ），２．６６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１５．２，７．２Ｈｚ），２．９５（３Ｈ，ｓ），３．００－

３．０５（４Ｈ，ｍ），３．５９－３．６２（１Ｈ，ｍ），３．７４－３．７９（１Ｈ，ｍ），４．０１－４．０４（１Ｈ，ｍ），４．３２－４．３０（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：２８７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

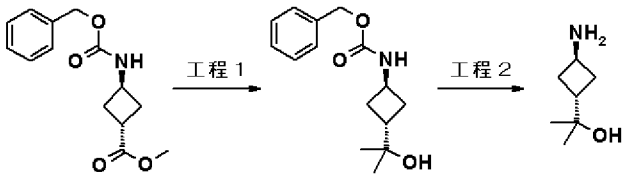
［工程２］

２－［（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセタミド

上記工程１で得た化合物（６９ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物を固体として得た。

[0691] 参考例６９

[0692] [化279]



[0693] ［工程１］

ベンジル　［ｔｒａｎｓ－３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロブチル］カルバメート

参考例５０の工程１と同一原料（９９ｍｇ，０．３８ｍｍｏｌ）を用い、参考例５の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物５５ｍｇ（５５％）を油状として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．１６（６Ｈ，ｓ），１．８７－２．０１（２Ｈ，ｍ），２．２７－２．４１（４Ｈ，ｍ），４．０６－４．１８（１Ｈ，ｍ），４．９４（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），５．０９（２Ｈ，ｓ），７．３０－７．３９（５Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

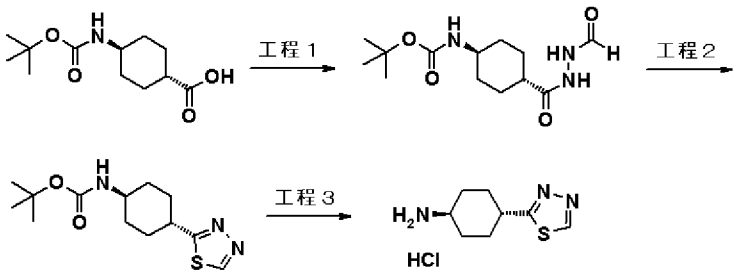
２－（ｔｒａｎｓ－３－アミノシクロブチル）プロパン－２－オール

上記工程１で得た化合物（５５ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物２４ｍｇ（８９％）を油状物質として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．１１（６Ｈ，ｓ），１．７６－１．８６（２Ｈ，ｍ），２．２４－２．４２（３Ｈ，ｍ），３．３６－３．４６（１Ｈ，ｍ）．

参考例７０

[0694] [化280]



[0695] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル　{ｔｒａｎｓ－４－［（２－ホルミルヒドラジノ）カルボニル］シクロヘキシル}カルバメート

参考例３の工程１と同一原料（５００ｍｇ，２．０６ｍｍｏｌ）とホルモヒドラジド（１２３ｍｇ，２．０６ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例１８の工程４と同様な操作を行うことにより、標記化合物４５９ｍｇ（７８％）を固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程２］

ｔｅｒｔ－ブチル　［ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－チアゾール－２－イル）シクロヘキシル］カルバメート

上記工程１で得た化合物（４５９ｍｇ，１．６１ｍｍｏｌ）のトルエン（１８ｍｌ）懸濁液に室温にてローソン試薬（６５１ｍｇ，１．６１ｍｍｏｌ）を加え、２．５時間加熱還流した。放冷後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝３／１→１／１）にて精製し、標記化合物２２５ｍｇ（４９％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２６－１．３７（２Ｈ，ｍ），１．４５（９Ｈ，ｓ），１．６４－１．７５（２Ｈ，ｍ），２．１１－２．３１（４Ｈ，ｍ），３．１３－３．２３（１Ｈ，ｍ），３．４４－３．６１（１Ｈ，ｍ），４．４０－４．５７（１Ｈ，ｍ），９．０４（１Ｈ，ｓ）．

［工程３］

ｔｒａｎｓ－４－（１，３，４－チアゾール－２－イル）シクロヘキサンアミン　塩酸塩

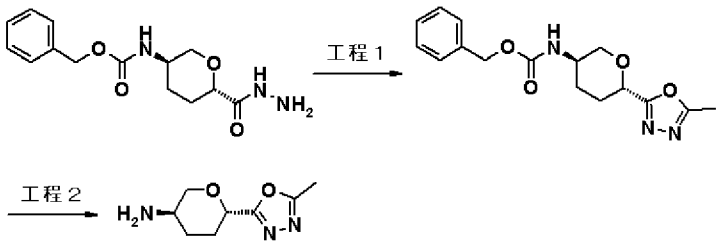
上記工程２で得た化合物（５１ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）に室温にて４規定塩酸／１，４－ジオキサン（２．０ｍｌ）およびジクロロメタン（０．５ｍｌ）を加え、３時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、標記化合物４６ｍｇ（９９％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ：１．５６－１．６６（２Ｈ，ｍ），１．７２－１．８３（２Ｈ，ｍ），２．１５－２．２２（２Ｈ，ｍ），２．２８－２．３５（２Ｈ，ｍ），３．１８－３．３４（２Ｈ，ｍ），９．３８（１Ｈ，ｓ）．

参考例７１

[0696]

[化281]



[0697] [工程１]

ベンジル　[（３Ｒ，６Ｓ）－６－（５－メチル－１，３，４－オキサゾール－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル]カルバメート

参考例１８の工程４で得た化合物（４０１ｍｇ，１．３７ｍｍｏｌ）とオルト酢酸トリメチル（１．０１ｍｌ，７．９４ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例３の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１３９ｍｇ（３０％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４８－１．６３（１Ｈ，ｍ），１．９９－２．２９（３Ｈ，ｍ），２．５４（３Ｈ，ｓ），３．２４－３．３６（１Ｈ，ｍ），３．７４－３．９０（１Ｈ，ｍ），４．１２－４．２３（１Ｈ，ｍ），４．５５－４．６９（１Ｈ，ｍ），４．７２－４．８５（１Ｈ，ｍ），５．０２－５．２０（２Ｈ，ｍ），７．２９－７．４３（５Ｈ，ｍ）．

[工程２]

（３Ｒ，６Ｓ）－６－（５－メチル－１，３，４－オキサゾール－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－アミン

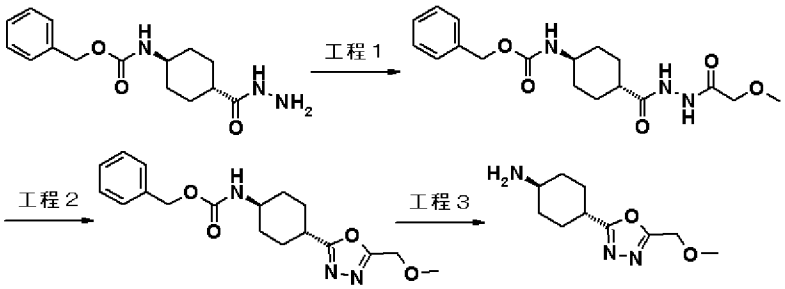
上記工程１で得た化合物（１３９ｍｇ，０．４４ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物７９ｍｇ（９９％）を油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ：１．４０－１．５０（１Ｈ，ｍ），１．８９－１．９９（１Ｈ，ｍ），２．０３－２．１０（１Ｈ，ｍ），２．１０－２．１８（１Ｈ，ｍ），２．５３（３Ｈ，ｓ），２．７８－２

．８６（１Ｈ，ｍ），３．１８－３．２６（１Ｈ，ｍ），３．９７－４．０３（１Ｈ，ｍ），４．５９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．１７，２．５８Ｈｚ）．

参考例７２

[0698] [化282]



[0699] ［工程１］

ベンジル　（ｔｒａｎｓ－４－｛［２－（メトキシアセチル）ヒドラジノ］カルボニル｝シクロヘキシルカルバメート

参考例３の工程１で得た化合物（４９９ｍｇ，１．７１ｍｍｏｌ）とメトキシ酢酸（０．１６ｍｌ，２．０５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）懸濁液に、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（２３１ｍｇ，１．７１ｍｍｏｌ）および１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド　塩酸塩（３９４ｍｇ，２．０５ｍｍｏｌ）を加え、室温にて２４時間撹拌した。反応液に水を加え、析出固体をろ取、乾燥し、標記化合物５５３ｍｇ（８９％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１．１１－１．２３（２Ｈ，ｍ），１．３４－１．４７（２Ｈ，ｍ），１．７０－１．７９（２Ｈ，ｍ），１．８０－１．９０（２Ｈ，ｍ），２．０５－２．１５（１Ｈ，ｍ），３．１８－３．２８（１Ｈ，ｍ），３．３１（３Ｈ，ｓ），３．８８（２Ｈ，ｓ），５．００（２Ｈ，ｓ），７．２１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０２Ｈｚ），７．２７－７．４１（５Ｈ，ｍ），９．６１－９．７４（２Ｈ，ｍ）．

［工程２］

ベンジル　｛ｔｒａｎｓ－４－［５－（メトキシメチル）－１，３，４－オキサゾール－２－イル］シクロヘキシル｝カルバメート

上記工程１で得た化合物（１９９ｍｇ，０．５５ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例６２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物をトリフェニルホスフィンオキシドとの混合物として得た。

[0700]

［工程３］

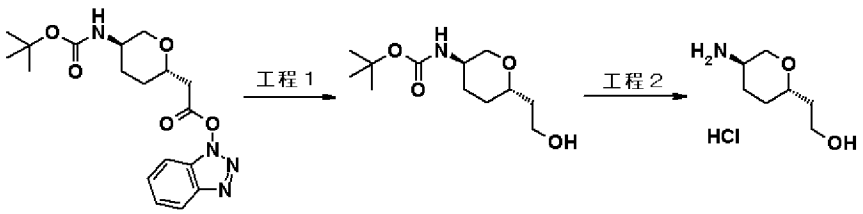
ｔｒａｎｓ－４－［５－（メトキシメチル）－１，３，４－オキサゾール－２－イル］シクロヘキサンアミン

上記工程２で得た混合物（３９９ｍｇ）のメタノール（８ｍｌ）溶液に１０％パラジウム炭素（２００ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、２時間撹拌した。触媒をセライトろ過によりろ去後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、１規定塩酸にて抽出した。次いで、水層を１規定水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とし、クロロホルム：メタノール［５：１（ｖ／ｖ）］で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標記化合物７８ｍｇ（６７％）を油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．２２－１．３６（２Ｈ，ｍ），１．５７－１．７１（２Ｈ，ｍ），１．９６－２．０５（２Ｈ，ｍ），２．１２－２．２１（２Ｈ，ｍ），２．６５－２．７５（１Ｈ，ｍ），２．８５－２．９６（１Ｈ，ｍ），３．４２（３Ｈ，ｓ），４．６２（２Ｈ，ｓ）．

参考例７３

[0701] [化283]



[0702] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル　［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（２－ヒドロキシエチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

氷冷下、水素化リチウムアルミニウム（１０３ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍｌ）懸濁液に、参考例６７の工程１で得た化合物（１０６ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を加え、室温にて２４時間撹拌した。反応混合液に、水（０．１ｍｌ）および５規定水酸化ナトリウム水溶液（０．１ｍｌ）の順で加え、さらに水（０．１ｍｌ）を加え、１時間撹拌した。セライトろ去し、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［酢酸エチル：ｎ－ヘキサン＝１０：０（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物１５ｍｇ（２１％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．２４－１．３３（１Ｈ，ｍ），１．４４－１．５４（１０Ｈ，ｍ），１．６８－１．７８（３Ｈ，ｍ），２．０７－２．０９（１Ｈ，ｍ），２．６０（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．０１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ），３．４３－３．４８（１Ｈ，ｍ），３．５４－３．６２（１Ｈ，ｍ），３．７３－３．７９（２Ｈ，ｍ），４．０６－４．０９（１Ｈ，ｍ），４．３０（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：２４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

２－［（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］エタノール

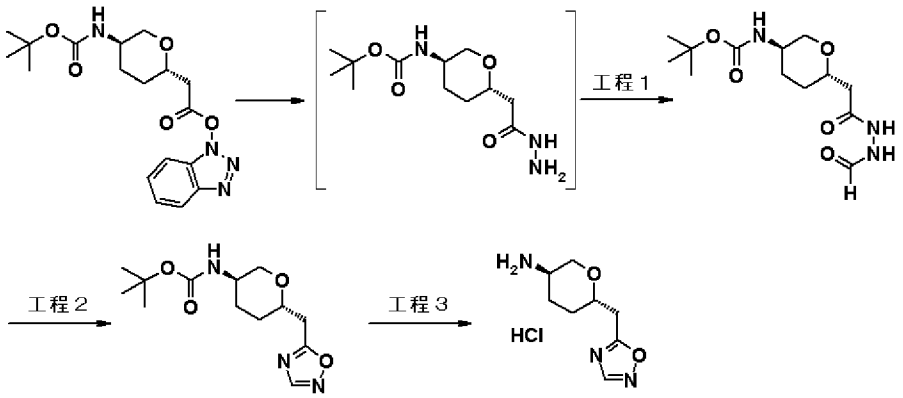
上記工程１で得た化合物（２５ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物を固体として得た。

[0703]

参考例７４

[0704]

[化284]



[0705] [工程１]

ｔｅｒｔ－ブチル　{（３Ｒ，６Ｓ）－６－［２－（２－ホルミルヒドラジノ）－２－オキソエチル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル}カルバメート

参考例６７の工程１で得た化合物（３９７ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍｌ）溶液に、ヒドラジン一水和物（０．０６ｍｌ、１．２ｍｍｏｌ）を加え、室温にて２時間撹拌した。反応混合液に、ギ酸（０．０９ｍｌ、２．４０ｍｍｏｌ）および１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド　塩酸塩（４６１ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）を加え、室温にて２４時間撹拌した。反応混合液に水を加え、クロロホルム：２－プロパノール［３：１（ｖ／ｖ）］で抽出した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９０：１０（ｖ／ｖ）］で精製し、標記化合物１１８ｍｇ（３７％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１．２１－１．４１（１１Ｈ，ｍ），１．６９－１．７２（１Ｈ，ｍ），１．８１－１．８４（１Ｈ，ｍ），２．１９－２．３４（２Ｈ，ｍ），２．９２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．２８－３．３３（１Ｈ，ｍ），３．４９－３．５５（１Ｈ，ｍ），３．７４－３．７１（１Ｈ，ｍ），６．７４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．９７（１Ｈ，ｓ），９．９３（２Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：３０２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

ｔｅｒｔ－ブチル　［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１，３，４－オキサゾール－２－イルメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

上記工程１で得た化合物（１１４ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例６２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物７３ｍｇ（６８％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．２７－１．３７（１Ｈ，ｍ），１．４３－１．５８（１０Ｈ，ｍ），１．８２－１．８７（１Ｈ，ｍ），２．１０－２．１５（１Ｈ，ｍ），２．９８－３．１５（３Ｈ，ｍ），３．６１－３．６１（１Ｈ，ｍ），３．７０－３．７７（１Ｈ，ｍ），４．０３－４．０８（１Ｈ，ｍ），４．２４－４．２４（１Ｈ，ｍ），８．３５（１Ｈ，ｓ）．

［工程３］

（３Ｒ，６Ｓ）－６－（１，３，４－オキサゾール－２－イルメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－アミン

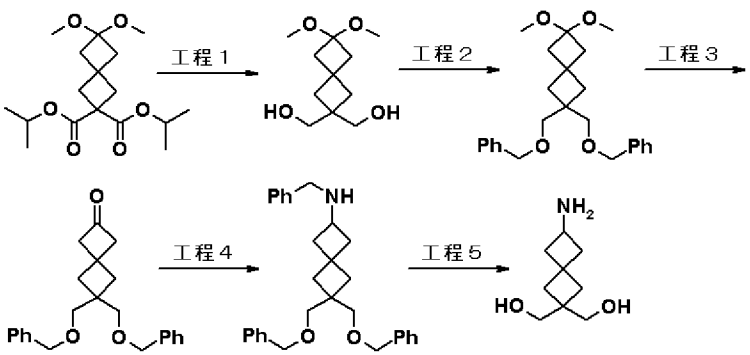
上記工程２で得た化合物（７３ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物を固体として得た。

[0706]

参考例７５

[0707]

[化285]



[0708] ［工程１］

（６，６－ジメトキシスピロ［３．３］ヘプタン－２，２－ジイル）ジメタノール

ジイソプロピル　６，６－ジメトキシスピロ［３．３］ヘプタン－２，２－ジカルボキシレート（５．６０ｇ，１７．１ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例７３の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．５６ｇ（４２％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．９２（４Ｈ，ｓ），２．２１（５Ｈ，ｓ），２．３６（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．１２（６Ｈ，ｓ），３．６９（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ）．

－

［工程２］

２，２－ビス［（ベンジルオキシ）メチル］－６，６－ジメトキシスピロ［３．３］ヘプタン

氷冷下、上記工程１で得た化合物（１．５６ｇ，７．２０ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（４０ｍｌ）およびテトラヒドロフラン（２０ｍｌ）溶液に、水素化ナトリウム（７５５ｍｇ，１７．３ｍｍｏｌ）を加え、室温にて１０分間撹拌後、臭化ベンジル（２．０６ｍｌ，１７．３ｍｍｏｌ）を加え、２４時間撹拌した。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝４：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物２．２５ｇ（７９％）を油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．９６（４Ｈ，ｓ），２．１２（４Ｈ，ｓ），３．１０（６Ｈ，ｓ），３．４３（４Ｈ，ｓ），４．５１（４Ｈ，ｓ），７．２６－７．３２（１０Ｈ，ｍ）．

－

［工程３］

６，６－ビス［（ベンジルオキシ）メチル］スピロ［３．３］ヘプタン－２－オン

上記工程２で得た化合物（２．２５ｇ，５．６７ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２１の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．７０ｇ（８６％）を油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：２．１７（４Ｈ，ｓ），３．０１（４Ｈ，ｓ），３．４７（４Ｈ，ｓ），４．５２（４Ｈ，ｓ），７．２７－７．３６（１０Ｈ，ｍ）．

－

［工程４］

Ｎ－ベンジル－６，６－ビス［（ベンジルオキシ）メチル］スピロ［３．３］ヘプタン－２－アミン

上記工程３で得た化合物（１．７０ｇ，４．８５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５０ｍｌ）溶液に、ベンジルアミン（１．０６ｍｌ，９．７０ｍｍｏｌ）および酢酸（０．５６ｍｌ，９．７０ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で１０分間撹拌後、反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（６１０ｍｇ，９．７０ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて２４時間撹拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝４０：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物１．２７ｇ（６０％）を油状物と

して得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４９（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），１．６７－１．６９（２Ｈ，ｍ），１．８５（２Ｈ，ｓ），１．９３（２Ｈ，ｓ），２．２３－２．２８（２Ｈ，ｍ），３．１２－３．１９（１Ｈ，ｍ），３．４２（４Ｈ，ｓ），３．６５（２Ｈ，ｓ），４．５０（４Ｈ，ｓ），７．２１－７．３８（１５Ｈ，ｍ）．

［工程５］

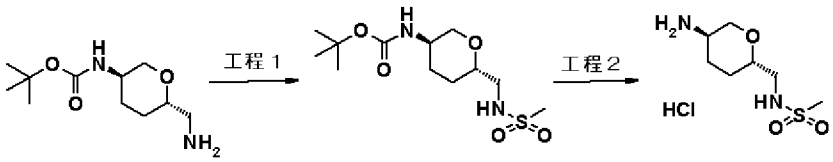
（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２，２－ジイル）ジメタノール

上記工程４で得た化合物（１．２７ｇ，２．８８ｍｍｏｌ）のエタノール（３０ｍｌ）溶液に、水酸化パラジウム（２５４ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温で３日間撹拌した。触媒をセライトろ去後、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物５１７ｍｇ（９９％）を油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．６２－１．８６（５Ｈ，ｍ），２．１７－２．２２（２Ｈ，ｍ），３．１５－３．１７（６Ｈ，ｍ），４．５８（４Ｈ，ｂｒ　ｓ）

参考例７６

[0709] [化286]



[0710] ［工程１］

１，５－アンヒドロ－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２，３，４，６－テトラデオキシ－６－［（メチルスルホニル）アミノ］－Ｄ－エリスロ－ヘキシトール

氷冷下、参考例２４の工程３で得た化合物（１０１ｍｇ，０．４４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４ｍｌ）溶液に、トリエチルアミン（０．１２ｍｌ

，０．８８ｍｍｏｌ）、塩化メタンスルホニル（０．０５ｍｌ，０．６７ｍｍｏｌ）を加え、３０分間撹拌した。水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニア水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝９５：５（ｖ／ｖ）］で精製し、標記化合物１０５ｍｇ（７７％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２５－１．３５（１Ｈ，ｍ），１．４４－１．５１（１０Ｈ，ｍ），１．６６－１．７２（１Ｈ，ｍ），２．０９－２．１２（１Ｈ，ｍ），２．９７－３．０６（５Ｈ，ｍ），３．２５－３．３１（１Ｈ，ｍ），３．３７－３．４３（１Ｈ，ｍ），３．５８（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），４．０６－４．１０（１Ｈ，ｍ），４．２５（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），４．６７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＦＡＢ）ｍ／ｚ：３０９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程２］

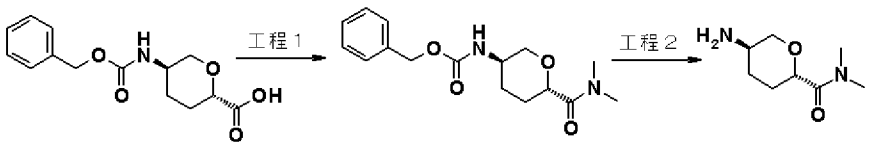
２－アミノ－１，５－アンヒドロ－２，３，４，６－テトラデオキシ－６－［（メチルスルホニル）アミノ］－Ｄ－エリスロ－ヘキシトール

上記工程１で得た化合物（１０１ｍｇ，０．３３ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物を固体として得た。

[0711]

参考例７７

[0712] [化287]



[0713] ［工程１］

ベンジル　［（３Ｒ，６Ｓ）－６－（ジメチルカルバモイル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

参考例１８の工程３で得た化合物（２００ｍｇ，０．７２ｍｍｏｌ）とジメチルアミン塩酸塩（８８ｍｇ，１．０７ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例７２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１７７ｍｇ（８１％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４３（１Ｈ，ｍ），１．８４－２．００（２Ｈ，ｍ），２．１９－２．２１（１Ｈ，ｍ），２．９５（３Ｈ，ｓ），３．０７（３Ｈ，ｓ），３．１５－３．１８（１Ｈ，ｍ），３．７２－３．７５（１Ｈ，ｍ），４．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．８，２．４Ｈｚ），４．１３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．０，４．３Ｈｚ），４．６４－４．６６（１Ｈ，ｍ），５．０９（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），７．３０－７．４０（５Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０７（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程２］

（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド

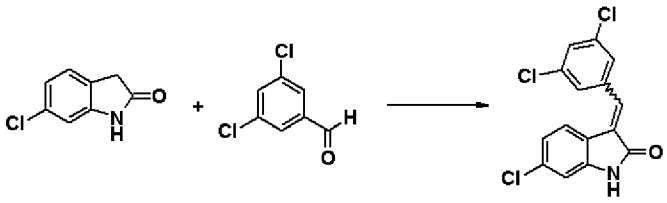
上記工程１で得た化合物（１７７ｍｇ，０．５８ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程３と同様な操作を行うことにより、標記化合物９９ｍｇ（９９％）を油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２２－１．３５（１Ｈ，ｍ），１．７５－２．１７（５Ｈ，ｍ），２．９３（１Ｈ，ｍ），２．９５（３Ｈ，ｓ），３．０５（３Ｈ，ｓ），３．０７（１Ｈ，ｍ），３．９８－４．０４（２Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

参考例７８

[0714] [化288]



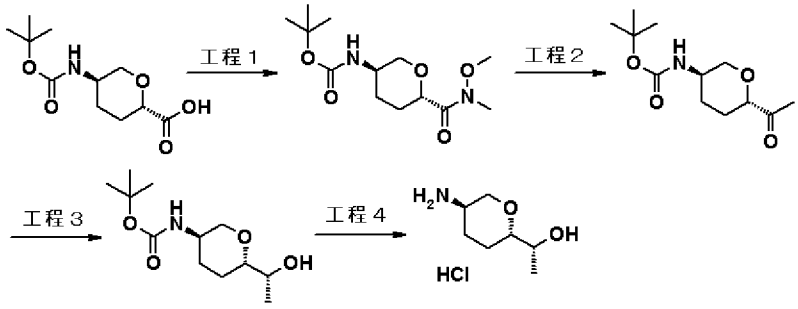
[0715] （３Ｅ／Ｚ）－６－クロロ－３－（３，５－ジクロロベンジリデン）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン

３，５－ジクロロベンズアルデヒド（３．５０ｇ，２０．０ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例４と同様な操作を行うことにより、標記化合物２．６０ｇ（４０％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：６．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），６．９５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ），７．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．５９（１Ｈ，ｓ），７．７３（３Ｈ，ｓ），１０．８３（１Ｈ，ｓ）．

参考例７９

[0716] [化289]



[0717] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル　｛（３Ｒ，６Ｓ）－６－［メトキシメチル）カルバモイル］テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル｝カルバメート

参考例１８の工程１と同一原料（７０．０ｇ，０．２９ｍｏｌ）とＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン　塩酸塩（３４．０ｇ，０．３５ｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合

物６１．０ｇ（７３％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４４－１．５０（１Ｈ，ｍ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．７７－１．９３（２Ｈ，ｍ），２．１４－２．２２（１Ｈ，ｍ），３．１４－３．１９（１Ｈ，ｍ），３．２１（３Ｈ，ｓ），３．６７－３．７２（１Ｈ，ｍ），３．７２（３Ｈ，ｓ），４．２０（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．４，３．６Ｈｚ），４．３９（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３３（Ｍ－５５）$^+$．

［工程２］

ｔｅｒｔ－ブチル　［（３Ｒ，６Ｓ）－６－アセチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］カルバメート

氷冷下、上記工程１で得た化合物（６１．０ｇ，０．２１ｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（６００ｍｌ）溶液に、窒素雰囲気下、臭化メチルマグネシウム／ジエチルエーテル溶液（３．０ｍｏｌ／ｌ，１７６ｍｌ，０．５３ｍｏｌ）を滴下した後、室温にて３時間撹拌した。氷冷下、反応液に水（２００ｍｌ）を加えて撹拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液（１００ｍｌ）を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝２：１（ｖ／ｖ）］より精製し、標記化合物３８ｇ（７５％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３０－１．４０（１Ｈ，ｍ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．４８－１．５６（１Ｈ，ｍ），１．９６－２．０４（１Ｈ，ｍ），２．１１－２．１８（１Ｈ，ｍ），２．２０（３Ｈ，ｓ），３．０６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ），３．６１－３．６５（１Ｈ，ｍ），３．６９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．３，２．７Ｈｚ），４．１５（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１０．６，５．０，２．０Ｈｚ），４．３０（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６６（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$.

［工程３］

１，５－アンヒドロ－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２，３，４，７－テトラデオキシ－Ｄ－リボ－ヘプチトール

上記工程２で得た化合物（２０．０ｇ，８２．０ｍｍｏｌ）を０．１ｍｏｌ／ｌリン酸緩衝液（ｐＨ６．４；２００ｍｌ）に懸濁し、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（酸化型）（１３３ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）、ギ酸アンモニウム（１．２６ｇ，１９．７ｍｍｏｌ）、塩化マグネシウム（１９ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）およびイソプロピルアルコール（１０ｍｌ）を加えた。次いで、Ｃｈｉｒａｌｓｃｒｅｅｎ－ＯＨ　Ｅ０３９キット（ダイセル化学）（１．０ｇ）の０．１ｍｏｌ／ｌリン酸緩衝液（ｐＨ６．４，１０ｍｌ）を滴下した後、３０°Ｃで１６時間撹拌した。反応混合液に、ジメチルスルホキシド（８ｍｌ）、イソプロピルアルコール（２ｍｌ）および０．１ｍｏｌ／ｌリン酸緩衝液（２０ｍｌ）を加えた後、ギ酸を加えｐＨ６．２～６．４に調製し、３７°Ｃで８時間撹拌した。酢酸エチルにて抽出し、不溶物をセライトろ去し、ろ液を飽和食塩水で２回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝２：１→１：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物１７．９ｇ（８９％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．１４（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），１．２６（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝２４．７，１２．４，４．１Ｈｚ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．５０－１．６０（１Ｈ，ｍ），１．６５－１．７１（１Ｈ，ｍ），２．００－２．０４（１Ｈ，ｍ），２．１０－２．１７（１Ｈ，ｍ），３．０２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），３．１４－３．１９（１Ｈ，ｍ），３．５５－３．６２（１Ｈ，ｍ），３．８０－３．８７（１Ｈ，ｍ），４．１１（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１０．６，２．３Ｈｚ），４．２１－４．２６（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６８（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$.

［工程４］

２－アミノ－１，５－アンヒドロ－２，３，４，７－テトラデオキシ－Ｄ－リボ－ヘプチトール　塩酸塩

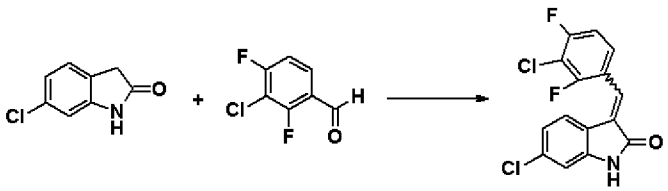
上記工程３で得た化合物（１７．５ｇ，７１．０ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１２．６ｇ（９８％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１．０３（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），１．２１－１．３３（１Ｈ，ｍ），１．４４－１．５５（１Ｈ，ｍ），１．８０－１．８７（１Ｈ，ｍ），２．０４－２．１１（１Ｈ，ｍ），２．９１－２．９５（１Ｈ，ｍ），２．９６－３．０３（１Ｈ，ｍ），３．２４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ），３．４０－３．４５（１Ｈ，ｍ），３．９７－４．０２（１Ｈ，ｍ），４．６３（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

参考例８０

[0718] [化290]



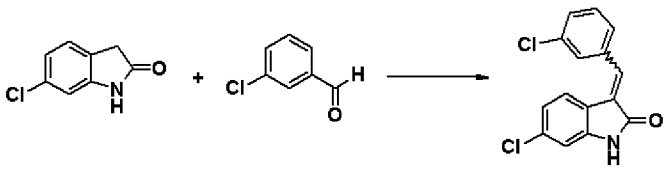
[0719] （３Ｅ／Ｚ）－６－クロロ－３－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジリデン）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン

３－クロロ－２，４－ジフルオロベンズアルデヒド（４．９０ｇ，４４．９ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例４と同様な操作を行うことにより、標記化合物８．０３ｇ（５６％）を固体として得た。

ＭＳ（ＡＰＣＩ）ｍ／ｚ：３２６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

参考例８１

[0720] [化291]



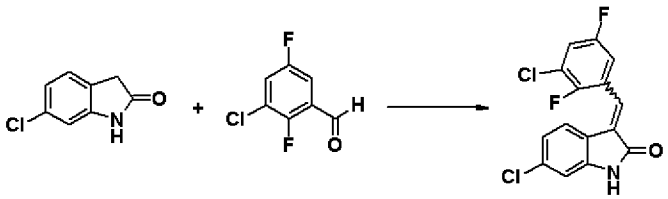
[0721] （３Ｅ／Ｚ）－６－クロロ－３－（３－クロロベンジリデン）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン

６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン（１．６７ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例４と同様な操作を行うことにより、標記化合物７６０ｍｇ（２６％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：６．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．９４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ），７．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．５５－７．５６（２Ｈ，ｍ），７．６４（１Ｈ，ｓ），７．６５－７．６９（１Ｈ，ｍ），７．７４（１Ｈ，ｓ），１０．８２（１Ｈ，ｓ）．

参考例８２

[0722] [化292]



[0723] （３Ｅ／Ｚ）－６－クロロ－３－（３－クロロ－２，５－ジフルオロベンジリデン）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン

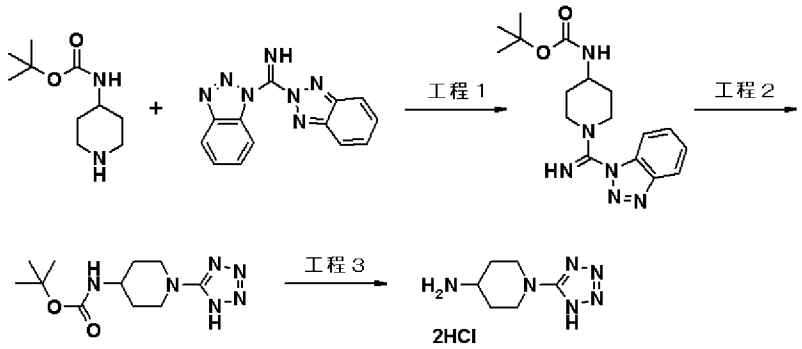
３－クロロ－２，５－ジフルオロベンズアルデヒド（６．００ｇ，２２．０ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例４と同様な操作を行うことにより、標記化合物２．４６ｇ（３４％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：６．８７－７．１０（２Ｈ，ｍ），７．１４－９．１７（４Ｈ，ｍ），１０．８９－１０．９６（１

Ｈ，ｍ）．

参考例８３

[0724] [化293]



[0725] ［工程１］

ｔｅｒｔ－ブチル　{１－［１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル（イミノ）メチル］ピペリジン－４－イル}カルバメート

１－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１－（２Ｈ－ベンゾトリアゾール－２－イル）メタナミン（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２０００，６５，８０８０．；Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２００３，６８，４９４１．）（１０．０ｇ，３７．９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１５０ｍｌ）溶液にｔｅｒｔ－ブチル　ピペリジン－４－イルカルバメート（７．５０ｇ，３７．９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５０ｍｌ）溶液を滴下し、室温で３日間撹拌した。反応液に１０％炭酸ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標記化合物１０．６ｇ（８１％）を油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４５（９Ｈ，ｓ），１．５７－１．６２（２Ｈ，ｍ），２．０４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ），３．０５－３．１２（２Ｈ，ｍ），３．７１（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），４．５３（１Ｈ，ｓ），７．００（１Ｈ，ｓ），７．４６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．６０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．７１（１Ｈ，ｓ），８．１２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ）．

［工程２］

ｔｅｒｔ－ブチル　［１－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピペリジン－４－イル］カルバメート

上記工程１で得た化合物（１０．６ｇ，３０．７ｍｍｏｌ）のクロロホルム（３００ｍｌ）溶液にアジ化ナトリウム（２．００ｇ，３０．７ｍｍｏｌ）および酢酸（１．７０ｍｌ，３０．７ｍｍｏｌ）を加え、室温で２５時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロロホルム：メタノール＝３０：１→１０：１（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記化合物８．２０ｇ（９４％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：１．５６－１．４４（１１Ｈ，ｍ），１．９６－１．９２（２Ｈ，ｍ），３．２１－３．１４（２Ｈ，ｍ），３．５７（１Ｈ，ｓ），３．８４－３．８１（２Ｈ，ｍ）．

［工程３］

１－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピペリジン－４－アミン　二塩酸塩

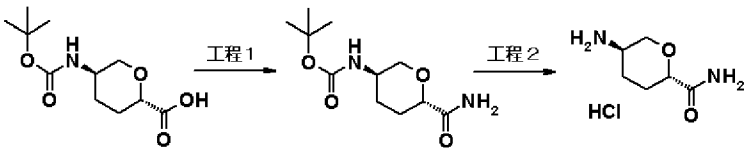
上記工程２で得た化合物（８．２０ｇ，２８．６ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物６．９０ｇ（９２％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ：１．５７（２Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝２４．２，１２．３，４．０Ｈｚ），１．９８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ），３．０９（２Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１２．８，２．０Ｈｚ），３．２５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），３．９３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ），８．３０（３Ｈ，ｓ）．

参考例８４

[0726]

[化294]



[0727] [工程１]

ｔｅｒｔ－ブチル　[（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル]カルバメート

参考例１８の工程１と同一原料（２．５４ｇ，１０．３ｍｍｏｌ）と塩化アンモニウム（１．０７ｇ，２０．０ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例１２の工程２と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．８３ｇ（７５％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３５（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝２４．７，１２．７，３．９Ｈｚ），１．４４（９Ｈ，ｓ），１．５３－１．６３（１Ｈ，ｍ），２．１１－２．１８（１Ｈ，ｍ），２．２３（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１３．６，３．３Ｈｚ），３．０６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ），３．５８－３．６７（１Ｈ，ｍ），３．７４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，２．４Ｈｚ），４．１４－４．２０（１Ｈ，ｍ），４．２９（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），５．３７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），６．４７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６７（Ｍ＋Ｎａ）$^+$．

－

[工程２]

（２Ｓ，５Ｒ）－５－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキサミド　塩酸塩

上記工程１で得た化合物（１．８２ｇ，７．４５ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例２の工程１と同様な操作を行うことにより、標記化合物１．３１ｇ（９７％）を固体として得た。

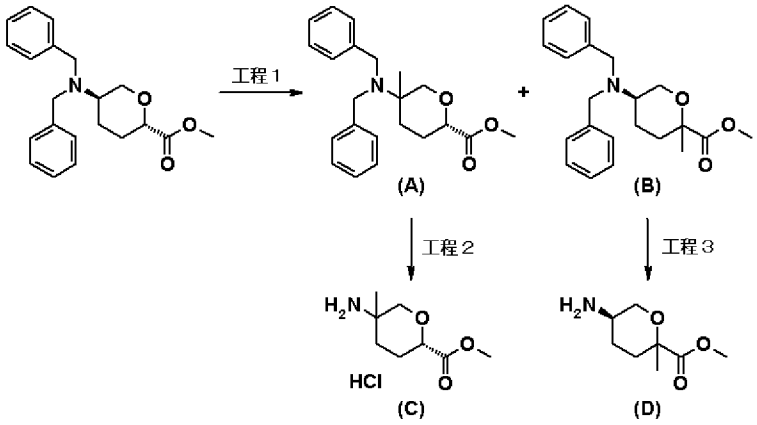
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：１．３９－１．４８（１

Ｈ，ｍ），１．５７（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝２３．８，１２．５，３．９Ｈｚ），１．９５－２．０１（１Ｈ，ｍ），２．０４－２．１１（１Ｈ，ｍ），３．０７－３．０９（１Ｈ，ｍ），３．３１－３．３６（１Ｈ，ｍ），３．６７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．１，２．６Ｈｚ），４．０３－４．０８（１Ｈ，ｍ），７．１２（２Ｈ，ｓ），７．２０（２Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

参考例８５

[0728] [化295]



[0729] ［工程１］

メチル　２，６－アンヒドロ－３，４，５－トリデオキシ－５－（ジベンジルアミノ）－５－メチル－Ｌ－グリセロ－ヘキソネート（Ａ）およびメチル　２，６－アンヒドロ－３，４，５－トリデオキシ－５－（ジベンジルアミノ）－２－メチル－Ｌ－グリセロ－ヘキソネート（Ｂ）

窒素雰囲気下－７８°Ｃで、参考例５の工程１と同一原料（６．２０ｇ，１８．０ｍｍｏｌ）とヘキサメチルりん酸トリアミド（６．４０ｍｌ，３６．０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（７０ｍｌ）溶液に、ビス（トリメチルシリル）アミドリチウム／テトラヒドロフラン溶液（１．０ｍｏｌ／ｌ，３７ｍｌ，３７．０ｍｍｏｌ）を滴下した後、室温にて１時間撹拌した。再度－７８°Ｃに冷却した後、ヨウ化メチル（５．６ｍｌ，９０．０ｍｍｏｌ）を滴下し、室温にて１６時間撹拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層を飽

和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９３：７（ｖ／ｖ）］より精製し、化合物ＡおよびＢの混合部物を得た。得られた混合物をキラルカラム液体クロマトグラフィー［分取条件：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ　ＯＤ－Ｈ，ｎ－ヘキサン：エタノール＝９０：１０（ｖ／ｖ）］による分取精製にて、標記化合物Ａ１．１０ｇ（１７％）を油状物として得た。残留物をキラルカラム液体クロマトグラフィー［分取条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ，ｎ－ヘキサン：エタノール＝９０：１０（ｖ／ｖ）］により分取精製し、標記化合物Ｂ２９９ｍｇ（５％）を油状物として得た。

化合物Ａ：

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．３２（３Ｈ，ｓ），１．３６－１．５５（２Ｈ，ｍ），１．８８－１．９４（１Ｈ，ｍ），２．３６（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝１３．１，３．２Ｈｚ），２．７５－２．８２（１Ｈ，ｍ），３．５６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ），３．５８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），３．６５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），３．７６（３Ｈ，ｓ），３．８７（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝１１．４，２．２Ｈｚ），７．１９－７．３６（１０Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

化合物Ｂ：

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．４５（３Ｈ，ｓ），１．７６－１．９２（４Ｈ，ｍ），２．７６－２．８３（１Ｈ，ｍ），３．６７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），３．７３（３Ｈ，ｓ），３．７３－３．７８（３Ｈ，ｍ），３．８６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．０Ｈｚ），７．１９－７．２３（２Ｈ，ｍ），７．２６－７．３５（８Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程２］

メチル　５－アミノ－２，６－アンヒドロ－３，４，５－トリデオキシ－５－メチル－Ｌ－グリセロ－ヘキソネート　塩酸塩（Ｃ）

上記工程１で得た化合物Ａ（１．１０ｇ，３．１１ｍｍｏｌ）のメタノール（２０ｍｌ）溶液に、４規定塩酸／ジオキサン溶液（２ｍｌ）および１０％パラジウム炭素（２００ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で１６時間撹拌した。さらに、反応液に２０％水酸化パラジウム炭素（２００ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で４８時間撹拌した。触媒をセライトろ去後、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物７０３ｍｇ（１００％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１．２７（３Ｈ，ｓ），１．３９－１．５４（２Ｈ，ｍ），１．９３－２．００（１Ｈ，ｍ），２．１７－２．２３（１Ｈ，ｍ），３．０４－３．１２（１Ｈ，ｍ），３．４１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ），３．６９（３Ｈ，ｓ），３．８３－３．８９（１Ｈ，ｍ），８．１７（２Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［工程３］

メチル　２，６－アンヒドロ－３，４，５－トリデオキシ－５－（ジベンジルアミノ）－２－メチル－Ｌ－グリセロ－ヘキソネート（Ｄ）

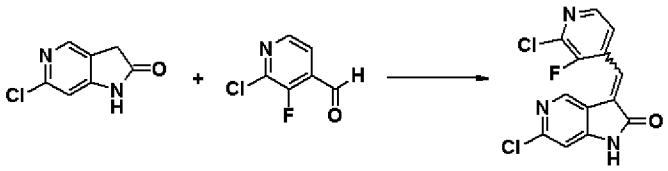
上記工程１で得た化合物Ｂ（２９５ｍｇ，０．８３ｍｍｏｌ）のメタノール（６ｍｌ）溶液に、２０％水酸化パラジウム炭素（２００ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で５時間撹拌した。触媒をセライトろ去後、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物１１９ｍｇ（８３％）を油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１．２９（３Ｈ，ｓ），１．５５－１．６６（２Ｈ，ｍ），１．７３－１．８０（１Ｈ，ｍ），１．８４－１．９０（１Ｈ，ｍ），２．８４－２．８７（１Ｈ，ｍ），３．４６－３．５０（１Ｈ，ｍ），３．６０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．４，２．７Ｈｚ），３．６５（３Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

参考例８６

[0730] [化296]



[0731] （３Ｅ／Ｚ）－６－クロロ－３－［（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）メチレン］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピロジン－２－オン

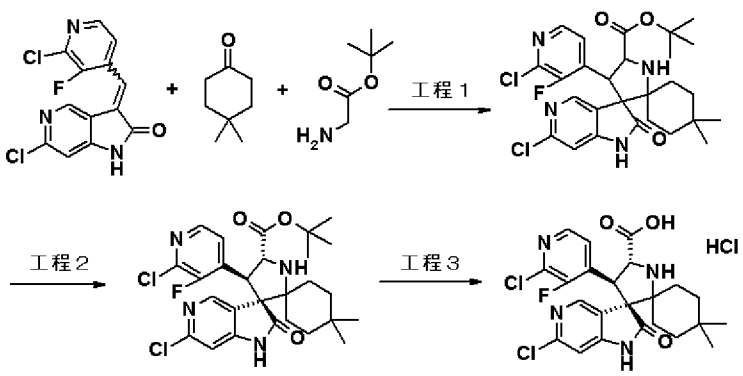
６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピロジン－２－オン（７．００ｇ，４１．５ｍｍｏｌ）と２－クロロ－３－フルオロイソニコチンアルデヒド一水和物（７．３７ｇ，４１．５ｍｍｏｌ）を原料に用い、参考例１と同様な操作を行うことにより、標記化合物５．１７ｇ（４０％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：７．００（１Ｈ，ｓ），７．６２（１Ｈ，ｓ），７．８４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），８．１０（１Ｈ，ｓ），８．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），１１．４７（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

参考例８７

[0732] [化297]



[0733] ［工程１］

６’’－クロロ－８’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３’’－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン］－１’，２’’（１’’Ｈ）－ジオン

グリシンｔｅｒｔ－ブチルエステル（４６７ｍｇ，３．５６ｍｍｏｌ）と４，４－ジメチルシクロヘキサノン（４４９ｍｇ，３．５６ｍｍｏｌ）のトルエン（３０ｍｌ）溶液に、トリエチルアミン（０．５０ｍｌ，３．５６ｍｍｏｌ）、モレキュラーシーブス４Ａ（粉末）（１．３４ｇ）を加え、７０℃で１．５時間撹拌した。反応液に参考例８６で得た化合物（１．００ｇ，３．２３ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で３時間撹拌した。反応液にグリシンｔｅｒｔ－ブチルエステル（１０６ｍｇ，０．８１ｍｍｏｌ）および４，４－ジメチルシクロヘキサノン（１０２ｍｇ，０．８１ｍｍｏｌ）を追加し、８０℃で２４時間撹拌した。放冷後、不溶物をセライトろ去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→０：１００（ｖ／ｖ）］にて精製し、標記混合物６１３ｍｇ（３５％）を固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

［工程２］

（３’Ｓ，４’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｓ，８ａ’Ｒ）－６’’－クロロ－８’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－３’，４’－ジフェニル－３’，４’，８’，８ａ’－テトラヒドロ－１’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，６’－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－７’，３’’－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン］－１’，２’’（１’’Ｈ）－ジオン

上記工程１で得た異性体混合物（４８０ｍｇ）をキラルカラム液体クロマ

トグラフィー［分取条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ，ｎ－ヘキサン：テトラヒドロフラン：エタノール＝８５：１５：５（ｖ／ｖ）］による分取精製にて、標記化合物１８７ｍｇ（３９％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．１９（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），１．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ），１．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ），２．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），２．４２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．８，２．７Ｈｚ），３．７０（１Ｈ，ｓ），３．８１（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），３．９３（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），４．０９－４．２２（２Ｈ，ｍ），４．４７（２Ｈ，ｓ），４．５４－４．７８（２Ｈ，ｍ），６．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ），６．９６（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝８．０，１．２Ｈｚ），７．１３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．１Ｈｚ），７．１６－７．２１（１Ｈ，ｍ），７．３８－７．４２（２Ｈ，ｍ），７．４４－７．４８（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

［工程３］

６’’－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２’’－オキソ－１’’，２’’－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３’’－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン］－５’－カルボン酸　塩酸塩

氷冷下、上記工程２で得た化合物（１５０ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）に濃塩酸（１．１２ｍｌ，１３．７ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、標記化合物１３７ｍｇ（９４％）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ：０．７９（３Ｈ，ｓ），１．０４（３Ｈ，ｓ），１．３９－１．６６（４Ｈ，ｍ），１．８７－２．１２（３Ｈ，ｍ），２．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．２，３．２Ｈｚ），５．１６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ），５．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），６．９５（１Ｈ，ｓ），７．６７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），

８．２４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ），８．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

［製剤例］

（製剤例１）散剤

実施例１の化合物５ｇ、乳糖８９５ｇ及びトウモロコシデンプン１００ｇをブレンダーで混合することにより、散剤を得ることができる。

[0734] （製剤例２）顆粒剤

実施例５の化合物５ｇ、乳糖８９５ｇ及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース１００ｇを混合した後、１０％ヒドロキシプロピルセルロース水溶液３００ｇを加えて練合する。これを押し出し造粒機を用いて造粒し、乾燥すると顆粒剤を得ることができる。

[0735]

（製剤例３）錠剤

実施例１２の化合物５ｇ、乳糖９０ｇ、トウモロコシデンプン３４ｇ、結晶セルロース２０ｇ及びステアリン酸マグネシウム１ｇをブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠することにより、錠剤が得られる。

[0736] （試験例１　Ｍｄｍ２／ｐ５３結合アッセイ）

蛋白質緩衝液（２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．４，１５０ｍＭ　ＮａＣｌ，０．１％　ＢＳＡ）を用いて、Ｈｉｓ－ｐ５３（ｐ５３の１～１３２番目のアミノ酸からなるｐ５３部分蛋白質とヒスチジン蛋白質との融合蛋白質）およびＧＳＴ－Ｍｄｍ２（Ｍｄｍ２の２５～１０８番目のアミノ酸であって、３３番目のロイシン残基をグルタミン酸に変換したＭｄｍ２部分蛋白質とグルタチオントランスフェラーゼとの融合蛋白質）の蛋白質をそれぞれ６．２５ｎＭ含む蛋白質希釈溶液を作成した。この蛋白質希釈溶液を、３８４ウェルプレート（３８４－ｗｅｌｌ　ｌｏｗ　ｖｏｌｕｍｅ　ＮＢＣ，Ｃｏｒｎｉｎｇ、カタログ番号３６７６）の各ウェルに８μＬずつ添加した。

[0737] 次に、ＤＭＳＯを用いて試験化合物を希釈し、この希釈液を１０％含む蛋

白質緩衝液を作製し、各ウェルに４μＬずつ添加した。

[0738] 続いて、抗体希釈緩衝液（２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．４， １５０ｍＭ ＮａＣｌ， ０．１％ ＢＳＡ，０．５Ｍ ＫＦ）を用いて、ＸＬ６６５標識抗Ｈｉｓ抗体（ＨＴＲＦ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉ－６ＨＩＳ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｌａｂｅｌｅｄ ｗｉｔｈ ＸＬ６６５（カタログ番号６１ＨＩＳＸＬＢ）、Ｓｃｈｅｒｉｎｇ／Ｃｉｓｂｏｉｏ Ｂｉｏａｓｓａｙｓ）およびユーロピウム（Ｅｕ）標識抗ＧＳＴ抗体（ＨＴＲＦ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉ－ＧＳＴ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｌａｂｅｌｅｄ ｗｉｔｈ ｅｕｒｏｐｉｕｍ ｃｒｙｐｔａｔｅ、Ｓｃｈｅｒｉｎｇ／Ｃｉｓｂｏｉｏ Ｂｉｏａｓｓａｙｓ、カタログ番号６１ＧＳＴＫＬＢ）をそれぞれ２．５μｇ／ｍＬおよび０．３２５μｇ／ｍＬの濃度で含む溶液を作製し、各ウェルに８μＬずつ添加した（反応液総量：２０μｌ／ウェル）。その後、プレートを２５℃で１時間放置した。

[0739] 励起波長３２０ｎｍにおける６２０ｎｍおよび６６５ｎｍの時間分解蛍光をプレートリーダー（ＡＲＶＯｓｘ、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ、またはＰＨＥＲＡｓｔａｒ， ＢＭＧＬＡＢＴＥＣＨ）を用いて測定した。計測値（ＲＦＵ ６２０ｎｍとＲＦＵ ６６５ｎｍ）を用いて、以下の式にてＲａｔｉｏ（Ｒ）を算出した。

Ｒ＝（ＲＦＵ ６６５ｎｍ－ＢＩ－Ｃ×ＲＦＵ ６２０ｎｍ）／ＲＦＵ ６２０ｎｍ

ＢＩ：各蛋白質、化合物、および抗体を添加していない反応液（各緩衝液のみ）の６６５ｎｍの計測値

Ｃ（補正係数）＝（Ａ－ＢＩ）／Ｄ

ＡおよびＤは、Ｅｕ標識抗ＧＳＴ抗体溶液のみを添加した反応液の６６５ｎｍおよび６２０ｎｍの各計測値

Ｈｉｓ－ｐ５３、ＧＳＴ－Ｍｄｍ２、試験化合物および各抗体を添加したウェルから算出したＲ値をＲ（ｓａｍｐｌｅ）とし、Ｈｉｓ－ｐ５３、ＧＳＴ－Ｍｄｍ２および各抗体を添加したが試験化合物を添加していないウェル

から算出したＲ値をＲ（ｃｏｎｔｒｏｌ）とし、ＧＳＴ－Ｍｄｍ２、試験化合物および各抗体を添加したがＨｉｓ－ｐ５３を添加していないウェルから算出したＲ値をＲ（ｂａｃｋｇｒｏｕｎｄ）として、下記の式からＴ／Ｃを算出し、シグモイドフィッティングを行い、Ｍｄｍ２／ｐ５３結合に対するIC_{50}値を算出した。結果を表１に示す。

[0740] Ｔ／Ｃ＝（Ｒ（ｓａｍｐｌｅ）－Ｒ（ｂａｃｋｇｒｏｕｎｄ））／（Ｒ（ｃｏｎｔｒｏｌ）－Ｒ（ｂａｃｋｇｒｏｕｎｄ））

各実施例化合物のIC_{50}値は、以下のとおりであった。

[0741] ０．００１≦IC_{50}（μＭ）＜０．０５：実施例番号３、６、７、８、９、１１、１２、１３、１６、２０、２１、２３、２５、２７、２８、２９，３０、３３、３４、３６，３８、４０、４１、４２、４４、４６、４８、４９、５３、５５、５６、５７、６５、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７５、７６、７７、７８、８１、８２、８３、８５、８６、８７、８９、９０、９２、９７、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１３、１１４、１１５，１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２２、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３４、１３６、１３９、１４１、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５１、１５２、１５３、１５６、１５８、１６７、１７２、１７４、１７６、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９１、１９２、１９３。

[0742] ０．０５≦IC_{50}（μＭ）＜０．１：実施例番号１、２、５、１０、１５、１７、１８、１９、２２、２４、２６、３１、３２、３５、３７、３９、４５、４７、５０、５１、５２、５４、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６６、７３、７４、７９、８０、８４、８８、９１、９３、９４、９５、９６、９８、１１２、１２１、１２３、１３１、１３２、１３３、１３７、１３８、１４０、１４３、１４５、１４７、１４９、１５４、１５５、１５７、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６５、１６６、

１６６、１６９、１７０、１７１、１７３、１７５、１７７、１８３、１８４、１９０。

[0743] ０．１≦ＩＣ$_{50}$（μＭ）＜０．５：実施例番号４、１４、４３、１３５、１６４、１６８。

[0744] （試験例２　抗細胞試験）

野性型ｐ５３を有するヒト肺癌由来細胞株ＮＣＩ－Ｈ４６０を用いて抗細胞試験を実施した。

[0745] ＮＣＩ－Ｈ４６０細胞を、培地（１０％牛胎児血清を含むＲＰＭＩ１６４０培地）に懸濁し、９６ウェルのマルチウェルプレートにそれぞれ５００細胞／１５０μＬ／ウェルで播種した。試験化合物をＤＭＳＯに溶解し、これを培地で希釈して検体溶液とした（ＤＭＳＯ濃度　１％以下）。播種の翌日、試験化合物を添加していない培地または検体溶液を、各ウェルに５０μＬずつ添加した。細胞播種翌日に培地を５０μＬずつ添加した直後と、検体溶液または培地を細胞に添加し、３７℃、５％　CO_2で３日間培養した後に、ＭＴＴアッセイを実施した。ＭＴＴアッセイは以下のように実施した。

[0746] リン酸緩衝液（Ｄｕｌｂｅｃｃｏ’ｓ　Ｐｈｏｓｐｈａｔｅ－ｂｕｆｆｅｒｅｄ　Ｓａｌｉｎｅｓ）を用いて５ｍｇ／ｍＬのＭＴＴ（３－（４，５－ジメチルチアゾール－２－イル）－２，５－ジフェニルテトラゾリウムブロマイド，Ｓｉｇｍａ，Ｍ－２１２８）溶液を作製し、このＭＴＴ溶液を２０μＬずつ各ウェルに添加した。その後、プレートを３７℃、５％　CO_2下で４時間培養した。プレートを１２００ｒｐｍで５分間遠心処理した後、培養上清をディスペンサーにて吸引除去した。ＤＭＳＯを各ウェルに１５０μＬずつ添加し、生成されたフォルマザンを溶解した。プレートミキサーを用いてプレートを撹拌することにより、各ウェルの発色を均一にした。各ウェルの吸光度をＯＤ　５４０ｎｍ、ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ　６６０ｎｍの条件下、プレートリーダー（ＳｐｅｃｔｒａＭａｘＰＬＵＳ３８４，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ，ＣＡ　ＵＳＡ）を用いて測定した。

[0747] 検体溶液添加当日に測定したＯＤ値をＳとし、検体溶液添加の３日後に測

定したＯＤ値をＴとし、ＤＭＳＯ希釈液添加の３日後に測定したＯＤ値をＣとし、下記の計算式より各濃度におけるＴ／Ｃ（％）を求めて用量反応曲線を描き、５０％増殖抑制濃度（GI_{50}値）を算出した。

[0748] Ｔ／Ｃ（％）＝（Ｔ－Ｓ）／（Ｃ－Ｓ）×１００

本試験を実施した実施例化合物のGI_{50}値は、以下のとおりであった。

[0749] GI_{50}（μＭ）＜０．１：実施例番号２０、３１、３５、７０、９９、１００、１１０、１１３、１１６、１５６、１６０、１８２。

[0750] ０．１≦GI_{50}（μＭ）＜０．５：実施例番号１、８、１３、１６、１７、１８、２３、２４、３２、３４、３８、５１、５７、６７、６９、７７、８８、９０、９３、９４、９６、９７、１０７、１０９、１１１、１１２、１１５、１１７、１５４、１６１、１６２、１８３、１８４、１８５、１８８、１９１。

[0751] ０．５≦GI_{50}（μＭ）＜１．０：実施例番号３、７、１１、１４、２５、２６、４０、４７、５３、５４、１０８、１１４。

[0752] １．０≦GI_{50}（μＭ）＜５．０：実施例番号２、４、５、６、２８、２９、３０、１６４、１７９、１８０、１８６。

[0753] ５．０＜GI_{50}（μＭ）：実施例番号１７４

（試験例３　抗腫瘍試験）

ヒト骨肉腫細胞株ＳＪＳＡ－１またはＳＪＳＡ－１－ＲＥ（ＳＪＳＡ－１にｐ５３レポーター遺伝子を組み込んだ細胞）をヌードマウス（ＢＡＬＢ／Ｃ－ｎｕ／ｎｕ　ＳＬＣ、雄、日本エスエルシー）に皮下移植し、腫瘍の大きさが１００～２００ｍｍ^{3}程度に達した時点で群分けする（６匹／群）。試験化合物を０．５％　メチルセルロース溶液に懸濁させ、５０ｍｇ／ｋｇで一日二回（ｂｉｄ）、５０ｍｇ／ｋｇで一日一回（ｑｄ）または２５ｍｇ／ｋｇで一日一回（ｑｄ）、４日間連続経口投与した。２日間休薬後にマウスを解剖し、腫瘍を摘出後、その重量を測定する。

[0754] 抗腫瘍効果（ＩＲ（％））は次式により算出する。

[0755] ＩＲ（％）＝[１－（化合物投与群の平均腫瘍重量／無処置対照群の平均腫瘍重量）]×　１００

（試験例４　代謝安定性試験）

１００ｍＭ　ｐＨ７．４　リン酸緩衝液、３０ｍＭ　グルコース６リン酸、１０ｍＭ　$MgCl_2 \cdot 6H_2O$、３ｕｎｉｔ／ｍＬ　グルコース６リン酸１－デヒドロゲナーゼ、０．３－１．５ｍｇＰ／ｍＬのヒト肝ミクロソームを含む反応液１００μＬに３μＭの試験化合物を含む１００ｍＭ　ｐＨ７．４　リン酸緩衝液１００μＬを添加し、３７℃で２０分間インキュベートした後、３ｍＭのＮＡＤＰ＋を含む１００ｍＭ　ｐＨ７．４　リン酸緩衝液７０μＬを加え、さらに３７℃で３０分間インキュベートすることによりミクロソーム代謝試験を実施した。化合物は、高速液体クロマトグラフ装置に接続した四重極型質量分析計を用いた内部標準法によって定量し、代謝安定性（化合物の残存率：ＭＳ％）は次式により求めた。

[0756] ＭＳヒト％＝（ＮＡＤＰ＋を添加し３０分間インキュベート後の試験化合物のピーク面積比）／（ＮＡＤＰ＋添加前の試験化合物のピーク面積比）×１００

（ピーク面積比＝試験化合物のピーク面積を内部標準物質のピーク面積で除したもの）

本試験を実施した実施例化合物のうち、ＭＳ％が３０以上の化合物は以下のとおりであった。

[0757] ７０≦ＭＳ％≦１００：実施例１、２、３、４、６、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、２０、２３、２４、２５、２９、３０、３１、３４、３６、３８、３９、４０、４１、４３、４５、４６、５１、５３、５４、５６、５７、６０、６３、６４、６５、６７、６９、７０、７６、７７、７９、８４、８５、８７、８８、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９８、１０３、１０６、１０７、１０８、１０９、１１

０、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１４９、１５１、１５６、１５７、１５８、１５９、１６３、１６４、１６５。

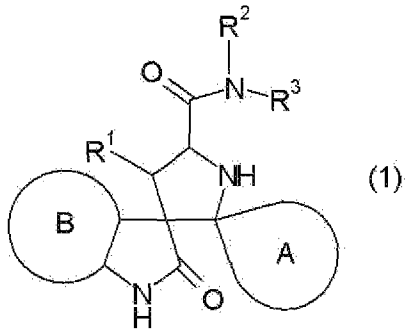
[0758] ５０≦ＭＳ％＜７０：実施例５、３２、３５、３７、４７、４８、５５、５９、６８、７１、９９、１２８、１５５。

[0759] ３０≦ＭＳ％＜５０：実施例７、１９、２６、５２、６２、６６、１００、１０１、１２７、１５３。

請求の範囲

［請求項1］ 一般式（１）

［化1］



(1)

［式（１）中、

環Ａは、群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいスピロ結合の４～６員の飽和炭化水素環または群１から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいスピロ結合の６員の飽和複素環を示し、

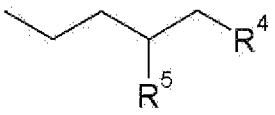
環Ｂは、群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいベンゼン環、群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいピリジン環または群２から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいピリミジン環を示し、

R^1は、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基、群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_3～C_6シクロアルキル基または群３から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_3～C_6シクロアルケニル基を示し、

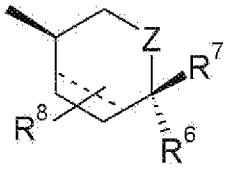
R^2は、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基または水素原子を示し、

R^3は、下記一般式（２）、（３）または（４）

[化2]



(2)



(3)



(4)

{式（２）中、

R^4およびR^5は、それぞれ独立して、水酸基、C_1～C_6アルキル基またはC_1～C_6アルコキシ基を示すか、R^4およびR^5が一緒になって、それぞれの基が結合する炭素原子とともに４～６員の飽和炭化水素環を形成してもよく、

式（３）中、環構造内の破線は、二重結合であってもよいことを示し、

R^6は、群４から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、群５から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいカルバモイル基、オキソ基もしくは１個の水酸基で置換されていてもよい１もしくは複数個のC_1～C_6アルキル基またはオキソ基で置換されていてもよい５もしくは６員の含窒素ヘテロアリール基、水酸基または－ＮＲ’Ｒ’’を示し、

ここで、Ｒ’およびＲ’’はそれぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子、オキソ基もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_3～C_4シクロアルキル基または水素原子を示すか、Ｒ’とＲ’’が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、C_1～C_6アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい４～７員の含窒素複素環基を形成してもよいことを示し、

R^7は、１個の水酸基が置換していてもよいC_1～C_6アルキル基、水酸基または水素原子を示し、

また、R^6およびR^7は、一緒になってスピロ結合の４～６員の炭化水素環もしくはスピロ結合の４～６員の含窒素複素環を形成してもよく、

R^8は、水酸基、C_1～C_6アルキル基およびC_1～C_6アルコキシ基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を示し、

Ｚは、CH_2、ＮＨまたは酸素原子を示し、

式（４）中、

R^9は、群４から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいC_1～C_6アルキル基、群５から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよいカルバモイル基、オキソ基もしくは１個の水酸基で置換されていてもよい１もしくは複数個のC_1～C_6アルキル基またはオキソ基で置換されていてもよい５もしくは６員の含窒素ヘテロアリール基、水酸基または－ＮＲ’Ｒ’’を示し、

ここで、Ｒ’およびＲ’’はそれぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子、オキソ基もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_3～C_4シクロアルキル基または水素原子を示すか、Ｒ’とＲ’’が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、C_1～C_6アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい４～７員の含窒素複素環基を形成してもよいことを示し、

R^{10}は、１個の水酸基が置換していてもよいC_1～C_6アルキル基、水酸基または水素原子を示し、

また、R^9およびR^{10}は、一緒になってスピロ結合の４～６員の炭化水素環もしくはスピロ結合の４～６員の含窒素複素環を形成してもよく、

R^{11}は、水酸基、C_1～C_6アルキル基およびC_1～C_6アルコキシ基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を示す。}で表される基を示

す。]

で表される化合物またはその塩。

群１：ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子が置換していてもよいC_1～C_6アルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、シアノ基。

群２：ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子が置換していてもよいC_1～C_6アルキル基、１～３個のハロゲン原子が置換していてもよいC_3～C_4シクロアルキル基、ビニル基、エチニル基、シアノ基、C_1～C_6アルコキシ基。

群３：ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_3～C_4シクロアルキル基、ビニル基、エチニル基、シアノ基、－ＯＲ’、－ＮＲ’Ｒ’’、－ＣＯＯＲ’、－ＣＯＮＨＲ’。

ここで、Ｒ’およびＲ’’はそれぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_3～C_4シクロアルキル基または水素原子を示すか、Ｒ’とＲ’’が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、C_1～C_6アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい４～７員の含窒素複素環基を形成してもよい。

群４：ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、モルホリノ基、C_1～C_6アルコキシ基、C_1～C_6アルキルスルホニル基、－ＮＲ’Ｒ’’。

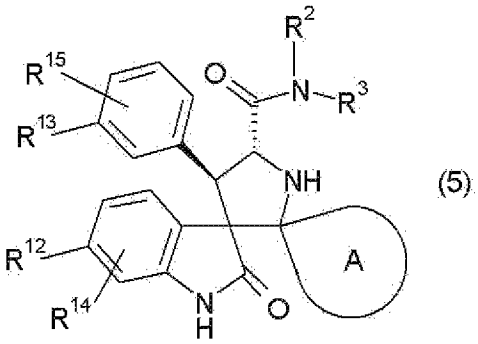
ここで、Ｒ’およびＲ’’はそれぞれ独立して、１～３個のハロゲン原子、１～３個の水酸基もしくはオキソ基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_3～C_4シクロアルキル基または水素原

子を示すか、R’とR’’が一緒になってそれらが置換する窒素原子とともに、C_1～C_6アルキル基および水酸基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を有していてもよい４～７員の含窒素複素環基を形成してもよい。

群５：１～３個のハロゲン原子、１～３個の水酸基もしくはC_1～C_6アルコキシ基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基、C_3～C_6シクロアルキル基、C_1～C_6アルコキシ基、テトラヒドロピラニル基。

［請求項2］ 一般式（５）

［化3］



［式（５）中、

環Ａ、R^2およびR^3は請求項１中の環Ａ、R^2およびR^3とそれぞれ同義であり、

R^{12}およびR^{13}は、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基およびシアノ基から選ばれる基を示し、

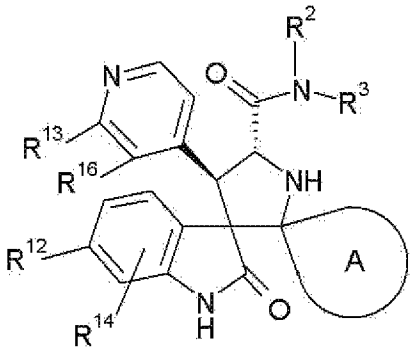
R^{14}は、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基およびシアノ基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を示し、

R^{15}は、群３（請求項１中の群３と同義）から選ばれる１もしくは複数個の置換基を示す。］

で表される請求項１に記載の化合物またはその塩。

［請求項3］　一般式（６）

［化4］



(6)

［式（６）中、

環Ａ、Ｒ[2]およびＲ[3]は請求項１中の環Ａ、Ｒ[2]およびＲ[3]とそれぞれ同義であり、

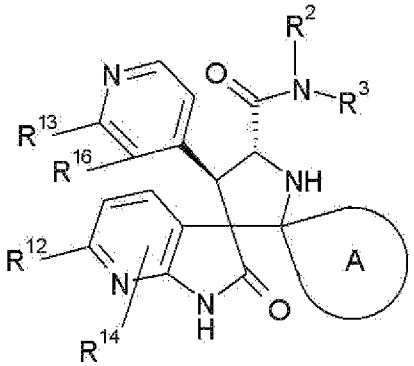
Ｒ[12]、Ｒ[13]およびＲ[16]は、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基およびシアノ基から選ばれる基を示し、

Ｒ[14]は、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基およびシアノ基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を示す。］

で表される請求項１に記載の化合物またはその塩。

［請求項4］　一般式（７）

［化5］



(7)

［式（７）中、

環Ａ、Ｒ[2]およびＲ[3]は請求項１中の環Ａ、Ｒ[2]およびＲ[3]とそれぞれ

同義であり、

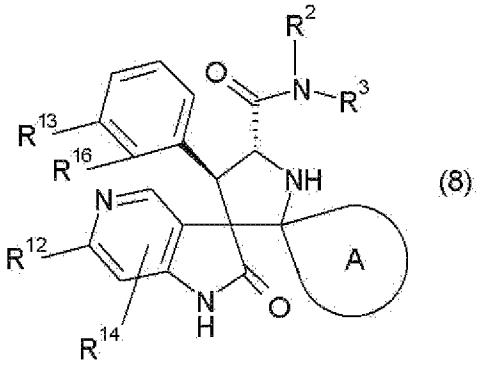
R^{12}、R^{13}およびR^{16}は、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基およびシアノ基から選ばれる基を示し、

R^{14}は、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基およびシアノ基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を示す。］

で表される請求項１に記載の化合物またはその塩。

［請求項5］ 一般式（８）

［化6］



(8)

［式（８）中、

環Ａ、R^2およびR^3は請求項１中の環Ａ、R^2およびR^3とそれぞれ同義であり、

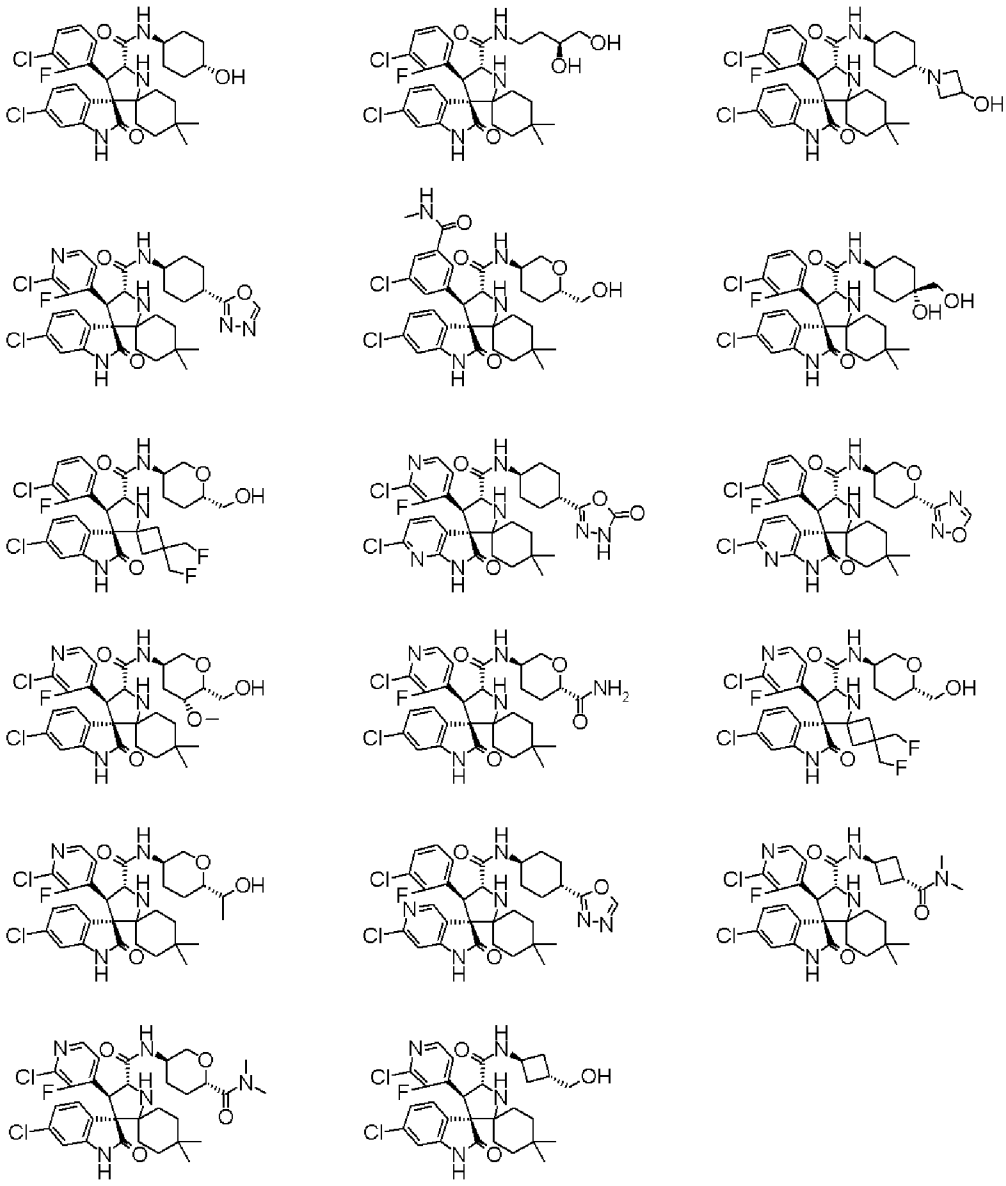
R^{12}、R^{13}およびR^{16}は、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基およびシアノ基から選ばれる基を示し、

R^{14}は、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子もしくは１～３個の水酸基で置換されていてもよいC_1～C_6アルキル基およびシアノ基から選ばれる１もしくは複数個の置換基を示す。］

で表される請求項１に記載の化合物またはその塩。

［請求項6］ 次の群から選ばれる１の化合物またはその塩。

［化7］



［請求項7］ （3’Ｒ，4’Ｓ，5’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド　塩酸塩。

［請求項8］ （3’Ｒ，4’Ｓ，5’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’

－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド　硫酸塩。

［請求項9］　（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド　メタンスルホン酸塩。

［請求項10］　（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド　エタンスルホン酸塩。

［請求項11］　（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド　ベンゼンスルホン酸塩。

［請求項12］　（３’Ｒ，４’Ｓ，５’Ｒ）－Ｎ－［（３Ｒ，６Ｓ）－６－カルバモイルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル］－６”－クロロ－４’－（２－クロロ－３－フルオロピリジン－４－イル）－４，４－ジメチル－２”－オキソ－１”，２”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－１，２’－ピロリジン－３’，３”－インドール］－５’－カルボキサミド　ｐ－トルエンスルホン酸塩。

[請求項13] （3’Ｒ，4’Ｓ，5’Ｒ）－6”－クロロ－4’－（2－クロロ－3－フルオロピリジン－4－イル）－Ｎ－｛（3Ｒ，6Ｓ）－6－［1－ヒドロキシエチル］テトラヒドロ－2Ｈ－ピラン－3－イル｝－4，4－ジメチル－2”－オキソ－1”，2”－ジヒドロジスピロ［シクロヘキサン－1，2’－ピロリジン－3’，3”－インドール］－5’－カルボキサミド　ベンゼンスルホン酸塩。

[請求項14] 請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物またはその塩を含む、Ｍｄｍ２阻害剤。

[請求項15] 請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物またはその塩を含む、Ｍｄｍ２ユビキチンリガーゼ阻害剤。

[請求項16] 請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物またはその塩を含む、ｐ５３とＭｄｍ２の結合阻害剤。

[請求項17] 請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物またはその塩を含む、ｐ５３転写活性抑制の阻害剤。

[請求項18] 請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物またはその塩を含む、ｐ５３分解の阻害剤。

[請求項19] 請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする医薬。

[請求項20] 請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする抗癌剤。

[請求項21] 癌が、肺癌、乳癌、前立腺癌、大腸癌、急性骨髄性白血病、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、網膜芽細胞腫、神経芽細胞腫または肉腫である請求項２０に記載の抗癌剤。

[請求項22] 請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物またはその塩、および薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。

[請求項23] 請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物またはその塩を投与することを特徴とする癌の治療方法。

[請求項24] 癌が、肺癌、乳癌、前立腺癌、大腸癌、急性骨髄性白血病、悪性リン

パ腫、悪性黒色腫、網膜芽細胞腫、神経芽細胞腫または肉腫である請求項２３に記載の癌の治療方法。

［請求項25］ 請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物またはその塩の、医薬製造のための使用。

［請求項26］ 請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物またはその塩の、抗癌剤製造のための使用。