明　細　書

発明の名称 ： 含窒素スピロ環化合物及びその医薬用途

技術分野

[0001] 本発明は、新規含窒素スピロ環化合物及びその医薬用途に関する。より詳細には、ヤヌスキナーゼ３（以後ＪＡＫ３とも呼ぶ）の阻害剤、並びに臓器移植時の拒絶、移植後の対宿主性移植片反応、自己免疫疾患及びアレルギー性疾患の予防又は治療のための化合物、及びその医薬用途に関する。

[0002] また本発明は、ヤヌスキナーゼ２（以後ＪＡＫ２とも呼ぶ）の阻害剤、及び慢性骨髄増殖性疾患の予防又は治療のための化合物、及びその医薬用途に関する。

背景技術

[0003] ＪＡＫ３は、プロテインキナーゼであるヤヌスファミリーの一員である。このファミリーの他のメンバーは、広範な組織に発現されるが、ＪＡＫ３発現は造血細胞に限定される。

この限定的な発現は、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15及びIL-21等の受容体を介したシグナル伝達においてＪＡＫ３がこれらの多重連鎖受容体に共通のγ鎖と非共有結合的に会合することにより重要な役割を果たすことと関連している。

[0004] 重症複合免疫不全症（Severe Combined Immunodeficiency；以後ＳＣＩＤとも呼ぶ）の患者集団において、ＪＡＫ３タンパクレベルの著しい低下又は共通γ鎖の遺伝子欠損が見られる。このことは、免疫抑制がＪＡＫ３を介したシグナル経路を遮断することにより生じることを示唆する。

また、動物実験において、ＪＡＫ３がＮＫ細胞、Ｂ－リンパ球及びＴ－リンパ球の成熟に重要な役割を果たすだけでなく、Ｔ細胞の機能維持にも本質的に必要であることが示されている。

[0005] さらに、ＪＡＫ３阻害剤であるCP-690,550（(3R,4R)-3-[4-メチル-3-[N-メチル-N-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3

-オキソプロピオニトリル）が、関節リウマチ及び乾癬において病態改善効果を示すこと、サル腎移植モデルにおける拒絶抑制効果及びマウス喘息モデルにおける気道炎症抑制効果を示すことが報告されている。

[0006] これらの知見から、ＪＡＫ３阻害剤により免疫活性を制御することは、臓器移植時の拒絶、移植後の対宿主性移植片反応、自己免疫疾患及びアレルギー性疾患の予防又は治療に有益であると考えられている。

[0007] 一方、ＪＡＫ２の阻害が慢性骨髄増殖性疾患患者に有益であることが示唆されてきた。慢性骨髄増殖性疾患には真性多血症、原発性骨髄線維症、本態性血小板血症、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、慢性好酸球性白血病、慢性好中球性白血病、全身性肥満細胞症が含まれる。

[0008] 慢性骨髄増殖性疾患は、造血幹細胞における後天性細胞突然変異により起こりえると考えられており、大多数の真性多血症患者、並びにかなりの数の原発性骨髄線維症、及び本態性血小板血症患者がＪＡＫ２の機能獲得型変異を有していることが報告されている。また、低分子阻害剤によるＪＡＫ２Ｖ６１７Ｆキナーゼの阻害が造血細胞の増殖阻害を導くことも報告されている。

[0009] これらの知見から、ＪＡＫ２阻害剤により造血細胞の増殖を制御することは、慢性骨髄増殖性疾患の予防又は治療に有益であると考えられている。

[0010] また、ヤヌスキナーゼ（以後ＪＡＫとも呼ぶ）のファミリーメンバーとしては、ヤヌスキナーゼ１（以後ＪＡＫ１とも呼ぶ）、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３及びチロシンキナーゼ２（以後Ｔｙｋ２とも呼ぶ）の４種類が知られており、ＪＡＫ１阻害剤及びＴｙｋ２阻害剤もまた、ＪＡＫ３阻害剤と同様に多種疾患の予防又は治療に有益であると考えられている。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明者らは、従来の臓器移植時の拒絶、移植後の対宿主性移植片反応、自己免疫疾患、及びアレルギー性疾患の治療剤又は予防剤に代わる新たな臓器移植時の拒絶、移植後の対宿主性移植片反応、自己免疫疾患、及びアレル

ギー性疾患の治療剤又は予防剤を開発すべく鋭意研究を重ねた結果、ＪＡＫ３阻害作用を有する新規含窒素スピロ環化合物を見出し、本発明を完成させた。

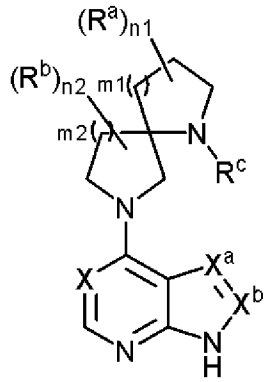
[0012] また本発明者らは、ＪＡＫ２阻害作用を有する新規含窒素スピロ環化合物を見出し、本発明を完成させた。

課題を解決するための手段

[0013] すなわち、本発明は、以下の通りである。

［１］ 下記一般式［Ｉ］で示される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物：

[化1]



[I]

［式中、

R^aは同一又は異なって、

（１）C_{1-6}アルキル基、又は

（２）ハロゲン原子であり、

ｎ１は、０～４の整数であり、

R^bは同一又は異なって、

（１）C_{1-6}アルキル基、又は

（２）ハロゲン原子であり、

ｎ２は、０～４の整数であり、

ｍ１は、０～３の整数であり、

ｍ２は、１～４の整数であり、

$X^a＝X^b$は、

（１）ＣＨ＝ＣＨ、

（２）Ｎ＝ＣＨ、又は

（３）ＣＨ＝Ｎであり、

Ｘは、

（１）窒素原子、又は

（２）Ｃ－R^d（式中、R^dは水素原子又はハロゲン原子である）であり、

R^cは、下記（１）乃至（６）から選択される基：

（１）水素原子、

（２）下記グループＡから選択される同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

（３）－Ｃ（＝Ｏ）－R^{c1}、

（４）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－R^{c2}、

（５）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ$R^{c3}R^{c4}$

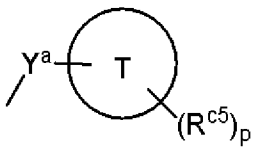
（式中、R^{c1}、R^{c2}、R^{c3}及びR^{c4}は同一又は異なって、

（ｉ）水素原子、又は

（ｉｉ）下記グループＡから選択される同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基である）、又は

（６）式：

[化2]



｛式中、

Y^aは、下記（ｉ）乃至（ｉｉｉ）から選択される基：

（ｉ）C_{1-6}アルキレン、

（ｉｉ）－Ｃ（＝Ｏ）－、又は

（ｉｉｉ）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－であり、

環Ｔは、

（ｉ）C_{6-10}アリール基、

（ｉｉ）C_{3-10}シクロアルキル基、又は

（ｉｉｉ）飽和単環式複素環基（該飽和単環式複素環基は、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される１乃至４個のヘテロ原子を有し、環を構成する原子数が３乃至７個である）であり、

R^{c5}は、同一又は異なって、

（ｉ）シアノ基、又は

（ｉｉ）ニトロ基であり、

ｐは、０～４の整数である}

で示される基であり、

グループＡは、

（ａ）水酸基、

（ｂ）C_{1-6}アルコキシ基、

（ｃ）シアノ基、

（ｄ）C_{1-6}アルコキシカルボニル基、

（ｅ）C_{1-6}アルキルカルボニルオキシ基、及び

（ｆ）C_{2-6}アルケニルオキシ基からなる群である］。

[0014] ［２］　一般式［Ｉ］中、

ｎ１は、０～２の整数であり、

ｎ２は、０～２の整数であり、

ｍ１は、０～３の整数であり、

ｍ２は、１～３の整数であり、

Ｘは、

（１）窒素原子、又は

（２）Ｃ－R^{d}（式中、R^{d}はハロゲン原子である）であり、

R^{c}は、下記（１）乃至（６）から選択される基：

（１）水素原子、

（２）下記グループＡから選択される１個の置換基で置換されたＣ$_{1-6}$アルキル基、

（３）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{c1}、

（４）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{c2}、

（５）－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{c3}Ｒ^{c4}

（式中、

Ｒ^{c1}は、下記グループＡから選択される１個の置換基で置換されてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基であり、

Ｒ^{c2}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル基であり、

Ｒ^{c3}は、下記グループＡから選択される１個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基であり、

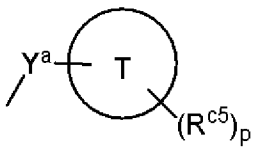
Ｒ^{c4}は、

（ｉ）水素原子、又は

（ｉｉ）Ｃ$_{1-6}$アルキル基である）、又は

（６）式：

[化3]



｛式中、

Ｙ^{a}は、下記（ｉ）乃至（ｉｉｉ）から選択される基：

（ｉ）Ｃ$_{1-6}$アルキレン、

（ｉｉ）－Ｃ（＝Ｏ）－、又は

（ｉｉｉ）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－であり、

環Ｔは、

（ｉ）フェニル基、

（ｉｉ）Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル基、又は

（ｉｉｉ）ピロリジニル基であり、

R^{c5}は、

（ｉ）シアノ基、又は

（ｉｉ）ニトロ基であり、

ｐは、０又は１の整数である}

で示される基であり、

グループＡは、

（ａ）水酸基、

（ｂ）C_{1-6}アルコキシ基、

（ｃ）シアノ基、

（ｄ）C_{1-6}アルコキシカルボニル基、

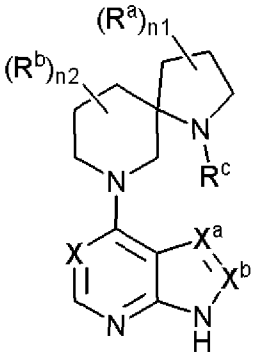
（ｅ）C_{1-6}アルキルカルボニルオキシ基、及び

（ｆ）C_{2-6}アルケニルオキシ基からなる群である、［１］に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0015] ［３］　ｍ１が０又は１の整数であり、ｍ２が１又は２の整数である、［１］又は［２］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0016] ［４］　（ｍ１，ｍ２）の組合せが（１，２）である、一般式［ＩＩ］：

[化4]



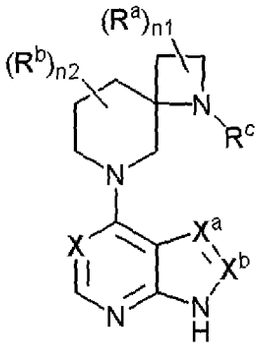
[II]

［式中、各記号は［１］と同義である］

で示される、［３］に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0017] ［５］　（ｍ１，ｍ２）の組合せが（０，２）である、一般式［ＩＩＩ］：

[化5]



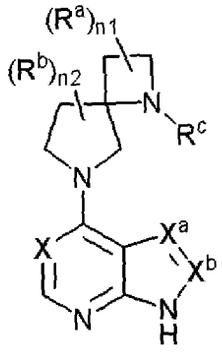
[III]

［式中、各記号は［１］と同義である］

で示される、［３］に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0018] ［６］　（ｍ１，ｍ２）の組合せが（０，１）である、一般式［ＩＶ］：

[化6]



[IV]

［式中、各記号は［１］と同義である］

で示される、［３］に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0019] ［７］　（ｍ１，ｍ２）の組合せが（０，３）、（２，１）、（２，２）又は（３，２）から選択される、［１］又は［２］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0020] ［８］　X^a＝X^bがＣＨ＝ＣＨであり、Ｘが窒素原子である、［１］乃至［

７］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0021] ［９］　（ｎ１，ｎ２）の組合せが（０，０）である、［１］又は［２］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0022] ［１０］　（ｎ１，ｎ２）の組合せが（１，０）である、［１］又は［２］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0023] ［１１］　（ｎ１，ｎ２）の組合せが（０，１）である、［１］又は［２］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0024] ［１２］　（ｎ１，ｎ２）の組合せが（２，０）である、［１］又は［２］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0025] ［１３］　（ｎ１，ｎ２）の組合せが（０，２）である、［１］又は［２］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0026] ［１４］　R^aがメチル基又はフッ素原子である、［１０］又は［１２］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0027] ［１５］　R^cが－Ｃ（＝Ｏ）－R^{c1}である、［１］乃至［１４］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

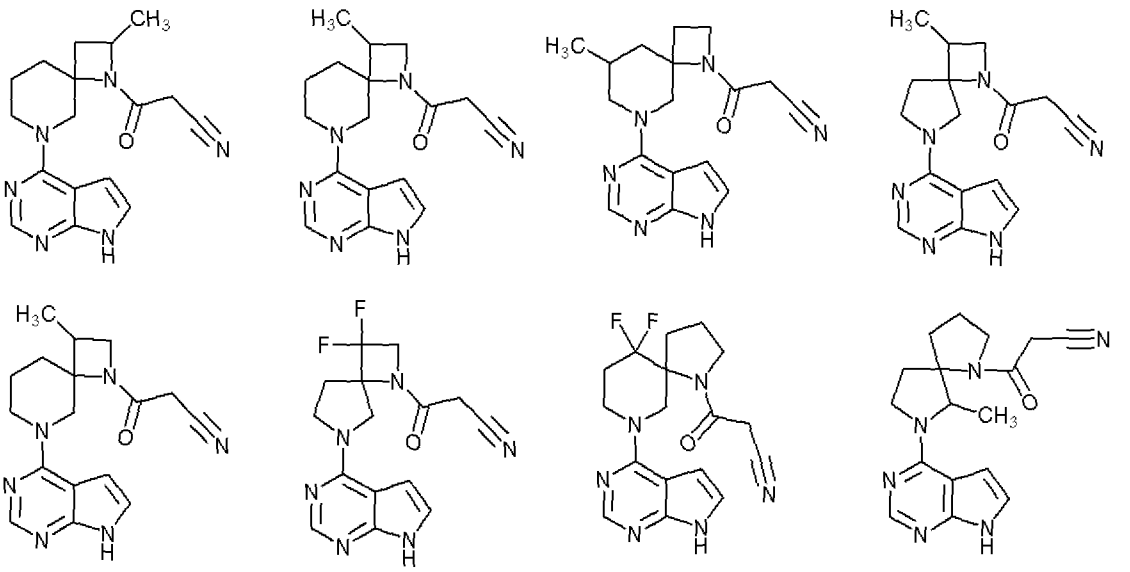
[0028] ［１６］　R^{c1}が１個の水酸基又はシアノ基で置換されたC_{1-6}アルキル基である、［１５］に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0029] ［１７］　R^cが－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{c3}Ｒ^{c4}である、［１］乃至［１４］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

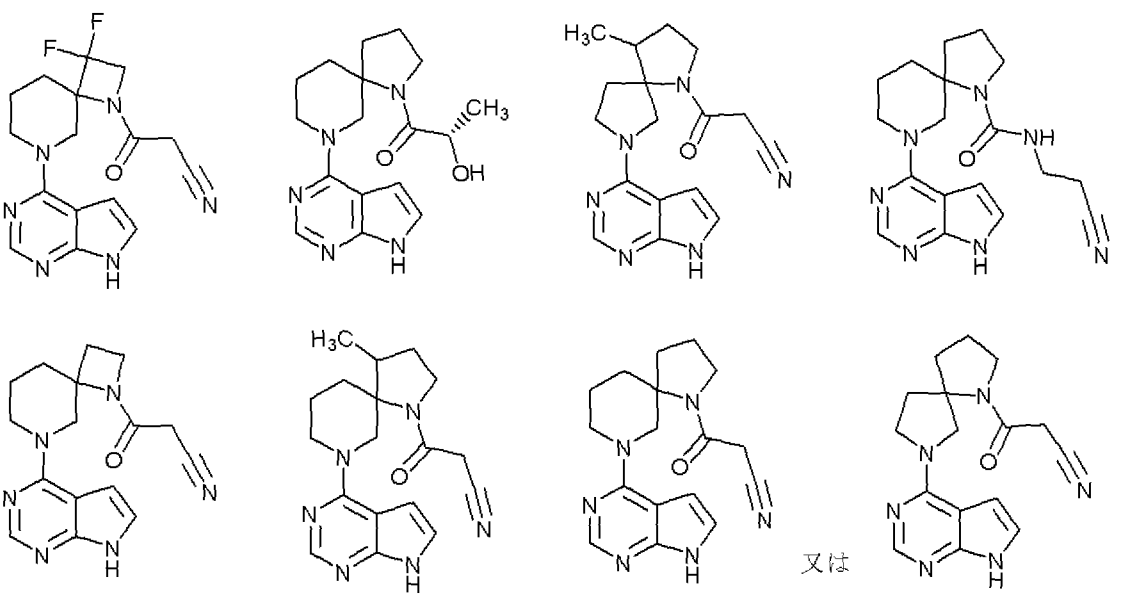
[0030] ［１８］ Ｒ^{c3}が１個のシアノ基で置換されたＣ$_{1-6}$アルキル基であり、Ｒ^{c4}が水素原子である、［１７］に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0031] ［１９］ 下記化学構造式：

[化7]



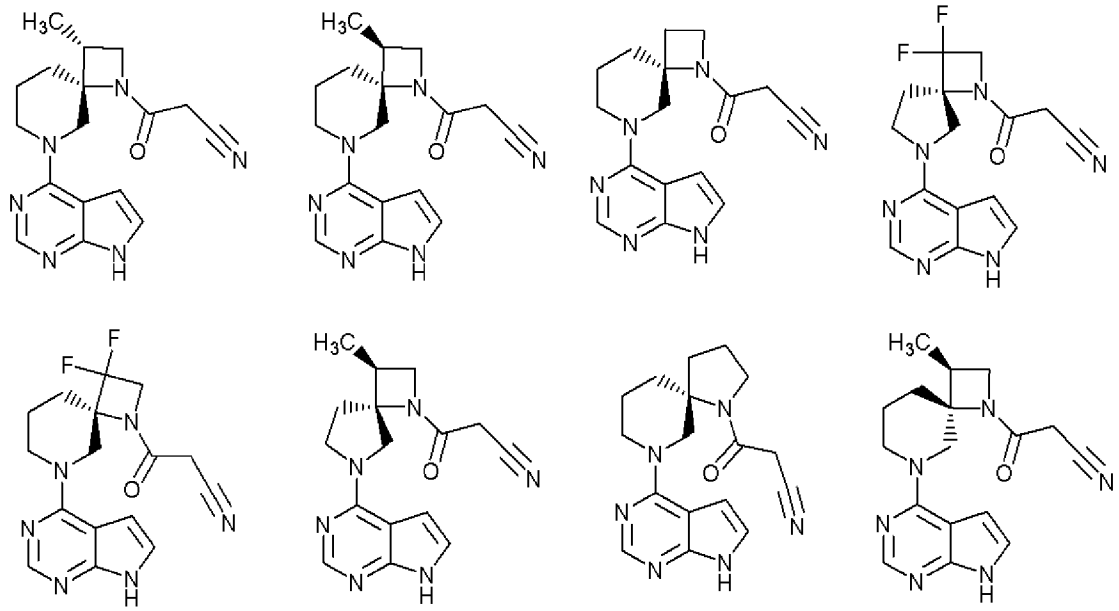
[化8]



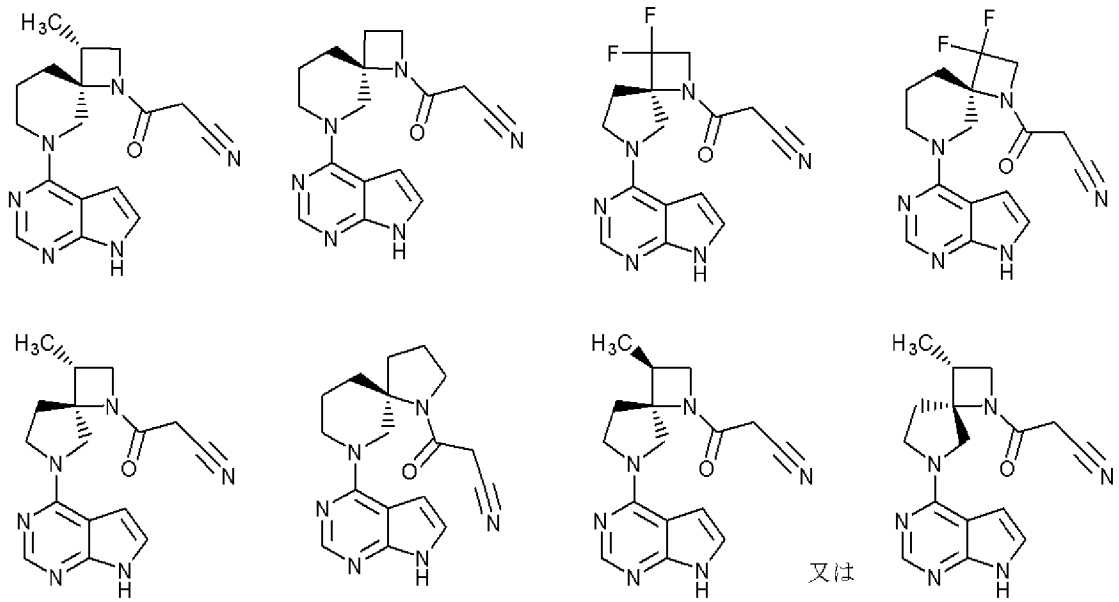
から選択される、［１］に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0032] ［２０］ 下記化学構造式：

[化9]



[化10]



から選択される、［１］に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[0033] ［２１］ ［１］乃至［２０］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物、及び医薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

[0034] ［２２］ ［１］乃至［２０］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬

上許容される塩、或いはその溶媒和物を含む、ヤヌスキナーゼ阻害剤。

[0035] ［２３］　ヤヌスキナーゼがヤヌスキナーゼ３である、［２２］記載のヤヌスキナーゼ阻害剤。

[0036] ［２４］　ヤヌスキナーゼがヤヌスキナーゼ２である、［２２］記載のヤヌスキナーゼ阻害剤。

[0037] ［２５］　［１］乃至［２０］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を含む、臓器移植時の拒絶、移植後の対宿主性移植片反応、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、及び慢性骨髄増殖性疾患からなる群から選択される疾患の治療剤又は予防剤。

[0038] ［２６］　［１］乃至［２０］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を含む、関節リウマチ治療剤又は予防剤。

[0039] ［２７］　［１］乃至［２０］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を含む、乾癬治療剤又は予防剤。

[0040] ［２８］　医薬上有効量の、［１］乃至［２０］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与することを特徴とする、ヤヌスキナーゼの阻害方法。

[0041] ［２９］　ヤヌスキナーゼがヤヌスキナーゼ３である、［２８］記載の阻害方法。

[0042] ［３０］　ヤヌスキナーゼがヤヌスキナーゼ２である、［２８］記載の阻害方法。

[0043] ［３１］　医薬上有効量の、［１］乃至［２０］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与することを特徴とする、臓器移植時の拒絶、移植後の対宿主性移植片反応、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、及び慢性骨髄増殖性疾患からなる群から選択される疾患の治療方法又は予防方法。

[0044] ［３２］　医薬上有効量の、［１］乃至［２０］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与す

ることを特徴とする、関節リウマチの治療方法又は予防方法。

[0045] ［３３］　医薬上有効量の、［１］乃至［２０］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与することを特徴とする、乾癬の治療方法又は予防方法。

[0046] ［３４］　ヤヌスキナーゼ阻害剤を製造するための、［１］乃至［２０］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の使用。

[0047] ［３５］　ヤヌスキナーゼ阻害剤がヤヌスキナーゼ３阻害剤である、［３４］記載の使用。

[0048] ［３６］　ヤヌスキナーゼ阻害剤がヤヌスキナーゼ２阻害剤である、［３４］記載の使用。

[0049] ［３７］　臓器移植時の拒絶、移植後の対宿主性移植片反応、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、及び慢性骨髄増殖性疾患からなる群から選択される疾患の治療剤又は予防剤を製造するための、［１］乃至［２０］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の使用。

[0050] ［３８］　関節リウマチ治療剤又は予防剤を製造するための、［１］乃至［２０］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の使用。

[0051] ［３９］　乾癬治療剤又は予防剤を製造するための、［１］乃至［２０］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の使用。

[0052] ［４０］　（ａ）上記［１］～［２０］のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物、及び（ｂ）該医薬組成物を関節リウマチ又は乾癬の治療もしくは予防に使用し得るか、又は使用すべきであることを記載した、該組成物に関する添付文書を含む商業用キット。

[0053] ［４１］　（ａ）上記［１］～［２０］のいずれか一項に記載の化合物又は

その医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物、及び（ｂ）該医薬組成物を関節リウマチ又は乾癬の治療もしくは予防に使用し得るか、又は使用すべきであることを記載した、該組成物に関する添付文書を含む商業用パッケージ。

発明の効果

[0054] 本発明の含窒素スピロ環化合物は、ＪＡＫ３活性を阻害するので、臓器移植時の拒絶、移植後の対宿主性移植片反応、自己免疫疾患、及びアレルギー性疾患等の治療剤又は予防剤として有効である。

[0055] 更に、本発明の含窒素スピロ環化合物は、ＪＡＫ２活性を阻害するので、慢性骨髄増殖性疾患の治療剤又は予防剤として有効である。

発明を実施するための形態

[0056] 本明細書における用語の定義は以下のとおりである。

「置換されていてもよい」とは、対象基の置換可能な位置が置換されている場合と置換されていない場合（無置換）の両方を含む。ここで、「無置換」とは、対象基の置換可能な位置がすべて水素原子である場合を意味する。

例えば、「グループＡから選択される同一又は異なった１～５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基」とは、Ｃ$_{1-6}$アルキル基の置換可能な位置が、グループＡより選択される同一又は異なった１～５個の置換基で置換されている場合と置換されていない場合（無置換）の両方を含む。

[0057] 「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子等が挙げられる。好ましくは、フッ素原子又は塩素原子である。

「Ｃ$_{1-6}$アルキル基」とは、炭素数１～６個を有する直鎖又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味し、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、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、１－エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、１，１－ジメチルブチル基、２，２－ジメチルブチル基、３，３－ジメチルブチル基、２－エチルブチル基等が挙げら

れる。好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等である。

「C_{2-6}アルケニル基」とは、炭素数２～６個を有し、１個以上の二重結合を含む直鎖状又は分枝鎖状の不飽和炭化水素基を意味し、例えば、ビニル基、１－メチルビニル基、１－プロペニル基、アリル基、メチルプロペニル基（１－メチル－１－プロペニル基、２－メチル－１－プロペニル基等）、１－ブテニル基、２－ブテニル基、３－ブテニル基、メチルブテニル基（１－メチル－１－ブテニル基、２－メチル－１－ブテニル基、３－メチル－１－ブテニル基等）、ペンテニル基、メチルペンテニル基、ヘキセニル基等が挙げられる。好ましくは、ビニル基、１－メチルビニル基、１－プロペニル基、メチルプロペニル基等である。

[0058] 「C_{1-6}アルキレン」とは、上記直鎖状のC_{1-6}アルキル由来の２価の基を意味し、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等が挙げられる。好ましくは、メチレン、エチレン等である。

「C_{6-10}アリール基」とは、炭素数６～１０個を有する芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル基、１－ナフチル基、２－ナフチル基等が挙げられる。好ましくは、フェニル基である。

「C_{3-10}シクロアルキル基」とは、炭素数３～１０個を有する単環状の飽和炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。好ましくは、C_{3-6}シクロアルキル基（シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等）である。

[0059] 「飽和単環式複素環基」（該飽和単環式複素環基は、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を有し、環を構成する原子数が３～７個である）としては、例えば、オキシラニル基、チオラニル基、アジリジニル基、アゼチジニル基、オキセタニル基、ピロリジニル基、ピロリジノ基（１－ピロリジニル基）、テトラヒドロフラニル

基、テトラヒドロチエニル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾリニル基、イソオキサゾリジニル基、チアゾリニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリニル基、イソチアゾリジニル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペリジノ基（１－ピペリジニル基）、モルホリニル基、モルホリノ基（４－モルホリニル基）、チオモルホリニル基、チオモルホリノ基（４－チオモルホリニル基）、ピペラジニル基、ピペラジノ基（１－ピペラジニル基）、ヘキサヒドロ－１，３－オキサジニル基、ホモモルホリン基、ホモピペラジン基等が挙げられる。

[0060] 「C_{1-6}アルコキシ基」とは、炭素数１～６個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ｓ－ブトキシ基、ｔ－ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、２－メチルブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、１－エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

「C_{1-6}アルコキシカルボニル基」とは、炭素数１～６個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基がカルボニル基に結合した基であり、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、ｓ－ブトキシカルボニル基、ｔ－ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、２－メチルブトキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、１－エチルプロポキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、４－メチルペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

[0061] 「C_{1-6}アルキルカルボニルオキシ基」とは、「C_{1-6}アルキル基がカルボニル基に結合した基」が、オキシ基に結合した基であり、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基等が挙げられる。

「C_{2-6}アルケニルオキシ基」とは、「C_{2-6}アルケニル基」がオキシ基に結合した基であり、アリルオキシ基、１－ブテニルオキシ基等が挙げられる。

[0062] 一般式［Ｉ］で示される化合物（以後、本発明化合物とも呼ぶ）の各基についての好ましい態様を以下に説明する。

[0063] R^aの好ましい具体例としては、

（１）メチル基、又は

（２）フッ素原子

等が挙げられる。

ｎ１の好ましい具体例としては、０、１又は２の整数が挙げられる。

R^bの好ましい具体例としては、

（１）メチル基、又は

（２）フッ素原子

等が挙げられる。

ｎ２の好ましい具体例としては、０、１又は２の整数が挙げられる。

ｍ１の好ましい具体例としては、０～３の整数が挙げられる。

ｍ２の好ましい具体例としては、１、２又は３の整数が挙げられる。

[0064] （ｍ１，ｍ２）の組合せとしては、（０，１）、（０，２）、（０，３）、（１，１）、（１，２）、（２，１）、（２，２）又は（３，２）が挙げられる。

好ましくは、R^a及びR^bは一般式［Ｉ］の各スピロ環を構成する炭素原子（スピロ炭素を除く）上に置換することができ、R^a又はR^bで置換されていない炭素原子は水素原子で飽和されている。ｎ１が２以上のとき、R^aはそれぞれ、同一又は異なってもよく、同一の置換位置であっても、異なる置換位置であってもよい。また、ｎ２が２以上のとき、R^bはそれぞれ、同一又は異なってもよく、同一の置換位置であっても、異なる置換位置であってもよい。

[0065] X^a＝X^bは、

（１）ＣＨ＝ＣＨ、

（２）Ｎ＝ＣＨ、又は

（３）ＣＨ＝Ｎであり、

好ましくは（１）ＣＨ＝ＣＨ、である。

Ｘの好ましい具体例は、

（１）窒素原子、又は

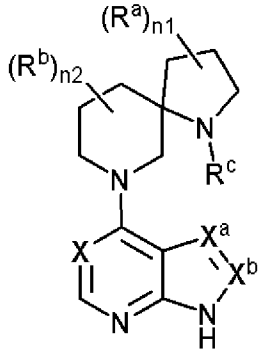
（２）Ｃ－ＣｌであＲ、

より好ましくは（１）窒素原子である。

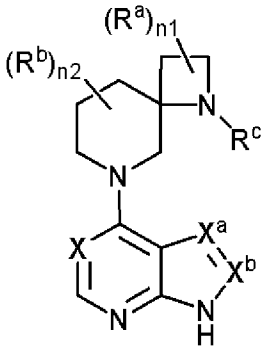
[0066] Ｒ◦の好ましい具体例としては、水素原子、シアノエチル基、アセチル基、ベンジル基、シアノメチルカルボニル基、プロペニルオキシエチルカルボニル基、２－プロパニルカルボニル基、エチルカルボニル基、メトキシカルボニル基、（Ｓ）－ヒドロキシエチルカルボニル基、ヒドロキシメチルカルボニル基、１－ヒドロキシエチルカルボニル基、アセトキシメチルカルボニル基、（Ｓ）－アセトキシエチルカルボニル基、メトキシメチルカルボニル基、メトキシエチルカルボニル基、（Ｓ）－メトキシエチルカルボニル基、（Ｒ）－メトキシエチルカルボニル基、３－シアノピロリジニルカルボニル基、３－シアノフェニルカルボニル基、４－シアノフェニルカルボニル基、メトキシカルボニルエチルカルボニル基、ｐ－ニトロフェノキシカルボニル基、１－シアノメチルシクロプロパニルカルボニル基、ｔ－ブトキシカルボニル基、Ｎ－エチルカルバモイル基、Ｎ－シアノメチルカルバモイル基、Ｎ－シアノエチルカルバモイル基、Ｎ，Ｎ－メチルシアノメチルカルバモイル基、Ｎ，Ｎ－メチルシアノエチルカルバモイル基、Ｎ－プロパニルカルバモイル基等が挙げられ、好ましくはシアノメチルカルボニル基、ヒドロキシメチルカルボニル基又はシアノエチルカルバモイル基である。

[0067] 一般式［Ｉ］で示される化合物の好ましい態様としては、以下の式で示される化合物が挙げられる：

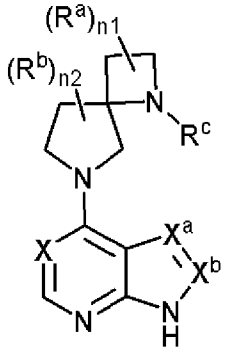
[化11]



[II]



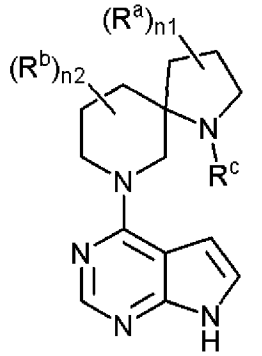
[III]



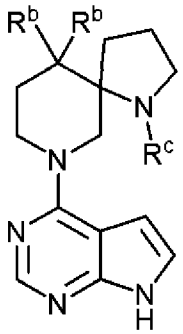
[IV]

[0068] ここで、一般式［ＩＩ］で示される化合物として、好ましくは一般式［ＩＩ－Ａ］、［ＩＩ－Ｂ］又は［ＩＩ－Ｃ］で示される化合物である。

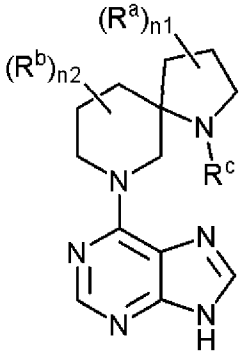
[化12]



[II-A]



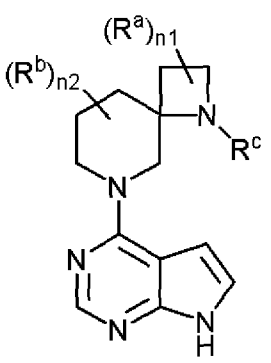
[II-B]



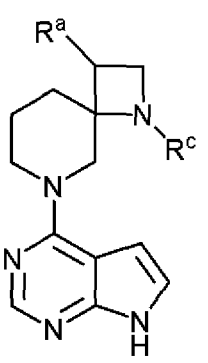
[II-C]

[0069] ここで、一般式［ＩＩＩ］で示される化合物として、好ましくは一般式［ＩＩＩ－Ａ］、［ＩＩＩ－Ｂ］又は［ＩＩＩ－Ｃ］で示される化合物である。

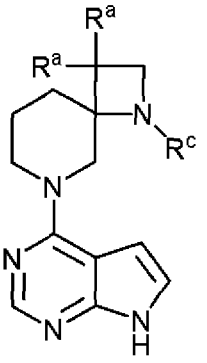
[化13]



[III-A]



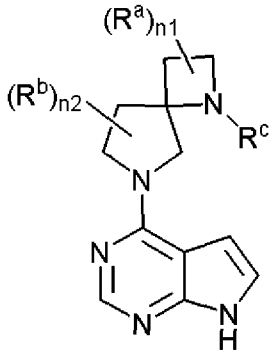
[III-B]



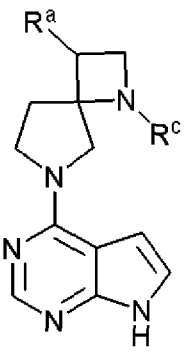
[III-C]

[0070] ここで、一般式［ＩＶ］で示される化合物として、好ましくは一般式［ＩＶ－Ａ］、［ＩＶ－Ｂ］又は［ＩＶ－Ｃ］で示される化合物である。

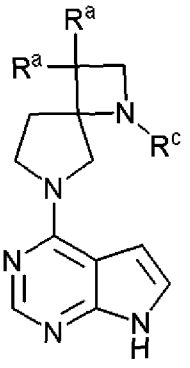
[化14]



[IV-A]



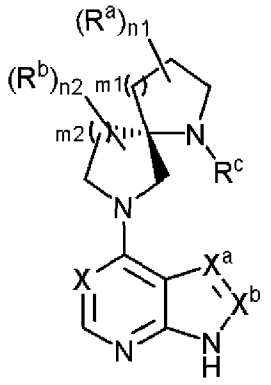
[IV-B]



[IV-C]

[0071] 一般式［Ｉ］で示される化合物の、別の好ましい態様としては、以下の式で示される化合物が挙げられる。

[化15]



[I-A]

[0072] 別の好ましい態様として、一般式［Ｉ］で示される化合物がＪＡＫ３阻害作用に加えて、ＪＡＫ１及び／又はＪＡＫ２及び／又はＴｙｋ２阻害作用を有することが挙げられる。更に好ましくは、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３及びＴｙｋ２の全てに対して阻害作用を有することである。

[0073] 一般式［Ｉ］で示される化合物（以後、本発明化合物とも呼ぶ）の「医薬上許容される塩」とは、本発明化合物と無毒の塩を形成するものであればいかなる塩でもよく、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、アミノ酸との塩等が挙げられる。

[0074] 無機酸との塩として、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等との塩が挙げられる。

有機酸との塩として、例えば、シュウ酸、マレイン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、アスコルビン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

[0075] 無機塩基との塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

有機塩基との塩として、例えば、メチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、グアニジン、ピリジン、ピコリン、コリン、シンコニン、メグルミン等との塩が挙げられる。

アミノ酸との塩として、例えば、リジン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

[0076] 公知の方法に従って、一般式［Ｉ］で示される化合物と、無機塩基、有機塩基、無機酸、有機酸又はアミノ酸とを反応させることにより、各々の塩を得ることができる。

[0077] 「溶媒和物」とは、一般式［Ｉ］で示される化合物又はその医薬上許容さ

れる塩に、溶媒分子が配位したものであり、水和物も包含される。溶媒和物は、医薬上許容される溶媒和物が好ましく、例えば、一般式［Ｉ］で示される化合物の１水和物、１／２水和物又は２水和物、一般式［Ｉ］で示される化合物のナトリウム塩の１水和物、一般式［Ｉ］で示される化合物の１メタノール和物、１エタノール和物又は１アセトニトリル和物、一般式［Ｉ］で示される化合物の２塩酸塩の２／３エタノール和物等が挙げられる。より好ましくは、一般式［Ｉ］で示される化合物の１水和物である。公知の方法に従って、その溶媒和物を得ることができる。

[0078] また、一般式［Ｉ］で示される化合物において、種々の「異性体」が存在する。例えば、幾何異性体としてＥ体及びＺ体が存在する。不斉炭素原子が存在する場合は、これらに基づく立体異性体としての鏡像異性体及びジアステレオマーが存在する。また、軸不斉が存在する場合は、これらに基づく立体異性体が存在する。場合によっては互変異性体が存在し得る。従って、本発明の範囲にはこれらすべての異性体及びそれらの混合物が包含される。

[0079] また、一般式［Ｉ］で示される化合物は、同位元素（例えば、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{35}Ｓ等）で標識されていてもよい。

一般式［Ｉ］で示される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物としては、実質的に精製された、一般式［Ｉ］で示される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物が好ましい。さらに好ましくは、８０％以上の純度に精製された、一般式［Ｉ］で示される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物である。

[0080] 本発明において、一般式［Ｉ］で示される化合物のプロドラッグもまた、有用な薬剤となり得る。「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る官能基を有し、生体に投与された後、例えば加水分解、加溶媒分解、又は生理的条件下における分解によって、親化合物に変換されて本来の薬効を示す、本発明化合物の誘導体であり、共有結合によらない複合体及び塩も含む。プロドラッグは、例えば、経口投与における吸収改善のため、或いは、標的部位への標的化のために利用される。プロドラッグを形成させるための

修飾部位としては、本発明化合物中の水酸基、カルボキシル基、アミノ基、チオール基等の反応性の高い官能基が挙げられる。

[0081] 水酸基の修飾基としては具体的には、アセチル基、プロピオニル基、イソブチリル基、ピバロイル基、パルミトイル基、ベンゾイル基、４－メチルベンゾイル基、ジメチルカルバモイル基、ジメチルアミノメチルカルボニル基、スルホ基、アラニル基、フマリル基、又はナトリウム塩化した３－カルボキシベンゾイル基若しくは２－カルボキシエチルカルボニル基等が挙げられる。

[0082] カルボキシル基の修飾基としては具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ピバロイルオキシメチル基、カルボキシメチル基、ジメチルアミノメチル基、１－（アセチルオキシ）エチル基、１－（エトキシカルボニルオキシ）エチル基、１－（イソプロピルオキシカルボニルオキシ）エチル基、１－（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル基、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル基、ベンジル基、フェニル基、ｏ－トリル基、モルホリノエチル基、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイルメチル基、フタリジル基等が挙げられる。

[0083] アミノ基の修飾基としては具体的には、ｔｅｒｔ－ブチル基、ドコサノイル基、ピバロイルメチルオキシ基、アラニル基、ヘキシルカルバモイル基、ペンチルカルバモイル基、３－メチルチオ－１－（アセチルアミノ）プロピルカルボニル基、１－スルホ－１－（３－エトキシ－４－ヒドロキシフェニル）メチル基、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル基、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシカルボニル基、テトラヒドロフラニル基、ピロリジルメチル基等が挙げられる。

[0084] 「医薬組成物」としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の経口剤、又は外用剤、坐剤、注射剤、点眼剤、経鼻剤、経肺剤等の非経口剤が挙げられる。

[0085] 本発明の医薬組成物は、医薬製剤の技術分野において公知の方法に従って、一般式［Ｉ］で示される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を、少なくとも１種以上の医薬上許容される担体等と、適宜、適量混合等することによって、製造される。該医薬組成物中の一般式［Ｉ］で示される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の含量は、剤形、投与量等により異なるが、例えば、組成物全体の０．１～１００重量％である。

[0086] 該「医薬上許容される担体」としては、製剤素材として慣用の各種有機又は無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤等、又は液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じて、保存剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物が用いられる。

[0087] 「賦形剤」としては、例えば、乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、Ｄ－ソルビトール、トウモロコシデンプン、デキストリン、微結晶セルロース、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴム等が挙げられる。

「崩壊剤」としては、例えば、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース等が挙げられる。

「結合剤」としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、結晶セルロース、白糖、デキストリン、デンプン、ゼラチン、カルメロースナトリウム、アラビアゴム等が挙げられる。

「流動化剤」としては、例えば、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム等が挙げられる。

「滑沢剤」としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク等が挙げられる。

[0088] 「溶剤」としては、例えば、精製水、エタノール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

「溶解補助剤」としては、例えば、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

「懸濁化剤」としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、ポビドン、メチルセルロース、モノステアリン酸グリセリン等が挙げられる。

「等張化剤」としては、例えば、ブドウ糖、Ｄ－ソルビトール、塩化ナトリウム、Ｄ－マンニトール等が挙げられる。

「緩衝剤」としては、例えば、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

「無痛化剤」としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

[0089] 「保存剤」としては、例えば、パラオキシ安息香酸エチル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸等が挙げられる。

「抗酸化剤」としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等が挙げられる。

「着色剤」としては、例えば、食用色素（例えば食用赤色２号又は３号、食用黄色４号又は５号等）、β－カロテン等が挙げられる。

「甘味剤」としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム等が挙げられる。

[0090] 本発明の医薬組成物は、ヒト以外の哺乳動物（例えばマウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル等）及びヒトに対しても、経口的又は非経口的（例えば局所、直腸、静脈投与等）に投与することができる。投与量は、投与対象、疾患、症状、剤

形、投与ルート等により異なるが、例えば、臓器移植時の拒絶、移植後の対宿主性移植片反応、自己免疫疾患又はアレルギー性疾患に罹患している成人患者（体重：約６０ｋｇ）に経口投与する場合の投与量は、本発明化合物を有効成分として１日あたり、通常約１ｍｇ～１ｇの範囲である。これらの量を１回乃至数回に分けて投与することができる。

[0091] 一般式［Ｉ］で示される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物は、ＪＡＫ３を阻害するので、以下の疾患等の治療剤又は予防剤の有効成分として用いることができる：

（ａ）臓器移植時の拒絶、又は移植後の対宿主性移植片反応；

（ｂ）関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節炎、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス、Ｉ型糖尿病、重症筋無力症、キャッスルマン病、若年性特発性関節炎、ドライアイ等である自己免疫疾患；及び

（ｃ）喘息、アトピー性皮膚炎、鼻炎等であるアレルギー性疾患。

[0092] 好ましくは、一般式［Ｉ］で示される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を関節リウマチ、又は乾癬の治療剤又は予防剤の有効成分として用いる。

[0093] 更に、一般式［Ｉ］で示される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物は、ＪＡＫ２を阻害するので、真性多血症、原発性骨髄線維症、本態性血小板血症等である慢性骨髄増殖性疾患の治療剤又は予防剤の有効成分として用いることができる。

[0094] 「ＪＡＫを阻害する」とは、ＪＡＫの機能を阻害してその活性を消失又は減弱することを意味し、ＪＡＫファミリーの何れかの酵素を阻害することを意味する。「ＪＡＫを阻害する」は、好ましくは「ヒトＪＡＫを阻害する」である。

「ＪＡＫ阻害剤」は、好ましくは「ヒトＪＡＫ阻害剤」である。

[0095] 「ＪＡＫ３を阻害する」とは、ＪＡＫ３の機能を阻害してその活性を消失又は減弱することを意味する。例えば、後述する試験例の条件に基づいて、ＪＡＫ３の機能を阻害することを意味する。「ＪＡＫ３を阻害する」は、好

ましくは「ヒトＪＡＫ３を阻害する」である。

「ＪＡＫ３阻害剤」は、好ましくは「ヒトＪＡＫ３阻害剤」である。

[0096] 「ＪＡＫ２を阻害する」とは、ＪＡＫ２の機能を阻害してその活性を消失又は減弱することを意味する。例えば、後述する試験例の条件に基づいて、ＪＡＫ２の機能を阻害することを意味する。「ＪＡＫ２を阻害する」は、好ましくは「ヒトＪＡＫ２を阻害する」である。

「ＪＡＫ２阻害剤」は、好ましくは「ヒトＪＡＫ２阻害剤」である。

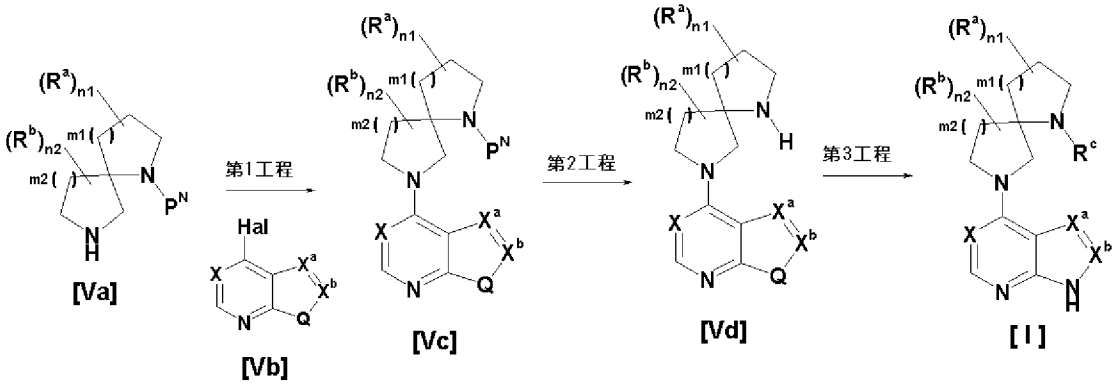
[0097] 次に、本発明の実施に用いる化合物の製造方法の一例を説明するが、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。

本製法に記載はなくとも、必要に応じて官能基に保護基を導入し、後工程で脱保護を行う；官能基を前駆体として各工程に処し、しかるべき段階で所望の官能基に変換する；各製法及び工程の順序を入れ替える等の工夫により効率よい製造を実施してもよい。

[0098] また、各工程において、反応後の処理は、通常行われる方法で行えばよく、単離精製は、必要に応じて、結晶化、再結晶、蒸留、分液、シリカゲルクロマトグラフィー、分取ＨＰＬＣ等の慣用される方法を適宜選択し、また組み合わせて行えばよい。なお、室温とは、１℃～４０℃とする。

[0099] ［一般的製造方法１］：式［Ｉ］で示される化合物の一般的製造方法

[化16]



［式中、P^Nはアミンの保護基であり、好ましくはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、ベンジル基、ｐ－メトキシベンジル基、ベンジルオキシカルボニル

基であり；Ｑは保護基で置換されたＮ（窒素原子）、又はＮＨであり；Ｈａｌはハロゲン原子であり；R^a、R^b、ｎ１、ｎ２、X^a、X^b、Ｘ、ｍ１、ｍ２、及びR^cは前記式［Ｉ］における定義と同義である］

[0100]（第１工程）

化合物［Ｖａ］を溶媒中、塩基存在下で化合物［Ｖｂ］と反応させることにより、化合物［Ｖｃ］を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトン等のケトン系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒；エタノール等のアルコール系溶媒；ジオキサン等のエーテル系溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒；クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；水等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、水である。

反応に用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン、Ｎ－メチルモルホリン、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。

反応温度は、通常室温～１１０℃で、好ましくは約８０～１１０℃である。

反応時間は、通常約３０分～３日間で、好ましくは約３時間～１日間である。

[0101]（第２工程）

化合物［Ｖｄ］は、常法のアミン脱保護反応を用いて化合物［Ｖｃ］のP^Nを除去することにより得ることができる。脱保護反応は、採用される保護基に応じた公知の方法で行えばよい。

ここで、例えばP^Nがｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基である場合、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、エタノール、メタノール、水等の単独又は混合溶媒中、塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸で処理をすればよい。

また、例えばP^Nがベンジル基又はベンジルオキシカルボニル基である場合、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、エタノール、メタノール等の単独又は混合溶媒中、パラジウム炭素、水酸化パラジウム等の触媒存在下で水素添加すればよい。

[0102] （第３工程）

溶媒中、化合物［Ｖｄ］にR^cを導入することにより、化合物［Ｉ］を得ることができる。

例えば、R^cがシアノアセチル基である場合、化合物［Ｖｄ］を溶媒中、塩基存在下、１－シアノアセチル－３，５－ジメチルピラゾールと反応させることによって、化合物［Ｉ］を得ることができる。反応に用いる溶媒としては、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトン等のケトン系溶媒；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒；エタノール等のアルコール系溶媒；ジオキサン等のエーテル系溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒；クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、ジオキサンである。反応に用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられ、好ましくはＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンである。反応温度は、通常室温～１１０℃で、好ましくは約８０～１１０℃である。反応時間は、通常約３０分～１日間で、好ましくは約２時間～４時間である。

[0103] また、例えば、R^cがアシル基である場合、溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、化合物［Ｖｄ］とカルボン酸化合物との通常のアミド化反応によって、化合物［Ｉ］を得ることができる。反応に用いる溶媒としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒；クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、テトラヒドロフラン又はジオキサン等のエーテル系溶媒である。反応に用いる縮合剤としては、水溶性カル

ボジイミド（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）、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、カルボニルジイミダゾールが挙げられる。必要に応じて、１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール、４－ジメチルアミノピリジン等を反応混合物に加えてもよい。本反応における好ましい縮合剤は、カルボニルジイミダゾールである。

[0104] なお、上記アミド化反応において、カルボン酸化合物を酸塩化物又は混合酸無水物等にあらかじめ変換した後、化合物［Ｖｄ］と反応させることによっても化合物［Ｉ］を得ることができる。

[0105] また、例えば、Ｒ^{c}がプロピルニトリル基である場合、化合物［Ｖｄ］を、トリエチルアミン、ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン等の塩基存在下、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒又はアセトニトリル中にて、アクリロニトリルと反応させることによって、化合物［Ｉ］を得ることができる。

[0106] また、例えば、Ｒ^{c}がアルコキシカルボニル基である場合、通常のカルバメート合成法を用いて化合物［Ｖｄ］をクロロギ酸アルキル等と反応させることにより、化合物［Ｉ］を得ることができる。

[0107] また、例えば、Ｒ^{c}がアルキルアミノカルボニル基である場合、通常のウレア合成法を用いて化合物［Ｖｄ］をアルキルイソシアネート等と反応させることにより、化合物［Ｉ］を得ることができる。

なお、上記ウレア合成反応において、アルキルアミン化合物をクロロギ酸４－ニトロフェニルと反応させてアルキルカルバミン酸４－ニトロフェニルエステルをあらかじめ調製した後、これと化合物［Ｖｄ］を反応させることによっても、化合物［Ｉ］を得ることができる。

[0108] また、化合物［Ｖｄ］のＱにおいてＮが保護基で置換されている場合、Ｒ^{c}導入後又はＲ^{c}導入前に適宜常法のアミン脱保護反応を行ってもよい。脱保護反応は、採用される保護基に応じた公知の方法で行えばよい。

[0109] 例えば保護基がｐ－トルエンスルホニル基である場合、脱保護反応は、テトラヒドロフラン又はジオキサン等のエーテル系溶媒；エタノール又はメタノール等のアルコール系溶媒；水等の単独又は混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸セシウム等のアルカリで処理をすればよい。

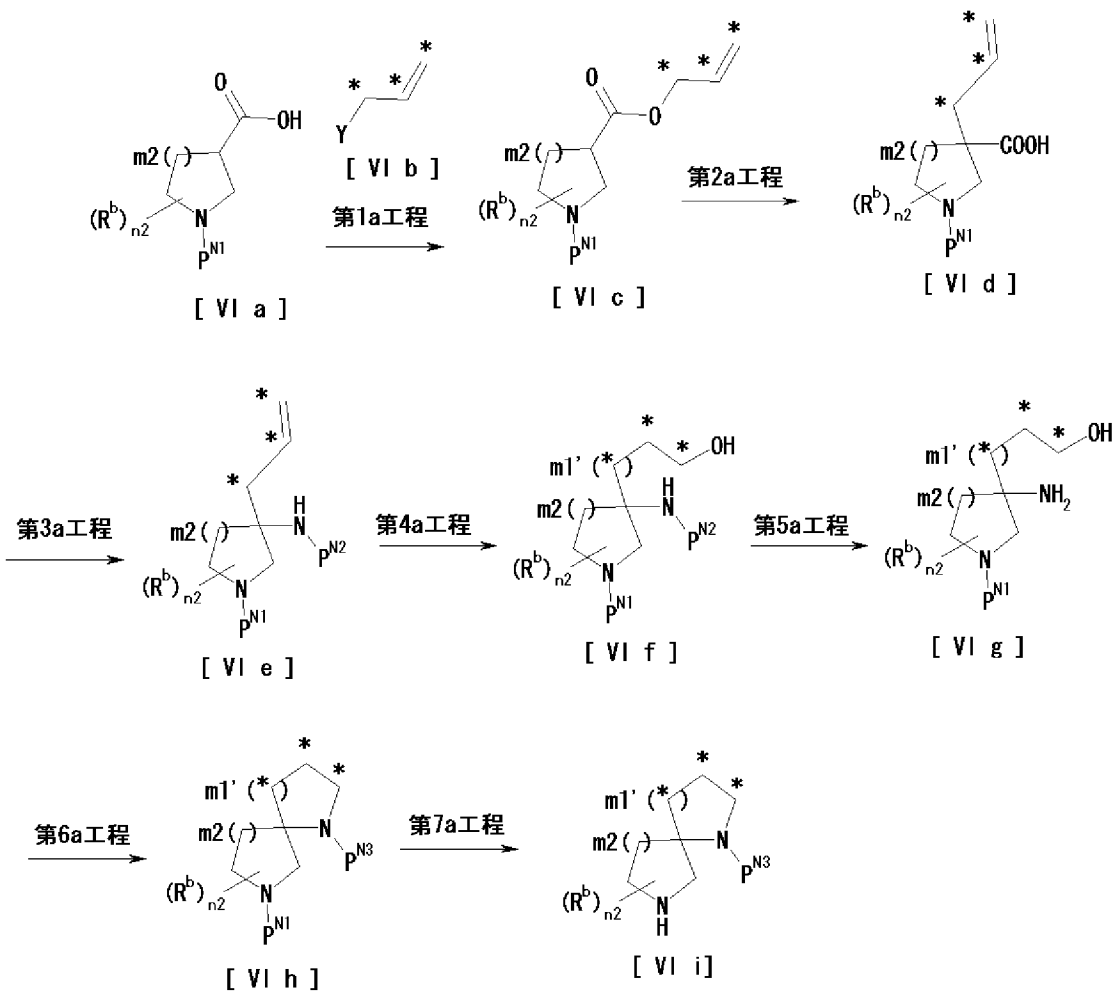
[0110] また、例えば保護基がｐ－メトキシベンジル基である場合、脱保護反応は、アニソール等のエーテル系溶媒；クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸エチル等のエステル系溶媒；ジオキサン等のエーテル系溶媒；エタノール又はメタノール等のアルコール系溶媒；水等の単独又は混合溶媒中、塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸で処理をすればよい。

一般的製造方法１の化合物［Ｖａ］の合成については、以下の一般的製造方法２から４にその一例を示す。

なお、以下の一般的製造方法２から４において、化合物［ＶＩｉ］及び［ＶＩＩｏ］は化合物［Ｖａ］に対応する。

[0111] ［一般的製造方法２］

[化17]



[式中、P^{N1}、P^{N2}、P^{N3}はアミンの保護基であり、好ましくはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基であり；Ｙは水酸基、又は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり；ｍ１’は０又は１であり；＊で示される炭素原子は化学的に許容な範囲にてR^aで置換されていてもよく；R^a、R^b、ｎ１、ｎ２及びｍ２は前記式［Ｉ］における定義と同義である]

[0112] （第１ａ工程）

化合物［ＶＩａ］を溶媒中、化合物［ＶＩｂ］と通常のエステル化反応させることにより、化合物［ＶＩｃ］を得ることができる。例えば化合物［ＶＩａ］を溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、Ｙが水酸基である化合物［ＶＩｂ］と反応させればよい。

反応に用いる溶媒としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒；テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒である。

反応に用いる縮合剤は、好ましくは水溶性カルボジイミド（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）等である。

反応に用いる塩基は、好ましくは４－ジメチルアミノピリジン等の有機塩基である。

反応温度は、好ましくは室温である。

反応時間は、通常約３０分～１日間で、好ましくは約２時間～６時間である。

[0113] また、例えば化合物［ＶＩａ］を溶媒中、塩基存在下、Ｙが脱離基である化合物［ＶＩｂ］と反応させればよい。

脱離基としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メシルオキシ基及びトシルオキシ基が挙げられ、好ましくは臭素原子である。

反応に用いる溶媒としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒；ジオキサン等のエーテル系溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

反応に用いる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。

反応温度は、通常室温～１２０℃で、好ましくは室温～６０℃である。

反応時間は、通常約３０分～１日間で、好ましくは約２時間～６時間である。

[0114] （第２ａ工程）

化合物［ＶＩｃ］を溶媒中、塩基存在下、通常のクライゼン（Ｃｌａｉｓ

ｅｎ）転位反応させることにより、化合物［ＶＩｄ］を得ることができる。

反応に用いる溶媒は、好ましくはテトラヒドロフランである。

反応に用いる塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、水素化ナトリウム、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド等の塩基が挙げられ、好ましくはリチウムヘキサメチルジシラジドである。

反応温度は、好ましくは約－８０℃～０℃である。

反応時間は、通常約３０分～１日間で、好ましくは約２時間～４時間である。

[0115] （第３ａ工程）

化合物［ＶＩｄ］のカルボン酸を溶媒中、カルバメートに官能基変換することにより、化合物［ＶＩｅ］を得ることができる。官能基変換の方法としては、例えば、通常のクルチウス（Ｃｕｒｔｉｕｓ）転位反応が挙げられる。

反応に用いる試薬は、好ましくはジフェニルホスホリルアジドである。

反応に用いる溶媒としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒；ベンジルアルコール等のアルコール系溶媒；ジオキサン等のエーテル系溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。本反応における好ましい溶媒は、トルエンとベンジルアルコールの混合溶液である。

反応に用いる塩基は、好ましくはトリエチルアミンである。

反応温度は、通常室温～１１０℃で、好ましくは約８０℃～１１０℃である。

反応時間は、通常約３０分～２日間で、好ましくは約２時間～１日間である。

なお、必要に応じて４－ジメチルアミノピリジン等の添加剤を用いても良い。

[0116] （第４ａ工程）

化合物［ＶＩｅ］のオレフィンを、水酸基に官能基変換することにより、化合物［ＶＩｆ］を得ることができる。官能基変換については、以下に第４ａ工程１又は２としてその一例を示す。

[0117] （第４ａ工程１）

化合物［ＶＩｅ］を溶媒中、オゾン酸化反応させ、続いて還元反応させることにより、化合物［ＶＩｆ］を得ることができる。オゾン酸化は通常の方法に従えば良い。

オゾン酸化反応に用いる溶媒は、好ましくはクロロホルムとメタノールの混合溶液である。

オゾン酸化反応の反応温度は、通常約－１００℃～０℃で、好ましくは約－８０℃～－６０℃である。

オゾン酸化反応の反応時間は、通常約５分～６時間で、好ましくは約１５分～３時間である。

還元反応に用いる試薬は、好ましくは水素化ホウ素ナトリウムである。

還元反応の反応温度は、通常約－１００℃～室温で、好ましくは約－２０℃～０℃である。

還元反応の反応時間は、通常約３０分～６時間で、好ましくは約１時間～３時間である。

[0118] （第４ａ工程２）

化合物［ＶＩｅ］を溶媒中、ヒドロホウ素化反応に続いて酸化反応させることにより、化合物［ＶＩｆ］を得ることができる。

ヒドロホウ素化反応に用いる試薬としては、ボラン－ピリジン錯体、ボラン－ジメチルスルフィド錯体、９－ボラビシクロ［３．３．１］ノナン、又はボラン－テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液が挙げられ、好ましくはボラン－テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液である。

ヒドロホウ素化反応に用いる溶媒は、好ましくはテトラヒドロフランである。

ヒドロホウ素化反応の反応温度は、通常約－２０℃～室温であり、好ましくは０℃である。

ヒドロホウ素化反応の反応時間は、好ましくは約１時間～４時間である。

[0119] 酸化反応に用いる試薬としては、過酸化水素又はペルオキソホウ酸ナトリウム１水和物が挙げられ、好ましくはペルオキソホウ酸ナトリウム１水和物である。

酸化反応の反応温度は、通常約０℃～室温であり、好ましくは室温である。

酸化反応の反応時間は、好ましくは約１時間～１日間である。

[0120] （第５ａ工程）

前記一般的製造方法１の第２工程と同様に、常法のアミン脱保護反応で、化合物［ＶＩｆ］のP^{N1}及びP^{N2}のうちP^{N2}を選択的に除去することにより、化合物［ＶＩｇ］を得ることができる。脱保護反応は、採用される保護基に応じた公知の方法で行えばよい。

[0121] （第６ａ工程）

化合物［ＶＩｇ］を溶媒中、環化反応させ、続いてP^{N3}を導入することにより、化合物［ＶＩｈ］を得ることができる。環化反応ついては、溶媒中、塩基存在下で化合物［ＶＩｇ］の水酸基に脱離基を導入することにより環化させることができる。以下に第６ａ工程１又は２として、その一例を示す。

[0122] （第６ａ工程１）

化合物［ＶＩｇ］を、溶媒中、塩基存在下、四臭化炭素及びトリフェニルホスフィン（或いは、これら２つの試薬に換えてメタンスルホニルクロリド）と反応させることにより、脱離基の導入及び環化を１段階で行うことができる。

反応に用いる溶媒は、好ましくはジクロロメタンである。

反応に用いる塩基は、好ましくはトリエチルアミンである。

反応温度は、好ましくは０℃から室温である。

反応時間は、通常約１０分～２４時間で、好ましくは約３０分～１２時間

である。

[0123] （第６ａ工程２）

脱離基の導入反応及び環化反応を２段階に分けてもよい。

脱離基の導入反応に用いる試薬は、好ましくはメタンスルホニルクロリドである。

脱離基の導入反応に用いる溶媒は、好ましくはクロロホルムである。

脱離基の導入反応に用いる塩基は、好ましくはトリエチルアミンである。

脱離基の導入反応の反応温度は、通常約０℃～室温であり、好ましくは０℃である。

脱離基の導入反応の反応時間は、好ましくは約３０分～２時間である。

環化反応に用いる溶媒は、好ましくはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

環化反応に用いる塩基は、好ましくは水素化ナトリウムである。

環化反応の反応温度は、通常約０℃～室温であり、好ましくは０℃である。

環化反応の反応時間は、好ましくは約１０分～２時間である。

[0124] 常法のアミン保護反応によって上記環化体にP^{N3}を導入することにより、化合物［ＶＩｈ］を得ることができる。アミン保護反応は、採用される保護基に応じた公知の方法で行えばよい。

例えばP^{N3}がベンジルオキシカルボニル基である場合、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒中、トリエチルアミン等の有機塩基存在下で、クロロギ酸ベンジルと反応させればよい。

なお、第５ａ工程を省略して第６ａ工程２を行ってもよい。

[0125] （第７ａ工程）

前記一般的製造方法１の第２工程と同様に、常法のアミン脱保護反応を用いて化合物［ＶＩｈ］のP^{N1}及びP^{N3}のうちP^{N1}を選択的に除去することにより、化合物［ＶＩｉ］を得ることができる。脱保護反応は、採用される保護基に応じた公知の方法で行えばよい。

[0126] また、一般的製造方法１の化合物［Ｖａ］、［Ｖｃ］、［Ｖｄ］、［Ｉ］及び一般的製造方法２の化合物［ＶＩｄ］から［ＶＩｉ］のいずれかにおいて、光学分割を行うことにより光学活性体を得ることができる。

光学分割の方法としては、例えば、ラセミ体化合物［ＶＩｄ］及び光学活性アミン化合物を溶媒中で混合し、単一のジアステレオマー塩として結晶化する分割法が挙げられる。得られたジアステレオマー塩に常法の脱塩を行うことにより、光学活性な化合物［ＶＩｄ］を得ることができる。このとき、適切な光学活性アミン化合物を選択することにより、化合物［ＶＩｄ］の（＋）体又は（－）体を製造することができる。

[0127] 光学活性アミン化合物としては、例えば（Ｓ）－（－）－２－アミノ－３－フェニルプロパン－１－オール、（Ｒ）－（＋）－２－アミノ－３－フェニルプロパン－１－オール、（Ｓ）－（－）－１－（１－ナフチル）エチルアミン、（Ｒ）－（＋）－１－（１－ナフチル）エチルアミン、（Ｓ）－（＋）－２－アミノ－２－フェニル－エタノール、（Ｒ）－（－）－２－アミノ－２－フェニル－エタノール等が挙げられる。

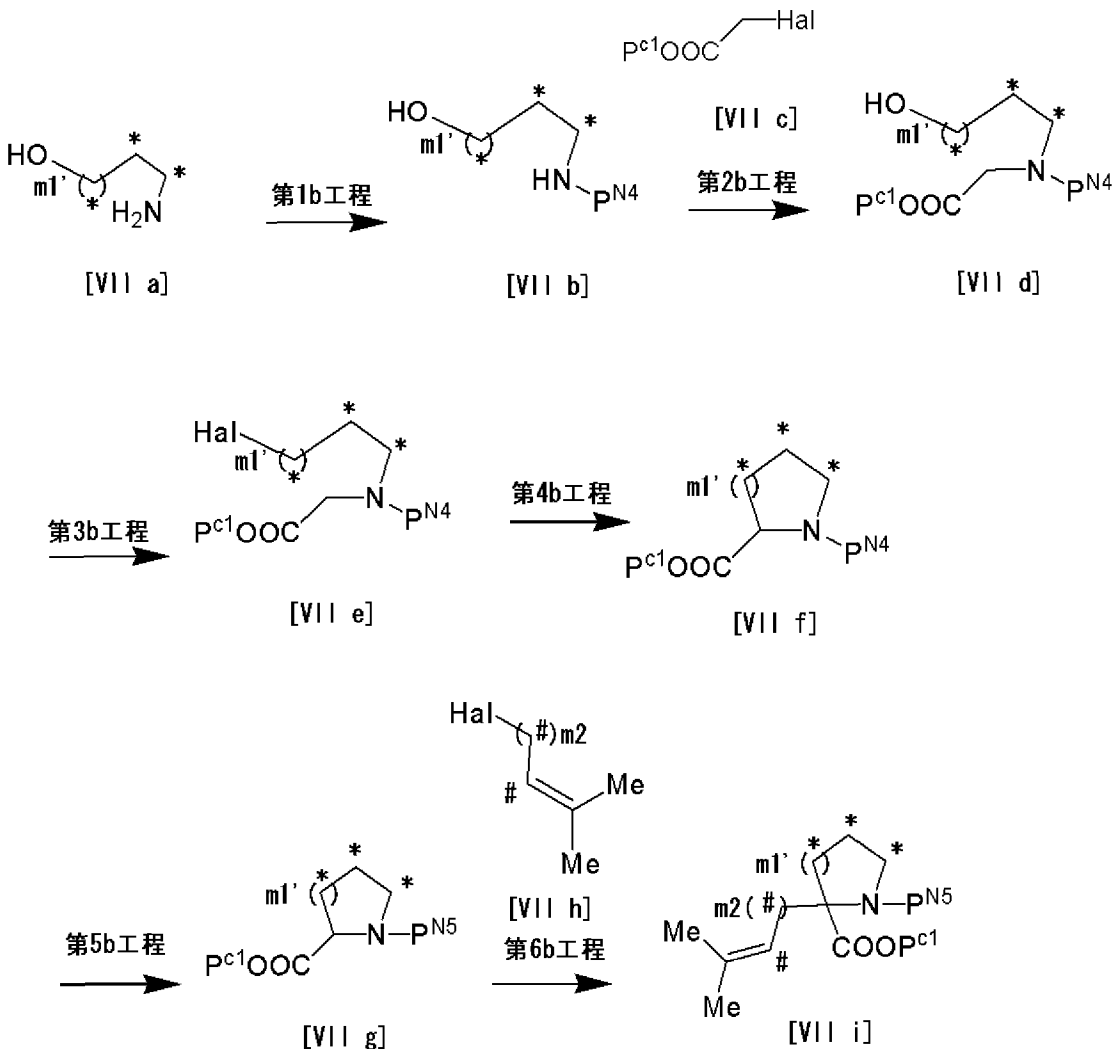
[0128] 溶媒としては、例えばアセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル等のエステル系溶媒；イソプロピルエーテル、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；水が挙げられ、これらは単独又は２種以上を混合して使用することができる。好ましい溶媒としては、酢酸イソプロピル、イソプロパノール又は１，２－ジメトキシエタンが挙げられる。

[0129] また、光学純度を高めるために通常行われる工夫は、必要に応じて行えば良い。例えば、再結晶を繰り返し行ってよい。

また、光学分割の別法として、例えば、ラセミ体化合物［Ｉ］をキラル固定相カラム等で処理することにより、所望の光学活性化合物［Ｉ］をもう一方の異性体から分離する方法が挙げられる。

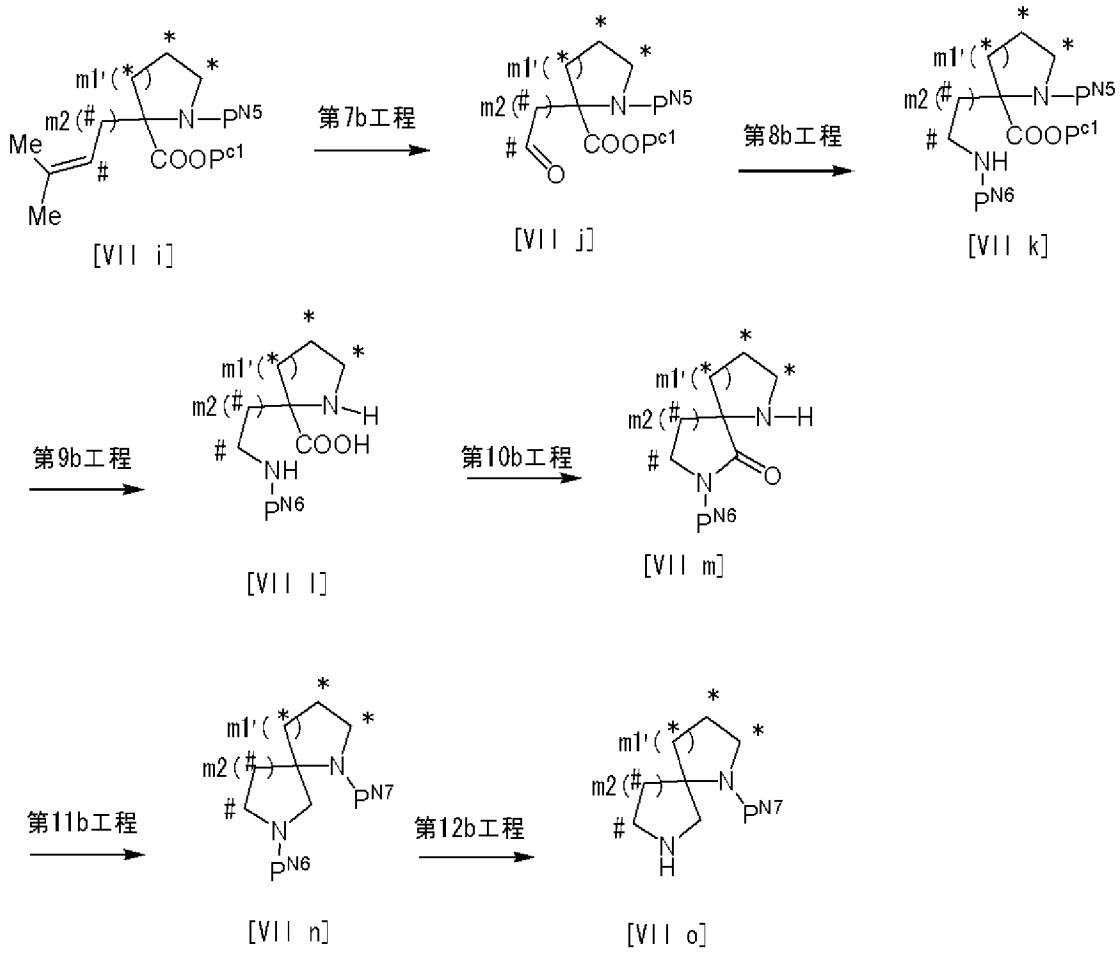
[0130] ［一般的製造方法３］

[化18]


HO
m1'
H2N
[VII a]
第1b工程
HO
m1'
HN
PN4
[VII b]
Pc1OOC
Hal
[VII c]
第2b工程
HO
m1'
N
PN4
Pc1OOC
[VII d]
第3b工程
Hal
m1'
N
PN4
Pc1OOC
[VII e]
第4b工程
m1'
N
PN4
Pc1OOC
[VII f]
第5b工程
m1'
N
PN5
Pc1OOC
[VII g]
Hal
(#)m2
#
Me
Me
[VII h]
第6b工程
m1'
m2(#)
N
PN5
Me
#
COOPc1
Me
[VII i]

[0131]

[化19]



[式中、P^{N4}、P^{N5}、P^{N6}及びP^{N7}はアミンの保護基であり、好ましくはベンジル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基であり；P^{C1}はカルボン酸の保護基であり、好ましくはｔｅｒｔ－ブチルエステル基、メチルエステル基又はエチルエステル基であり；Ｈａｌはハロゲン原子であり；ｍ１’は０又は１であり；＊で示される炭素原子は化学的に許容な範囲にてR^aで置換されていてもよく；＃で示される炭素原子は化学的に許容な範囲にてR^bで置換されていてもよく；R^a、R^b、ｎ１、ｎ２及びｍ２は前記式［Ｉ］における定義と同義である]

[0132] （第１ｂ工程）

常法のアミン保護反応によって化合物［ＶＩＩａ］にP^{N4}を導入することにより、化合物［ＶＩＩｂ］を得ることができる。アミン保護反応は、採用される保護基に応じた公知の方法で行えばよい。

例えばP^{N4}がベンジル基である場合、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒中、パラジウム炭素等のパラジウム触媒存在下で、ベンズアルデヒドと水素添加反応させればよい。

[0133] （第２ｂ工程）

化合物［ＶＩＩｂ］を溶媒中、塩基存在下、化合物［ＶＩＩｃ］と反応させることにより、化合物［ＶＩＩｄ］を得ることができる。

反応に用いる溶媒は、好ましくはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

反応に用いる塩基は、好ましくは炭酸カリウムである。

反応温度は、通常室温～１２０℃で、好ましくは室温～６０℃である。

反応時間は、通常約３０分～２日間で、好ましくは約６時間～１日間である。

[0134] （第３ｂ工程）

化合物［ＶＩＩｄ］を溶媒中、通常のハロゲン化反応を行い、続いて転位反応させることにより、化合物［ＶＩＩｅ］を得ることができる。

ハロゲン化反応に用いる試薬は、好ましくはチオニルクロリドである。

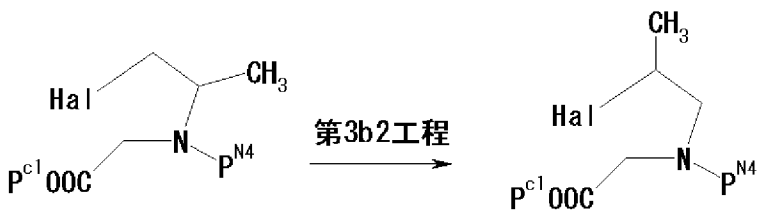
ハロゲン化反応に用いる溶媒は、好ましくはクロロホルムである。

ハロゲン化反応の反応温度は、好ましくは室温～６０℃である。

ハロゲン化反応の反応時間は、通常約３０分～１日間で、好ましくは約１時間～６時間である。

[0135] ここで、転位反応とは、例えば以下の第３ｂ２工程に示すとおりである。すなわち、ハロゲン化反応により得た化合物［ＶＩＩｅ２］を、溶媒中、転位反応させることにより、化合物［ＶＩＩｅ３］を得ることができる。

[化20]



[VII e2] [VII e3]

[0136] 転位反応に用いる溶媒は、好ましくはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

転位反応の反応温度は、好ましくは約６０℃～１００℃である。

転位反応の反応時間は、好ましくは約３０分～３日間である。

[0137] （第４ｂ工程）

化合物［ＶＩＩｅ］を溶媒中、塩基存在下、分子内で環化反応させることにより、化合物［ＶＩＩｆ］を得ることができる。

反応に用いる塩基は、好ましくはリチウムヘキサメチルジシラジドである。

反応に用いる溶媒は、好ましくはテトラヒドロフランとヘキサメチルホスホラミドの混合溶液である。

反応温度は、通常約―１００℃～０℃であり、好ましくは約－８０℃～０℃である。

反応時間は、通常約３０分～６時間で、好ましくは約１時間～２時間である。

[0138] （第５ｂ工程）

化合物［ＶＩＩｆ］のP^{N4}をP^{N5}に変換することにより、化合物［ＶＩＩｇ］を得ることができる。

P^{N4}の除去は、前記一般的製造方法１の第２工程と同様に、常法のアミン脱保護反応を行えばよい。脱保護反応は、採用される保護基に応じた公知の方法で行えばよい。

[0139] また、P^{N5}の導入は、前記一般的製造方法３の第１ｂ工程と同様に、常法のアミン保護反応を行えばよい。アミン保護反応は、採用される保護基に応じた公知の方法で行えばよい。

例えば化合物［ＶＩＩｆ］のP^{N4}がベンジル基であり、化合物［ＶＩＩｇ］のP^{N5}がｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基である場合、化合物［ＶＩＩｆ］をテトラヒドロフラン及びメタノールの混合溶媒中、パラジウム炭素又は水酸化パラジウム等の触媒存在下でジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネートと

水素添加することにより、１段階でP^{N4}をP^{N5}に変換することができる。

[0140] （第６ｂ工程）

化合物［ＶＩＩｇ］を溶媒中、塩基存在下、化合物［ＶＩＩｈ］と反応させることにより、化合物［ＶＩＩｉ］を得ることができる。

反応に用いる塩基は、好ましくはリチウムヘキサメチルジシラジドである。

反応に用いる溶媒は、好ましくはテトラヒドロフランである。

反応温度は、通常約－８０℃～室温であり、好ましくは約－８０℃～０℃である。

反応時間は、通常約３０分～３時間で、好ましくは約３０分～１時間である。

[0141] （第７ｂ工程）

化合物［ＶＩＩｉ］のオレフィンを、溶媒中、酸化的開裂反応させることにより、化合物［ＶＩＩｊ］を得ることができる。

酸化的開裂反応としては、例えば、還元的処理法によるオゾン酸化が挙げられる。

反応に用いる溶媒は、好ましくはクロロホルムとメタノールの混合溶液である。

反応温度は、通常約－１００℃～０℃で、好ましくは約－８０℃～０℃である。

反応時間は、通常約５分～６時間であり、好ましくは約３０分～２時間である。

還元剤として用いる試薬としては、ジメチルスルフィド、又はトリフェニルホスフィンが挙げられ、好ましくはトリフェニルホスフィンである。

[0142] （第８ｂ工程）

化合物［ＶＩＩｊ］を、溶媒中、還元的アミノ化反応させることにより、化合物［ＶＩＩｋ］を得ることができる。

反応に用いるアミンは、好ましくはベンジルアミンである。

反応に用いる溶媒は、好ましくはテトラヒドロフランである。

反応温度は、好ましくは室温である。

反応時間は、好ましくは約１２時間～１日間である。

還元剤として用いる試薬は、好ましくはナトリウムトリアセトキシボロヒドリドである。

[0143] （第９ｂ工程）

常法のカルボン酸脱保護反応及びアミン脱保護反応において化合物［ＶＩＩｋ］のP^{C1}及びP^{N5}を同時に除去することにより、化合物［ＶＩＩＩ］を得ることができる。脱保護反応は、採用される保護基に応じた公知の方法で行えばよい。

ここで、例えばP^{C1}がｔｅｒｔ－ブチルエステル基であり、P^{N5}がｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基である場合、アニソール、クロロホルム、酢酸エチル、ジオキサン、水等の単独又は混合溶媒中、塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸で化合物［ＶＩＩｋ］を処理すればよい。

[0144] （第１０ｂ工程）

化合物［ＶＩＩＩ］を溶媒中、分子内で環化反応させることにより、化合物［ＶＩＩｍ］を得ることができる。環化反応としては、例えば、縮合剤及び塩基の存在下における通常のアミド化反応が挙げられる。

反応に用いる縮合剤は、好ましくは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　ヘキサフルオロホスフェートである。

反応に用いる塩基は、好ましくはジイソプロピルエチルアミンである。

反応に用いる溶媒は、好ましくはクロロホルムである。

反応温度は、好ましくは室温である。

反応時間は、通常約３０分～１日間で、好ましくは約１時間～６時間である。

[0145] また、環化反応の別法として、化合物［ＶＩＩｋ］のP^{C1}がエチルエステル又はメチルエステルである場合、P^{C1}を残したまま通常のアミン脱保護法

によりP^{N5}のみを選択的に除去し、続いて２M水酸化ナトリウム水溶液とエタノール等のアルコール系溶媒中、室温で環化反応させることにより、化合物［ＶＩＩｍ］を得ることも可能である。

[0146] （第１１ｂ工程）

化合物［ＶＩＩｍ］のアミドを、溶媒中でアミンへ還元反応させた後、常法のアミン保護反応によってP^{N7}を導入することにより、化合物［ＶＩＩｎ］を得ることができる。

還元反応に用いる還元剤は、好ましくは水素化リチウムアルミニウムと濃硫酸の混合物である。濃硫酸の使用量は、水素化リチウムアルミニウム１モルに対し、好ましくは０．５モルである。

還元反応に用いる溶媒は、好ましくはテトラヒドロフランである。

還元反応の反応温度は、通常約０℃～室温であり、好ましくは０℃である。

還元反応の反応時間は、通常約３０分～３時間で、好ましくは約１時間～２時間である。

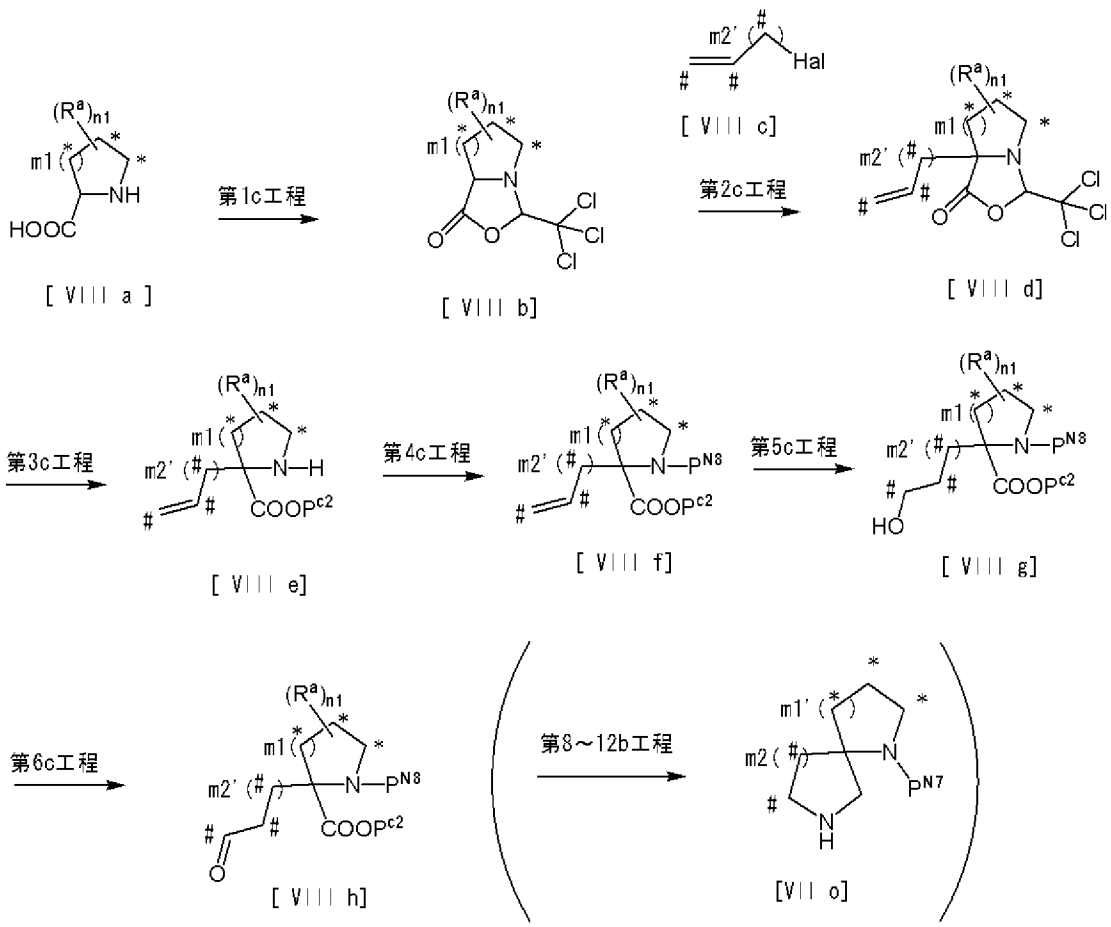
[0147] アミン保護反応は、前記一般的製造方法３の第１ｂ工程と同様に、採用される保護基に応じた公知の方法で行えばよい。例えば、P^{N7}がｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基である場合、化合物［ＶＩＩｍ］をテトラヒドロフラン中、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネートと反応させればよい。

[0148] （第１２ｂ工程）

前記一般的製造方法１の第２工程と同様に、常法のアミン脱保護反応で、化合物［ＶＩＩｎ］のP^{N6}及びP^{N7}のうちP^{N6}を選択的に除去することにより、化合物［ＶＩＩｏ］を得ることができる。脱保護反応は、採用される保護基に応じた公知の方法で行えばよい。

[0149] ［一般的製造方法４］

[化21]



[式中、P^{N8}はアミンの保護基であり、好ましくはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基であり；P^{C2}はカルボン酸の保護基であり、好ましくはｔｅｒｔ－ブチルエステル基であり；Ｈａｌはハロゲン原子であり；ｍ２’は１又は２であり；＊で示される炭素原子は化学的に許容な範囲にてR^aで置換されていてもよく；＃で示される炭素原子は化学的に許容な範囲にてR^bで置換されていてもよく；R^a、R^b、ｎ１、ｎ２及びｍ１は前記式［Ｉ］における定義と同義である]

[0150] （第１ｃ工程）

化合物［ＶＩＩＩａ］を溶媒中、トリクロロエタナールと反応させることにより、化合物［ＶＩＩＩｂ］を得ることができる。

反応に用いる溶媒は、好ましくはアセトニトリルである。

反応温度は、好ましくは室温である。

反応時間は、通常約３０分～３日間で、好ましくは約６時間～１日間である。

[0151] （第２ｃ工程）

化合物［ＶＩＩＩｂ］を溶媒中、塩基存在下、化合物［ＶＩＩＩｃ］と反応させることにより、化合物［ＶＩＩＩｄ］を得ることができる。

反応に用いる溶媒は、好ましくはテトラヒドロフランである。

反応に用いる塩基は、好ましくはリチウムジイソプロピルアミドである。

反応温度は、通常約－８０℃～室温であり、好ましくは約－８０℃～０℃である。

反応時間は、通常約３０分～１日間で、好ましくは約１時間～３時間である。

[0152] （第３ｃ工程）

化合物［ＶＩＩＩｄ］をアルコール系溶媒中、酸性条件下における加溶媒分解反応により、化合物［ＶＩＩＩｅ］を得ることができる。

反応に用いる溶媒は、好ましくはメタノールである。

反応に用いる酸は、好ましくは濃硫酸である。濃硫酸の使用量は、化合物［ＶＩＩＩｄ］１モルに対し、好ましくは０．１モル～３モルである。

反応温度は、好ましくは室温～６５℃である。

反応時間は、通常約３０分～３日間で、好ましくは約６時間～１日間である。

[0153] （第４ｃ工程）

前記一般的製造方法３の第１ｂ工程と同様に、常法のアミン保護反応によって化合物［ＶＩＩＩｅ］にP^{N8}を導入することにより、化合物［ＶＩＩＩｆ］を得ることができる。アミン保護反応は、採用される保護基に応じた公知の方法で行えばよい。例えば、P^{N8}がｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基である場合、化合物［ＶＩＩＩｅ］をテトラヒドロフラン中、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネートと反応させればよい。

[0154] （第５ｃ工程）

一般的製造方法２の第４ａ工程２と同様に、化合物［ＶＩＩＩｆ］を溶媒中、ヒドロホウ素化反応に続いて酸化反応させることにより、化合物［ＶＩＩｇ］を得ることができる。

[0155] （第６ｃ工程）

化合物［ＶＩＩＩｇ］を溶媒中、酸化反応させることにより、化合物［ＶＩＩＩｈ］を得ることができる。

反応に用いる試薬としては、三酸化硫黄ピリジンコンプレックス又はデス・マーチン（Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ）ペルヨージナンが挙げられ、好ましくはデス・マーチン・ペルヨージナンである。

反応に用いる溶媒は、好ましくはクロロホルムである。

反応温度は、好ましくは約０℃～室温である。

反応時間は、通常約３０分～１日間で、好ましくは約２時間～６時間である。

[0156] また、添加剤として、必要に応じて炭酸水素ナトリウム等の塩基類を加えても良い。

得られた化合物［ＶＩＩＩｈ］を、一般的製造方法３の第８ｂ工程以降と同様に反応させることにより、化合物［ＶＩＩｏ］に対応するアミン化合物を得ることができる。

実施例

[0157] 次に、本発明化合物の製造を実施例によって具体的に説明する。しかしながら、本発明はこれら実施例によって限定されるものではない。

本実施例において、化合物の化学構造式中の立体表記を省略する。

[0158] 本実施例で用いた測定装置及び条件を以下に示す。

ＨＰＬＣ分析条件１

Ａ液調製方法：リン酸二水素ナトリウム二水和物２３．４ｇを水３０００ｍＬに溶解し、リン酸１０．２ｍＬを用いてｐＨを２．１にした。

測定機器：ＨＰＬＣシステム　島津製作所　高速液体クロマトグラフ　Ｐｒｏｍｉｎｅｎｃｅ

カラム：ダイセル　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－３Ｒ　４．６ｍｍφ×１５０ｍｍ

カラム温度：４０℃

移動相：（Ａ液）１００ｍＭ　リン酸（ナトリウム）緩衝液（ｐＨ２．１）、（Ｂ液）メタノール

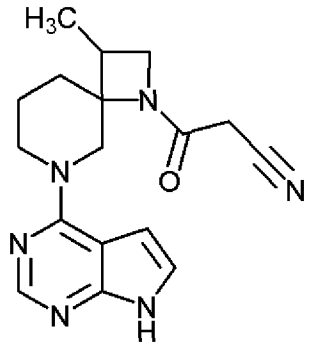
Ａ液：Ｂ液＝３０：７０一定で２０分送液。

送液速度：０．５ｍｌ／ｍｉｎ

検出：ＵＶ（２２０ｎｍ）

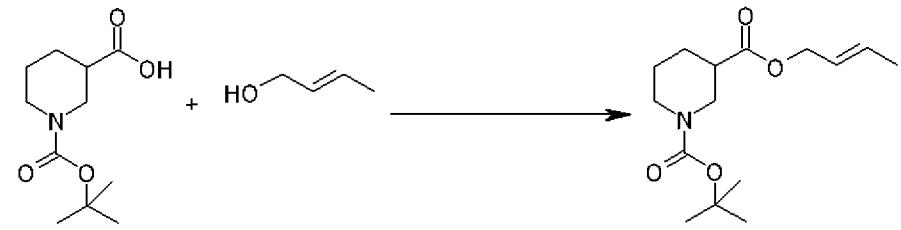
[0159] ［製造例１］：化合物１の合成

[化22]



（１）ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　３－（（Ｅ）－ブテ－２－ニル）エステル　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル

[化23]



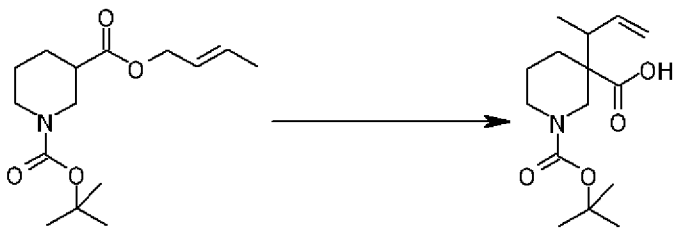
１―（ｔｅｒｔ―ブトキシカルボニル）―３－ピペリジンカルボン酸（５０．０ｇ）、および１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド（４５．８ｇ）のクロロホルム（５００ｍｌ）溶液に、４－ジメチルアミノピリジン（２９．３ｇ）を加え、５０分撹拌した。この混合物に（Ｅ）－ブタ－２－エン－１－オール（２２．１ｍｌ）を加え、室温で１

．５時間撹拌した。この反応混合物に１０％硫酸水素カリウム水溶液（５００ｍｌ）を加え、クロロホルムで抽出した。分離した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４００ｍｌ）、飽和塩化ナトリウム水溶液（３５０ｍｌ）で順次洗浄した。分離した水層をクロロホルム（３００ｍｌ）で再度抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝７／１）で精製することにより、表題化合物（５７．１ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.84-5.73 (1H, m), 5.62-5.52 (1H, m), 4.51 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.37-4.00 (1H, m), 3.95-3.88 (1H, m), 3.19-2.87 (1H, m), 2.84-2.76 (1H, m), 2.48-2.40 (1H, m), 2.08-2.01 (1H, m), 1.74-1.66 (5H, m), 1.63-1.55 (1H, m), 1.46 (9H, s).

[0160] （２）３－（１－メチル－アリル）－ピペリジン－１，３－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル

[化24]



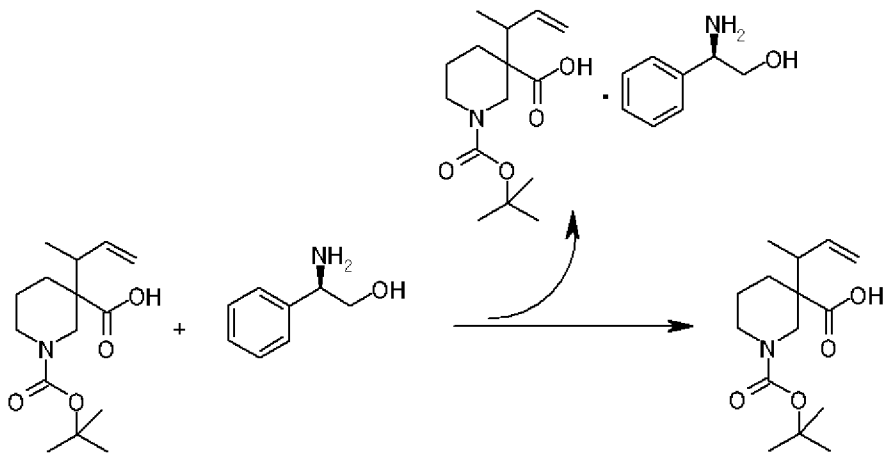
－６８℃に冷却したピペリジン－１，３－ジカルボン酸　３－（（Ｅ）－ブテ－２－ニル）エステル　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１０５．７ｇ）のテトラヒドロフラン（１０００ｍｌ）溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド（１．１Ｍテトラヒドロフラン溶液，４１１ｍｌ）を加えた。この反応混合物を２０分で０℃に昇温し、同じ温度で３０分さらに撹拌したのち、再び－６８℃に冷却した。この混合物にトリメチルシリルクロリド（５６．６ｍｌ）を加えた。この反応混合物を２時間で室温に昇温し、さらに同じ温度で２時間撹拌した。氷冷したのちこの混合物に水（１０００ｍｌ）、２

Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１３６ｍｌ）を順次加え、ｎ－ヘキサン（１０００ｍｌ）で洗浄した。分離した水層を２Ｍ塩酸水溶液で酸性化したのち、酢酸エチル（８００ｍｌ）で抽出した。この有機層を水（７００ｍｌ）、飽和塩化ナトリウム水溶液（４００ｍｌ）で順次洗浄し、分離した水層を再び酢酸エチル（６００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残さをｎ－ヘキサン／酢酸エチル（６／１、７００ｍｌ）溶液でスラリー洗浄して表題化合物（５９．８ｇ）を得た。ろ液を減圧濃縮し、得られた残さを再びｎ－ヘキサン／酢酸エチル（４／１、２００ｍｌ）溶液でスラリー洗浄して固体（１４．４ｇ）を得た。この固体を再びｎ－ヘキサン／酢酸エチル（５／１、１００ｍｌ）溶液でスラリー洗浄して表題化合物（１１．９ｇ）を得た。合わせて表題化合物（７１．７ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.80-5.71 (1H, m), 5.09-5.07 (1H, m), 5.06-5.03 (1H, m), 4.32-4.20 (1H, m), 3.90-3.83 (1H, m), 2.87-2.74 (2H, m), 2.39-2.31 (1H, m), 2.19-2.11 (1H, m), 1.64-1.55 (2H, m), 1.51-1.44 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.07 (3H, d, J = 7.1 Hz).

[0161] （３）３－（１－メチルアリル）ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

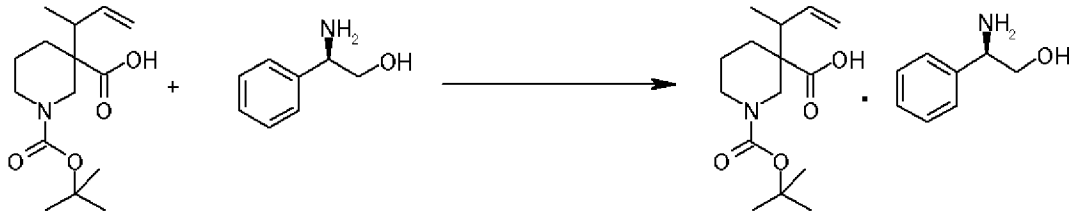
[化25]



[0162] （３）－（１）３－（１－メチル－アリル）－ピペリジン－１，３－ジカル

ボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体と（Ｒ）－（－）－２－アミノ－２－フェニル－エタノールの塩の種晶

[化26]



３－（１－メチルアリル）ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．０ｇ）、酢酸イソプロピル（１０ｍｌ）およびイソプロパノール（１０ｍｌ）を混合し、溶解させた。この混合物に（Ｒ）－（－）－２－アミノ－２－フェニル－エタノール（４８４ｍｇ）を加え、室温で２４時間撹拌した。このスラリー混合物をろ過し、得られた固体を酢酸イソプロピル（６ｍｌ）で洗浄し、減圧乾燥して表題化合物（７３５ｍｇ）を得た。

[0163] （３）－（２）３－（１－メチルアリル）ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体と（Ｒ）－（－）－２－アミノ－２－フェニル－エタノールの塩

３－（１－メチルアリル）ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１０６．６ｇ）、（Ｒ）－（－）－２－アミノ－２－フェニル－エタノール（３１．０ｇ）、酢酸イソプロピル（４８０ｍｌ）およびイソプロパノール（４８０ｍｌ）を混合し、室温で溶解させた。この混合溶液に（３）－（１）で得た種晶を加え、１６時間撹拌した。このスラリー混合物をろ過し、表題化合物（４７．０ｇ）を得た。この固体を、ＨＰＬＣ分析条件１で分析したところ、保持時間の短い異性体が主成分であった。

保持時間の短い異性体（保持時間６．４８分）

保持時間の長い異性体（保持時間１０．７０分）

[0164] （３）―（３）（３）－（２）のろ液から回収される３－（１－メチルアリ

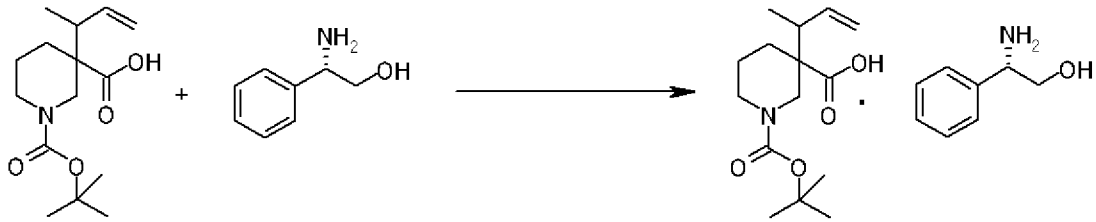
ル）ピペリジンー１，３ージカルボン酸　１－ｔｅｒｔーブチルエステルの光学活性体

（３）－（２）のろ液を減圧濃縮し、得られた残さと酢酸エチル（５００ｍｌ）と水（５００ｍｌ）を混合し、硫酸水素カリウムを加えて酸性化した。分離した有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧濃縮した。この残さにイソプロパノールを加えて減圧濃縮することにより、表題化合物（７５．０ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.80-5.71 (1H, m), 5.09-5.07 (1H, m), 5.06-5.03 (1H, m), 4.32-4.20 (1H, m), 3.90-3.83 (1H, m), 2.87-2.74 (2H, m), 2.39-2.31 (1H, m), 2.19-2.11 (1H, m), 1.64-1.55 (2H, m), 1.51-1.44 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.07 (3H, d, J = 7.1 Hz).

[0165] （４）３－（１－メチルアリル）ピペリジンー１，３ージカルボン酸　１－ｔｅｒｔーブチルエステルの光学活性体と（Ｓ）－（＋）－２－アミノ－２－フェニルーエタノールの塩

[化27]



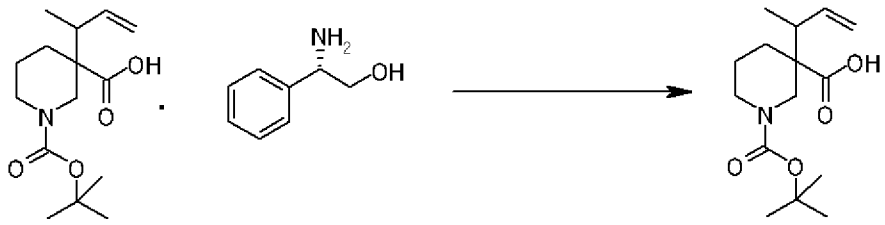
（３）－（３）で得られた残さ（７５．０ｇ）と、（Ｓ）－（＋）－２－アミノ－２－フェニルーエタノール（３１．０ｇ）、酢酸イソプロピル（３３５ｍｌ）およびイソプロパノール（３０６ｍｌ）を混合し、室温で溶解させた。この混合溶液に（３）－（１）で得た種晶を加え、１７．５時間撹拌した。このスラリー混合物をろ過し、得られた固体を酢酸イソプロピル（１５０ｍｌ）で洗浄することにより表題化合物（５４．２ｇ）を得た。この固体を、ＨＰＬＣ分析条件１で分析したところ、保持時間の長い異性体が主成分であった。

保持時間の短い異性体（保持時間６．４８分）

保持時間の長い異性体（保持時間１０．７０分）

[0166] （５）３－（１－メチルアリル）ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化28]

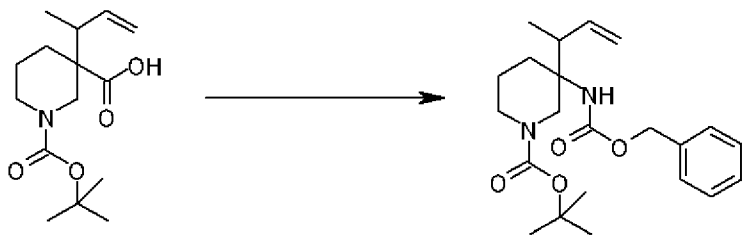


３－（１－メチルアリル）ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体と（Ｓ）－（＋）－２－アミノ－２－フェニル－エタノールの塩（５２．７ｇ）に酢酸エチル（２６４ｍｌ）と水（２６４ｍｌ）を混合し、硫酸水素カリウムを加えて酸性化した。分離した有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して表題化合物（３６．０ｇ）を得た。このものはこれ以上の精製はせず、一部を次工程で用いた。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.80-5.71 (1H, m), 5.09-5.07 (1H, m), 5.06-5.03 (1H, m), 4.32-4.20 (1H, m), 3.90-3.83 (1H, m), 2.87-2.74 (2H, m), 2.39-2.31 (1H, m), 2.19-2.11 (1H, m), 1.64-1.55 (2H, m), 1.51-1.44 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.07 (3H, d, J = 7.1 Hz).

[0167] （６）３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（１－メチルアリル）ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化29]



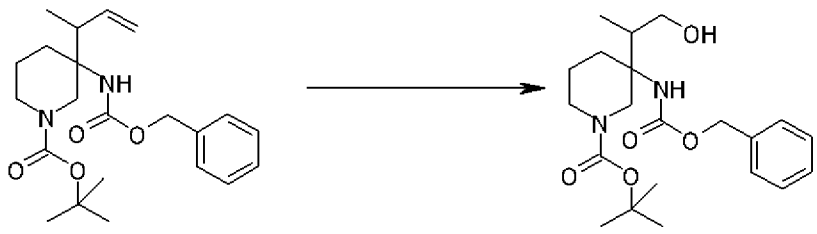
還流させた３－（１－メチルアリル）ピペリジン－１，３－ジカルボン酸

１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（９．０ｇ）とトリエチルアミン（８．９ｍｌ）のトルエン（９０ｍｌ）溶液にジフェニルホスホリルアジド（８．９ｍｌ）を２５分で滴下した。この反応混合物を同じ温度で２．５時間撹拌したのち、ベンジルアルコール（１０ｍｌ）と４－ジメチルアミノピリジン（７７１ｍｇ）を加えた。この混合物を３３時間還流させながら撹拌したのち、室温に冷却し、１０%硫酸水素カリウム水溶液を加えて酸性化した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄して減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／アセトン＝２０／１）で精製した。分離精製できなかった画分を減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／アセトン＝２０／１）で再度精製した。精製した画分を合わせて減圧濃縮することにより、表題化合物（１１．０ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.37-7.29 (5H, m), 5.80-5.70 (1H, m), 5.36-5.17 (0.5H, m), 5.12-4.99 (4H, m), 4.96-4.74 (0.5H, m), 4.08-3.92 (2H, m), 2.98-2.33 (4H, m), 1.64-1.38 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.03 (3H, d, J = 7.0 Hz).

[0168] （７）３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（２－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化30]



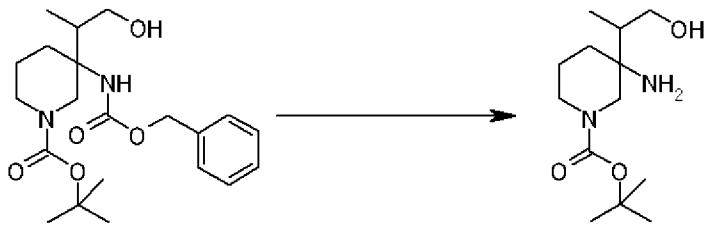
－７８℃に冷却した３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（１－メチルアリル）ピペリジン－１－カルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル

の光学活性体（２５．５ｇ）のクロロホルム／メタノール溶液（２５０ｍｌ／２５０ｍｌ）にオゾン気流を３０分間通した。この反応混合物に水素化ホウ素ナトリウム（７．５ｇ）を少量ずつ加えたのち、室温まで昇温した。この混合物に５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２５０ｍｌ）を加え、クロロホルム（１２５ｍｌ）で抽出した。分離した水層を再度クロロホルム（１２５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を、炭酸水素ナトリウム／チオ硫酸ナトリウムの混合水溶液（１２．５ｇ／２５．０ｇ，２７５ｍｌ）、水（１２５ｍｌ）および１０％塩化ナトリウム水溶液（１２５ｍｌ）で順次洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１／０から２／３）で精製することにより、表題化合物（２１．９ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.37-7.29 (5H, m), 5.54-5.15 (1H, m), 5.06 (1H, d, J = 12.4 Hz), 5.02 (1H, d, J = 12.4 Hz), 4.03-3.93 (1H, m), 3.84-3.64 (3H, m), 3.27-2.84 (2H, m), 2.16-1.86 (2H, m), 1.66-1.59 (2H, m), 1.52-1.45 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.04 (3H, d, J = 7.1 Hz).

[0169] （８）３－アミノ－３－（２－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化31]

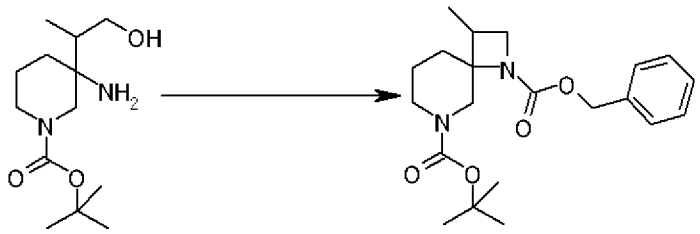


３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（２－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（２１．０ｇ）のメタノール（４００ｍｌ）溶液に１０％パラジウム炭素（２．１ｇ）を加え、室温常圧で９０分間水素添加した。この混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮して表題化合物（１３．８ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.96-3.87 (1H, m), 3.86-3.77 (1H, m), 3.74-3.65 (1H, m), 3.63-3.58 (1H, m), 3.09-2.91 (1H, m), 2.87-2.77 (1H, m), 1.70-1.43 (5H, m), 1.46 (9H, s), 0.96 (3H, d, J = 6.9 Hz).

[0170] （９）３－メチル－１，６－ジアザスピロ［３，５］ノナン－１，６－ジカルボン酸　１－ベンジルエステル　６－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化32]



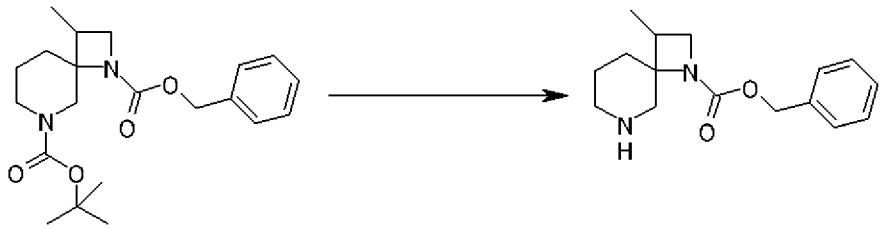
０℃に冷却した３－アミノ－３－（２－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（１２．９ｇ）、トリフェニルホスフィン（２０．３ｇ）およびトリエチルアミン（２１．６ｍｌ）のジクロロメタン（４００ｍｌ）溶液に、少量ずつ四臭化炭素（２５．９ｇ）を加えた。この反応混合物を室温で１時間撹拌し、４℃に冷却してトリエチルアミン（１０．８ｍｌ）とクロロギ酸ベンジル（１０．３ｍｌ）を加え、４０分室温で撹拌した。この混合物に５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１２５ｍｌ）を加え、クロロホルム（１２５ｍｌ）で抽出した。分離した水層を再びクロロホルム（１２５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（１２５ｍｌ）、１０％塩化ナトリウム水溶液（１２５ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１／０から７／３）で精製することにより、表題化合物（１２．４ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.39-7.29 (5H, m), 5.17-5.00 (2H, m), 4.32-3.81 (3H, m), 3.48-3.02 (2H, m), 2.80-2.41 (2H, m), 2.24-2.14 (1H, m), 2.11-2

.04 (0.5H, m), 1.97-1.88 (0.5H, m), 1.70-1.39 (2H, m), 1.57 (9H, s), 1.18 (3H, d, J = 7.1 Hz).

[0171] （１０）３－メチル－１，６－ジアザスピロ［３，５］ノナン－１－カルボン酸　１－ベンジルエステルの光学活性体

[化33]



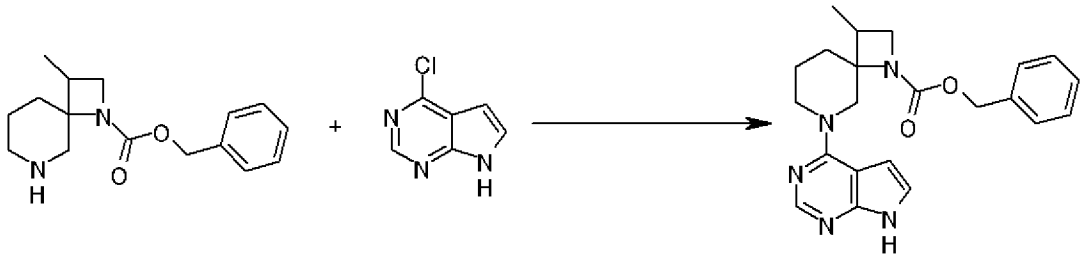
４℃に冷却した３－メチル－１，６－ジアザスピロ［３，５］ノナン－１，６－ジカルボン酸　１－ベンジルエステル　６－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（５．５４ｇ）のクロロホルム（８３ｍｌ）溶液に、トリフルオロ酢酸／クロロホルム（２８ｍｌ／５５ｍｌ）溶液を加え、室温に昇温してさらに２時間撹拌した。この反応混合物を４℃に冷却し、４Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（９０ｍｌ）を加えｐＨ９～１０に塩基性化し、クロロホルム／メタノール（４／１，６０ｍｌｘ２）で２回抽出した。合わせた有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液、１０％塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール／２８％アンモニア水＝９０／１０／１）で精製することにより、表題化合物（２．２０ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.40-7.29 (5H, m), 5.18-5.03 (2H, m), 4.02-3.94 (1H, m), 3.41-3.26 (1.5H, m), 3.15-3.08 (0.5H, m), 2.97-2.72 (2.5H, m), 2.51-2.34 (1.5H, m), 2.24-2.13 (0.5H, m), 2.06-1.58 (3.5H, m), 1.53-1.35 (1H, m), 1.30-1.15 (3H, m).

[0172] （１１）３－メチル－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－カルボン酸　ベンジ

ルエステルの光学活性体

[化34]

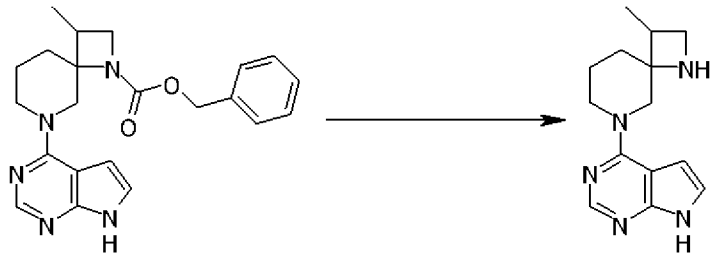


３－メチル－１，６－ジアザスピロ［３，５］ノナン－１－カルボン酸１－ベンジルエステルの光学活性体（２．２０ｇ）を４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１．１７ｇ）、炭酸カリウム（３．１７ｇ）および水（１２ｍｌ）と混合し、還流させながら４時間撹拌した。この混合物を室温に冷却し、クロロホルムで２回抽出した。合わせた有機層を水、１０％塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／酢酸エチル＝１／０から１／３、次にクロロホルム／メタノール＝９５／５）で精製することにより、表題化合物（２．８４ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10.40-10.30 (1H, m), 8.32 (1H, s), 7.40-7.30 (5H, m), 7.11-7.08 (1H, m), 6.57-6.51 (1H, m), 5.17-5.07 (2H, m), 5.04-4.89 (1H, m), 4.72-4.61 (1H, m), 4.14-4.07 (1H, m), 3.74-3.68 (0.5H, m), 3.57-3.51 (0.5H, m), 3.39-3.32 (1H, m), 3.15-2.96 (1H, m), 2.57-2.47 (1H, m), 2.44-2.32 (0.5H, m), 2.23-2.08 (1.5H, m), 1.92-1.80 (1H, m), 1.72-1.59 (1H, m), 1.14-1.06 (3H, m).

[0173] （１２）４－（３－メチル－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナ－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンの光学活性体

[化35]

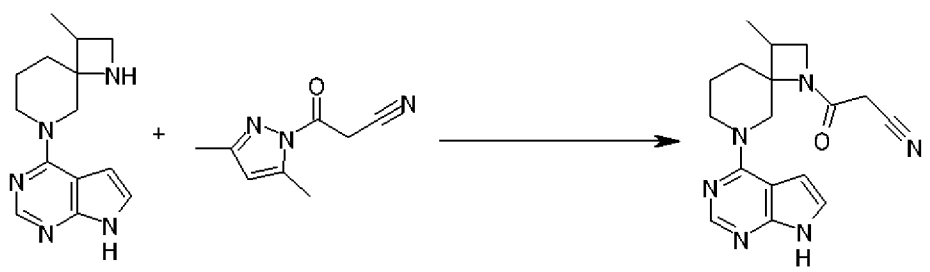


３－メチル－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－カルボン酸　ベンジルエステルの光学活性体（２．８４ｇ）のメタノール／テトラヒドロフラン（１４ｍｌ／１４ｍｌ）溶液に１０％パラジウム炭素（５６８ｍｇ）を加え、４気圧で水素添加した。この混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをトルエン／テトラヒドロフラン（９５／５，９ｍｌ）でスラリー洗浄することにより表題化合物（１．７４ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10.63 (1H, br s), 8.32 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.54 (1H, d, J = 3.5 Hz), 4.45 (1H, d, J = 13.0 Hz), 4.21-4.14 (1H, m), 3.85-3.79 (1H, m), 3.57 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.55-3.47 (1H, m), 3.08-3.01 (1H, m), 2.48-2.38 (1H, m), 2.03 (1H, br s), 1.98-1.88 (1H, m), 1.84-1.68 (3H, m), 1.19 (3H, d, J = 7.3 Hz).

[0174] （１３）３－［３－メチル－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナ－１－イル］－３－オキソプロピオニトリルの光学活性体

[化36]



４－（３－メチル－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナ－６－イル）－

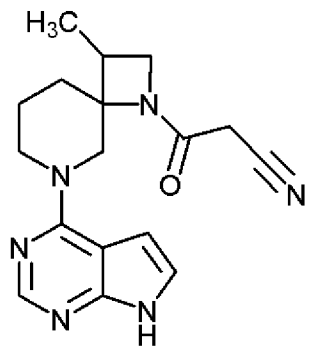
７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンの光学活性体（１．８ｇ）を１－シアノアセチル－３，５－ジメチルピラゾール（２．３ｇ），Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．４ｍｌ）および１，４－ジオキサン（１８ｍｌ）と混合し、１００℃で３時間撹拌した。この混合物を室温に冷却し、水と飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。分離した水層をクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／酢酸エチル＝１／１、次にクロロホルム／メタノール＝２０／１から１０／１）で精製した。得られた残さを再びシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／アセトン＝１０／１から１／１）で精製した。再び、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝２０／１から１０／１）で精製することにより、表題化合物（１．８ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 11.71 (1H, br s), 8.12 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 3.5, 2.4 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 3.6, 1.9 Hz), 4.93-4.88 (1H, m), 4.64-4.58 (1H, m), 4.24-4.18 (1H, m), 3.67 (2H, s), 3.61 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.46-3.41 (1H, m), 3.03-2.95 (1H, m), 2.42-2.35 (1H, m), 2.34-2.25 (1H, m), 2.15-2.08 (1H, m), 1.83-1.77 (1H, m), 1.57-1.43 (1H, m), 1.01 (3H, d, J = 7.1 Hz).

［α］Ｄ＝＋１６８．１０°（２５℃、ｃ＝１．０５、メタノール）

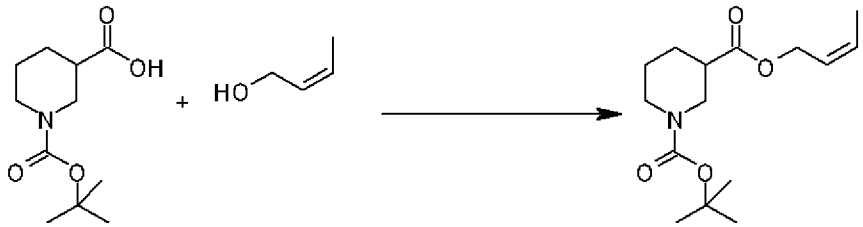
[0175] ［製造例２］：化合物２の合成

[化37]



（１）ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　３－（（Ｚ）－ブター２－エニル）　エステル　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル

[化38]

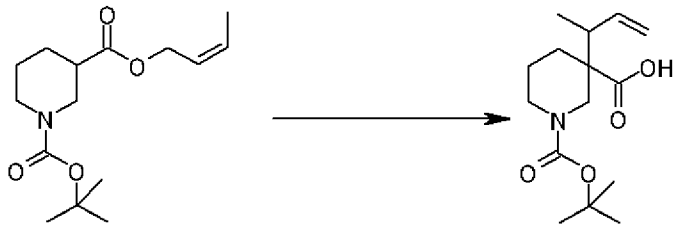


１―（ｔ―ブトキシカルボニル）―３－ピペリジンカルボン酸（６０．０ｇ）、および１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド（５５．２ｇ）のクロロホルム（６００ｍｌ）溶液に、４－ジメチルアミノピリジン（３５．２ｇ）を加え、７０分撹拌した。この混合物に（Ｚ）－ブター２－エン－１－オール（２６．８ｍｌ）を加え、室温で１４時間撹拌した。この反応混合物に、水（３００ｍｌ）および飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍｌ）を加え、クロロホルムで抽出した。分離した有機層を減圧濃縮し、得られた残さに酢酸エチルとｎ－ヘキサンを加え、３．５％硫酸水素カリウム水溶液で３回、飽和塩化ナトリウム水溶液で２回順次洗浄した。分離した有機層にシリカゲル（２００ｍｌ）を加えて撹拌し、セライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１）で精製することにより、表題化合物（６８．３ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 5.74-5.65 (1H, m), 5.55-5.47 (1H, m), 4.61 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.05-3.75 (1H, m), 3.70-3.53 (1H, m), 2.96-2.86 (2H, m), 2.46-2.39 (1H, m), 1.92-1.84 (1H, m), 1.69-1.51 (6H, m), 1.39 (9H, s).

[0176] （２）３－（１－メチル－アリル）－ピペリジン－１，３－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル

[化39]

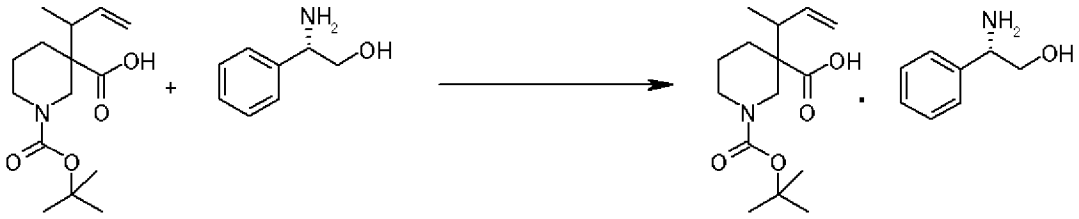


－７４℃に冷却したピペリジン－１，３－ジカルボン酸　３－（（Ｚ）－ブタ－２－エニル）　エステル　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（６８．３ｇ）のテトラヒドロフラン（７００ｍｌ）溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド（１．６Ｍテトラヒドロフラン溶液，１６６ｍｌ）を加えた。この反応混合物を３５分で０℃に昇温し、同じ温度で２５分さらに撹拌したのち、再び－７４℃に冷却した。この混合物にトリメチルシリルクロリド（３９．６ｍｌ）を加えた。この反応混合物を７０分で室温に昇温し、さらに同じ温度で４時間撹拌した。この混合物に水（６００ｍｌ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（７０ｍｌ）を順次加え、ｎ－ヘキサン（６００ｍｌ）で洗浄した。分離した水層を２Ｍ塩酸水溶液で酸性化したのち、酢酸エチル（３００ｍｌ，２００ｍｌ，１５０ｍｌ）で３回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残さをｎ－ヘキサン／酢酸エチル（１０／１）溶液でスラリー洗浄して表題化合物（４２．５ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.83-5.72 (1H, m), 5.09-5.06 (1H, m), 5.05-5.02 (1H, m), 4.33-3.90 (1H, m), 3.73-3.63 (1H, m), 3.31-2.73 (2H, m), 2.43-2.34 (1H, m), 2.07-1.97 (1H, m), 1.64-1.56 (2H, m), 1.54-1.42 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.05 (3H, d, J = 7.3 Hz).

[0177] （３）３－（１－メチル－アリル）－ピペリジン－１，３－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体と（Ｓ）－（＋）－２－アミノ－２－フェニル－エタノールの塩

[化40]



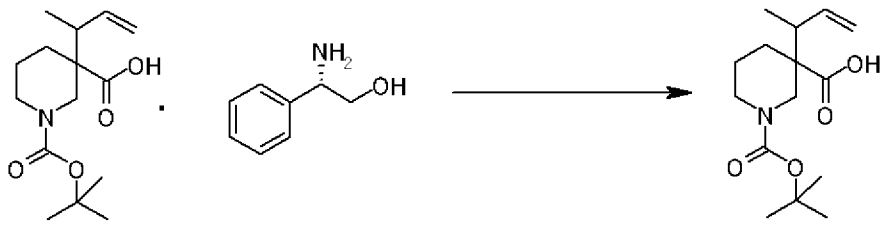
３－（１－メチルアリル）ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．００ｇ）の１，２－ジメトキシエタン（３０ｍｌ）溶液に、（Ｓ）－（＋）－２－アミノ－２－フェニル－エタノール（８００ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。このスラリー混合物をろ過することにより固体（１．８ｇ）を得た。この固体に１，２－ジメトキシエタン（４５ｍｌ）を加え、８０℃で溶解させた。この混合物を室温で４時間スラリー洗浄して表題化合物（１．４６ｇ）を得た。ＨＰＬＣ分析条件１で分析したところ、保持時間の長い異性体が主成分であった。

保持時間の短い異性体（保持時間６．７３分）

保持時間の長い異性体（保持時間１３．７０分）

[0178] （４）３－（１－メチルアリル）ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化41]



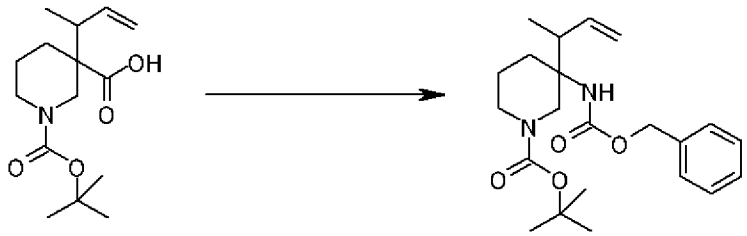
３－（１－メチル－アリル）－ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体と（Ｓ）－（＋）－２－アミノ－２－フェニル－エタノールの塩（１．５ｇ）に酢酸エチル（１５ｍｌ）と水（１５ｍｌ）を混合し、硫酸水素カリウム（５６７ｍｇ）を加えて酸性化した。分離した水層を酢酸エチルで２回抽出し、合わせた有機層を１０％硫酸水

素カリウム水溶液で２回、水で１回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して表題化合物（１．０２ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.83-5.72 (1H, m), 5.09-5.06 (1H, m), 5.05-5.02 (1H, m), 4.33-3.90 (1H, m), 3.73-3.63 (1H, m), 3.31-2.73 (2H, m), 2.43-2.34 (1H, m), 2.07-1.97 (1H, m), 1.64-1.56 (2H, m), 1.54-1.42 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.05 (3H, d, J = 7.3 Hz).

[0179] （５）３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（１－メチルアリル）ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化42]



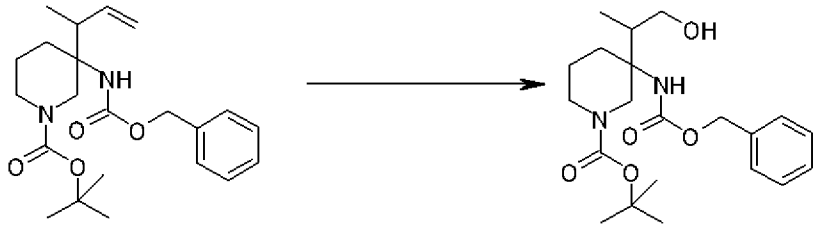
９０℃に加熱した３－（１－メチルアリル）ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（１．０２ｇ）とトリエチルアミン（９６７μｌ）のトルエン（１０ｍｌ）溶液に、ジフェニルホスホリルアジド（１．１ｍｌ）を滴下した。この反応混合物を同じ温度で１時間撹拌したのち、ベンジルアルコール（７１８μｌ）と４－ジメチルアミノピリジン（１２７ｍｇ）を加えた。この混合物を終夜還流させながら撹拌したのち、室温に冷却し、水と酢酸エチルを加えた。分離した水層を酢酸エチルで２回抽出し、合わせた有機層を水で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液で１回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／アセトン＝５０／１）で精製した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝２０／１から４／１）で精製することにより、表題化合物（８４５ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($DMSO-D_6$) δ: 7.39-7.28 (5H, m), 6.91-6.72 (1H, m), 5.88-5.76 (

1H, m), 5.18-4.84 (4H, m), 4.41-4.26 (1H, m), 3.88-3.61 (1H, m), 3.07-2.54 (2H, m), 1.99-1.43 (3H, m), 1.35 (10H, s), 0.92-0.85 (3H, m).

[0180] （６）３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（２－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化43]

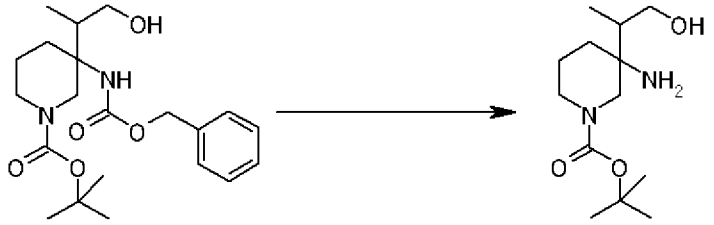


－７８℃に冷却した３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（１－メチルアリル）ピペリジン－１－カルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（８１５ｍｇ）のクロロホルム／メタノール溶液（６．６ｍｌ／６．６ｍｌ）にオゾン気流を３０分間通した。この反応混合物に水素化ホウ素ナトリウム（３１８ｍｇ）を少量ずつ加えたのち、４０分で室温まで昇温した。この混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで２回抽出した。合わせた有機層を、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝３／２から０／１）で精製することにより、表題化合物（４０６ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7.39-7.27 (5H, m), 6.74-6.55 (1H, m), 5.17-4.83 (2H, m), 4.53-4.41 (1H, m), 4.32-3.93 (2H, m), 3.76-3.47 (2H, m), 3.26-3.00 (2H, m), 2.95-2.68 (1H, m), 2.30-2.00 (1H, m), 1.83-1.66 (1H, m), 1.64-1.44 (2H, m), 1.36 (9H, s), 0.92-0.77 (3H, m).

[0181] （７）３－アミノ－３－（２－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化44]

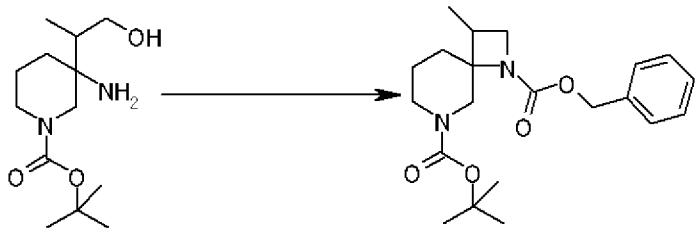


３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（２－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（３７４ｍｇ）のメタノール（６ｍｌ）溶液に１０％パラジウム炭素（３８ｍｇ）を加え、室温常圧で１４時間水素添加した。この混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮して表題化合物（２６９ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 4.83 (1H, br s), 3.51-2.74 (4H, m), 1.79-1.25 (7H, m), 1.38 (9H, s), 0.92 (3H, d, J = 6.9 Hz).

[0182] （８）３－メチル－１，６－ジアザスピロ［３，５］ノナン－１，６－ジカルボン酸　１－ベンジルエステル　６－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化45]



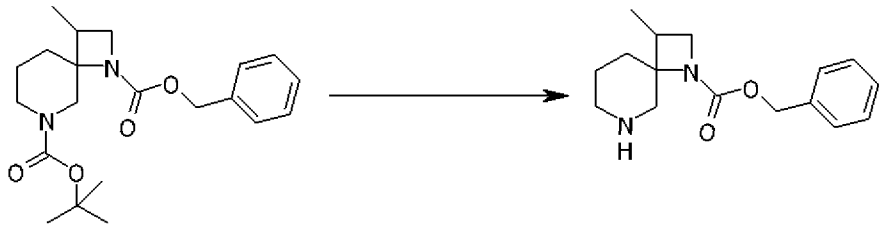
０℃に冷却した３－アミノ－３－（２－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（２５８ｍｇ）、トリフェニルホスフィン（４７２ｍｇ）およびトリエチルアミン（５０２μｌ）のジクロロメタン（７．７ｍｌ）溶液に、四臭化炭素（５９６ｍｇ）を加えた。この反応混合物を室温で２．５時間撹拌し、４℃に冷却してトリエチルアミン（２７９μｌ）とクロロギ酸ベンジル（２６７μｌ）を加え、４０分撹拌した。この混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した

。分離した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝２０／１から２／１）で精製することにより、表題化合物（８５ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7.40-7.29 (5H, m), 5.07-4.98 (2H, m), 4.20-4.11 (1H, m), 3.99-3.83 (2H, m), 3.39-3.20 (1H, m), 3.13-2.83 (1H, m), 2.58-2.45 (1H, m), 2.44-2.32 (1H, m), 2.16-2.07 (0.5H, m), 2.01-1.82 (1.5H, m), 1.68-1.58 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.37-1.28 (1H, m), 1.14-1.03 (3H, m).

[0183] （９）３－メチル－１，６－ジアザスピロ［３，５］ノナン－１－カルボン酸　１－ベンジルエステルの光学活性体

[化46]



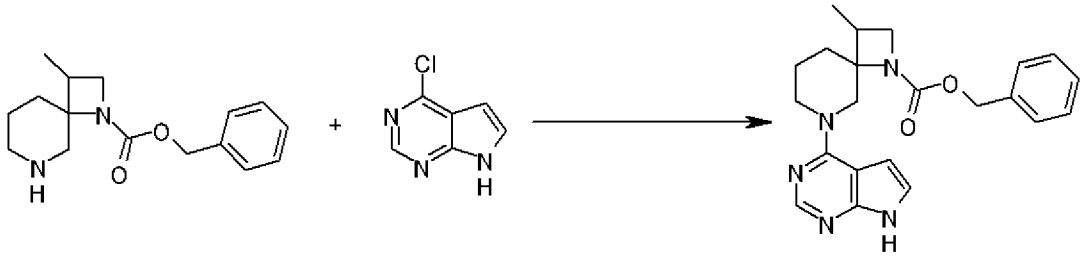
４℃に冷却した３－メチル－１，６－ジアザスピロ［３，５］ノナン－１，６－ジカルボン酸　１－ベンジルエステル　６－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（７８ｍｇ）のクロロホルム（２ｍｌ）溶液に、トリフルオロ酢酸（０．４ｍｌ）を加え、室温に昇温してさらに１時間撹拌した。この反応混合物に、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性化し、クロロホルムで抽出した。分離した有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮することにより、表題化合物（１０８ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7.42-7.31 (5.0H, m), 5.20-4.99 (2.0H, m), 4.05-3.88 (1.0H, m), 3.64-3.55 (1.0H, m), 3.43-3.37 (0.5H, m), 3.35-3.26 (0.

5H, m), 3.22-2.89 (3.0H, m), 2.39-2.29 (1.0H, m), 2.22-2.13 (0.5H, m), 2.07-1.49 (4.0H, m), 1.29-1.22 (0.5H, m), 1.15 (1.5H, d, J = 6.9 Hz), 1.01-0.91 (0.5H, m).

[0184] （１０）３－メチル－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－カルボン酸　ベンジルエステルの光学活性体

[化47]

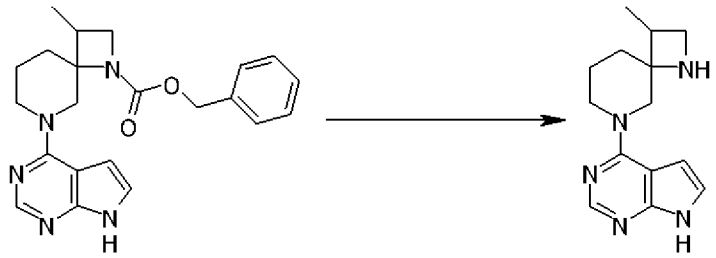


３－メチル－１，６－ジアザスピロ［３，５］ノナン－１－カルボン酸１－ベンジルエステルの光学活性体（１０８ｍｇ）を４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（３２ｍｇ）、炭酸カリウム（８６ｍｇ）および水（２．１ｍｌ）と混合し、還流させながら終夜撹拌した。この混合物を室温に冷却し、クロロホルムで抽出した。分離した有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝２／１から０／１、次にクロロホルム／メタノール＝９／１）で精製することにより、表題化合物（４８ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 11.69 (1.0H, br s), 8.15 (1.0H, s), 7.41-7.27 (5.0H, m), 7.18 (1.0H, dd, J = 3.4, 2.6 Hz), 6.64-6.59 (1.0H, m), 5.09-4.92 (3.5H, m), 4.63-4.55 (1.0H, m), 4.01-3.85 (1.0H, m), 3.45-3.39 (0.5H, m), 3.35-3.27 (0.5H, m), 3.25-3.20 (0.5H, m), 2.99-2.84 (1.0H, m), 2.46-2.38 (1.0H, m), 2.35-2.25 (0.5H, m), 2.20-2.10 (0.5H, m), 2.03-1.95 (1.0H, m), 1.88-1.79 (1.0H, m), 1.66-1.52 (1.0H, m), 0.93 (3.0H, d, J = 6.9 Hz).

[0185] （１１）４－（３－メチル－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナ－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンの光学活性体

[化48]

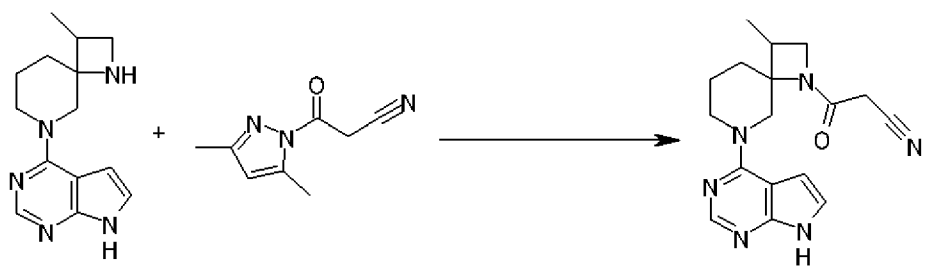


３－メチル－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－カルボン酸　ベンジルエステルの光学活性体（４６ｍｇ）のメタノール／テトラヒドロフラン（１．８ｍｌ／１．８ｍｌ）溶液に１０％パラジウム炭素（１５ｍｇ）を加え、４気圧で１４時間水素添加した。この混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより表題化合物（２７ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 11.73 (1H, br s), 8.17 (1H, s), 7.21 (1H, dd, J = 3.3, 2.0 Hz), 6.64-6.61 (1H, m), 4.35 (0.5H, br s), 4.09 (0.5H, br s), 4.03 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.97 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.83-3.70 (2H, m), 3.47-3.40 (1H, m), 3.23-3.18 (1H, m), 2.48-2.43 (1H, m), 1.97-1.83 (2H, m), 1.77-1.57 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 7.3 Hz).

[0186] （１２）３－［３－メチル－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナ－１－イル］－３－オキソプロピオニトリルの光学活性体

[化49]



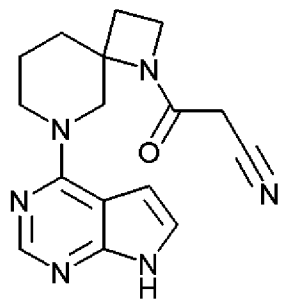
４－（３－メチル－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナ－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンの光学活性体（２５ｍｇ）を１－シアノアセチル－３，５－ジメチルピラゾール（３２ｍｇ）および１，４－ジオキサン（７５０μｌ）と混合し、１００℃で３．５時間撹拌した。この混合物を室温に冷却し、水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。分離した水層を酢酸エチルで５回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄して減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝９／１）で精製した。得られた残さを再びシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／メタノール＝９３／７）で精製した。得られた固体（８．０ｍｇ）をｎ－ヘキサン／酢酸エチル溶液でスラリー洗浄することにより、表題化合物（６．７ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.70 (1H, br s), 8.14 (1H, s), 7.19 (1H, dd, J = 3.5, 2.4 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 3.6, 1.9 Hz), 5.03-4.96 (1H, m), 4.66-4.59 (1H, m), 4.11-4.06 (1H, m), 3.70 (1H, d, J = 18.7 Hz), 3.65 (1H, d, J = 18.7 Hz), 3.60-3.55 (1H, m), 3.45 (1H, d, J = 13.0 Hz), 2.97-2.89 (1H, m), 2.46-2.41 (1H, m), 2.40-2.34 (1H, m), 2.00-1.94 (1H, m), 1.88-1.80 (1H, m), 1.64-1.51 (1H, m), 0.91 (3H, d, J = 7.1 Hz).

［α］Ｄ＝＋２０２．７９°（２５℃、ｃ＝１．０４、メタノール）

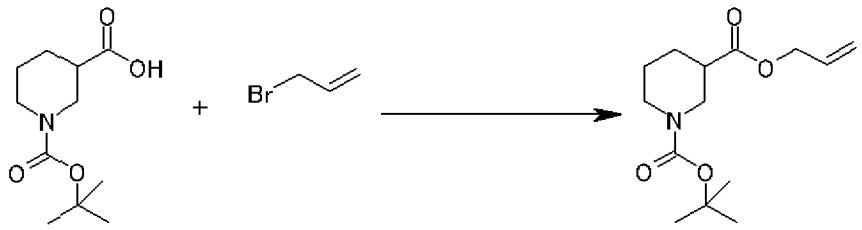
[0187] ［製造例３］：化合物３の合成

[化50]



（１）ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　３－アリルエステル　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル

[化51]

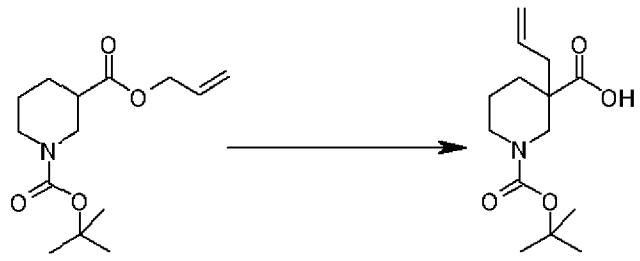


１―（ｔｅｒｔ―ブトキシカルボニル）―３－ピペリジンカルボン酸（５０．０ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５００ｍｌ）溶液に、炭酸カリウム（６０．３ｇ）と臭化アリル（２８．３ｍｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。この反応混合物に水（６００ｍｌ）を加え、酢酸エチル（６００ｍｌ）で抽出した。この有機層を水（６００ｍｌ）、飽和塩化ナトリウム水溶液（４００ｍｌ）で順次洗浄した。分離した水層を酢酸エチル（３００ｍｌ）で再度抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残さのｎ－ヘキサン／酢酸エチル（４／１、４００ｍｌ）溶液にシリカゲル（７０ｇ）を加えて室温で撹拌した。この混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮して表題化合物（６２．５ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.97-5.85 (1H, m), 5.36-5.20 (2H, m), 4.63-4.55 (2H, m), 4.34-4.01 (1H, m), 3.97-3.86 (1H, m), 3.16-2.88 (1H, m), 2.86-2.77 (1H, m), 2.53-2.43 (1H, m), 2.11-2.02 (1H, m), 1.75-1.57 (2H, m), 1.52-1.39 (1H, m), 1.46 (9H, s).

[0188] （２）３－アリルピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル

[化52]



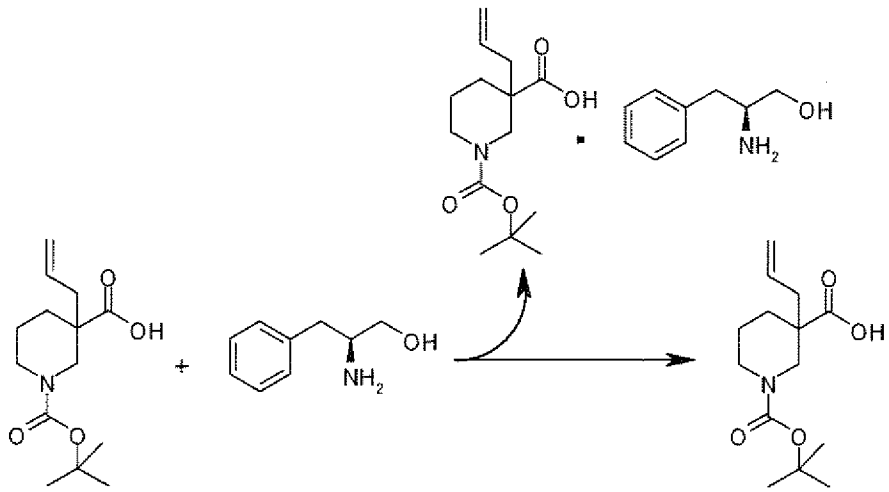
－７２℃に冷却したピペリジン－１，３－ジカルボン酸　３－アリルエス

テル　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（６２．５ｇ）のテトラヒドロフラン（６２５ｍｌ）溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド（１．６Ｍテトラヒドロフラン溶液，１６０ｍｌ）を加えた。同じ温度で３０分間攪拌した後、この反応混合物を１２分で０℃に昇温し、再び－６７℃に冷却した。この混合物にトリメチルシリルクロリド（３５．２ｍｌ）を加えた。この反応混合物を１時間で２．５℃に昇温し、さらに同じ温度で２時間撹拌した。この混合物にメタノール（２５０ｍｌ）、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２５０ｍｌ）を順次加え、ｎ－ヘキサン（９４０ｍｌ）で洗浄した。分離した水層を再びｎ－ヘキサン（２５０ｍｌ）で洗浄した。分離した水層を１Ｍ塩酸水で酸性化したのち、酢酸エチル（８００ｍｌ）で抽出した。この有機層を水（８００ｍｌ）、飽和塩化ナトリウム水溶液（４００ｍｌ）で順次洗浄し、分離した水層を再び酢酸エチル（５００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残さをｎ－ヘキサン／酢酸エチル（１０／１、６６０ｍｌ）溶液でスラリー洗浄して表題化合物（５３．４ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.81-5.69 (1H, m), 5.14-5.06 (2H, m), 3.93-3.78 (1H, m), 3.54-3.45 (1H, m), 3.29-3.14 (2H, m), 2.43-2.34 (1H, m), 2.29-2.21 (1H, m), 2.07-1.98 (1H, m), 1.65-1.49 (3H, m), 1.45 (9H, s).

[0189] （３）３－アリルピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化53]

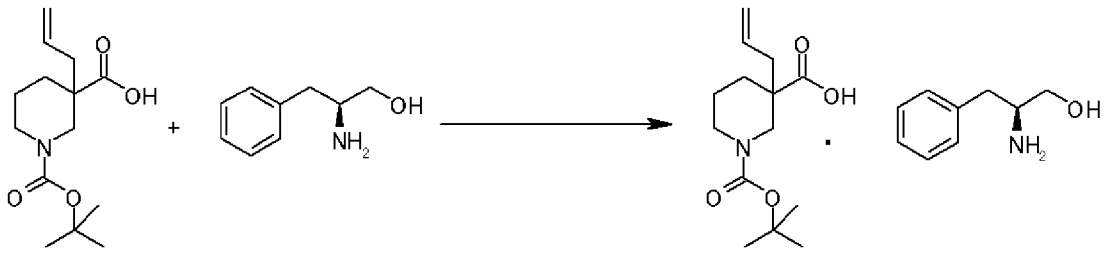


[0190] （３）－（１）３－アリルピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体と（Ｓ）－（－）－２－アミノ－３－フェニル－１－プロパノールの塩の種晶

３－アリルピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．０ｇ）と酢酸イソプロピル（３０ｍｌ）を混合し、８０℃に加熱して溶解させた。この混合物に（Ｓ）－（－）－２－アミノ－３－フェニル－１－プロパノール（１．０１ｇ）を加え、室温で２１時間撹拌した。このスラリー混合物をろ過し、得られた固体を酢酸イソプロピル（８ｍｌ）で洗浄し、減圧乾燥して表題化合物（１．５ｇ）を得た。ろ液は減圧濃縮して（４）－（１）で用いた。

[0191] （３）－（２）３－アリルピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体と（Ｓ）－（－）－２－アミノ－３－フェニル－１－プロパノールの塩

[化54]



８０℃に加熱した３－アリルピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（７３．３ｇ）の酢酸イソプロピル（７３３ｍｌ）溶液に（Ｓ）－（－）－２－アミノ－３－フェニル－１－プロパノール（２４．７ｇ）を加えた。この混合溶液を室温に冷却して（３）－（１）で得た種晶を加え、終夜撹拌した。このスラリー混合物をろ過し、得られた固体を酢酸イソプロピル（２１０ｍｌ）で洗浄し、表題化合物（３７．４ｇ）を得た。ＨＰＬＣ分析条件１で分析したところ、保持時間の短い異性体が主成分であった。

保持時間の短い異性体（保持時間６．０１分）

保持時間の長い異性体（保持時間８．９４分）

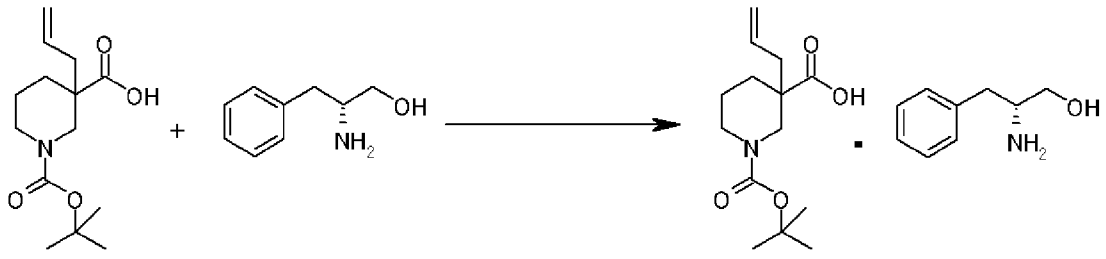
[0192] （３）―（３）（３）－（２）のろ液からの３－アリルピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

（３）－（２）のろ液と洗浄液を合わせ、硫酸水素カリウム水溶液（２２．２ｇ／３６５ｍｌ）を加えて撹拌した。分離した有機層を１０％硫酸水素カリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、減圧濃縮して表題化合物（４９ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.81-5.69 (1H, m), 5.14-5.06 (2H, m), 3.93-3.78 (1H, m), 3.54-3.45 (1H, m), 3.29-3.14 (2H, m), 2.43-2.34 (1H, m), 2.29-2.21 (1H, m), 2.07-1.98 (1H, m), 1.65-1.49 (3H, m), 1.45 (9H, s)

[0193] （４）３－アリルピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体と（Ｒ）－（＋）－２－アミノ－３－フェニル－１－プロパノールの塩

[化55]



[0194] （４）－（１）３－アリルピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体と（Ｒ）－（＋）－２－アミノ－３－フェニル－１－プロパノールの塩の種晶

（３）－（１）のろ液から得られた残さ（２．７４ｇ）に酢酸エチル（１４ｍｌ）と水（１４ｍｌ）を加えて０℃にし、硫酸水素カリウム（４９４ｍｇ）を加えた。この混合物を室温で３０分撹拌したのち、酢酸エチルで抽出した。この有機層を１０％硫酸水素カリウム水溶液、水（２回）および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残さ（１．９４ｇ）と酢酸イソプロピル（２０ｍｌ）を混合し、８０℃に加熱して溶解させた。この混合物に（Ｒ）－（＋）－２－アミノ－３－フェニル－１－プロパノール（９２５ｍｇ）を加え、室温で１９．５時間撹拌した。このスラリー混合物をろ過し、得られた固体を減圧乾燥して表題化合物（１．８５ｇ）を得た。

[0195] （４）－（２）３－アリルピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体と（Ｒ）－（＋）－２－アミノ－３－フェニル－１－プロパノールの塩

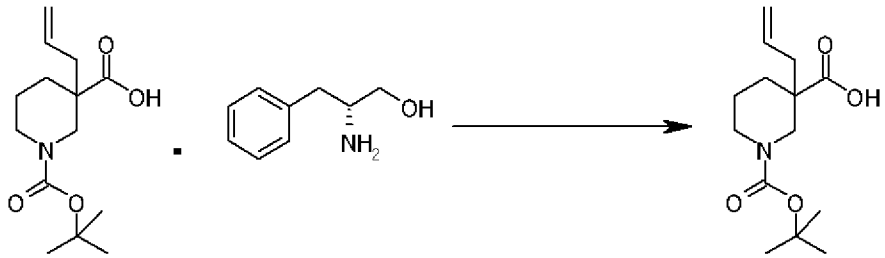
（３）－（３）で得られた残さ（４９ｇ）と酢酸イソプロピル（４９０ｍｌ）を混合し、８０℃に加熱して溶解させた。この混合物に（Ｒ）－（＋）－２－アミノ－３－フェニル－１－プロパノール（２３．７ｇ）を加え、室温に冷却して（４）－（１）で得た種晶を加え、終夜撹拌した。このスラリー混合物をろ過し、酢酸イソプロピル（１５０ｍｌ）で洗浄し、表題化合物（５２ｇ）を得た。ＨＰＬＣ分析条件１で分析したところ、保持時間の長い異性体が主成分であった。

保持時間の短い異性体（保持時間６．０１分）

保持時間の長い異性体（保持時間８．９４分）

[0196] （５）３－アリルピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化56]

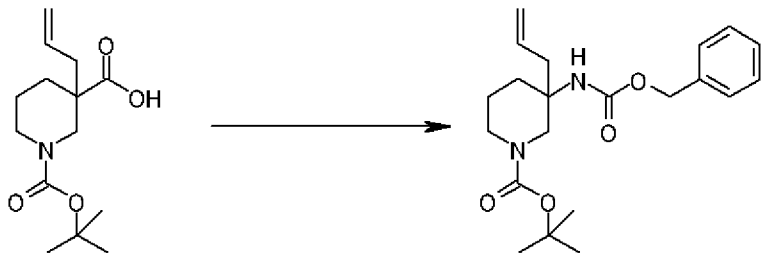


（４）－（２）で得た３－アリルピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体と（Ｒ）－（＋）－２－アミノ－３－フェニル－１－プロパノールの塩（５２ｇ）に酢酸エチル（２６０ｍｌ）と硫酸水素カリウム水溶液（２０．２ｇ／２６０ｍｌ）を加えて撹拌し、分離した有機層を１０％硫酸水素カリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。分離した水層を酢酸エチル（１３０ｍｌ）で再度抽出し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。合わせた有機層を減圧濃縮して表題化合物（３２．２ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.81-5.69 (1H, m), 5.14-5.06 (2H, m), 3.93-3.78 (1H, m), 3.54-3.45 (1H, m), 3.29-3.14 (2H, m), 2.43-2.34 (1H, m), 2.29-2.21 (1H, m), 2.07-1.98 (1H, m), 1.65-1.49 (3H, m), 1.45 (9H, s).

[0197] （６）３－アリル－３－ベンジルオキシカルボニルアミノピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化57]



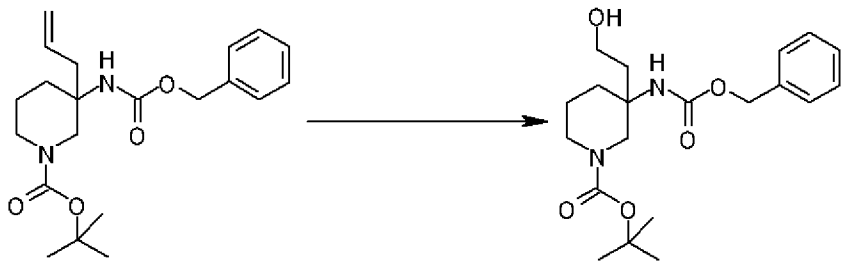
８０℃に加熱した３－アリルピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（３２．２ｇ）とトリエチルアミン（３３．２ｍｌ）のトルエン（３２０ｍｌ）溶液にジフェニルホスホリルアジ

ド（３３．４ｍｌ）を５０分で滴下した。この反応混合物を同じ温度で２時間撹拌し、室温に戻した。この混合物にベンジルアルコール（２４．６ｍｌ）と４－ジメチルアミノピリジン（２．９ｇ）を加えた。この混合物を１００℃で２１時間撹拌し、室温に冷却し、エタノール（２００ｍｌ）、水（２００ｍｌ）を加えて、ｎ－ヘキサン（２００ｍｌ）で抽出した。分離した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（２００ｍｌ）、飽和塩化ナトリウム水溶液（１５０ｍｌ）で順次洗浄し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１／０から６／１）で精製することにより、表題化合物（３９．４ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7.39-7.27 (5H, m), 6.90-6.68 (1H, m), 5.75-5.63 (1H, m), 5.13-4.85 (4H, m), 4.07-3.94 (0.5H, m), 3.63-3.47 (1H, m), 3.39-3.12 (1H, m), 3.11-2.88 (1.5H, m), 2.79-2.54 (1H, m), 2.28-2.01 (1H, m), 1.79-1.66 (1H, m), 1.63-1.45 (3H, m), 1.36 (9H, s).

[0198] （７）３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化58]



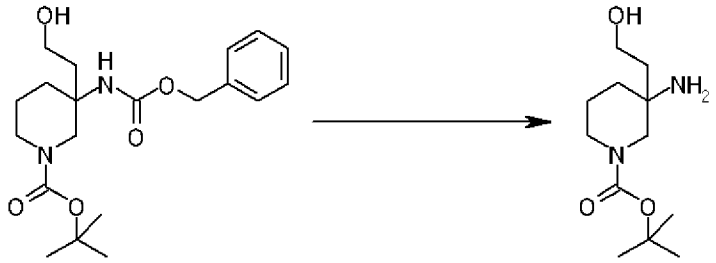
－７８℃に冷却した３－アリル－３－ベンジルオキシカルボニルアミノピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（３９．４ｇ）のクロロホルム／メタノール溶液（４９３ｍｌ／４９３ｍｌ）にオゾン気流を１時間通した。この反応混合物に水素化ホウ素ナトリウム（１９．９ｇ）を少量ずつ加え、５０分で４℃まで昇温した。この混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２００ｍｌ）と水（４００ｍｌ）を加え、クロロホルム（２００ｍｌ）で抽出した。分離した水層を再度クロロホルム（３０

０ｍｌ）で抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残さをｎ－ヘキサン／酢酸エチル（１／１，３９４ｍｌ）溶液でスラリー洗浄して固体（２３．５ｇ）を得た。このろ液を減圧濃縮して得られた残さを、再度ｎ－ヘキサン／酢酸エチル（１／１）溶液でスラリー洗浄して固体（２．４ｇ）を得た。次に、このろ液を減圧濃縮して得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１／１から０／１）で精製することにより、固体（１．５ｇ）を得た。固体を合わせて、表題化合物（２７．４ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7.39-7.26 (5H, m), 6.90-6.62 (1H, m), 5.12-4.87 (2H, m), 4.36 (1H, t, J = 4.9 Hz), 4.00-2.96 (6H, m), 2.15-1.72 (2H, m), 1.72-1.46 (2H, m), 1.46-1.17 (2H, m), 1.36 (9H, s).

[0199] （８）３－アミノ－３－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化59]

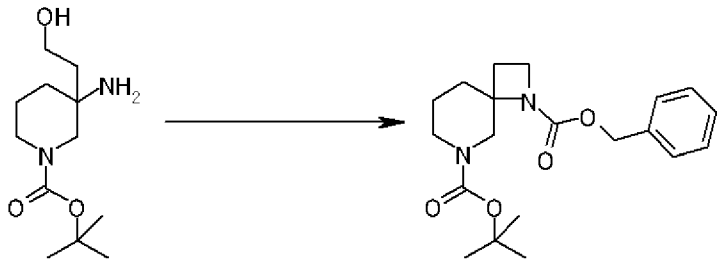


３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（２７．２ｇ）のメタノール（５４４ｍｌ）溶液に１０％パラジウム炭素（２．７ｇ）を加え、常圧で５時間水素添加した。この混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮して表題化合物（１７．２ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3.58-3.53 (2H, m), 3.43-2.85 (5H, m), 1.63-1.24 (6H, m), 1.39 (9H, s).

[0200] （９）１，６－ジアザスピロ［３，５］－ノナン－１，６－ジカルボン酸１－ベンジルエステル　６－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化60]

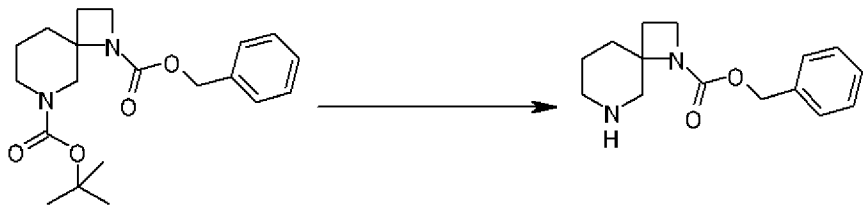


０℃に冷却した３－アミノ－３－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（６．４６ｇ）、トリフェニルホスフィン（１２．５ｇ）およびトリエチルアミン（１３．３ｍｌ）のジクロロメタン（２２６ｍｌ）溶液に、四臭化炭素（１５．８ｇ）を加えた。この反応混合物を室温で４０分撹拌し、再び０℃に冷却してトリエチルアミン（５．５ｍｌ）とクロロギ酸ベンジル（４．９ｍｌ）を加え、３．５時間室温で撹拌した。この混合物に水（２００ｍｌ）を加え、クロロホルム（１００ｍｌ）で抽出した。この有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝５／１）で精製することにより、表題化合物（５．３５ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7.40-7.29 (5H, m), 5.07-4.98 (2H, m), 4.10-3.96 (1H, m), 3.91-3.69 (3H, m), 2.64-2.53 (1H, m), 2.13-1.83 (4H, m), 1.66-1.54 (1H, m), 1.43-1.27 (2H, m), 1.39 (9H, s).

[0201] （１０）１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－カルボン酸　ベンジルエステルの光学活性体

[化61]



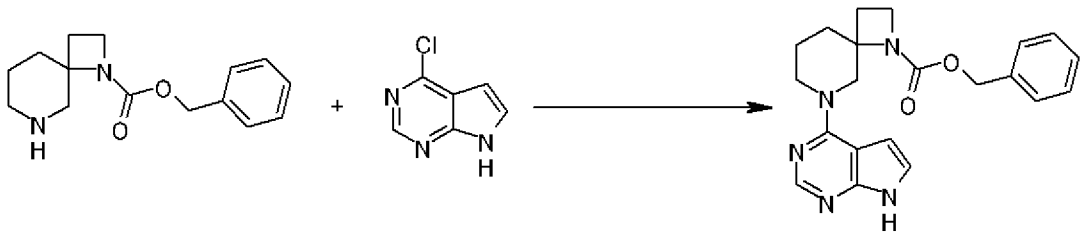
０℃に冷却した１，６－ジアザスピロ［３，５］－ノナン－１，６－ジカ

ルボン酸　１－ベンジルエステル　６－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（５．３５ｇ）のクロロホルム（１３４ｍｌ）溶液に、トリフルオロ酢酸（２７ｍｌ）を加えて３０分撹拌し、室温に昇温してさらに３０分撹拌した。この反応混合物を０℃に冷却し、４Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（９１ｍｌ）を加えた。この水層をクロロホルム（１００ｍｌ，５０ｍｌ）で２回抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝２０／１から４／１）で精製することにより、表題化合物（２．３７ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7.41-7.28 (5H, m), 5.09-4.96 (2H, m), 3.83-3.76 (1H, m), 3.73-3.66 (1H, m), 2.94-2.69 (3H, m), 2.38-2.15 (2H, m), 2.12-1.77 (4H, m), 1.58-1.45 (1H, m), 1.38-1.26 (1H, m).

[0202] （１１）６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－カルボン酸　ベンジルエステルの光学活性体

[化62]

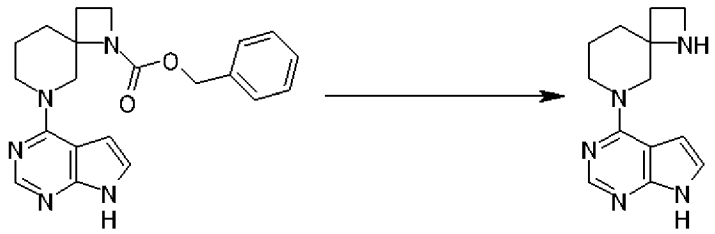


１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－カルボン酸　ベンジルエステルの光学活性体（２．３７ｇ）を４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１．４ｇ）、炭酸カリウム（３．８ｇ）および水（７１ｍｌ）と混合し、１００℃で３時間加熱撹拌した。この混合物を室温に冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。この有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄して減圧濃縮した。得られた残さをｎ－ヘキサン／酢酸エチル（１／１）溶液でスラリー洗浄することにより、表題化合物（２．５５ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 11.72 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.41-7.28 (5H, m), 7.19 (1H, dd, J = 3.5, 2.6 Hz), 6.64-6.60 (1H, m), 5.13-5.02 (2H, m), 4.96-4.89 (1H, m), 4.64-4.56 (1H, m), 3.98-3.70 (2H, m), 3.46-3.28 (1H, m), 3.01-2.82 (1H, m), 2.31-2.22 (0.5H, m), 2.16-2.06 (0.5H, m), 2.03-1.90 (3H, m), 1.83-1.75 (1H, m), 1.61-1.47 (1H, m).

[0203] （１２）４－（１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナ－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンの光学活性体

[化63]

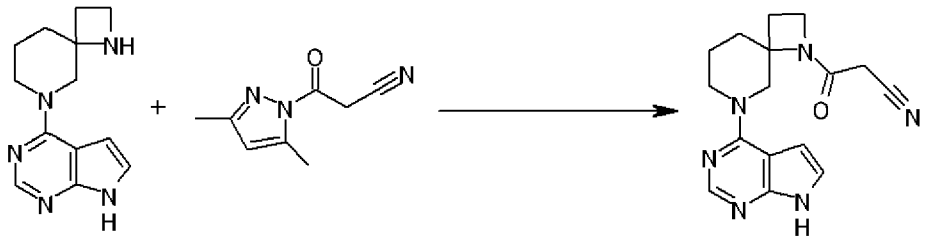


６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－カルボン酸　ベンジルエステルの光学活性体（２．５５ｇ）のメタノール／テトラヒドロフラン（５１ｍｌ／５１ｍｌ）溶液に２０％パラジウム炭素（５１０ｍｇ）を加え、４気圧で５時間水素添加した。この混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをジイソプロピルエーテル（３０ｍｌ）でスラリー洗浄することにより表題化合物（１．５５ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 11.68 (1H, br s), 8.12 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.61 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.18 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.00-3.93 (1H, m), 3.59 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.54-3.47 (1H, m), 3.42-3.16 (3H, m), 2.03-1.82 (3H, m), 1.72-1.62 (2H, m), 1.57-1.46 (1H, m).

[0204] （１３）３－オキソ－３－［６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナ－１－イル］－プロピオニトリルの光学活性体

[化64]



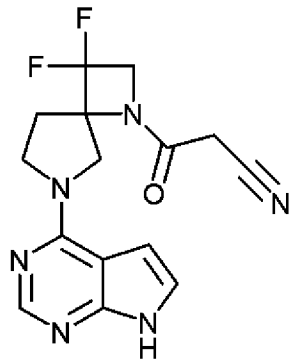
４－（１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナ－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンの光学活性体（１．５５ｇ）を１－シアノアセチル－３，５－ジメチルピラゾール（１．５６ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．６６ｍｌ）および１，４－ジオキサン（３１ｍｌ）と混合し、１００℃で２時間加熱撹拌した。この混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。この有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／メタノール＝２０／１から９／１）で精製することにより、表題化合物（１．５０ｇ）を得た。

1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.73 (1H, br s), 8.13 (1H, s), 7.22-7.18 (1H, m), 6.67-6.63 (1H, m), 4.96 (1H, d, J = 12.6 Hz), 4.68-4.60 (1H, m), 4.11-4.03 (1H, m), 4.01-3.93 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.53 (1H, d, J = 12.6 Hz), 2.98-2.88 (1H, m), 2.40-2.30 (1H, m), 2.03-1.90 (3H, m), 1.83-1.75 (1H, m), 1.59-1.45 (1H, m).

［α］Ｄ＝＋２１０．００°（２５℃、ｃ＝１．０１、メタノール）

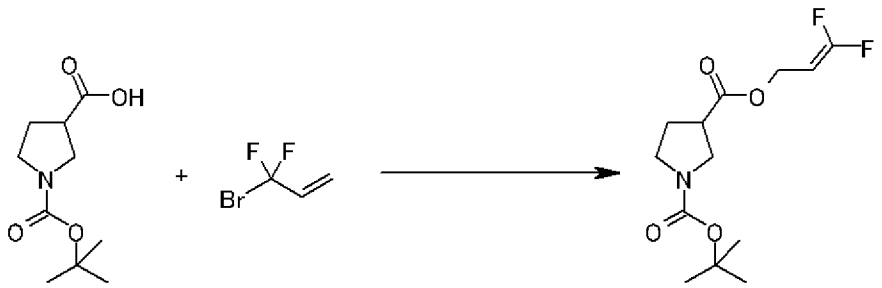
[0205] ［製造例４］：化合物４の合成

[化65]



（１）ピロリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル　３－（３，３－ジフルオロアリル）エステル

[化66]

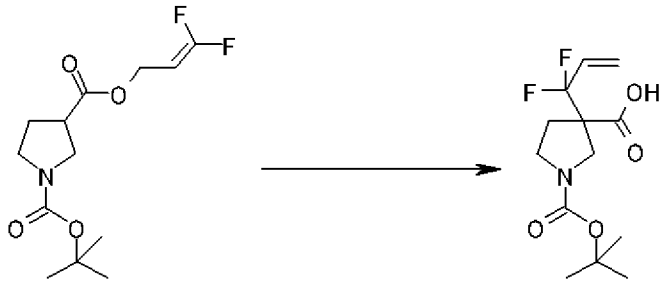


ピロリジン－１，３－ジカルボン酸－１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．４０ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３４ｍｌ）溶液に、炭酸カリウム（４．３７ｇ）と３－ブロモ－３，３－ジフルオロプロペン（１．９３ｍｌ）を加え、６０℃で６時間撹拌した。この反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝５／１）で精製することにより、表題化合物（３．７３ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.64-4.48 (3H, m), 3.67-3.42 (3H, m), 3.41-3.29 (1H, m), 3.10-2.98 (1H, m), 2.18-2.04 (2H, m), 1.46 (9H, s).

[0206] （２）３－（１，１－ジフルオロアリル）ピロリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル

[化67]

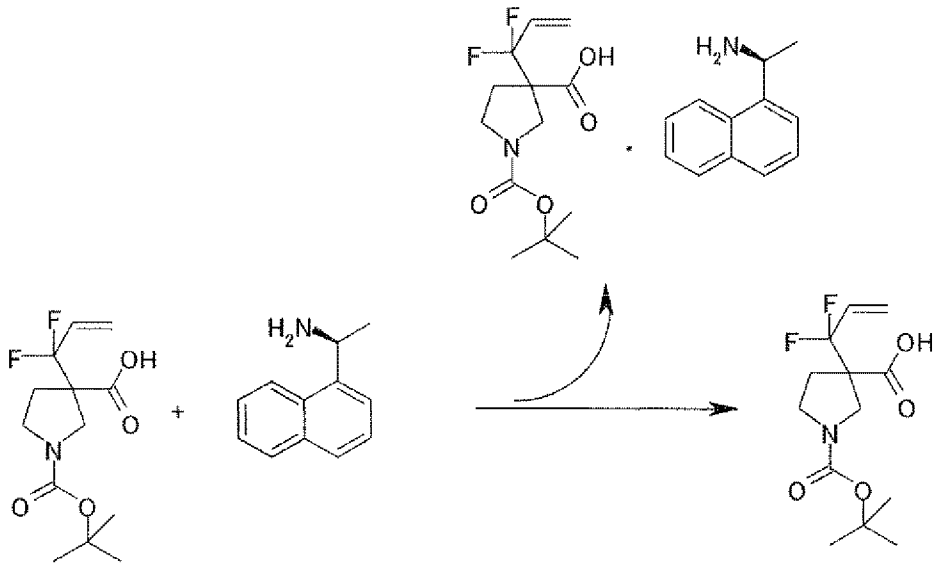


－７８℃に冷却したピロリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル　３－（３，３－ジフルオロアリル）エステル（３．７３ｇ）のテトラヒドロフラン（３７ｍｌ）溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド（１．０Ｍテトラヒドロフラン溶液，１４ｍｌ）を加えた。この反応混合物を４分で０℃に昇温し、同じ温度で１４分さらに撹拌したのち、再び－７８℃に冷却した。この混合物にトリメチルシリルクロリド（２．０ｍｌ）を加えた。この反応混合物を室温に昇温し、さらに同じ温度で３時間撹拌した。この混合物に水、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液を順次加えてｐＨ８～９に塩基性化し、ｎ－ヘキサン／ジエチルエーテル（４／３）で洗浄した。分離した有機層にｎ－ヘキサンを加え、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。合わせた水層をｎ－ヘキサン／ジエチルエーテル（４／３）で７回洗浄し、１０％クエン酸水溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。この有機層を減圧濃縮し、得られた残さをｎ－ヘキサン／酢酸エチル（５／１）溶液でスラリー洗浄して表題化合物（２．００ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13.47 (1H, br s), 6.23-6.09 (1H, m), 5.71-5.64 (1H, m), 5.63-5.58 (1H, m), 3.79-3.72 (1H, m), 3.47-3.28 (2H, m), 3.26-3.15 (1H, m), 2.36-2.25 (1H, m), 2.21-2.06 (1H, m), 1.39 (9H, s).

[0207] （３）３－（１，１－ジフルオロアリル）ピロリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化68]

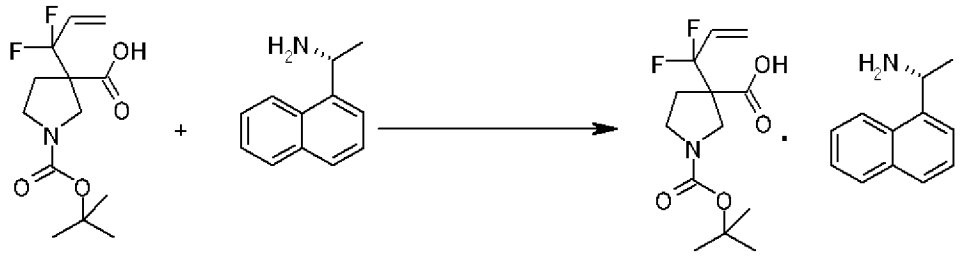


３－（１，１－ジフルオロアリル）ピロリジン－１，３－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（１．５ｇ）、（Ｓ）－（－）－１－（１－ナフチル）エチルアミン（８２６μｌ）、および酢酸イソプロピル（１５ｍｌ）を混合し、室温で２１時間撹拌した。このスラリー混合物をろ過し、固体をろ別した。ろ液を減圧濃縮して得られた残さを酢酸エチル（２０ｍｌ）および１０％硫酸水素カリウム水溶液（２０ｍｌ）と混合し、０℃で１時間撹拌した。分離した有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して表題化合物（８６９ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13.47 (1H, br s), 6.23-6.09 (1H, m), 5.71-5.64 (1H, m), 5.63-5.58 (1H, m), 3.79-3.72 (1H, m), 3.47-3.28 (2H, m), 3.26-3.15 (1H, m), 2.36-2.25 (1H, m), 2.21-2.06 (1H, m), 1.39 (9H, s).

[0208] （４）３－（１，１－ジフルオロアリル）ピロリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体と（Ｒ）－（＋）－１－（１－ナフチル）エチルアミンの塩

[化69]



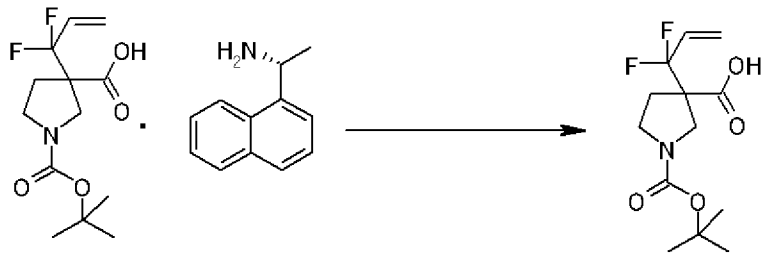
（３）で得られた残さ（８６９ｍｇ）と、（Ｒ）－（＋）－１－（１－ナフチル）エチルアミン（２６３μｌ）、酢酸イソプロピル（１３ｍｌ）を混合し、室温で終夜撹拌した。このスラリー混合物をろ過し、得られた固体を酢酸イソプロピル（３ｍｌ）で洗浄して表題化合物（７５４ｍｇ）を得た。この固体を、ＨＰＬＣ分析条件１で分析したところ、保持時間の長い異性体が主成分であった。

保持時間の短い異性体（保持時間５．３２分）

保持時間の長い異性体（保持時間７．０１分）

[0209] （５）３－（１，１－ジフルオロアリル）ピロリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化70]

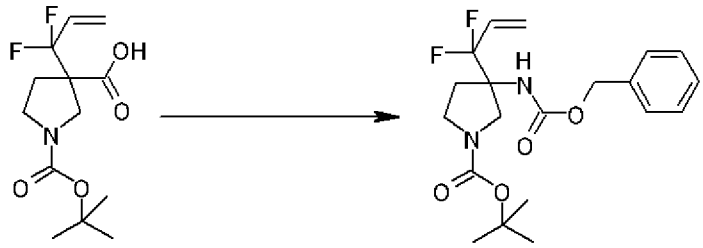


３－（１，１－ジフルオロアリル）ピロリジン－１，３－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体と（Ｒ）－（＋）－１－（１－ナフチル）エチルアミンの塩（７４１ｍｇ）に酢酸エチル（７．４ｍｌ）と水（３．７ｍｌ）を混合し、硫酸水素カリウム（２６１ｍｇ）を加えて酸性化した。分離した有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧濃縮して表題化合物（４５７ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 13.47 (1H, br s), 6.23-6.09 (1H, m), 5.71-5.64 (1H, m), 5.63-5.58 (1H, m), 3.79-3.72 (1H, m), 3.47-3.28 (2H, m), 3.26-3.15 (1H, m), 2.36-2.25 (1H, m), 2.21-2.06 (1H, m), 1.39 (9H, s).

[0210] （６）３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（１，１－ジフルオロアリル）ピロリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化71]

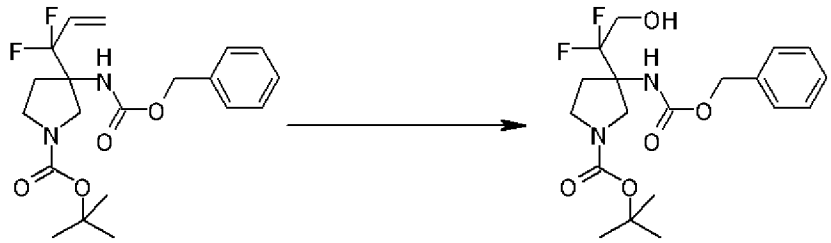


１００℃に加熱した３－（１，１－ジフルオロアリル）ピロリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（１０．６ｇ）とトリエチルアミン（１０．２ｍｌ）のトルエン（１０６ｍｌ）溶液に、ジフェニルホスホリルアジド（１０．２ｍｌ）を滴下した。この反応混合物を１００℃で５０分撹拌したのち、ベンジルアルコール（５．６ｍｌ）および４－ジメチルアミノピリジン（０．８９ｇ）を加えた。この混合物を１００℃で１６．５時間撹拌したのち、室温に冷却し、５％硫酸水素カリウム水溶液を加え、トルエンで抽出した。この有機層を１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液、および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／クロロホルム／酢酸エチル＝５／４／１から４／４／１）で精製することにより、表題化合物（１５．５ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.40-7.30 (5.0H, m), 6.04-5.89 (1.0H, m), 5.76-5.68 (1.0H, m), 5.56-5.49 (1.0H, m), 5.07 (2.0H, s), 4.90-4.83 (1.0H, m), 3.85-3.79 (0.5H, m), 3.74-3.40 (3.5H, m), 2.90-2.76 (0.5H, m), 2.63-2.49 (0.5H, m), 2.27-2.18 (1.0H, m), 1.46 (9.0H, s).

[0211] （７）３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化72]



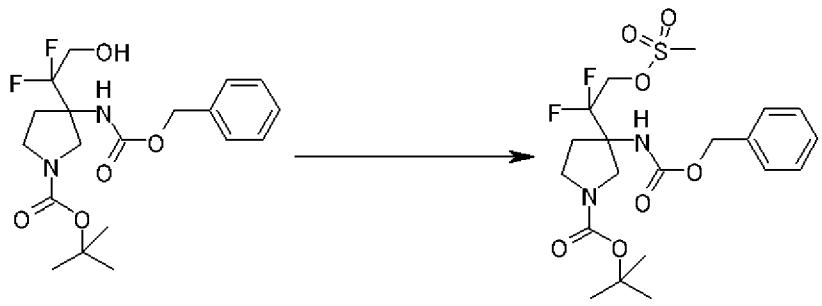
－７８℃に冷却した３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（１，１－ジフルオロアリル）ピロリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（１５．５ｇ）のクロロホルム／メタノール溶液（１５４ｍｌ／１５４ｍｌ）にオゾン気流を３０分間通した。この反応混合物に水素化ホウ素ナトリウム（４．１４ｇ）を少量ずつ加えたのち、０℃まで昇温し、さらに同じ温度で４時間撹拌した。この混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。分離した水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝３／１）で精製した。分離精製できなかった画分を減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／クロロホルム／酢酸エチル＝５／４／１）で再度精製した。精製した画分を合わせて減圧濃縮することにより、表題化合物（１２．８ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.42-7.32 (5.0H, m), 5.15-5.07 (2.0H, m), 5.04-4.93 (1.0H, m), 4.02-3.49 (6.0H, m), 3.43-3.30 (1.0H, m), 2.67-2.57 (0.4H, m), 2.45-2.28 (1.6H, m), 1.46 (9.0H, s).

[0212] （８）３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（１，１－ジフルオロ－２－メタンスルホニルオキシエチル）ピロリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒ

ｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化73]

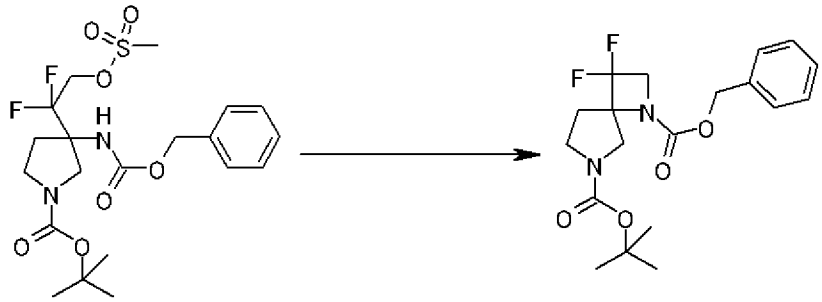


０℃に冷却した３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（４７１ｍｇ）およびトリエチルアミン（３２８μｌ）のクロロホルム（４．７ｍｌ）溶液にメタンスルホニルクロリド（１１８μｌ）を加え、５０分撹拌した。この混合物に５％硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。この有機層を１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して表題化合物（５６５ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.41-7.33 (5H, m), 5.10 (2H, s), 4.94-4.86 (1H, m), 4.57-4.48 (2H, m), 3.92-3.84 (0.5H, m), 3.80-3.52 (2.5H, m), 3.47-3.33 (1H, m), 3.09 (3H, s), 2.83-2.74 (0.5H, m), 2.61-2.52 (0.5H, m), 2.31-2.21 (1H, m), 1.47 (9H, s).

[0213] （９）３，３－ジフルオロ－１，６－ジアザスピロ［３，４］オクタン－１，６－ジカルボン酸　１－ベンジルエステル　６－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化74]

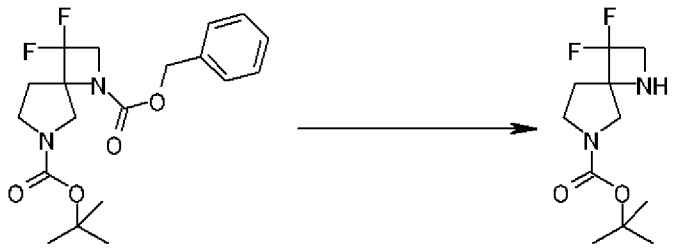


０℃に冷却した３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（１，１－ジフルオロ－２－メタンスルホニルオキシエチル）ピロリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（５６５ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１７ｍｌ）溶液に、水素化ナトリウム（７１ｍｇ，ミネラルオイル４０％添加）を加え、同じ温度で１時間撹拌した。この反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。この有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮することにより、表題化合物（３９７ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.41-7.31 (5H, m), 5.25-5.06 (2H, m), 4.27-4.17 (2H, m), 3.96-3.82 (1H, m), 3.79-3.49 (2H, m), 3.41-3.27 (1H, m), 2.65-2.41 (0.5H, m), 2.38-2.17 (1.5H, m), 1.50-1.44 (9H, m).

[0214] （１０）３，３－ジフルオロ－１，６－ジアザスピロ［３，４］オクタン－６－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化75]



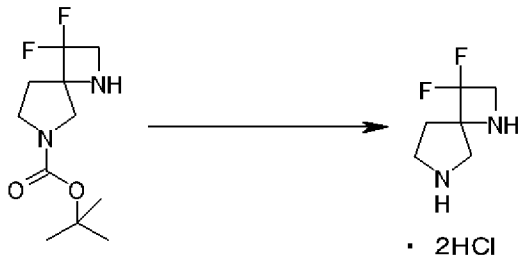
３，３－ジフルオロ－１，６－ジアザスピロ［３，４］オクタン－１，６－ジカルボン酸　１－ベンジルエステル　６－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（３９７ｍｇ）のメタノール／テトラヒドロフラン（３．２ｍｌ

／３．２ｍｌ）溶液に１０％パラジウム炭素（７９ｍｇ）を加え、室温常圧で１４時間水素添加した。この混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／アセトン＝４／１から２／１）で精製した。分離精製できなかった画分を減圧濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／アセトン＝２／１から１／１）で再度精製した。精製した画分を合わせて減圧濃縮することにより、表題化合物（２１１ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.96-3.74 (3H, m), 3.55-3.37 (2H, m), 3.35-3.25 (1H, m), 2.45-2.35 (1H, m), 2.00-1.88 (1H, m), 1.73-1.56 (1H, m), 1.46 (9H, s).

[0215] （１１）３，３－ジフルオロ－１，６－ジアザスピロ［３，４］オクタン２塩酸塩

[化76]

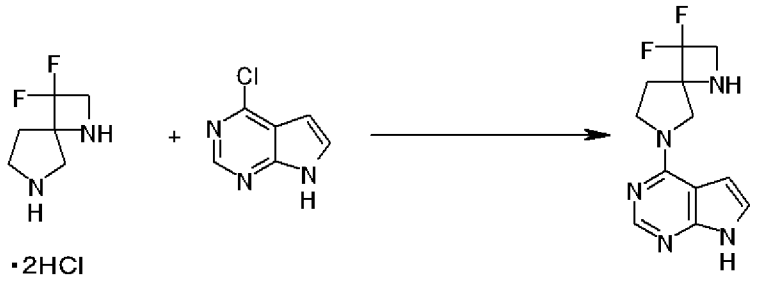


３，３－ジフルオロ－１，６－ジアザスピロ［３，４］オクタン－６－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（２１１ｍｇ）に４Ｍ塩酸１，４－ジオキサン（２．１ｍｌ）と２Ｍ塩酸メタノール（２．１ｍｌ）を加え、室温で４５分撹拌した。この反応混合物に酢酸エチルを加えてろ過することにより、表題化合物（１６３ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($DMSO-D_6$) δ: 9.80-9.42 (2H, m), 4.58-3.83 (7H, m), 3.47-3.33 (2H, m), 2.82-2.72 (1H, m).

[0216] （１２）４－（３，３－ジフルオロ－１，６－ジアザスピロ［３，４］オクター６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンの光学活性体

[化77]



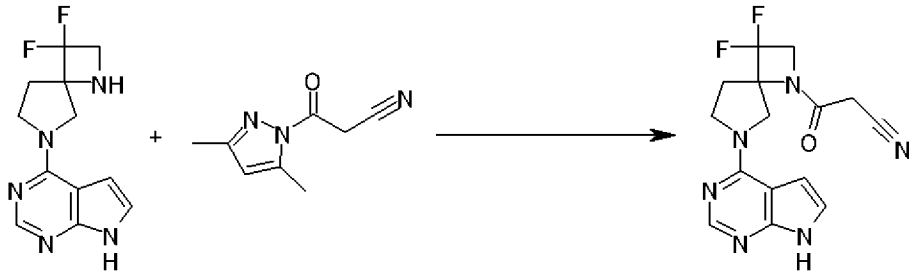
・2HCl

３，３－ジフルオロ－１，６－ジアザスピロ［３，４］オクタン　２塩酸塩の光学活性体（１６３ｍｇ）を４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１１３ｍｇ）、炭酸カリウム（５０９ｍｇ）および水（２．８ｍｌ）と混合し、還流させながら１６．５時間撹拌した。この混合物を室温に冷却し、水を加えてろ過し、固体（１２６ｍｇ）を得た。ろ液を酢酸エチル／メタノールで４回、クロロホルム／メタノールで２回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残さと先の固体を合わせてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝９２／８から８５／１５）で精製することにより、表題化合物（１７０ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 11.63 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J = 3.6, 2.4 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 3.6, 2.0 Hz), 4.15 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.92-3.65 (5H, m), 3.35-3.22 (1H, m), 2.47-2.39 (1H, m), 2.17-2.07 (1H, m).

[0217] （１３）３－［３，３－ジフルオロ－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクター１－イル］－３－オキソプロピオニトリルの光学活性体

[化78]



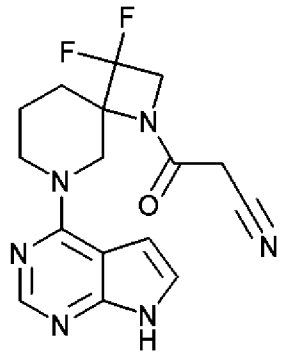
４－（３，３－ジフルオロ－１，６－ジアザスピロ［３，４］オクター６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンの光学活性体（１７０ｍｇ）を１－シアノアセチル－３，５－ジメチルピラゾール（２０９ｍｇ），Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１１７μｌ）および１，４－ジオキサン（３．４ｍｌ）と混合し、１００℃で７５分撹拌した。この混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。分離した水層をさらに酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／酢酸エチル＝２／１、次にクロロホルム／メタノール＝９２／８から３／１）で精製した。減圧濃縮して得られた残さをｎ－ヘプタン／エタノール（３／１）混合溶媒でスラリー洗浄することにより、表題化合物（１７７ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 11.68 (1H, br s), 8.11 (1H, s), 7.17-7.14 (1H, m), 6.58 (1H, dd, J = 3.3, 1.8 Hz), 4.66-4.58 (2H, m), 4.24-4.13 (2H, m), 4.12-4.02 (1H, m), 3.89-3.78 (3H, m), 2.68-2.58 (1H, m), 2.56-2.45 (1H, m).

［α］Ｄ＝＋４６．６７°（２５℃、ｃ＝０．５４、メタノール）

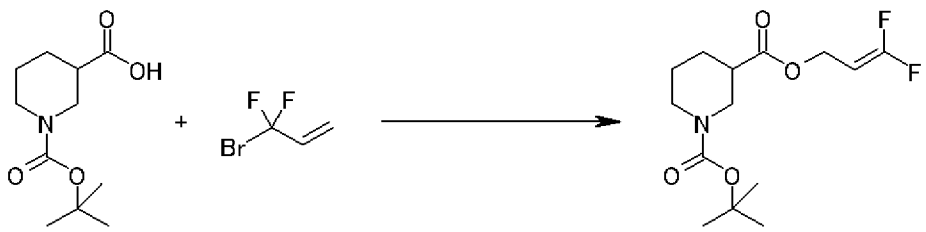
[0218] ［製造例５］：化合物５の合成

[化79]



（１）ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル　３－（３，３－ジフルオロ－アリル）エステル

[化80]

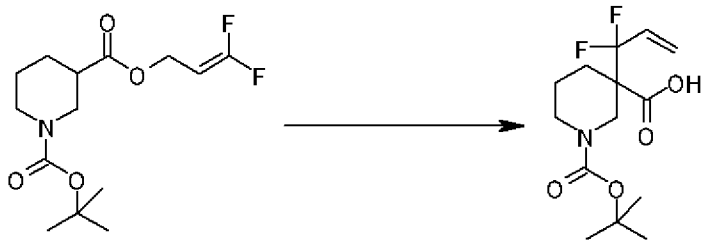


ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３０．０ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３００ｍｌ）溶液に、炭酸カリウム（３６．２ｇ）と３－ブロモ－３，３－ジフルオロプロペン（１６ｍｌ）を加え、６０℃で４．５時間撹拌した。この反応混合物に水を加え、ｎ－ヘキサン／酢酸エチル（１／１）溶液で抽出した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１０／１）で精製することにより、表題化合物（３３．５ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.62-4.46 (3H, m), 4.34-3.98 (1H, m), 3.95-3.80 (1H, m), 3.18-2.89 (1H, m), 2.87-2.77 (1H, m), 2.50-2.40 (1H, m), 2.08-1.98 (1H, m), 1.75-1.55 (2H, m), 1.52-1.41 (1H, m), 1.46 (9H, s).

[0219] （２）３－（１，１－ジフルオロ－アリル）－ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル

[化81]

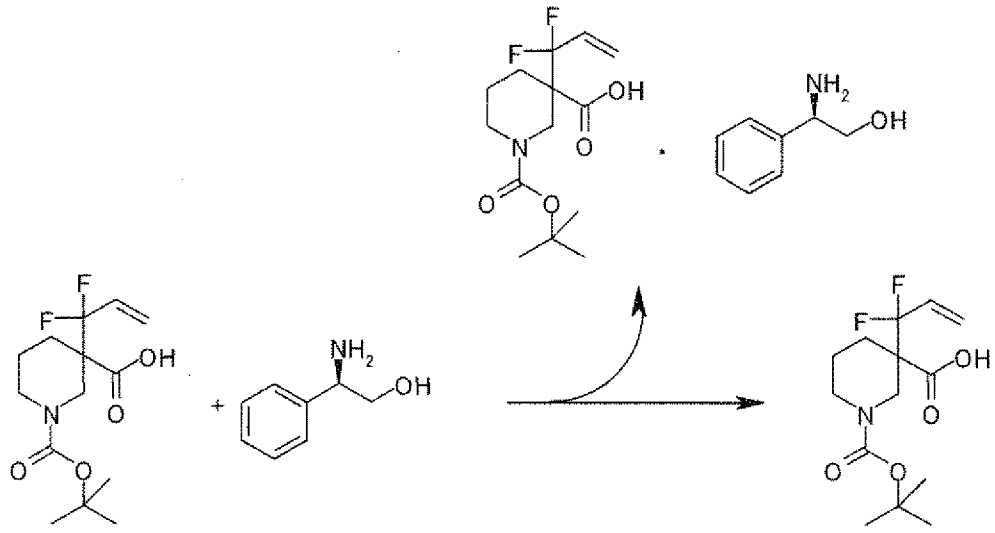


－７８℃に冷却したピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル　３－（３，３－ジフルオロ－アリル）エステル（２８．５ｇ）のテトラヒドロフラン（２８５ｍｌ）溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド（１．１Ｍテトラヒドロフラン溶液，１１０ｍｌ）を加えた。この反応混合物を６分で－２℃に昇温し、同じ温度で１５分さらに撹拌したのち、再び－７８℃に冷却した。この混合物にトリメチルシリルクロリド（１９ｍｌ）を加えた。この反応混合物を室温に昇温し、さらに同じ温度で３０分撹拌した。この混合物に水（３００ｍｌ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（６０ｍｌ）を順次加えて塩基性化し、ｎ－ヘキサン（４５０ｍｌ）で洗浄した。分離した有機層を、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液で３回抽出した。合わせた水層を１０％クエン酸水溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。この有機層を減圧濃縮し、得られた残さをｎ－ヘキサン／酢酸エチル（５／１）溶液でスラリー洗浄することにより表題化合物（２３．９ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6.05-5.89 (1H, m), 5.72-5.65 (1H, m), 5.56-5.52 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.12-4.02 (1H, m), 3.46 (1H, br s), 2.92 (1H, d, J = 13.7 Hz), 2.70-2.61 (1H, m), 2.37-2.30 (1H, m), 1.71-1.54 (3H, m), 1.45 (9H, s).

[0220] （３）３－（１，１－ジフルオロ－アリル）－ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化82]

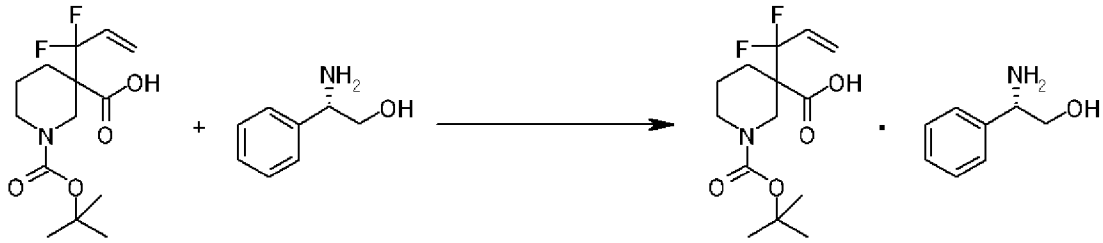


３－（１，１－ジフルオロ－アリル）－ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（２６．９ｇ）、（Ｒ）－（－）－２－アミノ－２－フェニル－エタノール（６．６ｇ）、およびイソプロパノール（２７０ｍｌ）を混合し、室温で終夜撹拌した。このスラリー混合物をろ過し、固体をろ別した。ろ液を減圧濃縮して得られた残さを酢酸エチル（９７ｍｌ）および２５％硫酸水素カリウム水溶液（９７ｍｌ）と混合し、２５分撹拌した。分離した有機層を５％硫酸水素カリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して表題化合物（１６．２ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6.05-5.89 (1H, m), 5.72-5.65 (1H, m), 5.56-5.52 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.12-4.02 (1H, m), 3.46 (1H, br s), 2.92 (1H, d, J = 13.7 Hz), 2.70-2.61 (1H, m), 2.37-2.30 (1H, m), 1.71-1.54 (3H, m), 1.45 (9H, s).

[0221] （４）３－（１，１－ジフルオロ－アリル）－ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体と（Ｓ）－（＋）－２－アミノ－２－フェニル－エタノールの塩

[化83]



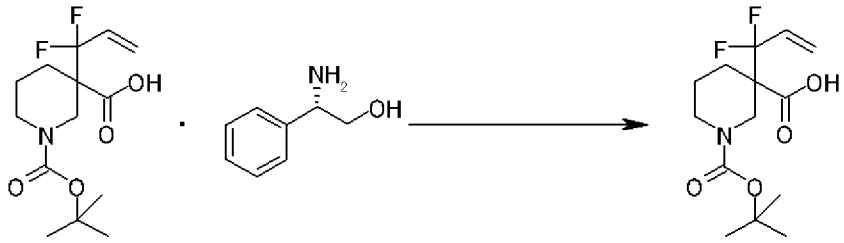
（３）で得られた残さ（１６．２ｇ）と、（Ｓ）－（＋）－２－アミノ－２－フェニル－エタノール（６．６ｇ）、イソプロパノール（１６２ｍｌ）を混合し、室温で２０時間撹拌した。このスラリー混合物をろ過し、得られた固体をイソプロパノール（８０ｍｌ）で洗浄して固体（１７．８ｇ）を得た。この固体を、イソプロパノール（３０５ｍｌ）と混合し、１０５℃で２０分、室温で１９時間撹拌した。このスラリー混合物をろ過し、得られた固体をイソプロパノール（９０ｍｌ）で洗浄して表題化合物（１６．０ｇ）を得た。ＨＰＬＣ分析条件１で分析したところ、保持時間の長い異性体が主成分であった。

保持時間の短い異性体（保持時間５．４１分）

保持時間の長い異性体（保持時間１２．４７分）

[0222] （５）３－（１，１－ジフルオロ－アリル）－ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化84]



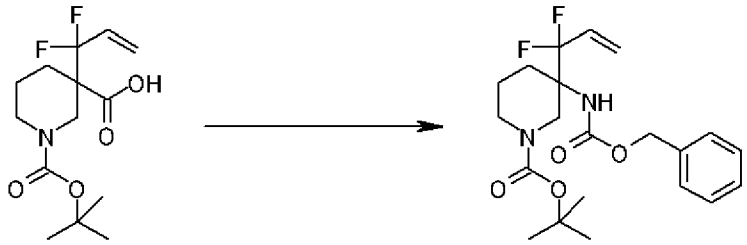
３－（１，１－ジフルオロ－アリル）－ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体と（Ｓ）－（＋）－２－アミノ－２－フェニル－エタノールの塩（１７．８ｇ）に酢酸エチル（８９ｍｌ）と２５％硫酸水素カリウム水溶液（８９ｍｌ）を混合し、１５分撹拌し

た。分離した有機層を、５％硫酸水素カリウム水溶液（８９ｍｌ）および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して表題化合物（１２．３ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6.05-5.89 (1H, m), 5.72-5.65 (1H, m), 5.56-5.52 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.12-4.02 (1H, m), 3.46 (1H, br s), 2.92 (1H, d, J = 13.7 Hz), 2.70-2.61 (1H, m), 2.37-2.30 (1H, m), 1.71-1.54 (3H, m), 1.45 (9H, s).

[0223] （６）３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（１，１－ジフルオロアリル）－ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル　エステルの光学活性体

[化85]



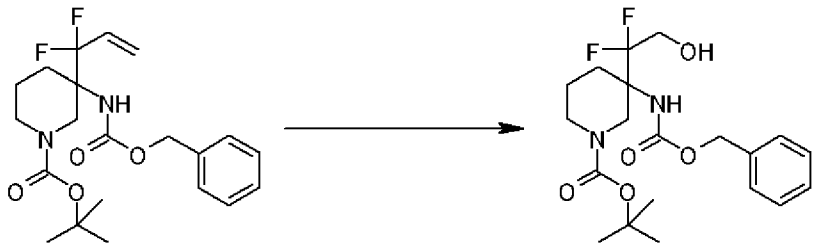
１００℃に加熱した３－（１，１－ジフルオロアリル）－ピペリジン－１，３－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（１２．３ｇ）とトリエチルアミン（１１．２ｍｌ）のトルエン（１２３ｍｌ）溶液に、ジフェニルホスホリルアジド（１１．２ｍｌ）を滴下した。この反応混合物を１００℃で２５分撹拌したのち、ベンジルアルコール（６．２ｍｌ）および４－ジメチルアミノピリジン（０．９８ｇ）を加えた。この混合物を１００℃で終夜撹拌したのち、室温に冷却し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９／１から８５／１５）で精製することにより、表題化合物（１５．１ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.38-7.28 (5H, m), 6.07-5.92 (1H, m), 5.71-5.62 (1H, m), 5.53-5.48 (1H, m), 5.36 (0.5H, br s), 5.09-4.97 (2H, m), 4.89 (

0.5H, br s), 4.28-3.98 (2H, m), 3.16-2.61 (3H, m), 1.64-1.52 (3H, m), 1.49-1.36 (9H, m).

[0224] （７）３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシ－エチル）－ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル　エステルの光学活性体

[化86]

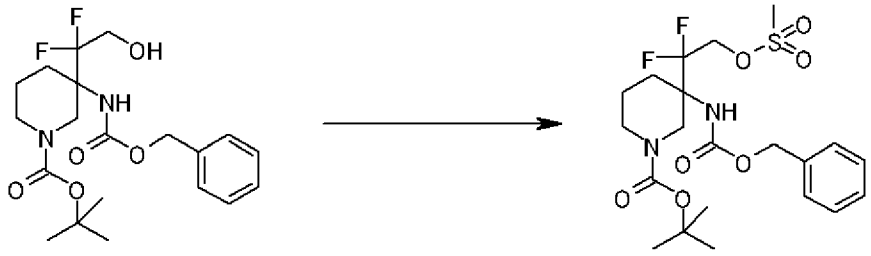


－７８℃に冷却した３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（１，１－ジフルオロ－アリル）－ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル　エステルの光学活性体（１５．１ｇ）のクロロホルム／メタノール溶液（１５０ｍｌ／１５０ｍｌ）にオゾン気流を３０分間通した。この反応混合物に水素化ホウ素ナトリウム（４．２ｇ）を少量ずつ加えたのち、０℃まで昇温し、さらに同じ温度で５０分撹拌した。この混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。分離した水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝３／１から２／１）で精製することにより、表題化合物（１３．６ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.38-7.29 (5H, m), 5.78 (1H, br s), 5.15-4.99 (2H, m), 4.42-3.97 (2H, m), 3.95-3.75 (2H, m), 3.55-3.44 (1H, m), 3.15-2.60 (3H, m), 1.79-1.67 (1H, m), 1.55-1.50 (1H, m), 1.42 (9H, s).

[0225] （８）３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（１，１－ジフルオロ－２－メタンスルホニルオキシ－エチル）－ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル　エステルの光学活性体

[化87]

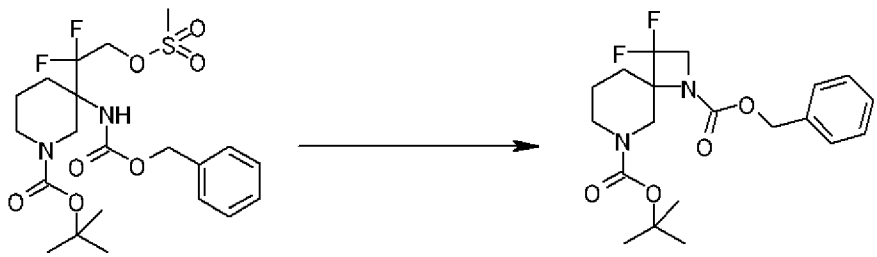


０℃に冷却した３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシ－エチル）－ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル　エステルの光学活性体（１３．６ｇ）およびトリエチルアミン（１１．４ｍｌ）のクロロホルム（１３６ｍｌ）溶液にメタンスルホニルクロリド（７．８ｍｌ）を加え、５０分撹拌した。この混合物に５％硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を４Ｍ水酸化ナトリウム水溶液で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液で１回順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して表題化合物（１７．１ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.39-7.29 (5H, m), 5.65 (1H, br s), 5.15-4.97 (2H, m), 4.65-4.51 (2H, m), 4.39-3.98 (2H, m), 3.15-2.62 (3H, m), 3.07 (3H, s), 1.70-1.53 (3H, m), 1.43 (9H, s).

[0226] （９）３，３－ジフルオロ－１，６－ジアザースピロ［３．５］ノナン－１，６－ジカルボン酸　１－ベンジルエステル　６－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化88]



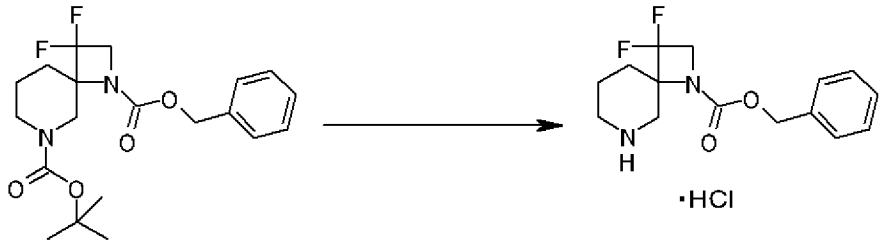
０℃に冷却した水素化ナトリウム（１．７ｇ，ミネラルオイル４０％添加

）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４２８ｍｌ）懸濁液に、３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（１，１－ジフルオロ－２－メタンスルホニルオキシ－エチル）－ピペリジン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル　エステルの光学活性体（１７．１ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８６ｍｌ）溶液を加え、同じ温度で１５分撹拌した。この反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝５／１）で精製することにより、表題化合物（１２．６ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.41-7.30 (5H, m), 5.21-5.02 (2H, m), 4.56-4.31 (1H, m), 4.25-4.14 (2H, m), 4.13-3.89 (1H, m), 3.41-2.98 (1H, m), 2.80-2.41 (1H, m), 2.33-2.12 (1H, m), 2.03-1.87 (1H, m), 1.80-1.67 (1H, m), 1.65-1.52 (2H, m), 1.45 (9H, s).

[0227] （１０）３，３－ジフルオロ－１，６－ジアザースピロ［３．５］ノナン－１－カルボン酸　ベンジルエステル１塩酸塩の光学活性体

[化89]



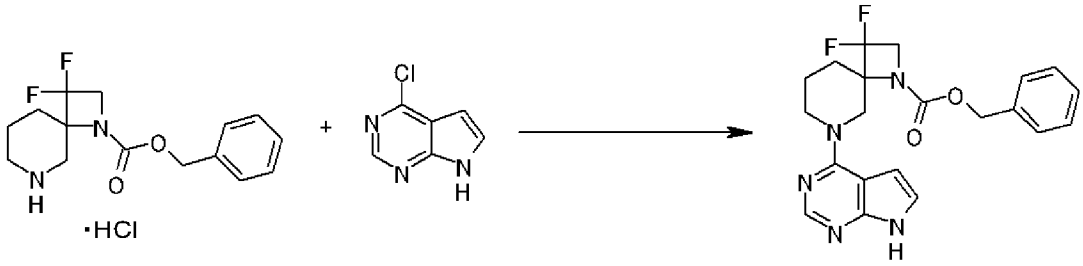
３，３－ジフルオロ－１，６－ジアザースピロ［３．５］ノナン－１，６－ジカルボン酸　１－ベンジルエステル　６－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（１２．６ｇ）に４Ｍ塩酸１，４－ジオキサン（１２６ｍｌ）を加え、室温で３０分撹拌した。この混合物を減圧濃縮し、トルエンを加えさらに減圧濃縮することで、表題化合物（１１．２ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 11.56 (1H, br s), 8.65 (1H, br s), 7.43-7.32 (5H, m

), 5.13 (2H, s), 4.43-4.20 (2H, m), 3.82-3.72 (1H, m), 3.54-3.35 (2H, m), 3.28-3.14 (1H, m), 2.34-1.91 (4H, m).

[0228] （１１）３，３－ジフルオロ－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザースピロ［３．５］ノナン－１－カルボン酸　ベンジル　エステルの光学活性体

[化90]



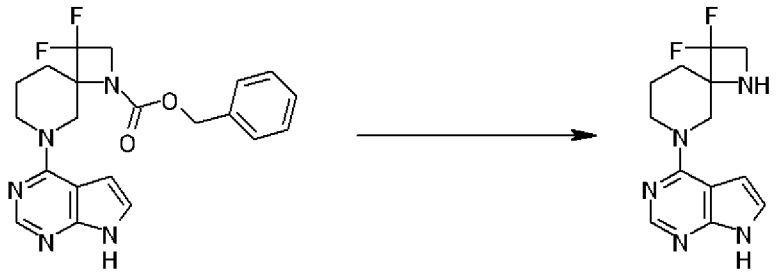
３，３－ジフルオロ－１，６－ジアザースピロ［３．５］ノナン－１－カルボン酸　ベンジルエステル１塩酸塩の光学活性体（１１．２ｇ）を４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（４．２ｇ）、炭酸カリウム（１８．７ｇ）および水（１０４ｍｌ）と混合し、還流させながら１６．５時間撹拌した。この混合物を室温に冷却し、酢酸エチルと水を加えてろ過した。ろ液を分液し、得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／アセトン＝３／１）で精製した。得られた残さを再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／アセトン＝２／１）で精製することにより、表題化合物（１２．０ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10.22 (1H, br s), 8.37 (1H, s), 7.42-7.31 (5H, m), 7.10 (1H, dd, J = 3.3, 2.2 Hz), 6.56-6.51 (1H, m), 5.25-5.06 (3H, m), 4.77-4.62 (1H, m), 4.34-4.18 (2H, m), 3.75-3.43 (1H, m), 3.14-2.94 (1H, m), 2.52-2.38 (0.5H, m), 2.36-2.27 (1H, m), 2.23-2.11 (0.5H, m), 2.04-1.91 (1H, m), 1.90-1.77 (1H, m).

[0229] （１２）４－（３，３－ジフルオロ－１，６－ジアザースピロ［３．５］ノ

ナー６ーイル）－７Ｈーピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンの光学活性体

[化91]

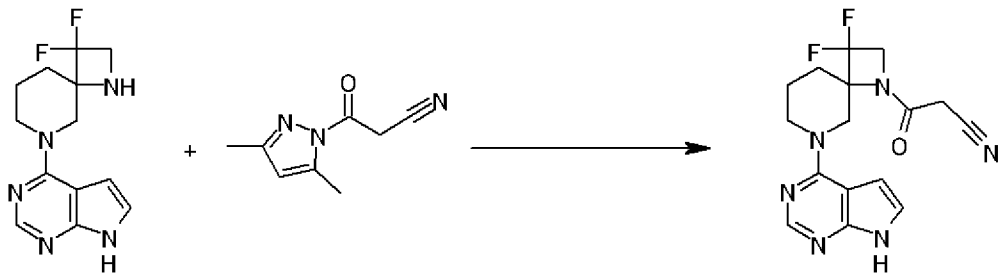


３，３－ジフルオロ－６－（７Ｈーピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンー４ーイル）－１，６－ジアザースピロ［３．５］ノナンー１－カルボン酸　ベンジル　エステルの光学活性体（１２．０ｇ）のメタノール／テトラヒドロフラン（１２０ｍｌ／１２０ｍｌ）溶液に１０％パラジウム炭素（２．４ｇ）を加え、室温４気圧で２１時間水素添加した。この混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さをｎーヘキサン／酢酸エチル（２／１）混合溶媒でスラリー精製することにより、表題化合物（６．６ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10.04 (1H, br s), 8.32 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.53 (1H, d, J = 3.7 Hz), 4.60 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.20-4.13 (1H, m), 4.08-3.97 (1H, m), 3.92-3.81 (1H, m), 3.76 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.64-3.55 (1H, m), 2.08-1.78 (5H, m).

[0230] （１３）３－［３，３－ジフルオロ－６－（７Ｈーピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンー４ーイル）－１，６－ジアザースピロ［３．５］ノナー１ーイル］－３ーオキソープロピオニトリルの光学活性体

[化92]



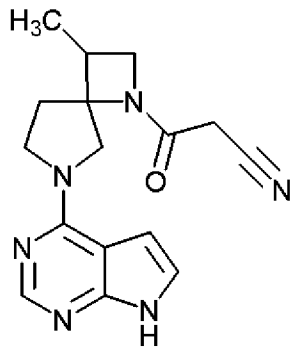
４－（３，３－ジフルオロ－１，６－ジアザースピロ［３．５］ノナ－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンの光学活性体（６．６ｇ）を１－シアノアセチル－３，５－ジメチルピラゾール（７．７ｇ），Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．３ｍｌ）および１，４－ジオキサン（１３２ｍｌ）と混合し、１００℃で２時間撹拌した。この混合物を室温に冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。分離した水層をさらに酢酸エチルで５回抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／アセトン＝３／２から２／３）で精製した。得られた残さにｎ－ヘプタンを加えて減圧濃縮した。得られた残さにジエチルエーテルを加えてスラリー洗浄し、ろ過することにより、固体（７．５ｇ）を得た。ろ液を減圧濃縮し、再び得られた残さにジエチルエーテルを加えてスラリー洗浄することにより、固体（０．２ｇ）を得た。合わせた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝９７／３から９／１）で精製した。得られた固体にエタノールを加えて減圧濃縮することにより、表題化合物（７．１ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.74 (1H, br s), 8.15 (1H, s), 7.22-7.19 (1H, m), 6.65-6.62 (1H, m), 5.13-5.07 (1H, m), 4.69-4.46 (3H, m), 3.83 (1H, d, J = 18.8 Hz), 3.77 (1H, d, J = 19.2 Hz), 3.61-3.55 (1H, m), 2.99-2.91 (1H, m), 2.39-2.29 (1H, m), 2.26-2.19 (1H, m), 1.99-1.91 (1H, m), 1.63-1.48 (1H, m).

［α］Ｄ＝＋１３９．５２°（２５℃、ｃ＝１．０４、メタノール）

[0231] ［製造例６］：化合物６の合成

[化93]



（１）２－ベンジルアミノプロパン－１－オールの光学活性体

[化94]

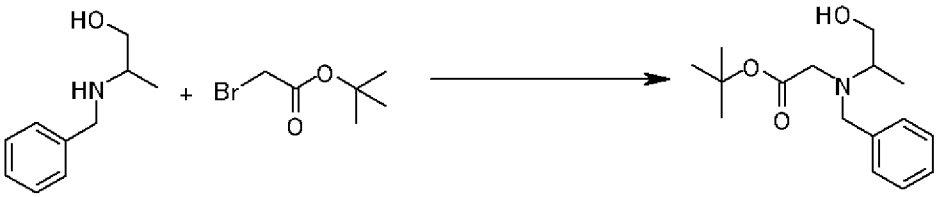


（Ｓ）－（＋）－２－アミノプロパン－１－オール（５０．０ｇ）およびベンズアルデヒド（７４ｍｌ）のエタノール（５００ｍｌ）溶液に、５％パラジウム炭素（５．０ｇ）を加え、室温常圧で８時間水素添加した。この反応混合物をセライトろ過し、減圧濃縮して表題化合物（１１１．２ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7.34-7.27 (4H, m), 7.23-7.18 (1H, m), 4.53-4.47 (1H, m), 3.76 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.66 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.29-3.24 (2H, m), 2.65-2.55 (1H, m), 1.99 (1H, br s), 0.93 (3H, d, J = 6.4 Hz).

[0232] （２）［ベンジル－（２－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－アミノ］酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化95]

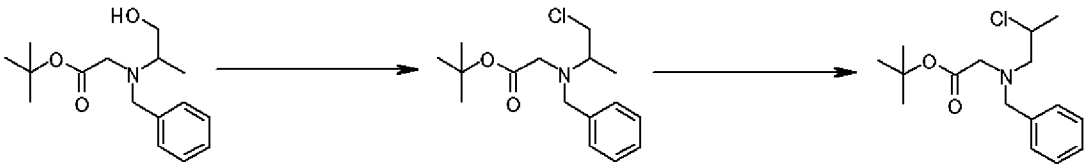


０℃に冷却した２－ベンジルアミノプロパン－１－オールの光学活性体（１１１．２ｇ）、炭酸カリウム（１１１．６ｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５５６ｍｌ）の混合物に、ブロモ酢酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１０９ｍｌ）を２０分で滴下し、室温で１９．５時間撹拌した。この混合物に２Ｍ塩酸水溶液および６Ｍ塩酸水溶液を加えてｐＨ２に酸性化し、トルエン（１０００ｍｌ）で洗浄した。分離した有機層を０．１Ｍ塩酸水溶液（３００ｍｌ）で抽出した。合わせた水層を４Ｍ水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１０とし、酢酸エチル（７００ｍｌ）で抽出した。この有機層を水（９００ｍｌ）および飽和塩化ナトリウム水溶液（５００ｍｌ）で順次洗浄した。分離した水層を酢酸エチル（４００ｍｌ）で再度抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して表題化合物（１６０．０ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7.37-7.26 (4H, m), 7.24-7.19 (1H, m), 4.26 (1H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 3.76 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.68 (1H, d, J = 13.9 Hz), 3.45-3.39 (1H, m), 3.29-3.20 (1H, m), 3.24 (1H, d, J = 17.2 Hz), 3.13 (1H, d, J = 17.0 Hz), 2.84-2.74 (1H, m), 1.37 (9H, s), 0.96 (3H, d, J = 6.8 Hz).

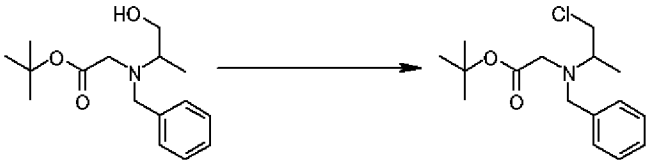
[0233] （３）［ベンジル－（２－クロロプロピル）－アミノ］酢酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化96]



[0234] （３）－（１）［ベンジル－（２－クロロ－１－メチルエチル）－アミノ］酢酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化97]

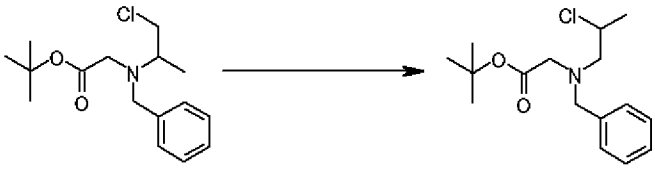


０℃に冷却した［ベンジルー（２－ヒドロキシー１－メチルエチル）－アミノ］酢酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（１６０．０ｇ）のクロロホルム（６４０ｍｌ）溶液に、チオニルクロリド（５０．０ｍｌ）を滴下し、６０℃で２時間撹拌した。この反応混合物を０℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０００ｍｌ）とクロロホルム（１００ｍｌ）を加えて撹拌した。分離した有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（５００ｍｌ）で洗浄し、水層をクロロホルム（４５０ｍｌ）で再度抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、表題化合物（１７２．９ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.40-7.22 (5H, m), 4.05-3.97 (0.4H, m), 3.93-3.81 (2H, m), 3.70-3.65 (0.6H, m), 3.44-3.38 (0.6H, m), 3.29 (0.8H, s), 3.27 (1.2H, d, J = 2.4 Hz), 3.24-3.15 (0.6H, m), 3.05-2.99 (0.4H, m), 2.94-2.88 (0.4H, m), 1.50 (1.2H, d, J = 6.4 Hz), 1.48 (3.6H, s), 1.45 (5.4H, s), 1.23 (1.8H, d, J = 6.8 Hz).

[0235] （３）－（２）［ベンジルー（２－クロロプロピル）－アミノ］酢酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化98]



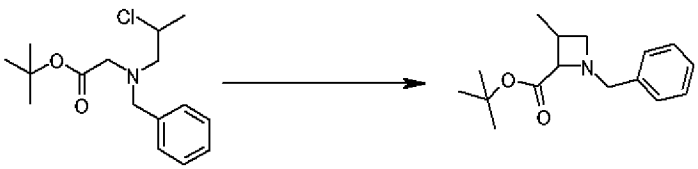
［ベンジルー（２－クロロー１－メチルエチル）－アミノ］酢酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（１７２．９ｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５２０ｍｌ）に溶解し、８０℃で１４０分撹拌した。この反応混

合物を０℃に冷却し、水（１２００ｍｌ）を加えてｎ―ヘキサン／酢酸エチル（２／１，１０００ｍｌ）で抽出した。この有機層を水（７００ｍｌ）、飽和塩化ナトリウム水溶液（４００ｍｌ）で順次洗浄し、分離した水層をｎ―ヘキサン／酢酸エチル（２／１，６００ｍｌ）で再度抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮して、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ―ヘキサン／酢酸エチル＝５０／１から４０／１）で精製することにより、表題化合物（１２７．０ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.37-7.29 (4H, m), 7.28-7.23 (1H, m), 4.05-3.97 (1H, m), 3.91 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.86 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.29 (2H, s), 3.03 (1H, dd, J = 13.9, 6.6 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 13.9, 6.8 Hz), 1.50 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.48 (9H, s).

[0236] （４）１－ベンジル－３－メチルアゼチジン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化99]



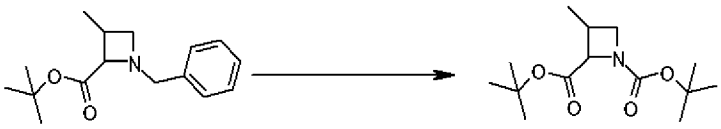
－７２℃に冷却した［ベンジル－（２－クロロプロピル）－アミノ］酢酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（６０．０ｇ）およびヘキサメチルホスホラミド（３６．０ｍｌ）のテトラヒドロフラン（３６０ｍｌ）溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド（１．０Ｍテトラヒドロフラン溶液，２４２ｍｌ）を１８分で滴下し、８０分で０℃に昇温した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液（３００ｍｌ）および水（４００ｍｌ）を順次加え、酢酸エチル（５００ｍｌ）で抽出した。この有機層を水（７００ｍｌ）、飽和塩化ナトリウム水溶液（５００ｍｌ）で順次洗浄し、分離した水層を酢酸エチル（３００ｍｌ）で再度抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ―ヘキサン／酢酸エチル＝５０／１から４／

１）で精製することにより、表題化合物（５０．９ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.34-7.21 (5H, m), 3.75 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.70-3.67 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.05-3.01 (1H, m), 2.99-2.95 (1H, m), 2.70-2.59 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.24 (3H, d, J = 7.1 Hz).

[0237] （５）３－メチルアゼチジン－１，２－ジカルボン酸　ジ－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化100]

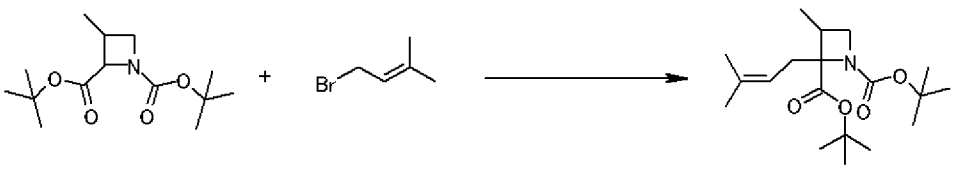


１－ベンジル－３－メチルアゼチジン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（４３．５ｇ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（３８．２ｇ）のテトラヒドロフラン／メタノール（１３０ｍｌ／１３０ｍｌ）溶液に、２０％水酸化パラジウム炭素（３．５ｇ）を加え、４気圧で２時間水素添加した。この混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮して表題化合物（４８．０ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($DMSO-D_6$) δ: 4.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.99-3.77 (1H, m), 3.45-3.37 (1H, m), 3.00-2.88 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.40-1.30 (9H, m), 1.02 (3H, d, J = 7.2 Hz).

[0238] （６）３－メチル－２－（３－メチル－ブタ－２－エニル）－アゼチジン－１，２－ジカルボン酸　ジ－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化101]



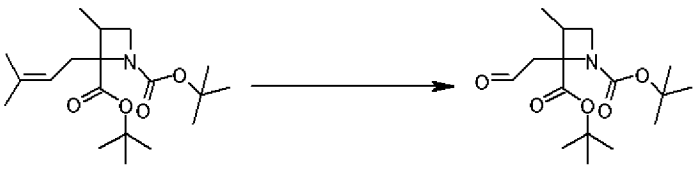
－６９℃に冷却した３－メチルアゼチジン－１，２－ジカルボン酸　ジ－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（４８．０ｇ）及び１－ブロモ－３－メチル－２－ブテン（２５．４ｍｌ）のテトラヒドロフラン（３８０ｍｌ

）溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド（１．０Ｍテトラヒドロフラン溶液，２００ｍｌ）を加えた。この反応混合物を４０分で－２０℃に昇温し、同じ温度で２０分さらに撹拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液（２００ｍｌ）および水（３００ｍｌ）を順次加え、ｎ－ヘキサン／酢酸エチル（１／１，５００ｍｌ）で抽出した。分離した有機層を水（２００ｍｌ）、飽和塩化ナトリウム水溶液（２００ｍｌ）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ―ヘキサン／酢酸エチル＝１５／１から８／１）で精製することにより、表題化合物（４４．５ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.29-5.21 (1H, m), 3.77-3.72 (1H, m), 3.49-3.44 (1H, m), 2.73-2.52 (3H, m), 1.76-1.74 (3H, m), 1.66-1.65 (3H, m), 1.51 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.05 (3H, d, J = 7.3 Hz).

[0239] （７）３－メチル－２－（２－オキソエチル）アゼチジン－１，２－ジカルボン酸　ジ－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化102]

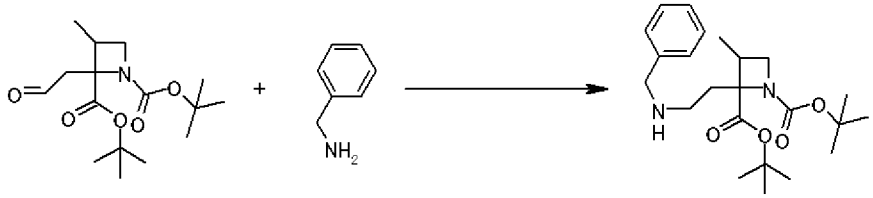


－７０℃に冷却した３－メチル－２－（３－メチル－ブタ－２－エニル）－アゼチジン－１，２－ジカルボン酸　ジ－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（４４．５ｇ）のクロロホルム／メタノール溶液（３１０ｍｌ／３１０ｍｌ）にオゾン気流を１時間通した。この反応混合物にトリフェニルホスフィン（４４．７ｇ）のクロロホルム（４５ｍｌ）溶液を少量ずつ加えたのち、室温まで昇温した。この混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（２００ｍｌ）および水（３００ｍｌ）を加え、クロロホルム（５００ｍｌ）で抽出した。分離した有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮することにより、表題化合物（９５．０ｇ）を得た。このものはこれ以上の精製はせず次工程へ供した。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 9.65 (1H, t, J = 2.6 Hz), 3.79-3.74 (1H, m), 3.45-3.40 (1H, m), 2.99-2.80 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.34 (9H, s), 1.06 (3H, d, J = 7.2 Hz).

[0240] （８）２－（２－ベンジルアミノエチル）－３－メチルアゼチジン－１，２－ジカルボン酸　ジ－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化103]

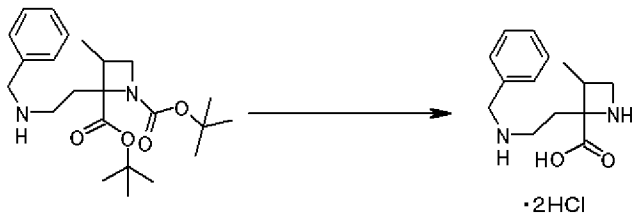


（７）で得られた残さ（９５．０ｇ）のテトラヒドロフラン（３００ｍｌ）溶液に、室温でベンジルアミン（３４ｍｌ）を加え、２時間撹拌した。この混合物を０℃に冷却し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（８３．３ｇ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。この反応混合物に水（３００ｍｌ）を加え、ｎ－ヘキサン／酢酸エチル（１／３，６００ｍｌ）で抽出した。分離した有機層を、水（３００ｍｌ）および飽和塩化ナトリウム水溶液（２００ｍｌ）で洗浄したのち、５％クエン酸水溶液（３００ｍｌ，２００ｍｌ）で２回および１０％クエン酸水溶液（２５０ｍｌｘ３）で３回抽出した。合わせた水層を、４Ｍ水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１０に塩基性化し、クロロホルム（３００ｍｌ）で抽出した。この有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（２００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮することにより、表題化合物（４６．９ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7.34-7.26 (4H, m), 7.22-7.17 (1H, m), 3.74-3.65 (2H, m), 3.61 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.28 (1H, t, J = 7.5 Hz), 2.76-2.66 (2H, m), 2.57-2.45 (1H, m), 2.15 (1H, br s), 2.05-1.89 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.27 (9H, s), 0.96 (3H, d, J = 7.1 Hz).

[0241] （９）２－（２－ベンジルアミノエチル）－３－メチルアゼチジン－２－ジカルボン酸　２塩酸塩の光学活性体

[化104]



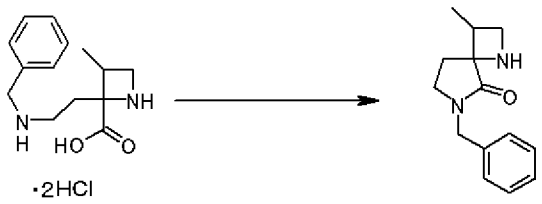
・2HCl

２－（２－ベンジルアミノエチル）－３－メチルアゼチジン－１，２－ジカルボン酸　ジ－ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（４６．５ｇ）と４Ｍ塩酸１，４－ジオキサン（２３０ｍｌ）と水（４．１ｍｌ）を混合し、８０℃で２時間撹拌した。この混合物を減圧濃縮し、トルエンで共沸したのち、ｎ－ヘキサン／酢酸エチル（１／１，４４０ｍｌ）でスラリー洗浄することにより、表題化合物（３０．１ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 10.24 (1H, br s), 9.64 (2H, br s), 8.90 (1H, br s), 7.58-7.53 (2H, m), 7.47-7.41 (3H, m), 4.21-4.10 (2H, m), 4.02-3.94 (1H, m), 3.46-3.37 (1H, m), 3.20-3.10 (1H, m), 2.99-2.85 (2H, m), 2.69-2.54 (2H, m), 1.10 (3H, d, J = 7.2 Hz).

[0242] （１０）６－ベンジル－３－メチル－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－５－オンの光学活性体

[化105]



・2HCl

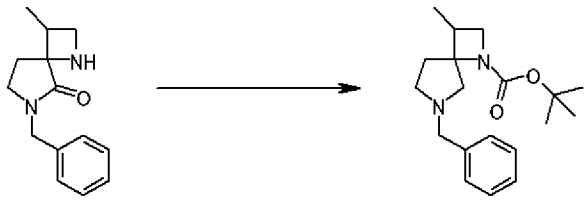
２－（２－ベンジルアミノエチル）－３－メチルアゼチジン－２－ジカルボン酸　２塩酸塩の光学活性体（２９．１ｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６５ｍｌ）のクロロホルム（２９０ｍｌ）溶液に、室温でＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ′，Ｎ′－テトラメチルウロニウム　ヘキサフルオロホスフェート（４１．３ｇ）を加え、４時間撹拌した。この反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２

００ｍｌ）と水（１００ｍｌ）を加え、クロロホルム（２００ｍｌ）で抽出した。この有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝２０／１から１０／１）で精製することにより、表題化合物（２１．３ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7.38-7.31 (2H, m), 7.30-7.22 (3H, m), 4.52 (1H, d, J = 14.8 Hz), 4.29 (1H, d, J = 14.8 Hz), 3.35-3.27 (2H, m), 3.22-3.17 (1H, m), 3.05 (2H, dd, J = 9.5, 4.0 Hz), 2.77-2.66 (1H, m), 2.16-2.10 (1H, m), 1.96-1.87 (1H, m), 0.94 (3H, d, J = 7.1 Hz).

[0243] （１１）６－ベンジル－３－メチル－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化106]



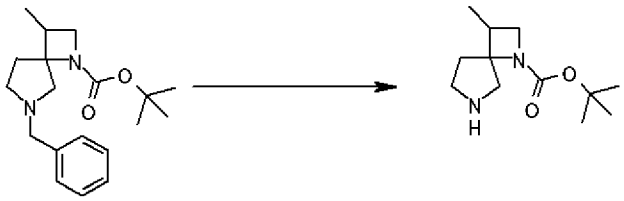
氷冷下、水素化リチウムアルミニウム（６．８ｇ）のテトラヒドロフラン（３００ｍｌ）懸濁液に、濃硫酸（４．８ｍｌ）をゆっくり滴下し、３０分撹拌した。この混合物に、６－ベンジル－３－メチル－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－５－オンの光学活性体（２１．３ｇ）のテトラヒドロフラン（１００ｍｌ）溶液を滴下し、同じ温度でさらに４５分撹拌した。この反応混合物に、水（７．０ｍｌ）、４Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（７．０ｍｌ）および水（１４．０ｍｌ）を順次加え、そのまま３０分撹拌した。この混合物に無水硫酸マグネシウムと酢酸エチル（１００ｍｌ）を加えて撹拌したのち、セライトろ過した。ろ液にジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（２３．４ｇ）を室温で加え、３時間撹拌した。この混合物を２分の１の量に減圧濃縮して、飽和塩化アンモニウム水溶液（２００ｍｌｘ２）で２回洗浄した。分離した有機層にｎ－ヘキサン（２００ｍｌ）を加え、１０％ク

エン酸水溶液で５回抽出した。分離した水層を、４Ｍ水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化し、クロロホルムで抽出した。この有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（２００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝４０／１から２０／１）で精製することにより、表題化合物（１５．６ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7.34-7.27 (4H, m), 7.26-7.21 (1H, m), 3.84-3.69 (1H, m), 3.62-3.47 (2H, m), 3.19-3.05 (1H, m), 3.02-2.92 (1H, m), 2.76-2.69 (1H, m), 2.47-2.24 (4H, m), 1.95-1.77 (1H, m), 1.36 (9H, s), 1.03 (3H, d, J = 7.0 Hz).

[0244] （１２）３－メチル－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化107]



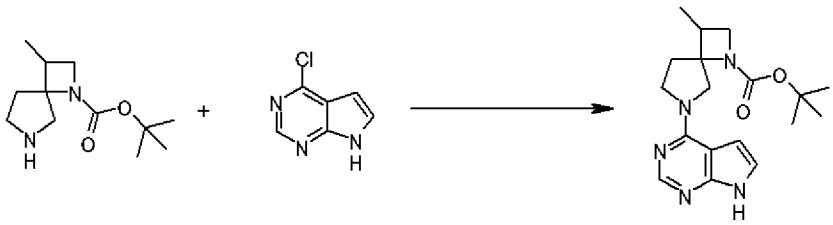
６－ベンジル－３－メチル－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（１０．０ｇ）のテトラヒドロフラン／メタノール（５０ｍｌ／５０ｍｌ）溶液に２０％水酸化パラジウム炭素（２．０ｇ）を加え、４気圧で２４時間水素添加した。この混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮して表題化合物（７．３ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3.88-3.71 (1H, m), 3.44-3.06 (2H, m), 3.02-2.64 (4H, m), 2.55-2.38 (1H, m), 2.31-2.15 (1H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.07 (3H, d, J = 7.0 Hz).

[0245] （１３）３－メチル－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－１－カルボン酸　ｔｅ

ｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化108]

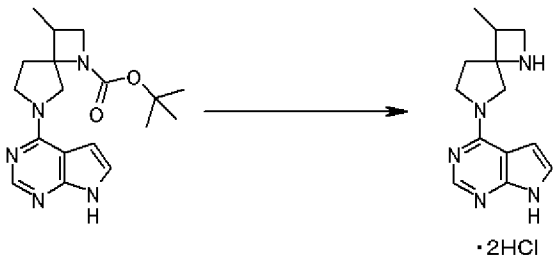


３－メチル－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（６．９ｇ）を４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（４．３ｇ）、炭酸カリウム（７．７ｇ）および水（６５ｍｌ）と混合し、還流させながら４時間撹拌した。この混合物を室温に冷却し、水（６０ｍｌ）を加え、クロロホルム／メタノール（１０／１，１２０ｍｌ）で抽出した。この有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この混合物に、シリカゲル（４ｇ）を加えて１０分撹拌し、セライトろ過して減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／酢酸エチル＝１／１、次にクロロホルム／メタノール＝５０／１から２０／１）で精製することにより、表題化合物（１０．０ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 11.59 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.12-7.09 (1H, m), 6.64-6.59 (1H, m), 4.09-3.66 (5H, m), 3.39-3.21 (1H, m), 2.64-2.44 (2H, m), 2.27-2.06 (1H, m), 1.36 (3H, s), 1.21 (6H, s), 1.11 (3H, d, J = 6.5 Hz).

[0246] （１４）４－（３－メチル－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクター６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン ２塩酸塩の光学活性体

[化109]



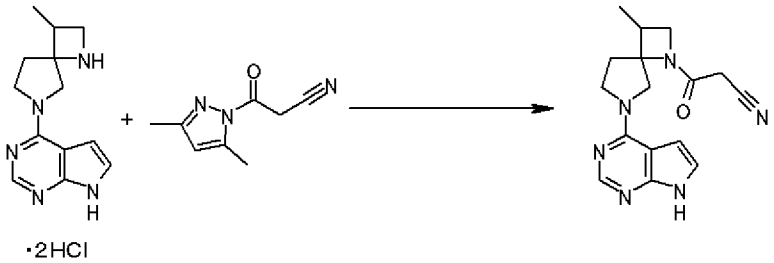
・2HCl

３－メチル－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体（９．５ｇ）と４Ｍ塩酸１，４－ジオキサン（５０ｍｌ）とクロロホルム（５０ｍｌ）およびメタノール（１００ｍｌ）を混合し、６０℃で３０分撹拌した。この混合物を減圧濃縮し、トルエン共沸することにより、表題化合物（９．３ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 12.91 (1H, br s), 9.97-9.64 (2H, m), 8.45-8.35 (1H, m), 7.58-7.47 (1H, m), 7.04-6.92 (1H, m), 4.99-4.65 (1H, m), 4.32-3.21 (7H, m), 3.04-2.90 (1H, m), 2.46-2.31 (1H, m), 1.27 (3H, d, J = 6.0 Hz).

[0247] （１５）３－［３－メチル－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクター１－イル］－３－オキソプロピオニトリルの光学活性体

[化110]



・2HCl

４－（３－メチル－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクター６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン ２塩酸塩の光学活性体（８．８ｇ）を１－シアノアセチル－３，５－ジメチルピラゾール（６．８ｇ），Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２０ｍｌ）および１，４－ジオキサン（

１００ｍｌ）と混合し、１００℃で１時間撹拌した。この混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム／メタノール（１０／１）で抽出した。分離した有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝３０／１から９／１）で精製した。減圧濃縮して得られた残さをｎ－ヘプタン／エタノール（２／１，９０ｍｌ）でスラリー洗浄することにより、固体（７．３ｇ）を得た。この固体をｎ－ヘプタン／エタノール（５／１，９０ｍｌ）で再度スラリー洗浄することにより、表題化合物の結晶１（６．１ｇ）を得た。

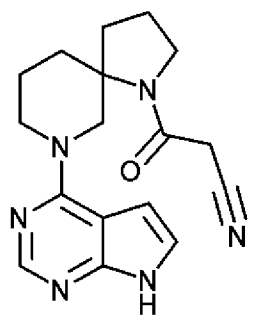
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 11.60 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 3.5, 2.4 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 3.4, 1.9 Hz), 4.18-4.14 (1H, m), 4.09-3.93 (3H, m), 3.84-3.73 (1H, m), 3.71 (1H, d, J = 19.0 Hz), 3.66 (1H, d, J = 18.7 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 8.2, 6.0 Hz), 2.70-2.58 (2H, m), 2.24-2.12 (1H, m), 1.12 (3H, d, J = 7.1 Hz).

［α］Ｄ＝＋４７．０９°（２５℃、ｃ＝０．５５、メタノール）

[0248] 得られた結晶１（２．６ｇ）に１－ブタノール（３９ｍｌ）を添加し、混合物を１００℃で加熱撹拌した。完全に溶解した後に、該溶液を３０分ごとに１０℃ずつ室温まで降温し、更に室温で終夜撹拌した。生成した結晶をろ取し、１－ブタノール（６．２ｍｌ）で洗浄し、減圧乾燥を行うことにより、表題化合物の結晶２（２．１ｇ）を得た。

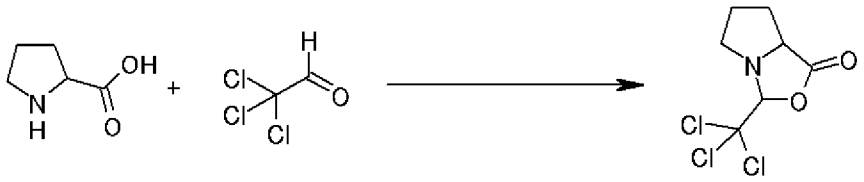
[0249] ［製造例７］：化合物７の合成

[化111]



（１）３－トリクロロメチルテトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾールー１－オンの光学活性体

[化112]

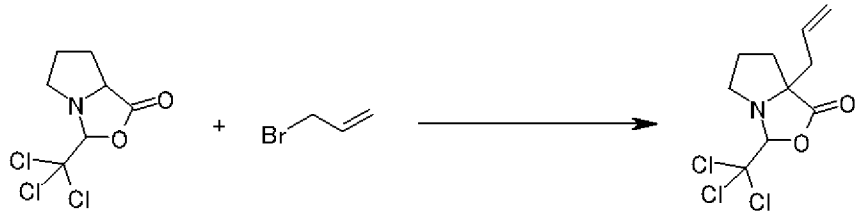


Ｄ－プロリン（１００．０ｇ）のアセトニトリル（４００ｍｌ）溶液に、クロラール（１６９ｍｌ）を室温で滴下し、１８時間撹拌した。この混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残さに水を加え、クロロホルムで抽出した。分離した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残さをｎ－ヘキサン／酢酸エチル（２０／１，９００ｍｌ）でスラリー洗浄することにより、表題化合物（１５９．７ｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 5.83 (1H, s), 4.10 (1H, dd, J = 9.0, 4.2 Hz), 3.34-3.27 (1H, m), 3.20-3.13 (1H, m), 2.19-2.07 (1H, m), 1.98-1.90 (1H, m), 1.83-1.73 (1H, m), 1.67-1.55 (1H, m).

[0250] （２）７ａ－アリルー３－トリクロロメチルテトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾールー１－オンの光学活性体

[化113]



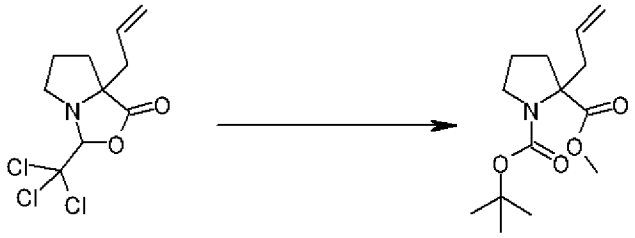
氷冷下、ジイソプロピルアミン（６０ｍｌ）のテトラヒドロフラン（１６０ｍｌ）溶液に、ｎ－ブチルリチウム（２．６４Ｍヘキサン溶液，１６１ｍｌ）を２０分で滴下し、そのまま４０分撹拌した。－６８℃に冷却したこの混合物に、３－トリクロロメチルテトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾールー１－オン（８０．０ｇ）のテトラヒドロフラン（６４０ｍｌ）溶液

を３０分で滴下し、そのまま２０分撹拌した。この混合物に、臭化アリル（５７ｍｌ）を加え、そのまま１時間撹拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液（１０００ｍｌ）を加え、酢酸エチル（８００ｍｌ）で抽出した。分離した有機層を、水（８００ｍｌ）および飽和塩化ナトリウム水溶液（５００ｍｌ）で洗浄した。分離した水層を、酢酸エチル（４００ｍｌ，５００ｍｌ）で２回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して表題化合物（８６．１ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.96-5.84 (1H, m), 5.22-5.21 (1H, m), 5.20-5.16 (1H, m), 5.00-4.98 (1H, m), 3.26-3.15 (2H, m), 2.67-2.53 (2H, m), 2.19-2.11 (1H, m), 2.08-1.98 (1H, m), 1.95-1.85 (1H, m), 1.72-1.61 (1H, m).

[0251] （３）２－アリルピロリジン－１，２－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル　２－メチルエステルの光学活性体

[化114]



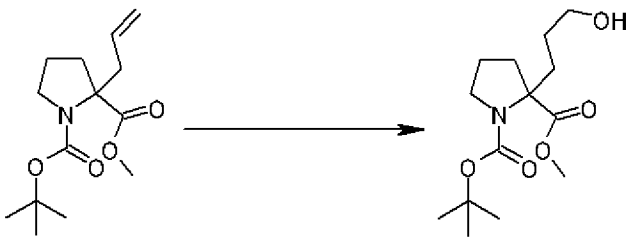
０℃に冷却した７ａ－アリル－３－トリクロロメチルテトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］オキサゾール－１－オン（８６．１ｇ）のメタノール（４３０ｍｌ）溶液に、濃硫酸（４３ｍｌ）を滴下したのち、還流させながら１３．５時間撹拌した。この混合物を室温に冷却して減圧濃縮し、得られた残さに酢酸エチル（５００ｍｌ）を加え、水（５００ｍｌ）で抽出した。分離した有機層を、水（３００ｍｌ）で再度抽出した。合わせた水層を、４Ｍ水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ７．５に中和した。この混合物に、炭酸水素ナトリウム（５５ｇ）を加え、室温でジｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（８５．７ｇ）のテトラヒドロフラン（４３０ｍｌ）溶液を加え、終夜撹拌した。この混合物に、酢酸エチル（８００ｍｌ）を加えて抽出した。分離した有機

層を、水（１０００ｍｌ）および飽和塩化ナトリウム水溶液（５００ｍｌ）で順次洗浄した。分離した水層を、酢酸エチル（４００ｍｌ）で再度抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧乾燥した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝３０／１から１０／１）で精製することにより、表題化合物（６１．２ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.82-5.70 (1.0H, m), 5.16-5.14 (1.0H, m), 5.13-5.09 (1.0H, m), 3.73-3.66 (0.7H, m), 3.72 (3.0H, s), 3.63-3.56 (0.3H, m), 3.42-3.31 (1.0H, m), 3.14-3.07 (0.3H, m), 2.96-2.89 (0.7H, m), 2.65-2.57 (1.0H, m), 2.17-1.98 (2.0H, m), 1.94-1.75 (2.0H, m), 1.46 (3.0H, s), 1.43 (6.0H, s).

[0252] （４）２－（３－ヒドロキシプロピル）ピロリジン－１，２－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル　２－メチルエステルの光学活性体

[化115]



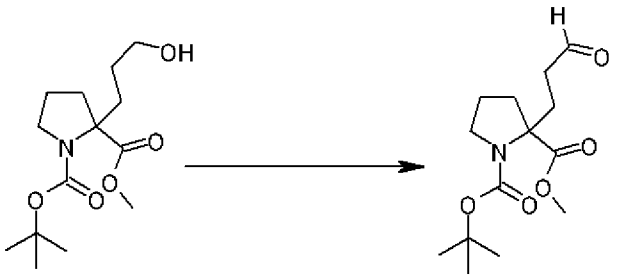
０℃に冷却した２－アリルピロリジン－１，２－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル　２－メチルエステル（２５．０ｇ）のテトラヒドロフラン（１２５ｍｌ）溶液に、ボラン－テトラヒドロフラン錯体（１．０Ｍテトラヒドロフラン溶液，１０５ｍｌ）を３０分で滴下し、同じ温度で２．５時間撹拌した。この反応混合物に、さらにボラン－テトラヒドロフラン錯体（１．０Ｍテトラヒドロフラン溶液，１１ｍｌ）を滴下し、同じ温度で５０分撹拌した。この反応混合物に、水（１８０ｍｌ）を３０分で滴下し、ペルオキソホウ酸ナトリウム１水和物（１２．０ｇ）を少量ずつ加えた。この混合物を室温に昇温して終夜撹拌したのち、水（５００ｍｌ）を加え、酢酸

エチル（６００ｍｌ）で抽出した。分離した有機層を、２０%チオ硫酸ナトリウム水溶液（６００ｍｌ）および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。分離した水層を、酢酸エチル（３００ｍｌ，２００ｍｌ）で２回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝２／１から１／１）で精製することにより、表題化合物（１７．４ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.77-3.59 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.47-3.36 (1H, m), 2.37-1.76 (7H, m), 1.68-1.50 (3H, m), 1.45 (4H, s), 1.41 (5H, s).

[0253] （５）２－（３－オキソプロピル）ピロリジン－１，２－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル　２－メチルエステルの光学活性体

[化116]



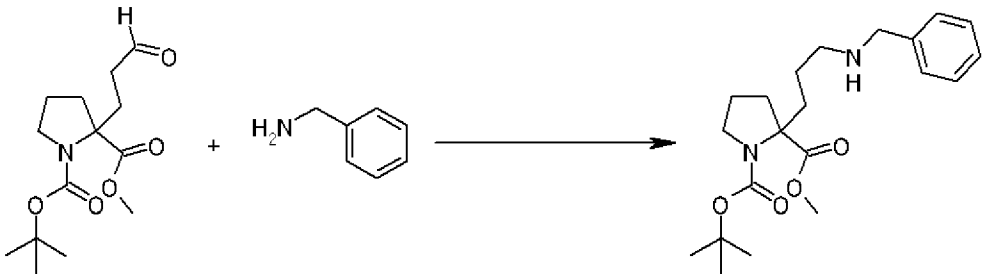
０℃に冷却した２－（３－ヒドロキシプロピル）ピロリジン－１，２－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル　２－メチルエステル（１７．４ｇ）および炭酸水素ナトリウム（１２．７ｇ）のクロロホルム（１７５ｍｌ）懸濁液に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン（２８．３ｇ）を加えた。この反応混合物を室温に昇温し、１．５時間撹拌した。この反応混合物に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン（１．０ｇ）をさらに加え、５０分撹拌した。０℃に冷却したこの反応混合物に、さらにＤｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン（１５ｇ）を加え、２時間撹拌した。この混合物に２０%チオ硫酸ナトリウム（２５０ｍｌ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２５０ｍｌ）を加え、室温で２０分撹拌した。この混合物をクロロホルム（２００ｍｌｘ２）で２回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで

乾燥して減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝４／１から３／２）で精製することにより、表題化合物（５．６８ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9.78-9.76 (0.5H, m), 9.70-9.68 (0.5H, m), 3.76-3.69 (3.5H, m), 3.61-3.52 (0.5H, m), 3.44-3.32 (1.0H, m), 2.68-2.40 (3.0H, m), 2.29-2.06 (2.0H, m), 2.03-1.76 (3.0H, m), 1.44 (4.0H, s), 1.41 (5.0H, s).

[0254] （６）２－（３－ベンジルアミノプロピル）ピロリジン－１，２－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル　２－メチルエステルの光学活性体

[化117]



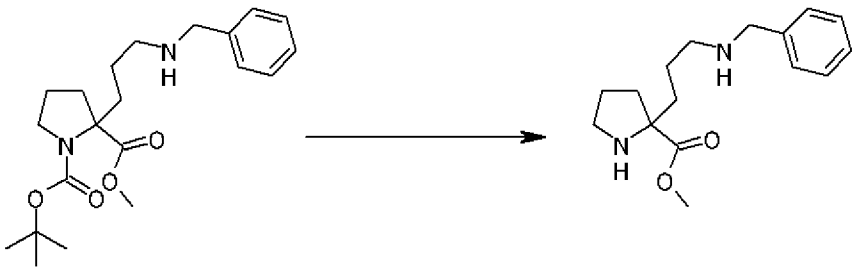
２－（３－オキソプロピル）ピロリジン－１，２－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル　２－メチルエステル（５．６８ｇ）のテトラヒドロフラン（５７ｍｌ）溶液に、室温でベンジルアミン（６．５３ｍｌ）を加え、１時間撹拌した。この混合物を０℃に冷却し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（５．０７ｇ）を加え、室温で１２．５時間撹拌した。この反応混合物に水（１２ｍｌ）および飽和塩化アンモニウム水溶液（２００ｍｌ）を加え、ｎ－ヘキサン／酢酸エチル（１／２，２１０ｍｌｘ２，１２０ｍｌｘ２）で４回抽出した。合わせた有機層にｎ－ヘキサン（１５０ｍｌ）を加え、１０％硫酸水素カリウム水溶液（１８０ｍｌｘ３）で３回抽出した。合わせた水層を、４Ｍ水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ７～８に中和し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍｌ）を加えて、酢酸エチル（２００ｍｌ）で抽出した。分離した水層を酢酸エチル（２００ｍｌｘ２）で２回抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（２００ｍｌ）で洗浄し

た。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮することにより、表題化合物（７．６９ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.27-7.35 (5H,m), 3.80 (2H, s), 3.65-3.75 (0.7H, m), 3.69 (3H, s), 3.55-3.65 (0.5H, m), 3.31-3.45 (1H, m), 2.60-2.71 (2H, m), 2.25-2.35 (0.2H, m), 2.10-2.21 (0.5H, m), 2.04 (1.0H, s), 1.97-2.11 (2.4H, m), 1.74-1.93 (3.0H, m), 1.45-1.65 (1.7H, m), 1.44 (3.5H, s), 1.38 (5.5H, s)

[0255] （７）２－（３－ベンジルアミノプロピル）ピロリジン－２－カルボン酸メチルエステルの光学活性体

[化118]



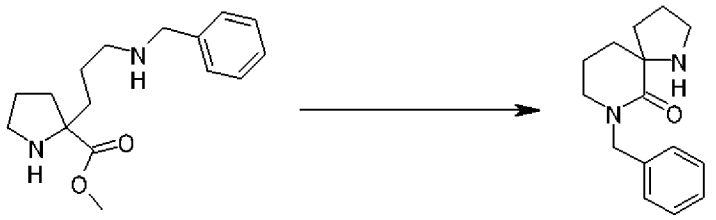
０℃に冷却した２－（３－ベンジルアミノプロピル）ピロリジン－１，２－ジカルボン酸　１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル　２－メチルエステル（７．６９ｇ）のクロロホルム（３８ｍｌ）溶液に、４Ｍ塩酸酢酸エチル（１８ｍｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。この混合物に４Ｍ塩酸酢酸エチル（２０ｍｌ）をさらに加え、室温で５０分撹拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５０ｍｌ）を加え、クロロホルム（１００ｍｌｘ２，７５ｍｌｘ２）で４回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、表題化合物（７．４９ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.35-7.22 (5H, m), 3.77 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.02-2.92 (2H, m), 2.65-2.58 (2H, m), 2.21-2.13 (1H, m), 1.92-1.50 (8H, m), 1.43-1.31 (1H, m).

[0256] （８）７－ベンジル－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－６－オンの

光学活性体

[化119]

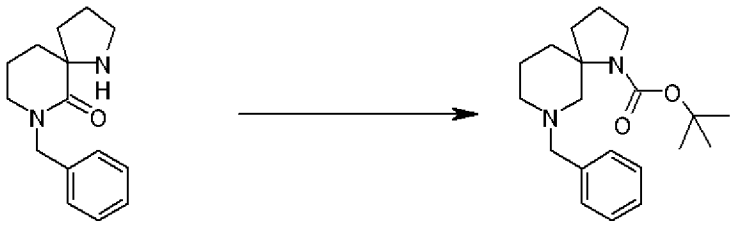


２－（３－ベンジルアミノプロピル）ピロリジン－２－カルボン酸　メチルエステル（１３３ｍｇ）のキシレン（１．５ｍｌ）溶液を、１３０℃で終夜撹拌した。この混合物を室温に冷却し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝１０／１）で精製することにより、表題化合物（９０ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.35-7.21 (5H, m), 4.68 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.48 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.31-3.18 (3H, m), 2.90-2.83 (1H, m), 2.12-2.04 (1H, m), 1.99-1.80 (7H, m), 1.78-1.70 (1H, m).

[0257] （９）７－ベンジル－６－オキソ－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化120]



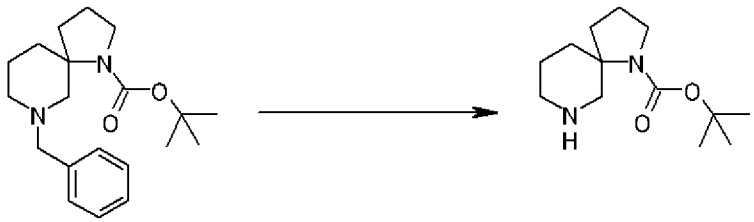
０℃に冷却した水素化リチウムアルミニウム（４５ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１．５ｍｌ）懸濁液に、濃硫酸（３１μｌ）を加え、５０分撹拌した。この混合物に、７－ベンジル－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－６－オン（９０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（０．５ｍｌ）溶液を０℃で滴下し、同じ温度で４０分撹拌した。この反応混合物に、水（４５μｌ）、４Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（４５μｌ）、および水（４５μｌ）を順次加

え、３０分撹拌した。この混合物に、酢酸エチルと無水硫酸マグネシウムを加え、セライトろ過した。このろ液にジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１１２ｍｇ）を室温で加え、１００分撹拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１０／１から５／１）で精製することにより、表題化合物（７６ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7.36-7.28 (4H, m), 7.25-7.20 (1H, m), 3.72-3.67 (2H, m), 3.62 (2H, s), 3.58 (1H, s), 3.56-3.45 (1H, m), 3.31-3.22 (1H, m), 2.55-2.47 (1H, m), 2.17-1.90 (3H, m), 1.83-1.72 (3H, m), 1.54-1.41 (1H, m), 1.37 (3H, s), 1.33-1.23 (1H, m), 1.29 (6H, s).

[0258] （１０）１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化121]

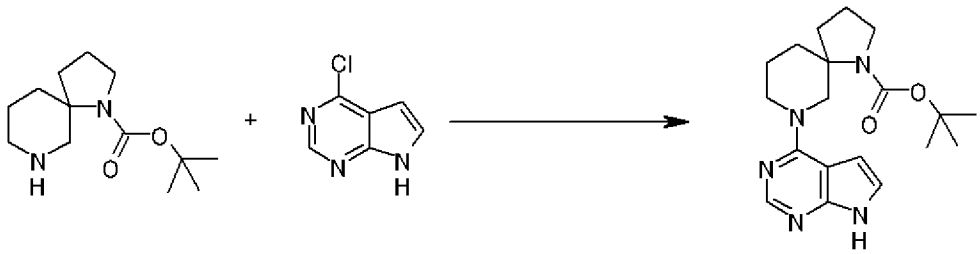


７－ベンジル－６－オキソ－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（７６ｍｇ）のテトラヒドロフラン／メタノール（１ｍｌ／１ｍｌ）溶液に２０％水酸化パラジウム炭素（１５ｍｇ）を加え、４気圧で水素添加した。この混合物を窒素雰囲気下セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮して表題化合物（５１ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.57-3.31 (3H, m), 3.00-2.87 (1H, m), 2.78-2.39 (3H, m), 2.17-2.07 (1H, m), 1.93-1.78 (1H, m), 1.76-1.62 (3H, m), 1.53-1.42 (12H, m).

[0259] （１１）７－（７Ｈ－ピロロ［２．３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルの光学活性体

[化122]

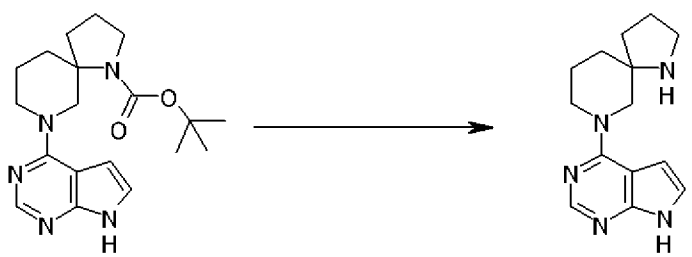


１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５１ｍｇ）を４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（３６ｍｇ）、炭酸カリウム（５９ｍｇ）および水（１ｍｌ）と混合し、還流させながら１．５時間撹拌した。この混合物を室温に冷却し、水を加え、クロロホルムで抽出した。この有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１／１、次にクロロホルム／メタノール＝２０／１）で精製することにより、表題化合物（６０ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10.58-10.90 (1H,m), 8.30 (1H,br s), 7.07 (1H, br s), 6.48-6.56 (1H, m), 4.66-4.87 (1H, m), 4.52-4.62 (1H, m), 3.82-3.95 (0.6H, m), 3.50-3.75 (1.4H, m), 3.31-3.50 (1H, m), 3.04-3.20 (0.6H, m), 2.85-3.04 (1H, m), 2.58-2.74 (0.4H, m), 1.98-2.14 (1H, m), 1.40-1.90 (6H, m), 1.54 (3.6H, s), 1.48 (5.4H, s)

[0260] （１２）４－（１，７－ジアザスピロ［４．５］デカ－７－イル）－７Ｈ－ピロロ［２．３－ｄ］ピリミジンの光学活性体

[化123]

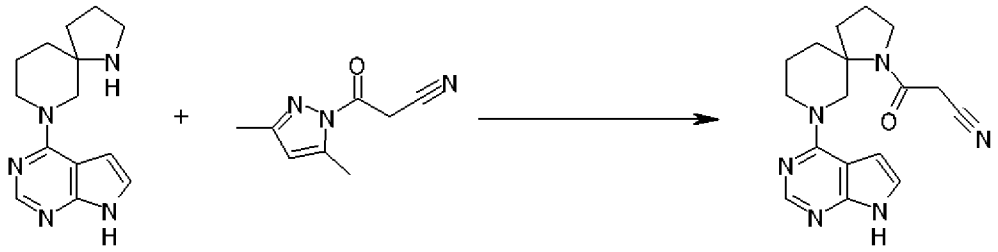


７－（７Ｈ－ピロロ［２．３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステル（６０ｍｇ）のクロロホルム（１．０ｍｌ）溶液に、に４Ｍ塩酸酢酸エチル（１．５ｍｌ）と２Ｍ塩酸メタノール（０．５ｍｌ）を加え、室温で２．５時間撹拌した。この反応混合物を減圧濃縮したのち、トルエンで共沸した。この残さに４Ｍ水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。分離した有機溶媒を減圧濃縮して表題化合物（３０ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9.26 (1H, br s), 8.28 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.52 (1H, d, J = 3.7 Hz), 3.92-3.86 (2H, m), 3.81 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.72 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.10-3.00 (2H, m), 1.94-1.80 (3H, m), 1.78-1.70 (5H, m), 1.55-1.47 (1H, m).

[0261] （１３）３－オキソ－３－［７－（７Ｈ－ピロロ［２．３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカ－１－イル）プロピオニトリルの光学活性体

[化124]



４－（１，７－ジアザスピロ［４．５］デカ－７－イル）－７Ｈ－ピロロ［２．３－ｄ］ピリミジン（３０ｍｇ）を１－シアノアセチル－３，５－ジメチルピラゾール（３８ｍｇ），Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４２μｌ）および１，４－ジオキサン（１ｍｌ）と混合し、１１０℃で７５分撹拌した。この混合物を室温に冷却し、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。この有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開

溶媒：クロロホルム／酢酸エチル＝１／２、次にクロロホルム／メタノール＝２５／１から２０／１）で精製することにより、表題化合物（３２ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 11.69 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.19-7.15 (1H, m), 6.59-6.55 (1H, m), 4.74-4.66 (1H, m), 4.55-4.47 (1H, m), 3.95 (2H, s), 3.86-3.78 (1H, m), 3.57-3.48 (1H, m), 3.45-3.37 (1H, m), 2.99-2.82 (2H, m), 1.89-1.68 (4H, m), 1.66-1.56 (2H, m), 1.55-1.47 (1H, m).

［α］Ｄ＝＋１８５．５８°（２５℃、ｃ＝１．０４、メタノール）

[0262] ［製造例８］

３－［３－メチル－６－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクター１－イル］－３－オキソプロピオニトリルの光学活性体（化合物６）を常法に従って処理することにより、１水和物を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 11.60 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.11 (1H, s), 6.58 (1H, s), 4.16 (1H, dd, J = 8.2, 8.2 Hz), 4.11-3.61 (6H, m), 3.57 (1H, dd, J = 7.65, 6.26 Hz), 2.70-2.57 (2H, m), 2.24-2.10 (1H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.9 Hz).

[0263] 以下の表１～表３は、上記製造例に従って製造した化合物１～化合物９５の構造式及び^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルデータを示す。^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルはＣＤＣｌ$_3$又はＤＭＳＯ－ｄ$_6$中、テトラメチルシランを内部標準として測定し、全δ値をｐｐｍで示す。なお、特に記述のない限り、４００ＭＨｚのＮＭＲ装置で測定した。

表中の記号は次のような意味である。

ｓ：シングレット（ｓｉｎｇｌｅｔ）

ｄ：ダブレット（ｄｏｕｂｌｅｔ）

ｔ：トリプレット（ｔｒｉｐｌｅｔ）

ｑ：カルテット（quartet）

ｄｄ：ダブル ダブレット（ｄｏｕｂｌｅ ｄｏｕｂｌｅｔ）

ｄｄｄ：ダブル ダブル ダブレット（ｄｏｕｂｌｅ ｄｏｕｂｌｅ ｄｏｕｂｌｅｔ）

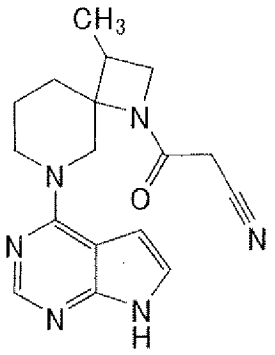
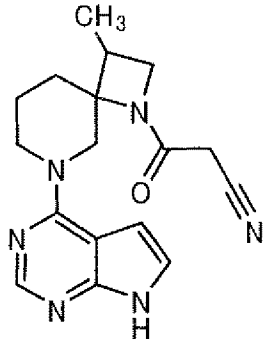
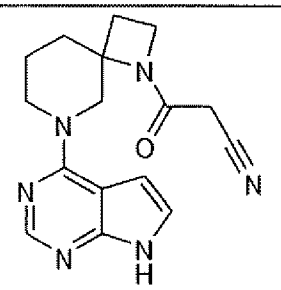
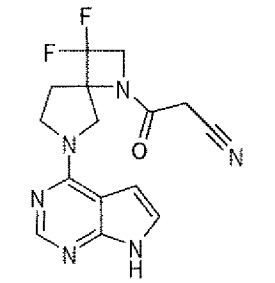
ｂｒｓ：ブロード シングレット（ｂｒｏａｄ ｓｉｎｇｌｅｔ）

ｍ：マルチプレット（ｍｕｌｔｉｐｌｅｔ）

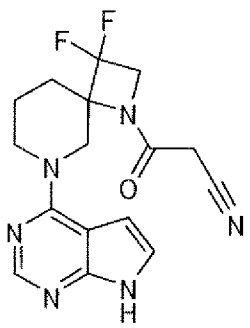
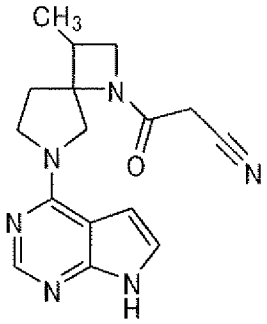
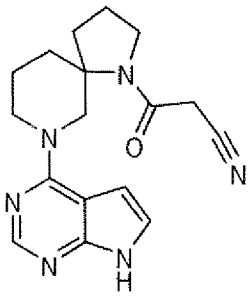
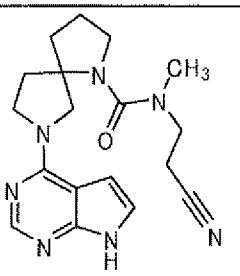
Ｊ：カップリング定数（ｃｏｕｐｌｉｎｇ ｃｏｎｓｔａｎｔ）

[0264]

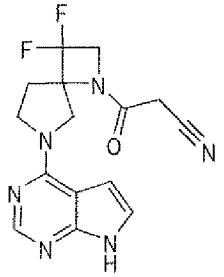
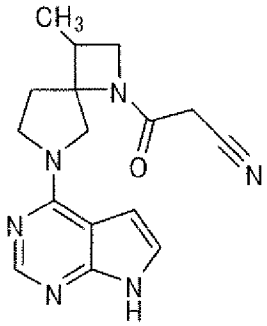
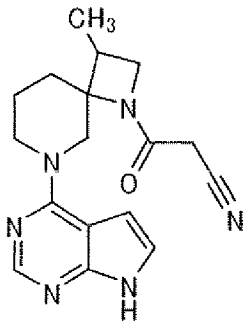
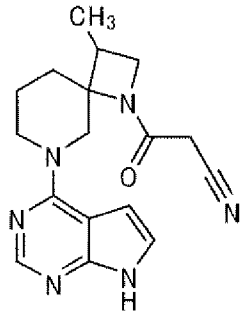
[表1-1]

化合物番号	構造式	コメント	NMRデータ
1		化合物1 (光学活性体)	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.71 (1H, br s), 8.12 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 3.5, 2.4 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 3.6, 1.9 Hz), 4.93-4.88 (1H, m), 4.64-4.58 (1H, m), 4.24-4.18 (1H, m), 3.67 (2H, s), 3.61 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.46-3.41 (1H, m), 3.03-2.95 (1H, m), 2.42-2.35 (1H, m), 2.34-2.25 (1H, m), 2.15-2.08 (1H, m), 1.83-1.77 (1H, m), 1.57-1.43 (1H, m), 1.01 (3H, d, J = 7.1 Hz).
2		化合物2 (光学活性体)	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.70 (1H, br s), 8.14 (1H, s), 7.19 (1H, dd, J = 3.5, 2.4 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 3.6, 1.9 Hz), 5.03-4.96 (1H, m), 4.66-4.59 (1H, m), 4.11-4.06 (1H, m), 3.70 (1H, d, J = 18.7 Hz), 3.65 (1H, d, J = 18.7 Hz), 3.60-3.55 (1H, m), 3.45 (1H, d, J = 13.0 Hz), 2.97-2.89 (1H, m), 2.46-2.41 (1H, m), 2.40-2.34 (1H, m), 2.00-1.94 (1H, m), 1.88-1.80 (1H, m), 1.64-1.51 (1H, m), 0.91 (3H, d, J = 7.1 Hz).
3		化合物3 (光学活性体)	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.73 (1H, br s), 8.13 (1H, s), 7.22-7.18 (1H, m), 6.67-6.63 (1H, m), 4.96 (1H, d, J = 12.6 Hz), 4.68-4.60 (1H, m), 4.11-4.03 (1H, m), 4.01-3.93 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.53 (1H, d, J = 12.6 Hz), 2.98-2.88 (1H, m), 2.40-2.30 (1H, m), 2.03-1.90 (3H, m), 1.83-1.75 (1H, m), 1.59-1.45 (1H, m).
4		化合物4 (光学活性体)	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.68 (1H, br s), 8.11 (1H, s), 7.17-7.14 (1H, m), 6.58 (1H, dd, J = 3.3, 1.8 Hz), 4.66-4.58 (2H, m), 4.24-4.13 (2H, m), 4.12-4.02 (1H, m), 3.89-3.78 (3H, m), 2.68-2.58 (1H, m), 2.56-2.45 (1H, m).

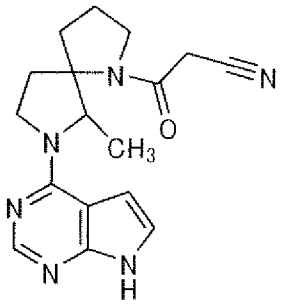
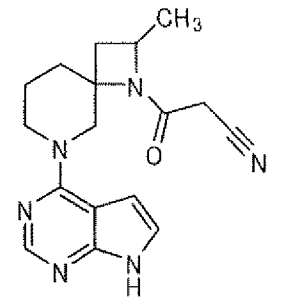
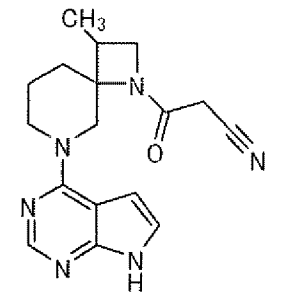
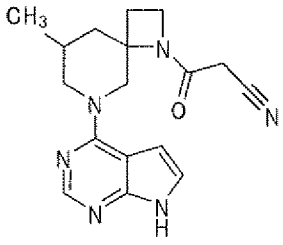
[表1-2]

5		化合物5 (光学活性体)	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.74 (1H, br s), 8.15 (1H, s), 7.22-7.19 (1H, m), 6.65-6.62 (1H, m), 5.13-5.07 (1H, m), 4.69-4.46 (3H, m), 3.83 (1H, d, J = 18.8 Hz), 3.77 (1H, d, J = 19.2 Hz), 3.61-3.55 (1H, m), 2.99-2.91 (1H, m), 2.39-2.29 (1H, m), 2.26-2.19 (1H, m), 1.99-1.91 (1H, m), 1.63-1.48 (1H, m).
6		化合物6 (光学活性体)	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.60 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 3.5, 2.4 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 3.4, 1.9 Hz), 4.18-4.14 (1H, m), 4.09-3.93 (3H, m), 3.84-3.73 (1H, m), 3.71 (1H, d, J = 19.0 Hz), 3.66 (1H, d, J = 18.7 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 8.2, 6.0 Hz), 2.70-2.58 (2H, m), 2.24-2.12 (1H, m), 1.12 (3H, d, J = 7.1 Hz).
7		化合物7 (光学活性体)	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.69 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.19-7.15 (1H, m), 6.59-6.55 (1H, m), 4.74-4.66 (1H, m), 4.55-4.47 (1H, m), 3.95 (2H, s), 3.86-3.78 (1H, m), 3.57-3.48 (1H, m), 3.45-3.37 (1H, m), 2.99-2.82 (2H, m), 1.89-1.68 (4H, m), 1.66-1.56 (2H, m), 1.55-1.47 (1H, m).
8		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.66-11.52 (1.0H, m), 8.28 (0.1H, s), 8.10 (0.3H, s), 8.08-8.05 (0.6H, m), 7.15-7.06 (1.0H, m), 6.63-6.51 (1.0H, m), 4.49-4.16 (0.5H, m), 4.06-3.74 (2.0H, m), 3.66-2.72 (9.5H, m), 2.44-2.32 (0.5H, m), 2.15-1.65 (6.5H, m).

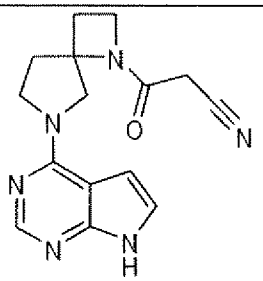
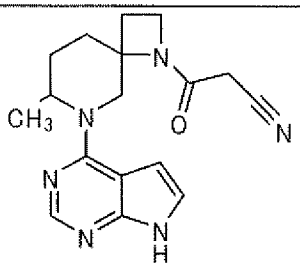
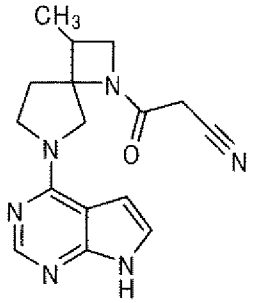
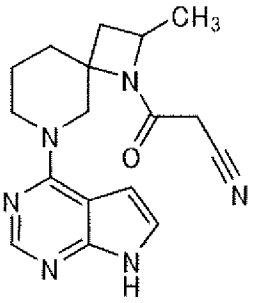
[表1-3]

9		化合物4のエナンチオマー	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.68 (1H, br s), 8.11 (1H, s), 7.17-7.15 (1H, m), 6.58 (1H, dd, J = 3.2, 1.7 Hz), 4.65-4.59 (2H, m), 4.22-4.15 (2H, m), 4.13-4.01 (2H, m), 3.86 (1H, d, J = 19.0 Hz), 3.80 (1H, d, J = 19.2 Hz), 2.69-2.58 (1H, m), 2.56-2.45 (1H, m).
10		化合物6のエナンチオマー	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.60 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 3.2, 2.5 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 3.4, 1.9 Hz), 4.18-4.14 (1H, m), 4.09-3.93 (3H, m), 3.86-3.74 (1H, m), 3.71 (1H, d, J = 18.7 Hz), 3.66 (1H, d, J = 19.0 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 8.2, 6.0 Hz), 2.69-2.58 (2H, m), 2.24-2.12 (1H, m), 1.12 (3H, d, J = 7.1 Hz).
11		化合物2のエナンチオマー	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.70 (1H, br s), 8.14 (1H, s), 7.19 (1H, dd, J = 3.5, 2.4 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 3.7, 2.0 Hz), 5.02-4.97 (1H, m), 4.66-4.59 (1H, m), 4.11-4.06 (1H, m), 3.70 (1H, d, J = 18.7 Hz), 3.65 (1H, d, J = 19.0 Hz), 3.60-3.56 (1H, m), 3.45 (1H, d, J = 13.0 Hz), 2.98-2.89 (1H, m), 2.46-2.41 (1H, m), 2.39-2.34 (1H, m), 2.00-1.94 (1H, m), 1.87-1.81 (1H, m), 1.64-1.51 (1H, m), 0.91 (3H, d, J = 7.1 Hz).
12		化合物1のエナンチオマー	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.71 (1H, br s), 8.13 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 3.5, 2.4 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 3.5, 1.8 Hz), 4.93-4.88 (1H, m), 4.64-4.58 (1H, m), 4.24-4.18 (1H, m), 3.68 (2H, s), 3.61 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.45-3.41 (1H, m), 3.04-2.95 (1H, m), 2.42-2.35 (1H, m), 2.34-2.25 (1H, m), 2.15-2.08 (1H, m), 1.85-1.76 (1H, m), 1.57-1.43 (1H, m), 1.01 (3H, d, J = 7.1 Hz).

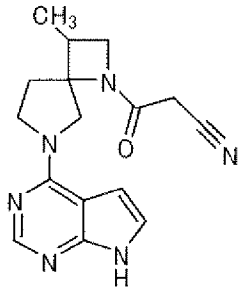
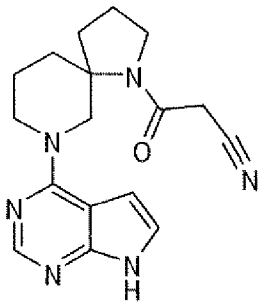
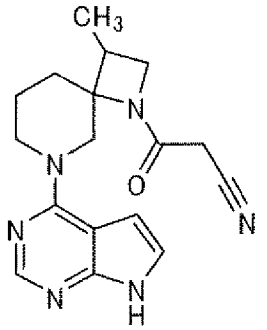
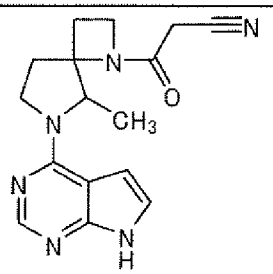
[表1-4]

13		化合物34のジアステレオマー (光学活性体)	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.56 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.12-7.08 (1H, m), 6.50-6.46 (1H, m), 4.84 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.05-3.98 (1H, m), 3.92 (2H, s), 3.82-3.74 (1H, m), 3.51-3.44 (2H, m), 2.68-2.59 (1H, m), 2.20-2.13 (1H, m), 1.97-1.90 (1H, m), 1.89-1.79 (3H, m), 1.26 (3H, d, J = 6.5 Hz).
14		化合物20のジアステレオマー (ラセミ体)	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.71 (1H, br s), 8.13-8.09 (1H, m), 7.21-7.16 (1H, m), 6.67-6.63 (1H, m), 4.91-4.84 (1H, m), 4.69-4.61 (1H, m), 4.51-4.44 (1H, m), 3.77 (1H, d, J = 18.6 Hz), 3.69 (1H, d, J = 18.6 Hz), 3.65 (1H, d, J = 15.3 Hz), 2.94-2.85 (1H, m), 2.38-2.29 (1H, m), 2.22-2.16 (1H, m), 1.97-1.91 (1H, m), 1.79-1.71 (1H, m), 1.58-1.48 (2H, m), 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz).
15		化合物1のラセミ体	1H-NMR (CDCl3) δ: 9.35 (1H, br s), 8.30 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J = 3.6, 2.3 Hz), 6.53 (1H, dd, J = 3.6, 1.9 Hz), 5.09-5.03 (1H, m), 4.65-4.59 (1H, m), 4.35-4.30 (1H, m), 3.81-3.76 (1H, m), 3.60-3.55 (1H, m), 3.21-3.13 (1H, m), 3.21 (2H, s), 2.74-2.65 (1H, m), 2.59-2.49 (1H, m), 2.23-2.17 (1H, m), 1.93-1.86 (1H, m), 1.72-1.60 (1H, m), 1.13 (3H, d, J = 7.1 Hz).
16		単一ジアステレオマー (ラセミ体)	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.73 (1H, br s), 8.12 (1H, s), 7.22-7.19 (1H, m), 6.65-6.62 (1H, m), 4.99-4.92 (1H, m), 4.64-4.57 (1H, m), 4.09-4.01 (1H, m), 4.00-3.92 (1H, m), 3.69 (2H, s), 3.49-3.44 (1H, m), 2.60-2.52 (1H, m), 2.08-1.90 (4H, m), 1.75-1.65 (1H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.5 Hz).

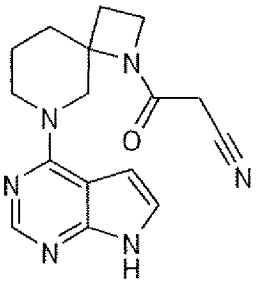
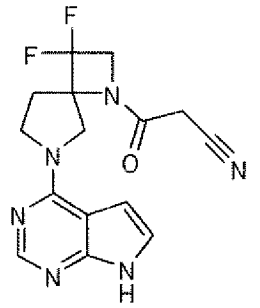
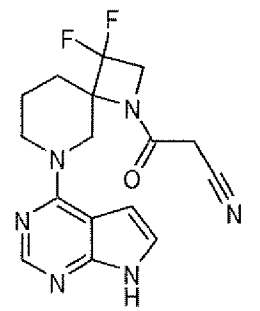
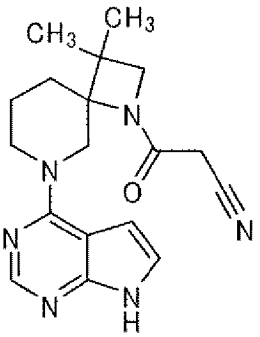
[表1-5]

17		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.61 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J = 3.3, 2.4 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 3.5, 1.8 Hz), 4.29-4.20 (1H, m), 4.08-3.74 (5H, m), 3.70 (2H, s), 2.69-2.58 (1H, m), 2.43-2.36 (1H, m), 2.35-2.27 (1H, m), 2.23-2.14 (1H, m).
18		単一ジアステレオマー (ラセミ体)	1H-NMR (CDCl3) δ: 10.33 (1H, br s), 8.31 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J = 3.5, 2.0 Hz), 6.53-6.49 (1H, m), 5.08-4.99 (1H, m), 4.97-4.88 (1H, m), 4.29-4.21 (1H, m), 4.18-4.11 (1H, m), 3.88-3.81 (1H, m), 3.25 (2H, s), 2.88-2.79 (1H, m), 2.44-2.36 (1H, m), 2.10-2.02 (1H, m), 1.92-1.79 (2H, m), 1.78-1.71 (1H, m), 1.42 (3H, d, J = 7.1 Hz).
19		化合物6のジアステレオマー (ラセミ体)	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.57 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 3.6, 2.4 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 3.4, 1.8 Hz), 4.31-4.22 (1H, m), 4.18-4.13 (1H, m), 4.09-3.94 (1H, m), 3.91-3.73 (2H, m), 3.67 (2H, s), 3.59-3.53 (1H, m), 2.80-2.71 (1H, m), 2.45-2.36 (1H, m), 2.30-2.19 (1H, m), 1.15 (3H, d, J = 6.9 Hz).
20		化合物14のジアステレオマー (ラセミ体)	1H-NMR (CDCl3) δ: 9.04 (1H, br s), 8.32 (1H, s), 7.09-7.06 (1H, m), 6.56-6.53 (1H, m), 5.10-5.05 (1H, m), 4.72-4.66 (1H, m), 4.53-4.47 (1H, m), 3.78-3.73 (1H, m), 3.30 (1H, d, J = 17.2 Hz), 3.25 (1H, d, J = 17.6 Hz), 3.12-3.04 (1H, m), 2.77-2.69 (1H, m), 2.23-2.17 (1H, m), 1.95-1.85 (3H, m), 1.59 (4H, d, J = 6.3 Hz).

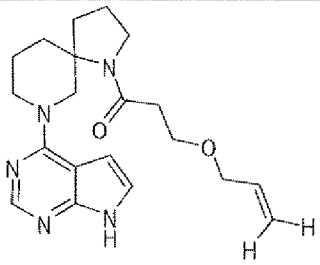
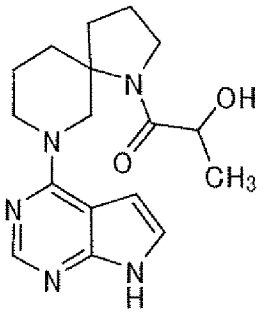
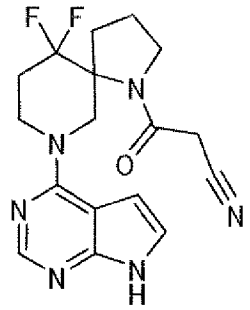
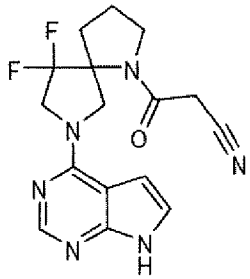
[表1-6]

21		化合物6のラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.59 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 3.2, 2.6 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 3.4, 1.7 Hz), 4.18-4.12 (1H, m), 4.08-3.92 (3H, m), 3.84-3.72 (1H, m), 3.70 (1H, d, J = 18.8 Hz), 3.65 (1H, d, J = 18.8 Hz), 3.59-3.54 (1H, m), 2.68-2.58 (2H, m), 2.22-2.11 (1H, m), 1.11 (3H, d, J = 7.2 Hz).
22		化合物7のエナンチオマー	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.69 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J = 3.5, 2.6 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 3.5, 1.9 Hz), 4.73-4.66 (1H, m), 4.55-4.48 (1H, m), 3.95 (2H, s), 3.85-3.78 (1H, m), 3.56-3.49 (1H, m), 3.45-3.37 (1H, m), 2.98-2.82 (2H, m), 1.89-1.69 (4H, m), 1.65-1.56 (2H, m), 1.55-1.48 (1H, m).
23		化合物2のラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.70 (1H, br s), 8.14 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J = 3.7, 2.6 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 3.7, 1.9 Hz), 5.02-4.96 (1H, m), 4.65-4.59 (1H, m), 4.11-4.05 (1H, m), 3.70 (1H, d, J = 18.8 Hz), 3.65 (1H, d, J = 18.8 Hz), 3.59-3.54 (1H, m), 3.46-3.42 (1H, m), 2.97-2.88 (1H, m), 2.47-2.33 (2H, m), 2.00-1.93 (1H, m), 1.87-1.79 (1H, m), 1.63-1.50 (1H, m), 0.90 (3H, d, J = 7.2 Hz).
24		単一ジアステレオマー (ラセミ体)	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.59 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J = 3.2, 2.6 Hz), 6.52 (1H, dd, J = 3.5, 1.9 Hz), 4.45 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.08-3.99 (3H, m), 3.81 (1H, d, J = 18.8 Hz), 3.81-3.71 (1H, m), 3.75 (1H, d, J = 18.8 Hz), 3.01-2.92 (1H, m), 2.31-2.24 (1H, m), 2.20-2.12 (1H, m), 2.09-2.01 (1H, m), 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz).

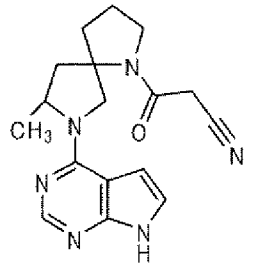
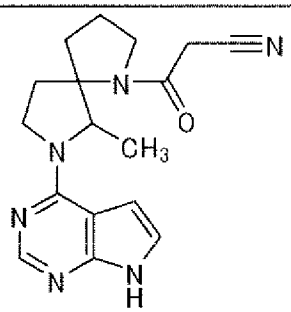
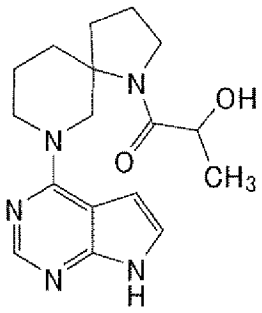
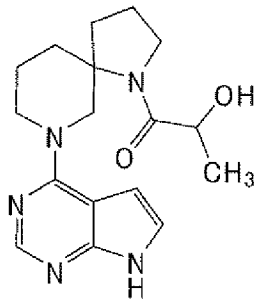
[表1-7]

25		化合物3のエナンチオマー	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.72 (1H, br s), 8.13 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 3.5, 2.6 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 3.6, 1.9 Hz), 4.96 (1H, d, J = 12.6 Hz), 4.68-4.59 (1H, m), 4.11-4.04 (1H, m), 4.00-3.93 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.53 (1H, d, J = 12.6 Hz), 2.98-2.90 (1H, m), 2.39-2.30 (1H, m), 2.01-1.93 (3H, m), 1.82-1.75 (1H, m), 1.59-1.46 (1H, m).
26		化合物4のラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.67 (1H, br s), 8.11 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J = 3.3, 2.4 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 3.5, 2.0 Hz), 4.65-4.57 (2H, m), 4.23-4.14 (2H, m), 4.12-4.01 (1H, m), 3.89-3.78 (1H, m), 3.85 (1H, d, J = 19.2 Hz), 3.79 (1H, d, J = 19.0 Hz), 2.66-2.58 (1H, m), 2.56-2.46 (1H, m).
27		化合物5のエナンチオマー	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.74 (1H, br s), 8.15 (1H, s), 7.22-7.19 (1H, m), 6.65-6.62 (1H, m), 5.13-5.07 (1H, m), 4.70-4.46 (3H, m), 3.83 (1H, d, J = 18.8 Hz), 3.77 (1H, d, J = 19.0 Hz), 3.61-3.54 (1H, m), 2.99-2.90 (1H, m), 2.39-2.29 (1H, m), 2.26-2.19 (1H, m), 1.99-1.90 (1H, m), 1.64-1.48 (1H, m).
28		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.70 (1H, br s), 8.15 (1H, s), 7.19 (1H, dd, J = 3.6, 2.5 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 3.6, 1.9 Hz), 5.11-5.03 (1H, m), 4.60-4.52 (1H, m), 3.78 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.70 (1H, d, J = 18.7 Hz), 3.65 (1H, d, J = 18.7 Hz), 3.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.50-3.46 (1H, m), 3.07-2.99 (1H, m), 2.34-2.25 (1H, m), 2.23-2.18 (1H, m), 1.91-1.83 (1H, m), 1.57-1.44 (1H, m), 1.23 (3H, s), 0.99 (3H, s).

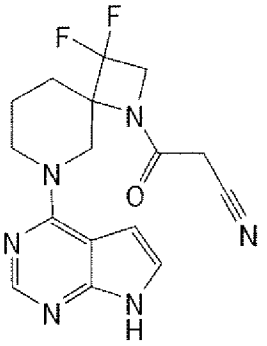
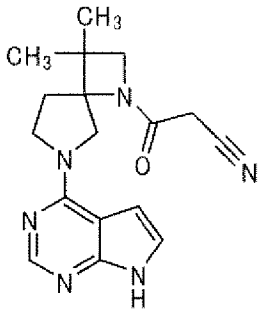
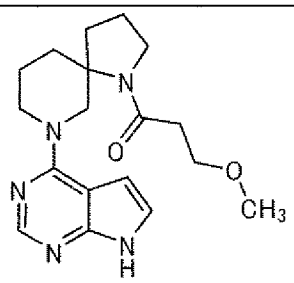
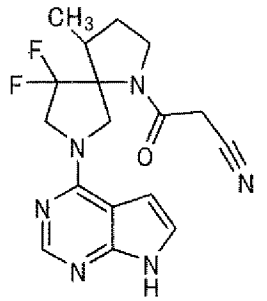
[表1-8]

29		ラセミ体	1H-NMR (CDCl3) δ: 9.43 (1H, br s), 8.28 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J = 3.5, 2.1 Hz), 6.52 (1H, dd, J = 3.6, 1.5 Hz), 5.99-5.89 (1H, m), 5.33-5.27 (1H, m), 5.23-5.18 (1H, m), 4.75-4.68 (1H, m), 4.62-4.55 (1H, m), 4.14-4.08 (1H, m), 4.05-4.01 (2H, m), 3.81-3.76 (2H, m), 3.68-3.61 (1H, m), 3.56-3.48 (1H, m), 3.21-3.11 (2H, m), 2.66-2.54 (2H, m), 2.12-2.04 (1H, m), 1.95-1.85 (2H, m), 1.83-1.65 (3H, m), 1.58-1.51 (1H, m).
30		化合物36のエナンチオマー。カルボニルα位炭素の立体はS (試薬由来)。	1H-NMR (CDCl3) δ: 9.54 (1H, br s), 8.29 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J = 3.6, 1.7 Hz), 6.54-6.50 (1H, m), 4.71-4.64 (2H, m), 4.30-4.23 (1H, m), 4.06-4.00 (1H, m), 3.74 (1H, br s), 3.57-3.51 (2H, m), 3.29-3.21 (1H, m), 3.19-3.10 (1H, m), 2.11-2.04 (1H, m), 1.98-1.72 (5H, m), 1.62-1.56 (1H, m), 1.38 (3H, d, J = 6.5 Hz).
31		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.79 (1H, br s), 8.15 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J = 3.5, 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 3.5, 1.9 Hz), 4.83-4.76 (1H, m), 4.73-4.61 (2H, m), 4.11 (1H, d, J = 19.0 Hz), 4.00 (1H, d, J = 19.2 Hz), 3.64-3.50 (2H, m), 3.28-3.18 (1H, m), 2.35-2.26 (2H, m), 2.11-2.02 (1H, m), 1.93-1.83 (1H, m), 1.79-1.71 (2H, m).
32		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.73 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.19-7.16 (1H, m), 6.64-6.60 (1H, m), 4.52-3.96 (4H, m), 4.14 (1H, d, J = 19.0 Hz), 4.00 (1H, d, J = 19.2 Hz), 3.61-3.54 (2H, m), 2.46-2.42 (1H, m), 2.11-2.01 (1H, m), 1.99-1.91 (1H, m), 1.87-1.76 (1H, m).

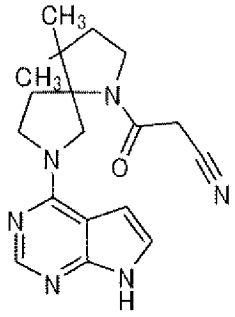
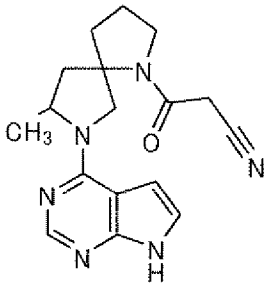
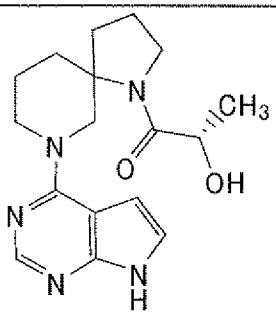
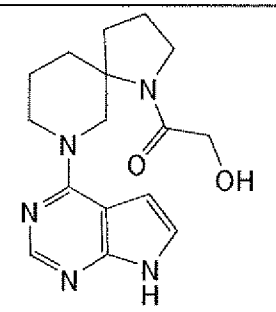
[表1-9]

33		化合物42のジアステレオマー (光学活性体)	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.60 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 7.13-7.11 (1H, m), 6.45-6.43 (1H, m), 4.44-4.31 (2H, m), 4.00 (2H, s), 3.68-3.59 (1H, m), 3.52-3.39 (2H, m), 2.87-2.80 (1H, m), 1.99-1.90 (1H, m), 1.83-1.73 (4H, m), 1.36 (3H, d, J = 6.0 Hz).
34		化合物13のジアステレオマー (光学活性体)	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.59 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.13-7.10 (1H, m), 6.57-6.52 (1H, m), 4.24-4.16 (1H, m), 4.08 (1H, d, J = 19.0 Hz), 4.00 (1H, d, J = 19.0 Hz), 3.79-3.67 (2H, m), 3.59-3.53 (1H, m), 3.52-3.44 (1H, m), 1.91-1.65 (6H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.7 Hz).
35		化合物36のジアステレオマー (光学活性体)。カルボニルα位炭素の立体はS（試薬由来）。TLC（クロロホルム/メタノール=10/1）上で化合物36よりも高極性側。	1H-NMR (CDCl3) δ: 9.88 (1H, br s), 8.30 (1H, s), 7.09-7.05 (1H, m), 6.54-6.51 (1H, m), 4.79-4.72 (1H, m), 4.63 (1H, d, J = 12.3 Hz), 4.33 (1H, dt, J = 6.6, 6.6 Hz), 4.10 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.88 (1H, br s), 3.72-3.65 (1H, m), 3.46-3.38 (1H, m), 3.24-3.16 (1H, m), 3.14-3.06 (1H, m), 2.21-2.14 (1H, m), 2.03-1.52 (6H, m), 1.34 (3H, d, J = 6.5 Hz).
36		化合物35のジアステレオマーであり、化合物30のエナンチオマー。カルボニルα位炭素の立体はR (試薬由来)。TLC（クロロホルム/メタノール=10/1）上で化合物35よりも低極性側。	1H-NMR (CDCl3) δ: 10.07 (1H, br s), 8.30 (1H, s), 7.10-7.06 (1H, m), 6.54-6.50 (1H, m), 4.73-4.64 (2H, m), 4.27 (1H, dt, J = 6.5, 6.5 Hz), 4.07-4.01 (1H, m), 3.77 (1H, br s), 3.60-3.51 (2H, m), 3.30-3.21 (1H, m), 3.19-3.10 (1H, m), 2.12-2.04 (1H, m), 1.98-1.57 (6H, m), 1.38 (3H, d, J = 6.5 Hz).

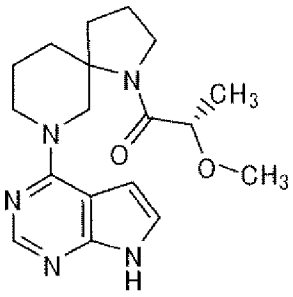
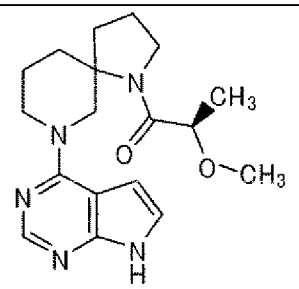
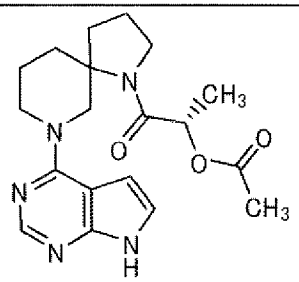
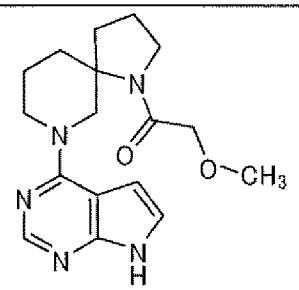
[表1-10]

37		化合物5のラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.73 (1H, br s), 8.15 (1H, s), 7.21 (1H, dd, J = 3.4, 2.6 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 3.6, 2.0 Hz), 5.14-5.07 (1H, m), 4.70-4.46 (3H, m), 3.83 (1H, d, J = 18.9 Hz), 3.77 (1H, d, J = 18.9 Hz), 3.62-3.56 (1H, m), 3.00-2.91 (1H, m), 2.40-2.29 (1H, m), 2.27-2.20 (1H, m), 1.99-1.91 (1H, m), 1.63-1.49 (1H, m).
38		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.56 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 7.11-7.08 (1H, m), 6.55 (1H, dd, J = 3.5, 1.9 Hz), 4.18-4.07 (2H, m), 3.97-3.85 (2H, m), 3.71 (2H, s), 3.65 (2H, s), 2.43-2.22 (2H, m), 1.24 (3H, s), 1.20 (3H, s).
39		ラセミ体	1H-NMR (CDCl3) δ: 10.34 (1H, br s), 8.29 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.52 (1H, d, J = 3.7 Hz), 4.76-4.68 (1H, m), 4.59 (1H, d, J = 13.0 Hz), 4.11 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.75-3.70 (2H, m), 3.66-3.60 (1H, m), 3.54-3.47 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.22-3.12 (2H, m), 2.64-2.51 (2H, m), 2.12-2.04 (1H, m), 1.96-1.61 (5H, m), 1.59-1.52 (1H, m).
40		単一ジアステレオマー(光学活性体)	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.73 (1H, br s), 8.14 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J = 3.5, 2.3 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 3.5, 1.6 Hz), 4.47-4.37 (1H, m), 4.30-4.24 (1H, m), 4.22-4.05 (2H, m), 4.12 (1H, d, J = 19.2 Hz), 4.04 (1H, d, J = 19.0 Hz), 3.65-3.60 (1H, m), 3.54-3.48 (1H, m), 2.70-2.64 (1H, m), 2.08-1.97 (1H, m), 1.71-1.63 (1H, m), 1.08 (3H, d, J = 7.0 Hz)..

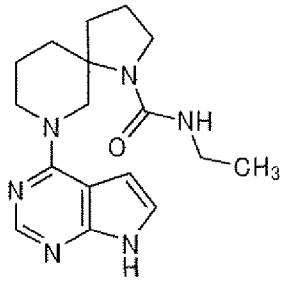
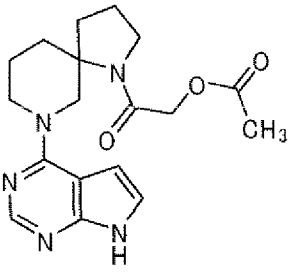
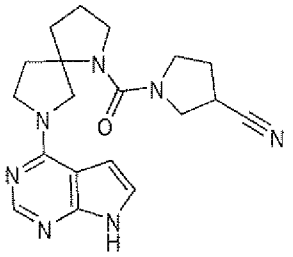
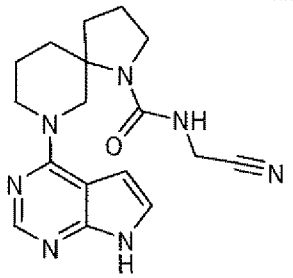
[表1-11]

41		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.57 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J = 3.5, 2.4 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 3.5, 2.0 Hz), 4.01-3.81 (4H, m), 3.96 (1H, d, J = 18.7 Hz), 3.90 (1H, d, J = 19.0 Hz), 3.48-3.42 (2H, m), 2.46-2.37 (1H, m), 2.16-2.06 (1H, m), 1.77-1.69 (2H, m), 1.03 (3H, s), 0.98 (3H, s).
42		化合物33のジアステレオマー (光学活性体)	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.57 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.11-7.09 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J = 3.5, 1.6 Hz), 4.73-4.65 (1H, m), 4.29-4.23 (1H, m), 3.94 (2H, s), 3.72-3.66 (1H, m), 3.51-3.44 (1H, m), 3.43-3.36 (1H, m), 3.23-3.15 (1H, m), 2.28-2.21 (1H, m), 2.13-2.05 (1H, m), 1.94-1.86 (2H, m), 1.60-1.54 (1H, m), 1.31 (3H, d, J = 6.5 Hz).
43		ジアステレオマー混合物。アミドのカルボニルα位の立体はS。	1H-NMR (CDCl3) δ: 10.97-10.54 (1H, m), 8.30 (1H, s), 7.11-7.08 (1H, m), 6.51 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.80-4.59 (2H, m), 4.36-4.24 (1H, m), 4.12-4.01 (1H, m), 3.89 (1H, br s), 3.71-3.65 (0.5H, m), 3.58-3.51 (1H, m), 3.45-3.37 (0.5H, m), 3.29-3.05 (2H, m), 2.21-2.14 (0.5H, m), 2.11-2.04 (0.5H, m), 2.02-1.70 (5H, m), 1.66-1.53 (1H, m), 1.39-1.32 (3H, m).
44		ラセミ体	1H-NMR (CDCl3) δ: 10.67-10.25 (1H, m), 8.30 (1H, s), 7.11-7.07 (1H, m), 6.52 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.78-4.71 (1H, m), 4.70-4.64 (1H, m), 4.09 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.04-3.98 (1H, m), 4.03 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.67 (1H, br s), 3.50-3.42 (1H, m), 3.41-3.32 (1H, m), 3.26-3.17 (1H, m), 3.17-3.08 (1H, m), 2.18-2.10 (1H, m), 2.04-1.58 (6H, m).

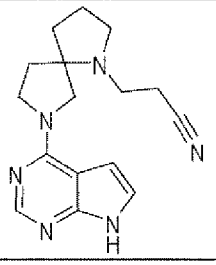
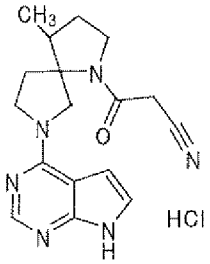
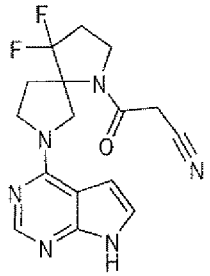
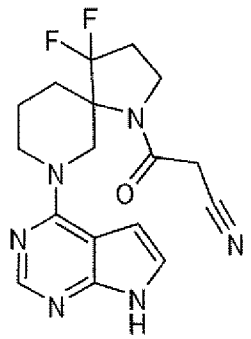
[表1-12]

45		ジアステレオマー混合物。アミドのカルボニルα位の立体はS ((S)-(-)-2-メトキシプロピオン酸由来)。	1H-NMR (CDCl3) δ: 10.62 (1H, br s), 8.30 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.54-6.50 (1H, m), 4.75-4.57 (2H, m), 4.20-4.12 (1H, m), 4.05-3.99 (1H, m), 3.85-3.78 (0.5H, m), 3.67-3.62 (1H, m), 3.54-3.46 (0.5H, m), 3.37-3.35 (3H, m), 3.27-3.12 (2H, m), 2.13-2.04 (1H, m), 1.99-1.49 (6H, m), 1.41-1.36 (3H, m).
46		ジアステレオマー混合物。アミドのカルボニルα位の立体はR ((R)-(+)-2-メトキシプロピオン酸由来)。	1H-NMR (CDCl3) δ: 10.98 (1H, br s), 8.30 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.53-6.50 (1H, m), 4.74-4.58 (2H, m), 4.20-4.12 (1H, m), 4.05-3.99 (1H, m), 3.85-3.78 (0.5H, m), 3.68-3.62 (1H, m), 3.53-3.46 (0.5H, m), 3.37-3.35 (3H, m), 3.27-3.14 (2H, m), 2.13-2.04 (1H, m), 1.99-1.48 (6H, m), 1.40-1.36 (3H, m).
47		ジアステレオマー混合物。アミドのカルボニルα位の立体はS (塩化(S)-(-)-2-アセトキシプロピオニル由来)。	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.67 (1H, br s), 8.11 (0.5H, s), 8.10 (0.5H, s), 7.18-7.16 (1H, m), 6.58 (0.5H, dd, J = 3.5, 1.8 Hz), 6.51 (0.5H, dd, J = 3.7, 1.8 Hz), 5.10-5.03 (1H, m), 4.70-4.60 (1H, m), 4.52-4.45 (1H, m), 3.88-3.79 (1H, m), 3.77-3.70 (0.5H, m), 3.61-3.51 (1H, m), 3.49-3.41 (0.5H, m), 3.01-2.82 (2H, m), 2.05 (1.5H, s), 2.04 (1.5H, s), 1.91-1.72 (4H, m), 1.66-1.56 (2H, m), 1.50-1.43 (1H, m), 1.35 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 1.31 (1.5H, d, J = 6.8 Hz).
48		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.67 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J = 3.5, 2.3 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 3.6, 1.7 Hz), 4.72-4.66 (1H, m), 4.48 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.98 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.94 (1H, d, J = 14.8 Hz), 3.89 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.53-3.46 (1H, m), 3.39-3.34 (1H, m), 3.30 (3H, s), 2.99-2.89 (2H, m), 1.85-1.66 (4H, m), 1.62-1.52 (2H, m), 1.51-1.45 (1H, m).

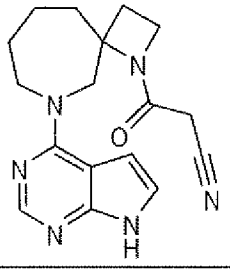
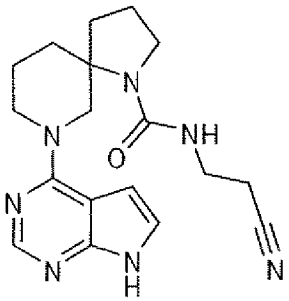
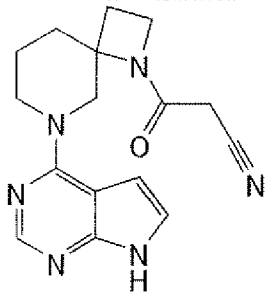
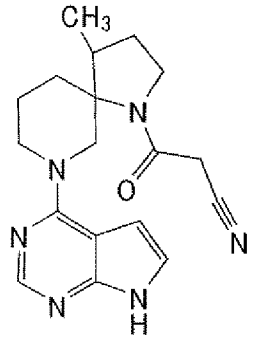
[表1-13]

49		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.64 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J = 3.5, 2.6 Hz), 6.54 (1H, dd, J = 3.6, 1.7 Hz), 5.97 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.72-4.64 (1H, m), 4.40 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.87 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.39-3.29 (1H, m), 3.28-3.21 (1H, m), 3.07-3.00 (2H, m), 2.96-2.84 (2H, m), 1.83-1.65 (4H, m), 1.62-1.47 (2H, m), 1.44-1.37 (1H, m), 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz).
50		ラセミ体	1H-NMR (CDCl3) δ: 10.68 (1H, br s), 8.28 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.51 (1H, d, J = 3.7 Hz), 4.75-4.68 (1H, m), 4.67-4.61 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.60 (1H, d, J = 14.8 Hz), 4.06-4.01 (1H, m), 3.58-3.51 (1H, m), 3.49-3.42 (1H, m), 3.21-3.07 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.13-2.05 (1H, m), 2.03-1.81 (3H, m), 1.79-1.55 (3H, m).
51		ラセミ体	1H-NMR (CDCl3) δ: 9.34 (1H, br s), 8.28 (1H, s), 7.00-6.97 (1H, m), 6.58-6.54 (1H, m), 4.19-3.95 (2H, m), 3.84-3.45 (6H, m), 3.24-3.08 (2H, m), 2.28-2.14 (2H, m), 2.07-1.90 (5H, m), 1.85-1.61 (2H, m).
52		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.68 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J = 3.5, 2.6 Hz), 6.82 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 3.7, 1.9 Hz), 4.75-4.67 (1H, m), 4.51-4.45 (1H, m), 4.03 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.86-3.81 (1H, m), 3.44-3.37 (1H, m), 3.32-3.25 (1H, m), 2.97-2.85 (2H, m), 1.88-1.69 (4H, m), 1.66-1.52 (2H, m), 1.52-1.45 (1H, m).

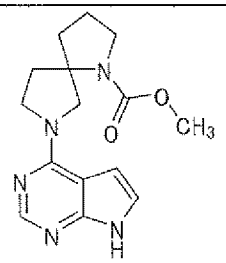
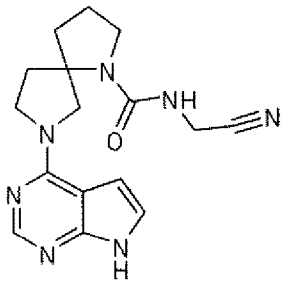
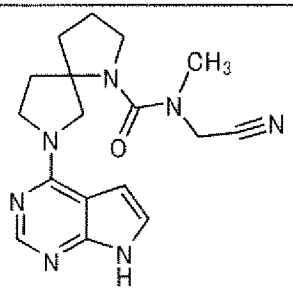
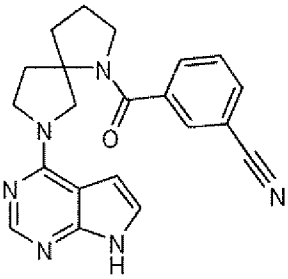
[表1-14]

53		ラセミ体	1H-NMR (CDCl3) δ: 10.30-10.10 (1H, m), 8.33 (1H, s), 7.06 (1H, d, J =2.8 Hz), 6.60 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.10-4.03 (1H, 8.10 (1H, m), 3.87-3.62 (3H, m), 2.53 (2H, t, J = 6.7Hz), 2.22-2.08 (1H, m), 1.99-1.85 (6H, m)
54		単一ジアステレオマー (光学活性体)	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.75 (1H, br s), 8.32 (1H, s), 7.49-7.45 (1H, m), 6.98-6.93 (1H, m), 4.26-3.78 (5H, m), 3.97 (2H, s), 3.58-3.23 (2H, m), 2.83-2.73 (1H, m), 2.28-2.20 (1H, m), 2.17-1.96 (2H, m), 1.70-1.49 (1H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.7 Hz).
55		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.70 (1H, br s), 8.14 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J = 3.5, 2.3 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 3.5, 1.9 Hz), 4.22-4.01 (5H, m), 3.96-3.82 (1H, m), 3.72-3.60 (2H, m), 2.86-2.77 (1H, m), 2.72-2.51 (2H, m), 2.41-2.30 (1H, m).
56		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.67 (1H, br s), 8.11 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J = 3.5, 2.6 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 3.7, 1.9 Hz), 4.90-4.84 (1H, m), 4.63-4.56 (1H, m), 4.06 (1H, d, J = 19.0 Hz), 3.99 (1H, d, J = 19.0 Hz), 3.94-3.88 (1H, m), 3.67-3.60 (1H, m), 3.56-3.49 (1H, m), 3.16-3.08 (1H, m), 2.81-2.71 (1H, m), 2.48-2.37 (2H, m), 2.00-1.90 (2H, m), 1.85-1.72 (1H, m).

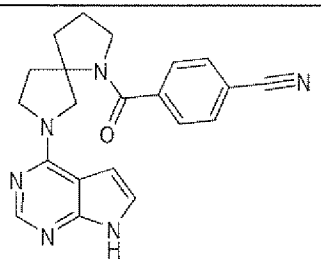
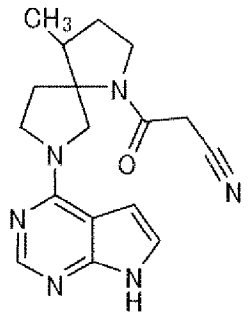
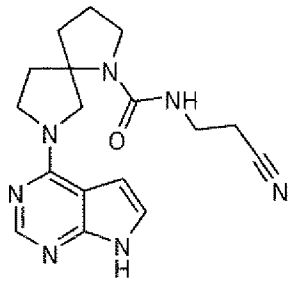
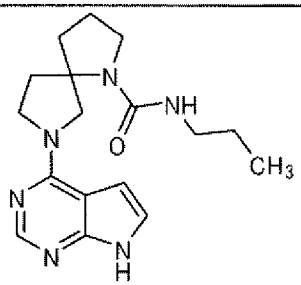
[表1-15]

57		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.59 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.13 -7.10 (1H, m), 6.55 (1H, dd, J = 3.2, 1.6 Hz), 4.33-4.28 (1H , m), 4.08 (2H, s), 3.97-3.54 (3H, m), 3.48-3.29 (2H, m), 2. 61-2.53 (1H, m), 2.30-2.06 (1 H, m), 1.82-1.47 (6H, m).
58		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.67 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J = 3.5, 2.6 Hz), 6. 56 (1H, dd, J = 3.6, 1.7 Hz), 6.46 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.74 -4.67 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.87 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.43-3.36 (1H, m), 3 .30-3.24 (3H, m), 2.96-2.87 (2 H, m), 2.66 (2H, t, J = 6.6 H z), 1.87-1.68 (4H, m), 1.65-1.5 1 (2H, m), 1.49-1.42 (1H, m).
59		化合物3のラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.71 (1H, br s), 8.13 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 3.5, 2.4 Hz), 6. 64 (1H, dd, J = 3.6, 1.9 Hz), 4.96 (1H, d, J = 12.6 Hz), 4.6 7-4.60 (1H, m), 4.11-4.04 (1H , m), 4.00-3.93 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.53 (1H, d, J = 12.6 Hz), 2.98-2.90 (1H, m), 2.39- 2.31 (1H, m), 2.01-1.93 (3H, m), 1.83-1.75 (1H, m), 1.58-1. 46 (1H, m).
60		単一ジアステレオマー (光学活性体)	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.67 (1H, br s), 8.12 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J = 3.5, 2.6 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 3.7, 1.9 Hz), 4. 60 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.38- 4.30 (1H, m), 3.98 (1H, d, J = 18.8 Hz), 3.92 (1H, d, J = 19.0 Hz), 3.75 (1H, d, J = 13. 2 Hz), 3.54-3.47 (1H, m), 3.46 -3.35 (1H, m), 3.28-3.20 (1H, m), 2.54-2.46 (1H, m), 2.18-2. 07 (2H, m), 2.01-1.92 (1H, m) , 1.87-1.76 (1H, m), 1.66-1.58 (1H, m), 1.56-1.47 (1H, m), 0 .82 (3H, d, J = 7.0 Hz).

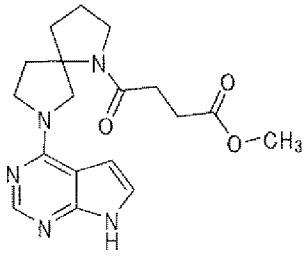
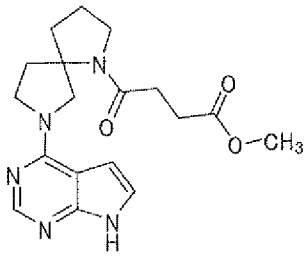
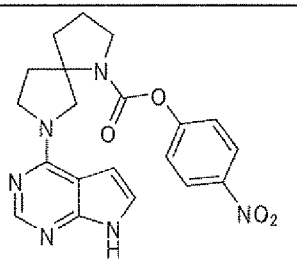
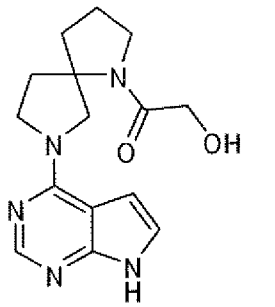
[表1-16]

61		ラセミ体	1H-NMR (CDCl3) δ: 10.99-10.59 (1H, m), 8.31 (1H, s), 7.08-7.01 (1H, m), 6.55 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.63-4.03 (2H, m), 3.84-3.44 (4H, m), 3.70 (3H, s), 3.31-3.12 (0.7H, m), 3.00-2.81 (0.3H, m), 2.16-1.71 (5H, m).
62		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.56 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J = 3.2, 2.6 Hz), 6.92 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 3.2, 1.9 Hz), 4.37-4.12 (1H, m), 4.05-3.93 (1H, m), 4.02 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.79-3.49 (2H, m), 3.40-3.27 (2H, m), 3.07-2.94 (1H, m), 1.98-1.83 (4H, m), 1.76-1.67 (1H, m).
63		ラセミ体	1H-NMR (CDCl3) δ: 9.13 (1H, br s), 8.29 (1H, s), 7.00-6.97 (1H, m), 6.58-6.54 (1H, m), 4.18-4.09 (1H, m), 4.06-3.93 (2H, m), 3.88-3.72 (1H, m), 3.68-3.61 (1H, m), 3.59-3.53 (2H, m), 3.22-3.09 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.07-1.92 (5H, m), 1.87-1.69 (1H, m).
64		ラセミ体	1H-NMR (CDCl3) δ: 9.33-9.10 (1H, m), 8.32 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.76-7.70 (2H, m), 7.58-7.52 (1H, m), 7.03-7.00 (1H, m), 6.61-6.57 (1H, m), 4.75-4.55 (1H, m), 4.27-4.18 (1H, m), 3.97-3.81 (1H, m), 3.79-3.72 (1H, m), 3.57-3.40 (3H, m), 2.23-2.15 (1H, m), 2.12-2.03 (1H, m), 1.98-1.85 (3H, m).

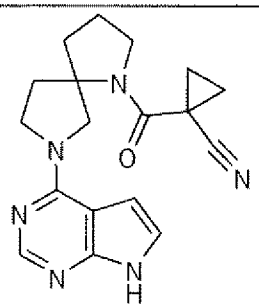
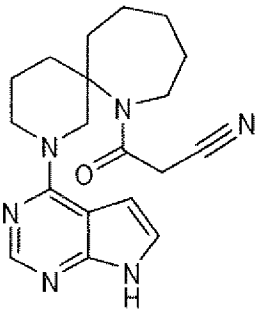
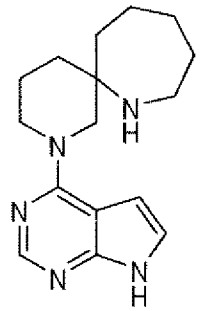
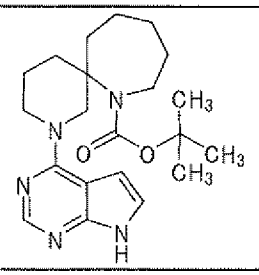
[表1-17]

65		ラセミ体	1H-NMR (CDCl3) δ: 9.44 (1H, br s), 8.32 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 3.6, 2.2 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 3.2, 1.9 Hz), 4.75-4.52 (1H, m), 4.29-4.17 (1H, m), 3.97-3.82 (1H, m), 3.78-3.73 (1H, m), 3.53-3.41 (3H, m), 2.22-2.15 (1H, m), 2.11-2.03 (1H, m), 1.97-1.87 (3H, m).
66		単一ジアステレオマー (光学活性体)	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.60 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 3.5, 2.6 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 3.5, 1.9 Hz), 3.99 (1H, d, J = 19.0 Hz), 3.98-3.78 (4H, m), 3.92 (1H, d, J = 19.2 Hz), 3.54-3.47 (1H, m), 3.44-3.38 (1H, m), 3.05-2.95 (1H, m), 2.21-2.11 (1H, m), 1.98-1.87 (2H, m), 1.63-1.52 (1H, m), 0.93 (3H, d, J = 6.7 Hz).
67		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.55 (1H, br s), 8.05 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J = 3.2, 2.6 Hz), 6.58-6.51 (2H, m), 4.35-4.16 (1H, m), 4.00-3.92 (1H, m), 3.72-3.50 (2H, m), 3.39-3.27 (2H, m), 3.26-3.21 (2H, m), 3.08-2.95 (1H, m), 2.62 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.94-1.82 (4H, m), 1.71-1.63 (1H, m).
68		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.55 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J = 3.4, 2.4 Hz), 6.55-6.52 (1H, m), 6.10 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.37-4.15 (1H, m), 4.01-3.90 (1H, m), 3.69-3.55 (1H, m), 3.54-3.49 (1H, m), 3.37-3.28 (2H, m), 3.09-3.01 (1H, m), 2.99-2.93 (2H, m), 1.93-1.80 (4H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.46-1.37 (2H, m), 0.83 (3H, t, J = 7.4 Hz).

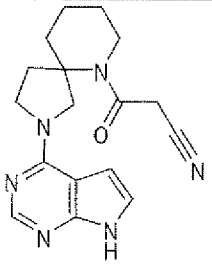
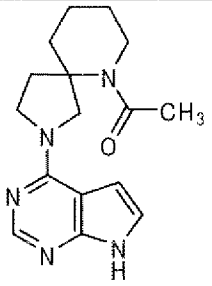
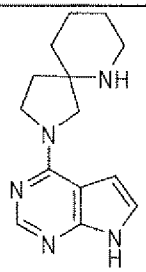
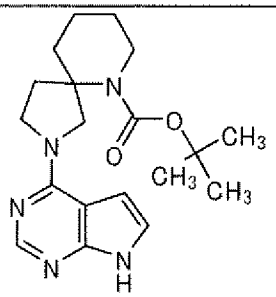
[表1-18]

69		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.58 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 7.10 -7.07 (1H, m), 6.55-6.49 (1H, m), 4.39-4.10 (1H, m), 4.04-3. 92 (1H, m), 3.83-3.62 (1H, m) , 3.62-3.49 (3H, m), 3.56 (3H, s), 3.07-2.91 (1H, m), 2.60-2. 53 (2H, m), 2.51-2.45 (2H, m) , 1.99-1.93 (2H, m), 1.91-1.82 (2H, m), 1.75-1.65 (1H, m).
70		ラセミ体	1H-NMR (CDCl3) δ: 10.81 (1 H, br s), 8.29 (1H, s), 7.02 (1 H, d, J = 3.7 Hz), 6.52 (1H, d , J = 3.5 Hz), 4.64 (2H, s), 4. 55-4.39 (1H, m), 4.18-4.07 (1 H, m), 3.85-3.74 (1H, m), 3.7 2-3.64 (1H, m), 3.59-3.48 (2H , m), 3.37-3.26 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.14-1.91 (4H, m), 1.8 3-1.72 (1H, m).
71		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.58 (1H, br s), 8.27 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.07 (1H, s), 7.46 (2 H, d, J = 9.3 Hz), 7.12-7.09 (1H, m), 6.60-6.57 (1H, m), 4. 29-4.15 (1H, m), 4.05-3.95 (1 H, m), 3.78-3.65 (4H, m), 2.9 8-2.82 (1H, m), 2.15-2.03 (2H , m), 1.97-1.86 (3H, m).
72		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.57 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.10 -7.08 (1H, m), 6.56-6.52 (1H, m), 4.46 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.39-4.21 (1H, m) 4.06-3.96 (3H, m), 3.74-3.55 (2H, m), 3. 45-3.39 (2H, m), 3.09-2.97 (1 H, m), 1.97-1.92 (2H, m), 1.9 0-1.84 (2H, m), 1.78-1.71 (1H , m).

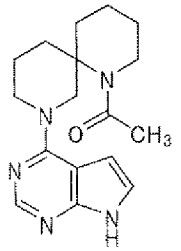
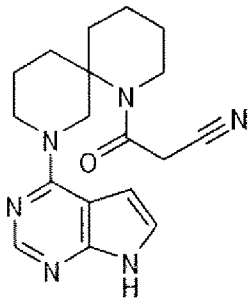
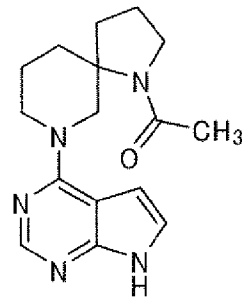
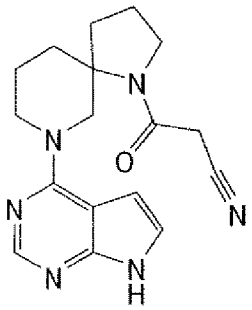
[表1-19]

73		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.58 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J = 3.4, 2.4 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 3.5, 2.1 Hz), 4.30-4.09 (1H, m), 4.04-3.94 (1H, m), 3.92-3.82 (2H, m), 3.77-3.52 (2H, m), 2.97-2.84 (1H, m), 2.07-1.92 (4H, m), 1.85-1.76 (1H, m), 1.63-1.49 (4H, m).
74		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.63 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J = 3.5, 2.6 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 3.6, 2.0 Hz), 4.53 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.38-4.29 (1H, m), 4.18 (1H, d, J = 13.0 Hz), 4.02 (2H, s), 3.35-3.31 (3H, m), 2.63-2.55 (1H, m), 1.88-1.77 (2H, m), 1.74-1.50 (6H, m), 1.47-1.34 (3H, m).
75		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.59 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J = 3.5, 2.6 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 3.6, 1.7 Hz), 3.90-3.83 (1H, m), 3.70-3.62 (1H, m), 3.69 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.53 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.67-2.57 (1H, m), 2.54-2.45 (1H, m), 1.76-1.63 (2H, m), 1.60-1.36 (10H, m).
76		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.67 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.18-7.14 (1H, m), 6.69-6.63 (1H, m), 4.53-4.45 (1H, m), 4.33-4.24 (1H, m), 4.14-4.07 (1H, m), 3.45-3.25 (3H, m), 2.52-2.39 (1H, m), 1.85-1.47 (11H, m), 1.40 (9H, s).

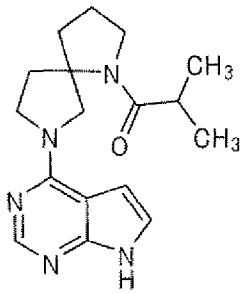
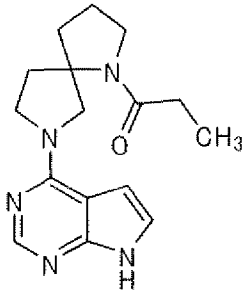
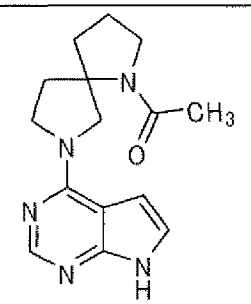
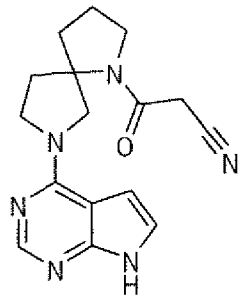
[表1-20]

77		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.60 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.13 -7.10 (1H, m), 6.57-6.51 (1H, m), 4.32-4.26 (1H, m), 4.07 (2 H, s), 4.00-3.50 (3H, m), 3.48 -3.32 (2H, m), 2.60-2.52 (1H, m), 2.30-2.08 (1H, m), 1.82-1. 44 (6H, m).
78		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.59 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.13 -7.11 (1H, m), 6.55-6.52 (1H, m), 4.39-4.33 (1H, m), 3.92-3. 74 (2H, m), 3.64-3.51 (2H, m) , 3.42-3.36 (1H, m), 2.65-2.56 (1H, m), 2.24-1.97 (1H, m), 2 .06 (3H, s), 1.87-1.73 (1H, m), 1.71-1.56 (4H, m), 1.52-1.40 (1H, m).
79		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.53 (1H, br s), 8.05 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.55 (1H , t, J = 4.4 Hz), 3.91-3.67 (3 H, m), 3.61-3.40 (1H, m), 2.7 6-2.62 (2H, m), 2.04-1.91 (2H , m), 1.88-1.79 (1H, m), 1.64- 1.46 (4H, m), 1.45-1.37 (2H, m).
80		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.58 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.12 -7.10 (1H, m), 6.55 (1H, dd, J = 3.2, 1.9 Hz), 4.31-4.21 (1H , m), 4.00-3.47 (4H, m), 3.33- 3.22 (1H, m), 2.59-2.44 (1H, m), 2.24-2.04 (1H, m), 1.82-1. 71 (1H, m), 1.69-1.56 (3H, m) , 1.53-1.45 (1H, m), 1.45-1.36 (1H, m), 1.42 (9H, s).

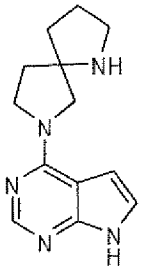
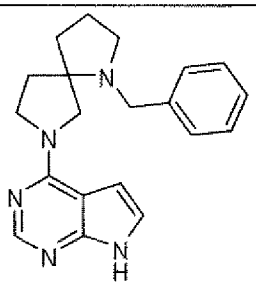
[表1-21]

81		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.02 (1H, br s), 8.17 (1H, s), 7.27 -7.23 (1H, m), 6.75-6.69 (1H, m), 4.57-4.35 (3H, m), 3.46-3. 33 (3H, m), 2.78-2.68 (1H, m) , 2.02 (3H, s), 1.87-1.78 (1H, m), 1.75-1.40 (8H, m).
82		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.68 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J = 3.5, 2.6 Hz), 6. 59 (1H, dd, J = 3.7, 1.9 Hz), 4.64-4.59 (1H, m), 4.51-4.44 (1H, m), 4.26-4.21 (1H, m), 4. 07 (1H, d, J = 18.8 Hz), 4.01 (1H, d, J = 18.6 Hz), 3.31-3. 13 (2H, m), 2.77-2.67 (1H, m) , 1.86-1.37 (10H, m).
83		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.65 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J = 3.4, 2.5 Hz), 6. 57 (1H, dd, J = 3.6, 1.9 Hz), 4.73-4.65 (1H, m), 4.47 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.90 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.62-3.54 (1H, m), 3.48-3.41 (1H, m), 3.00-2. 88 (2H, m), 1.97 (3H, s), 1.88 -1.67 (4H, m), 1.65-1.53 (2H, m), 1.50-1.43 (1H, m).
84		化合物7のラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.64 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J = 3.4, 2.6 Hz), 6. 57 (1H, dd, J = 3.6, 1.6 Hz), 4.73-4.66 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.93 (2H, s), 3.83 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.5 8-3.51 (1H, m), 3.46-3.39 (1H , m), 2.99-2.84 (2H, m), 1.90-1.70 (4H, m), 1.67-1.57 (2H, m), 1.56-1.49 (1H, m).

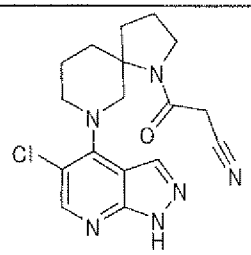
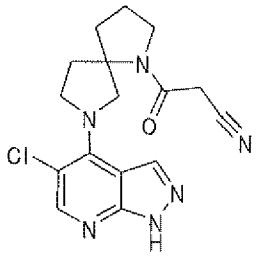
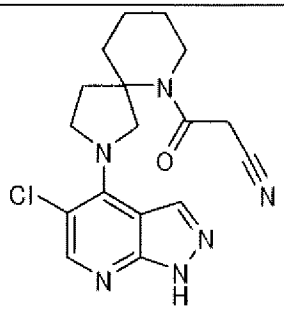
[表1-22]

85		ラセミ体	1H-NMR (CDCl3) δ: 9.05 (1H, br s), 8.27 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.55 (1H, d, J = 3.5 Hz), 4.19-4.10 (1H, m), 3.90-3.75 (1H, m), 3.70-3.56 (3H, m), 3.39-3.28 (1H, m), 2.70-2.60 (1H, m), 2.12-2.03 (1H, m), 1.99-1.91 (4H, m), 1.79-1.69 (1H, m), 1.16-1.08 (6H, m).
86		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.56 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.10-7.07 (1H, m), 6.56-6.51 (1H, m), 4.36-4.22 (1H, m), 4.04-3.94 (1H, m), 3.72-3.59 (1H, m), 3.56-3.49 (3H, m), 3.11-2.97 (1H, m), 2.29 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.97-1.93 (2H, m), 1.90-1.82 (2H, m), 1.74-1.66 (1H, m), 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz).
87		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.58 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.11-7.08 (1H, m), 6.57-6.52 (1H, m), 4.38-4.24 (1H, m), 4.03-3.94 (1H, m), 3.75-3.60 (1H, m), 3.59-3.48 (3H, m), 3.13-2.99 (1H, m), 1.99 (3H, s), 1.98-1.93 (2H, m), 1.90-1.82 (2H, m), 1.74-1.66 (1H, m).
88		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.59 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J = 3.4, 2.4 Hz), 6.56-6.52 (1H, m), 4.36-4.17 (1H, m), 4.10-3.94 (1H, m), 3.99 (2H, s), 3.76-3.19 (4H, m), 3.05-2.92 (1H, m), 2.01-1.94 (2H, m), 1.93-1.83 (2H, m), 1.81-1.72 (1H, m).

[表1-23]

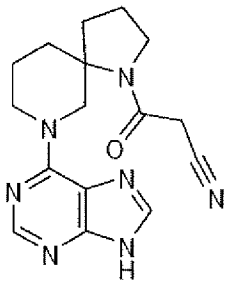
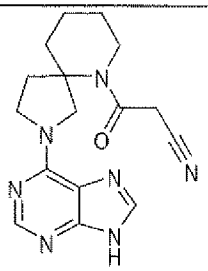
89		ラセミ体	1H-NMR (CDCl3) δ: 11.52 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J = 3.2, 1.9 Hz), 6.55 (1H, d, J = 2.3 Hz), 3.87-3.71 (2H, m), 3.67-3.53 (2H, m), 2.91-2.81 (2H, m), 2.31 (1H, br s), 1.99-1.84 (2H, m), 1.81-1.63 (4H, m).
90		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.56 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.35-7.27 (4H, m), 7.22-7.18 (1H, m), 7.11-7.09 (1H, m), 6.62-6.58 (1H, m), 4.04-3.91 (1H, m), 3.80-3.56 (5H, m), 2.68-2.55 (2H, m), 2.29-2.19 (1H, m), 1.91-1.71 (5H, m).

[0265] [表2]

化合物番号	構造式	コメント	NMRデータ
91		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 13.60 (1H, br s), 8.24 (1H, s), 8.17 (1H, s), 4.02-3.98 (1H, m), 3.93 (2H, s), 3.81-3.75 (1H, m), 3.51-3.38 (2H, m), 3.27-3.05 (2H, m), 2.94-2.84 (1H, m), 2.37-2.28 (1H, m), 1.85-1.69 (5H, m), 1.57-1.50 (1H, m).
92		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 13.32 (1H, br s), 8.18 (1H, s), 8.01 (1H, s), 4.66-4.62 (1H, m), 4.09-4.00 (2H, m), 3.99 (2H, s), 3.60-3.56 (1H, m), 3.53-3.42 (2H, m), 3.06-2.97 (1H, m), 2.03-1.81 (4H, m), 1.77-1.71 (1H, m).
93		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 13.32 (1H, br s), 8.13 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.02 (1H, s), 4.39 (1H, d, J = 10.9 Hz), 4.28 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.09 (2H, s), 4.08-4.01 (1H, m), 3.88-3.82 (1H, m), 3.50-3.43 (1H, m), 3.38-3.27 (1H, m), 2.61-2.54 (1H, m), 2.16-2.06 (1H, m), 1.84-1.45 (6H, m).

[0266]

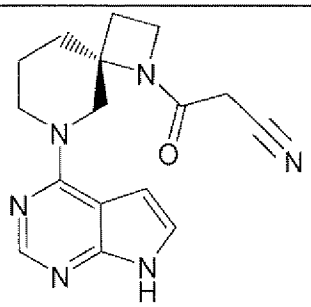
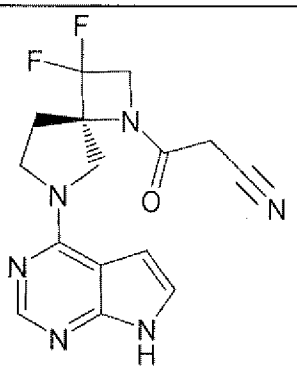
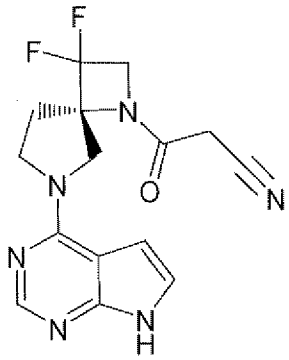
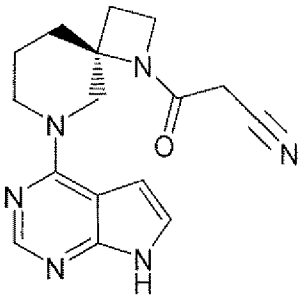
[表3]

化合物番号	構造式	コメント	NMRデータ
94		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 13.02 (1H, br s), 8.17 (1H, s), 8.11 (1H, s), 5.72-4.95 (1H, m), 4.05 (1H, d, J = 19.2 Hz), 3.94 (1H, d, J = 19.0 Hz), 3.89-3.78 (1H, m), 3.60-3.52 (1H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 2.97-2.73 (2H, m), 1.94-1.84 (2H, m), 1.82-1.49 (6H, m).
95		ラセミ体	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.92 (1H, br s), 8.17 (1H, s), 8.07 (1H, s), 4.95-4.78 (1H, m), 4.34-4.09 (1H, m), 4.06 (2H, s), 3.99-3.67 (1H, m), 3.60-3.50 (1H, m), 3.43-3.28 (2H, m), 2.58-2.41 (1H, m), 2.30-2.11 (1H, m), 1.81-1.48 (6H, m).

[0267] 以下の表４に、上記光学活性化合物の中で、絶対配置が特定されたものの構造式を示す。

[0268]

[表4]

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
3		9	
4		25	

[0269] [試験例１]

被験化合物のＪＡＫ３活性阻害作用は以下のキナーゼ反応を行い評価した。

キナーゼ反応はＳｆ２１細胞中で共発現させ、Ｎｉ２＋／ＮＴＡアガロースによって精製した融合蛋白質（６Ｈｉｓタグに融合したｈＪＡＫ３キナーゼドメイン（ａａ７８１－ｅｎｄ））を使用した。９６穴ハーフエリア白プレート（プレート，Ｃｏｒｎｉｎｇ社　３６４２）に以下の（ａ）～（ｃ）の溶液を添加してキナーゼ反応を開始した。

[0270] （ａ）キナーゼ緩衝液（５０ｍｍｏｌ／Ｌ　４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸（ｐＨ７．０））、０．０２%アジ化ナトリウム、０．１ｍｍｏｌ／Ｌ　バナジン酸ナトリウム、５ｍｍｏｌ／Ｌ塩化マグネシウム、１ｍｍｏｌ／Ｌジチオスレイトール、０．０１%ウシ血清アルブミン）で希釈した５μｍｏｌ／Ｌ　ＴＫ　ｓｕｂｓｔｒａｔｅ－ｂｉｏ

ｔｉｎ（ｃｉｓｂｉｏ）、２５μｍｏｌ／Ｌ　ＡＴＰ、２５０ｎｍｏｌ／Ｌ　Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ　Ｅｎｚｙｍａｔｉｃ　ｂｕｆｆｅｒ（ｃｉｓｂｉｏ）溶液：１０μＬ／ｗｅｌｌ

（ｂ）５％ジメチルスルホキシドを含むキナーゼ緩衝液を用いて調製した被験物質溶液：１０μＬ／ｗｅｌｌ

（ｃ）キナーゼ緩衝液により希釈した３３ｎｇ／ｍＬ　ｈＪＡＫ３酵素：３０μＬ／ｗｅｌｌ

[0271] ブランクウェルとしてＡＴＰのみを加えないウェルを用意した。

反応開始からプレートを室温で１０分間静置した。

プレートにＴＫ－Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｃｒｙｐｔａｔｅ（５ｔｅｓｔ／５０μＬ）とストレプトアビジン付加ＸＬ６６５（６２．５ｎｍｏｌ／Ｌ）試薬を含んだ検出用緩衝液（５０ｍｍｏｌ／Ｌ　４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸（ｐＨ７．０）、２０ｍＭ　ＥＤＴＡ、８００ｍｍｏｌ／Ｌフッ化カリウム、０．１％ウシ血清アルブミン）を５０μＬ／ｗｅｌｌ添加した。

[0272] 検出用緩衝液の添加から１時間後、各ウェルの蛍光カウントを蛍光マイクロプレートリーダーによって測定した。具体的には、３３７ｎｍで励起された６２０ｎｍの蛍光カウント、６２０ｎｍの蛍光により励起された６６５ｎｍの蛍光カウントを測定した。

[0273] 測定した蛍光カウントから各ウェルのＲａｔｉｏ（６６５ｎｍでの蛍光カウント／６２０ｎｍでの蛍光カウントｘ１００００）を算出した。

各ウェルのＲａｔｉｏからブランクウェルのＲａｔｉｏの平均を差し引いた値をデータとした。被験物質のＩＣ５０値は、溶媒対照を１００％としたときの％　ｏｆ　ｃｏｎｔｒｏｌ値を算出し、５０％を挟む２用量の％　ｏｆ　ｃｏｎｔｒｏｌ値から算出した。また、０．１μｍｏｌ／Ｌ又は１μｍｏｌ／Ｌいずれかの用量における％阻害（１００－％　ｏｆ　ｃｏｎｔｒｏｌ値）を算出した。

[0274] ［試験例２］

被験化合物のＪＡＫ２活性阻害作用は以下のキナーゼ反応を行い評価した。

キナーゼ反応はＳｆ２１細胞中で発現させ、Ｎｉ２＋／ＮＴＡアガロースによって精製した融合蛋白質（６Ｈｉｓタグに融合したｈＪＡＫ２キナーゼドメイン（ａａ８０８－ｅｎｄ））を使用した。９６穴ハーフエリア白プレート（プレート、Ｃｏｒｎｉｎｇ社　３６４２）に以下の（ａ）～（ｃ）の溶液を添加してキナーゼ反応を開始した。

[0275] （ａ）キナーゼ緩衝液（５０ｍｍｏｌ／Ｌ　４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸（ｐＨ７．０））、０．０２％　アジ化ナトリウム、０．１ｍｍｏｌ／Ｌ　バナジン酸ナトリウム、５ｍｍｏｌ／Ｌ　塩化マグネシウム、１ｍｍｏｌ／Ｌ　ジチオスレイトール、０．０１％　ウシ血清アルブミン）で希釈した５μｍｏｌ／Ｌ　ＴＫ　ｓｕｂｓｔｒａｔｅ－ｂｉｏｔｉｎ（ｃｉｓｂｉｏ）、１００μｍｏｌ／Ｌ　ＡＴＰ、２５０ｎｍｏｌ／Ｌ　Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ　Ｅｎｚｙｍａｔｉｃ　ｂｕｆｆｅｒ（ｃｉｓｂｉｏ）溶液：１０μＬ／ｗｅｌｌ

（ｂ）５％ジメチルスルホキシドを含むキナーゼ緩衝液を用いて調製した被験物質溶液：１０μＬ／ｗｅｌｌ

（ｃ）キナーゼ緩衝液により希釈した７ｎｇ／ｍＬ　ｈＪＡＫ２酵素：３０μＬ／ｗｅｌｌ

[0276] ブランクウェルとしてＡＴＰのみを加えないウェルを用意した。

反応開始からプレートを室温で１０分間静置した。

プレートにＴＫ－Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｃｒｙｐｔａｔｅ（５ｔｅｓｔ／５０μＬ）とストレプトアビジン付加ＸＬ６６５（６２．５ｎｍｏｌ／Ｌ）試薬を含んだ検出用緩衝液（５０ｍｍｏｌ／Ｌ　４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸（ｐＨ７．０）、２０ｍＭ　ＥＤＴＡ、８００ｍｍｏｌ／Ｌ　フッ化カリウム、０．１％　ウシ血清アルブミン）を５０μＬ／ｗｅｌｌ添加した。

[0277] 検出用緩衝液の添加から１時間後、各ウェルの蛍光カウントを蛍光マイク

ロプレートリーダーによって測定した。具体的には、３３７ｎｍで励起させた６２０ｎｍの蛍光カウント、６２０ｎｍの蛍光により励起された６６５ｎｍの蛍光カウントを測定した。

[0278] 測定した蛍光カウントから各ウェルのＲａｔｉｏ（６６５ｎｍでの蛍光カウント／６２０ｎｍでの蛍光カウントｘ１００００）を算出した。

各ウェルのＲａｔｉｏからブランクウェルのＲａｔｉｏの平均を差し引いた値をデータとした。被験物質のＩＣ５０値は、溶媒対照を１００％としたときの％ ｏｆ ｃｏｎｔｒｏｌ値を算出し、５０％を挟む２用量の％ ｏｆ ｃｏｎｔｒｏｌ値から算出した。

[0279] 以下の表５～表７は、化合物１～化合物９５のＪＡＫ３活性阻害データ又は%阻害データを示す。

[0280]

[表5-1]

化合物番号	JAK3 IC50 (uM)	%阻害
1	0.0034	
2	0.0047	
3	0.010	
4	0.0051	
5	0.0040	
6	0.0071	
7	0.0058	
8	0.73	
9		24 (0.1 uM)
10		28 (0.1 uM)
11		38 (0.1 uM)
12		46 (0.1 uM)
13		26 (1 uM)
14	0.041	
15	0.0071	
16	0.058	
17	0.087	
18	0.41	
19	0.40	
20	0.10	

[表5-2]

21	0.021	
22		30 (1 uM)
23	0.014	
24	0.13	
25	0.23	
26	0.012	
27	0.088	
28	0.13	
29	0.047	
30	0.58	
31	0.046	
32	0.49	
33	0.48	
34	0.036	
35	0.53	
36	0.15	
37	0.0033	
38	0.15	
39	0.12	
40	0.14	
41	0.090	

[表5-3]

42	0.10	
43	0.040	
44	0.067	
45	0.27	
46	0.27	
47	0.11	
48	0.17	
49	0.092	
50	0.23	
51		41 (1 uM)
52	0.010	
53	0.056	
54	0.0059	
55	0.0066	
56	0.0068	
57	0.037	
58	0.031	
59	0.038	
60	0.014	
61	0.65	
62	0.13	

[表5-4]

63	0.24	
64	0.18	
65	0.19	
66	0.011	
67	0.24	
68	0.28	
69	0.32	
70	0.30	
71	0.25	
72	0.15	
73	0.073	
74	0.18	
75		1 (1 uM)
76	0.76	
77	0.048	
78	0.15	
79		38 (1 uM)
80	0.10	
81	0.46	
82	0.013	
83	0.25	

[表5-5]

84	0.014	
85	0.57	
86	0.45	
87		39 (1 uM)
88	0.032	
89	8.6	
90	0.55	

[0281] [表6]

化合物番号	JAK3 IC50 (uM)	%阻害
91		42 (1 uM)
92	0.33	
93	0.11	

[0282] [表7]

化合物番号	JAK3 IC50 (uM)	%阻害
94	0.35	
95	0.078	

[0283] 以下の表８は、化合物１～化合物７のＪＡＫ２活性阻害データ又は%阻害データを示す。

[0284]

[表8]

化合物番号	JAK2 IC50 (uM)	%阻害
1	0.0010	
2	0.0017	
3	0.0022	
4	0.0017	
5	0.0019	
6	0.0021	
7	0.0047	

[0285] [製剤例]

本発明の製剤例としては、例えば下記の製剤が挙げられる。しかしながら、本発明はこれら製剤例によって限定されるものではない。

製剤例１（カプセルの製造）

１）化合物１　３０ｍｇ

２）微結晶セルロース　１０ｍｇ

３）乳糖　１９ｍｇ

４）ステアリン酸マグネシウム　１ｍｇ

１）、２）、３）及び４）を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0286] 製剤例２（錠剤の製造）

１）化合物１　１０ｇ

２）乳糖　５０ｇ

３）トウモロコシデンプン　１５ｇ

４）カルメロースカルシウム　４４ｇ

５）ステアリン酸マグネシウム　１ｇ

１）、２）、３）の全量及び３０ｇの４）を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に１４ｇの４）及び１ｇの５）を混合し、打錠機により

打錠する。このようにして、１錠あたり化合物１（１０ｍｇ）を含有する錠剤１０００錠を得る。

産業上の利用可能性

[0287] 本発明は、

（ａ）臓器移植時の拒絶、移植後の対宿主性移植片反応；

（ｂ）関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節炎、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス、Ｉ型糖尿病、重症筋無力症、キャッスルマン病、若年性特発性関節炎、ドライアイ等である自己免疫疾患；及び

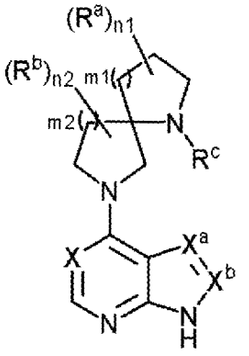
（ｃ）喘息、アトピー性皮膚炎、鼻炎等であるアレルギー疾患

等の治療又は予防等に有用である。また、本発明は、真性多血症、原発性骨髄線維症、本態性血小板血症等である慢性骨髄増殖性疾患等の治療又は予防等に有用である。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式［Ｉ］で示される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物：

[化1]



[I]

［式中、

Ｒ^{a}は同一又は異なって、

（１）Ｃ$_{1-6}$アルキル基、又は

（２）ハロゲン原子であり、

ｎ１は、０～４の整数であり、

Ｒ^{b}は同一又は異なって、

（１）Ｃ$_{1-6}$アルキル基、又は

（２）ハロゲン原子であり、

ｎ２は、０～４の整数であり、

ｍ１は、０～３の整数であり、

ｍ２は、１～４の整数であり、

Ｘ^{a}＝Ｘ^{b}は、

（１）ＣＨ＝ＣＨ、

（２）Ｎ＝ＣＨ、又は

（３）ＣＨ＝Ｎであり、

Ｘは、

（１）窒素原子、又は

（２）Ｃ－Ｒ^{d}（式中、Ｒ^{d}は水素原子又はハロゲン原子である）であり、

Ｒ^{c}は、下記（１）乃至（６）から選択される基：

（１）水素原子、

（２）下記グループＡから選択される同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、

（３）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{c1}、

（４）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{c2}、

（５）－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{c3}Ｒ^{c4}

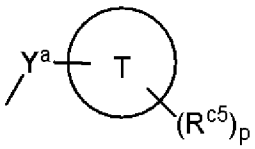
（式中、Ｒ^{c1}、Ｒ^{c2}、Ｒ^{c3}及びＲ^{c4}は同一又は異なって、

（ｉ）水素原子、又は

（ｉｉ）下記グループＡから選択される同一又は異なった１乃至５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基である）、又は

（６）式：

[化2]



｛式中、

Ｙ^{a}は、下記（ｉ）乃至（ｉｉｉ）から選択される基：

（ｉ）Ｃ$_{1-6}$アルキレン、

（ｉｉ）－Ｃ（＝Ｏ）－、又は

（ｉｉｉ）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－であり、

環Ｔは、

（ｉ）Ｃ$_{6-10}$アリール基、

（ｉｉ）Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル基、又は

（ｉｉｉ）飽和単環式複素環基（該飽和単環式複素環基は、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される１乃至４

個のヘテロ原子を有し、環を構成する原子数が３乃至７個である）であり、

R^{c5}は、同一又は異なって、

（ｉ）シアノ基、又は

（ｉｉ）ニトロ基であり、

ｐは、０～４の整数である}

で示される基であり、

グループＡは、

（ａ）水酸基、

（ｂ）C_{1-6}アルコキシ基、

（ｃ）シアノ基、

（ｄ）C_{1-6}アルコキシカルボニル基、

（ｅ）C_{1-6}アルキルカルボニルオキシ基、及び

（ｆ）C_{2-6}アルケニルオキシ基からなる群である］。

[請求項2] 一般式［Ｉ］中、

ｎ１は、０～２の整数であり、

ｎ２は、０～２の整数であり、

ｍ１は、０～３の整数であり、

ｍ２は、１～３の整数であり、

Ｘは、

（１）窒素原子、又は

（２）Ｃ－R^{d}（式中、R^{d}はハロゲン原子である）であり、

R^{c}は、下記（１）乃至（６）から選択される基：

（１）水素原子、

（２）下記グループＡから選択される１個の置換基で置換されたC_{1-6}アルキル基、

（３）－Ｃ（＝Ｏ）－R^{c1}、

（４）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－R^{c2}、

（５）－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{c3}Ｒ^{c4}

（式中、

Ｒ^{c1}は、下記グループＡから選択される１個の置換基で置換されてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基であり、

Ｒ^{c2}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル基であり、

Ｒ^{c3}は、下記グループＡから選択される１個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基であり、

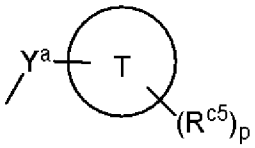
Ｒ^{c4}は、

（ｉ）水素原子、又は

（ｉｉ）Ｃ$_{1-6}$アルキル基である）、又は

（６）式：

[化3]



{式中、

Ｙ^{a}は、下記（ｉ）乃至（ｉｉｉ）から選択される基：

（ｉ）Ｃ$_{1-6}$アルキレン、

（ｉｉ）－Ｃ（＝Ｏ）－、又は

（ｉｉｉ）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－であり、

環Ｔは、

（ｉ）フェニル基、

（ｉｉ）Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル基、又は

（ｉｉｉ）ピロリジニル基であり、

Ｒ^{c5}は、

（ｉ）シアノ基、又は

（ｉｉ）ニトロ基であり、

ｐは、０又は１の整数である}

で示される基であり、

グループＡは、

（ａ）水酸基、

（ｂ）C_{1-6}アルコキシ基、

（ｃ）シアノ基、

（ｄ）C_{1-6}アルコキシカルボニル基、

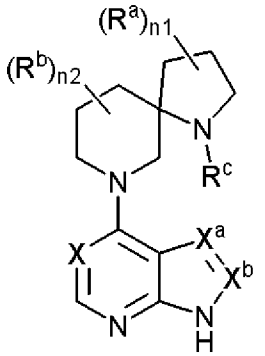
（ｅ）C_{1-6}アルキルカルボニルオキシ基、及び

（ｆ）C_{2-6}アルケニルオキシ基からなる群である、請求項１に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項3] ｍ１が０又は１の整数であり、ｍ２が１又は２の整数である、請求項１又は２のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項4] （ｍ１，ｍ２）の組合せが（１，２）である、一般式［ＩＩ］：

[化4]



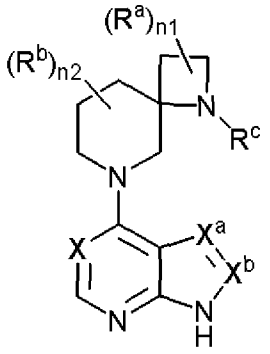
[II]

［式中、各記号は請求項１と同義である］

で示される、請求項３に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項5] （ｍ１，ｍ２）の組合せが（０，２）である、一般式［ＩＩＩ］：

[化5]



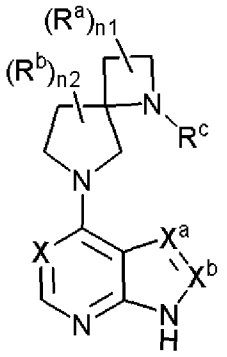
[III]

［式中、各記号は請求項１と同義である］

で示される、請求項３に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項6] （ｍ１，ｍ２）の組合せが（０，１）である、一般式［ＩＶ］：

[化6]



[IV]

［式中、各記号は請求項１と同義である］

で示される、請求項３に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項7] （ｍ１，ｍ２）の組合せが（０，３）、（２，１）、（２，２）又は（３，２）から選択される、請求項１又は２のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項8] X^a＝X^bがＣＨ＝ＣＨであり、Ｘが窒素原子である、請求項１乃至７のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或

いはその溶媒和物。

[請求項9] （ｎ１，ｎ２）の組合せが（０，０）である、請求項１又は２のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項10] （ｎ１，ｎ２）の組合せが（１，０）である、請求項１又は２のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項11] （ｎ１，ｎ２）の組合せが（０，１）である、請求項１又は２のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項12] （ｎ１，ｎ２）の組合せが（２，０）である、請求項１又は２のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項13] （ｎ１，ｎ２）の組合せが（０，２）である、請求項１又は２のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項14] R^aがメチル基又はフッ素原子である、請求項１０又は１２のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項15] R^cが－Ｃ（＝Ｏ）－R^{c1}である、請求項１乃至１４のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

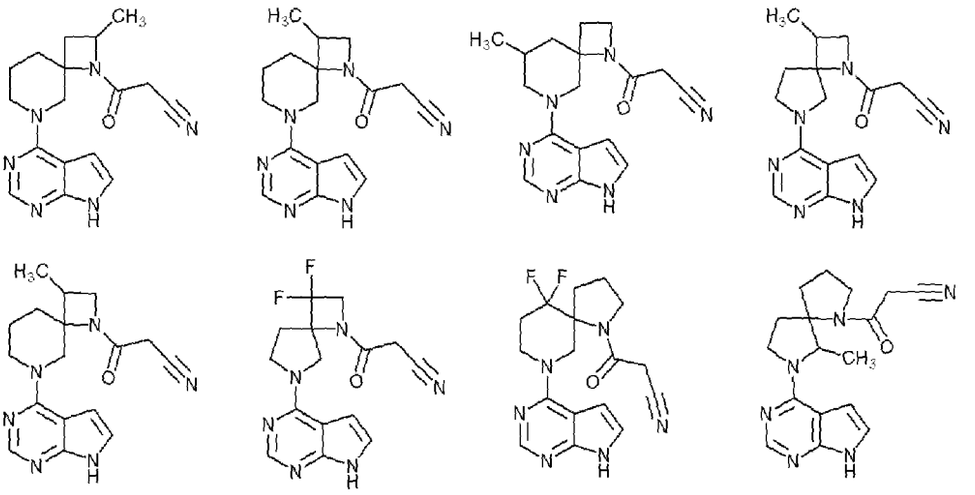
[請求項16] R^{c1}が１個の水酸基又はシアノ基で置換されたC_{1-6}アルキル基である、請求項１５に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項17] R^cが－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ$R^{c3}R^{c4}$である、請求項１乃至１４のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

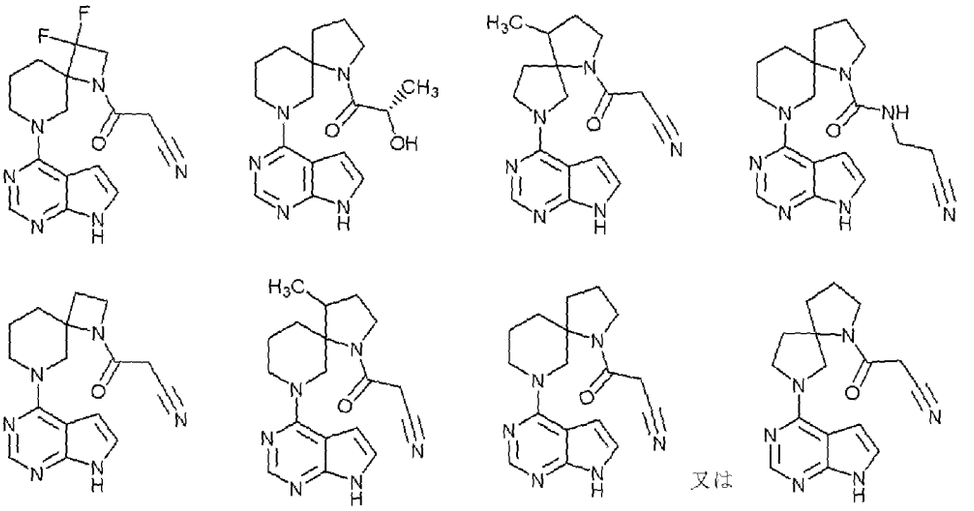
[請求項18] Rc3が１個のシアノ基で置換されたC1-6アルキル基であり、Rc4が水素原子である、請求項１７に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項19] 下記化学構造式：

[化7]



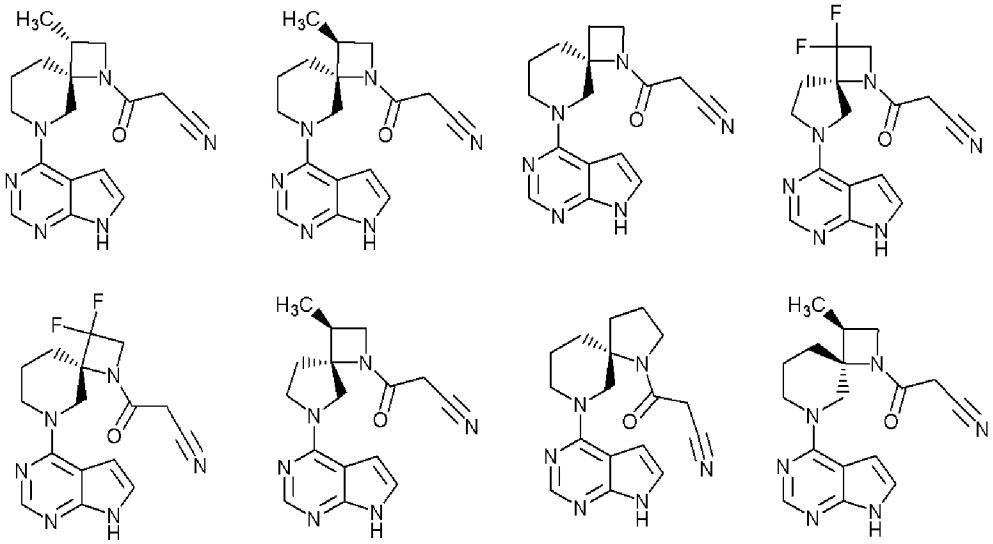
[化8]



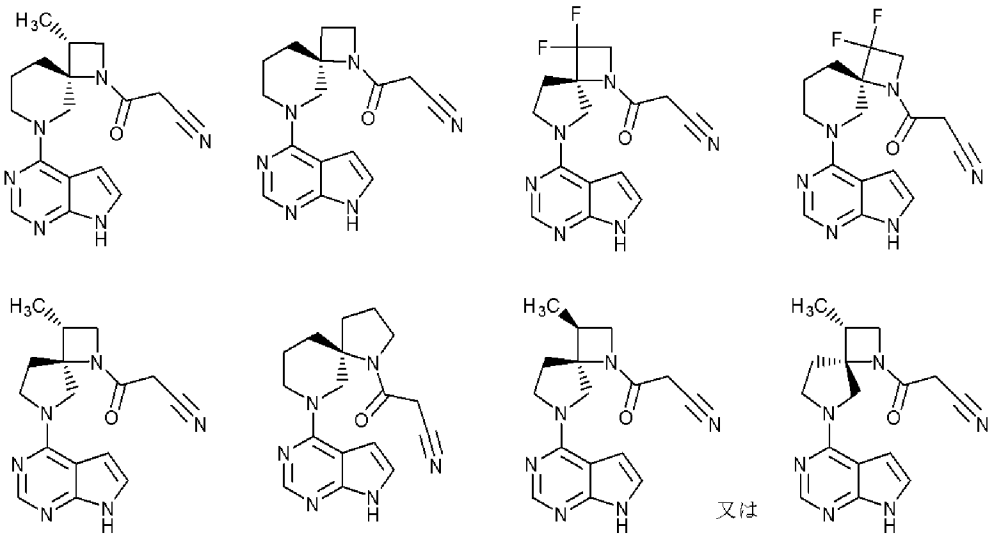
から選択される、請求項１に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項20] 下記化学構造式：

[化9]



[化10]



から選択される、請求項１に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物。

[請求項21] 請求項１乃至２０のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物、及び医薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

[請求項22] 請求項１乃至２０のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を含む、ヤヌスキナーゼ阻害剤。

[請求項23] ヤヌスキナーゼがヤヌスキナーゼ３である、請求項２２記載のヤヌ

スキナーゼ阻害剤。

[請求項24] ヤヌスキナーゼがヤヌスキナーゼ２である、請求項２２記載のヤヌスキナーゼ阻害剤。

[請求項25] 請求項１乃至２０のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を含む、臓器移植時の拒絶、移植後の対宿主性移植片反応、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、及び慢性骨髄増殖性疾患からなる群から選択される疾患の治療剤又は予防剤。

[請求項26] 請求項１乃至２０のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を含む、関節リウマチ治療剤又は予防剤。

[請求項27] 請求項１乃至２０のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を含む、乾癬治療剤又は予防剤。

[請求項28] 医薬上有効量の、請求項１乃至２０のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与することを特徴とする、ヤヌスキナーゼの阻害方法。

[請求項29] ヤヌスキナーゼがヤヌスキナーゼ３である、請求項２８記載の阻害方法。

[請求項30] ヤヌスキナーゼがヤヌスキナーゼ２である、請求項２８記載の阻害方法。

[請求項31] 医薬上有効量の、請求項１乃至２０のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与することを特徴とする、臓器移植時の拒絶、移植後の対宿主性移植片反応、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、及び慢性骨髄増殖性疾患からなる群から選択される疾患の治療方法又は予防方法。

[請求項32] 医薬上有効量の、請求項１乃至２０のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与することを特徴とする、関節リウマチの治療方法又は予防方法。

[請求項33] 医薬上有効量の、請求項１乃至２０のいずれか一項に記載の化合物

又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物を哺乳動物に投与することを特徴とする、乾癬の治療方法又は予防方法。

[請求項34] ヤヌスキナーゼ阻害剤を製造するための、請求項１乃至２０のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の使用。

[請求項35] ヤヌスキナーゼ阻害剤がヤヌスキナーゼ３阻害剤である、請求項３４記載の使用。

[請求項36] ヤヌスキナーゼ阻害剤がヤヌスキナーゼ２阻害剤である、請求項３４記載の使用。

[請求項37] 臓器移植時の拒絶、移植後の対宿主性移植片反応、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、及び慢性骨髄増殖性疾患からなる群から選択される疾患の治療剤又は予防剤を製造するための、請求項１乃至２０のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の使用。

[請求項38] 関節リウマチ治療剤又は予防剤を製造するための、請求項１乃至２０のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の使用。

[請求項39] 乾癬治療剤又は予防剤を製造するための、請求項１乃至２０のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物の使用。