(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2003 年10 月2 日 (02.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/080633 A1

(51) 国際特許分類[7]: C07F 9/59, A61K 31/675, A61P 3/10, 5/00, 7/00, 7/06, 29/00, 31/00, 31/18, 37/02, 37/08, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/03534

(22) 国際出願日: 2003 年3 月24 日 (24.03.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-82581 2002 年3 月25 日 (25.03.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本化薬株式会社 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒102-8172 東京都 千代田区 富士見一丁目11番2号 Tokyo (JP). 財団法人 微生物化学研究会 (ZAIDAN HOJIN BISEIBUTSU KAGAKU KENKYU KAI) [JP/JP]; 〒141-0021 東京都 品川区 上大崎三丁目14番23号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 阿部 雅年 (ABE,Masatoshi) [JP/JP]; 〒115-0041 東京都 北区 岩淵町27-14 Tokyo (JP). 永井 昌史 (NAGAI,Masashi) [JP/JP]; 〒188-0003 東京都 西東京市 北原町1-34-3 Tokyo (JP). 山本 啓一朗 (YAMAMOTO,Keiichirou) [JP/JP]; 〒115-0042 東京都 北区 志茂3-17-1-303 Tokyo (JP). 西村 千尋 (NISHIMURA,Chihiro) [JP/JP]; 〒261-0004 千葉県 千葉市 美浜区高洲3-15-5-504 Chiba (JP).

(74) 代理人: 浅村 皓, 外 (ASAMURA,Kiyoshi et al.); 〒100-0004 東京都 千代田区 大手町２丁目２番１号 新大手町ビル３３１ Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): CA, JP, US.

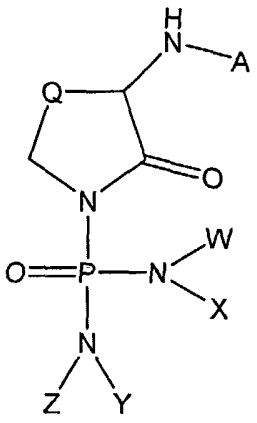
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) **Title:** NOVEL $G(A)-AMINO-N-(DIAMINOPHOSPHINYL)LACTAM DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規α−アミノ−N−（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体



(I)

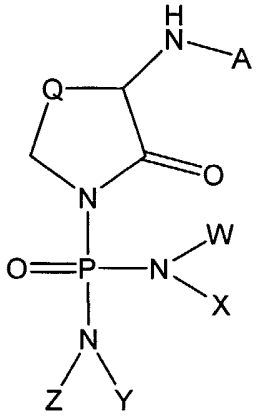
(57) **Abstract:** A novel α-amino-N-(diaminophosphinyl)lactam derivative represented by the general formula (I) [wherein, for example, A represents hydrogen or a substituent such as lower alkyl; W, X, Y, and Z each independently represents hydrogen or a substituent such as lower alkyl, aryl, arylacyl, or arylaminocarbonyl; and Q represents $-(CH_2)_n-$ (n is 0 to 3)] or a salt of the derivative; and a therapeutic agent and preventive for marrow inhibition, a therapeutic agent for infectious diseases, a leukocyte enhancer, and a dipeptidyl peptidase IV inhibitor which each contains the derivative or salt as an active ingredient.

WO 03/080633 A1

[続葉有]

(57) 要約:

一般式（１）



(1)

（式中、例えば、Ａは水素原子、又は低級アルキル基等の置換基を示し、Ｗ、Ｘ、Ｙ及びＺはそれぞれ独立して水素原子、又は低級アルキル基、アリール基、アリールアシル基、アリールアミノカルボニル基等の置換基を示し、Ｑは

－（CH_2）ｎ－（ｎは０～３を示す）を示す。）

で表される新規α－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその塩、及び前記誘導体又はその塩を有効成分とする骨髄抑制の治療剤及び予防剤、感染症治療剤、白血球数増加剤並びにジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害剤を開示する。

明　細　書

新規α－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体

技術分野

本発明は、新規なα－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体、その塩、その水和物又はその溶媒和物並びに該化合物を含有する医薬組成物に関する。本発明化合物は、骨髄抑制に対する予防又は治療剤、感染症の予防又は治療剤、並びに白血球数増加剤として有用な化合物としても期待される。更に、本発明化合物はジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害作用を有することにより、ジペプチジルペプチダーゼＩＶが関与していると考えられる疾病、例えば免疫調節剤、ホルモン調節剤、抗ＨＩＶ剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗リウマチ剤、２型糖尿病などの治療又は予防に有用な化合物としても期待される。

背景技術

種々の原因により骨髄機能が抑制されることで、全身状態が重篤化し、生命が脅かされる状態に陥ることが知られている。これら骨髄抑制状態の病態として再生不良性貧血、血小板減少症、白血球減少症等が知られている。

このうち白血球減少症の発症機序には白血球の産生低下と、白血球の破壊亢進が挙げられる。白血球の産生低下をきたす要因としては、先天性疾患、放射線照射、再生不良性貧血、抗腫瘍剤や抗生物質などの投与等が挙げられる。一方白血球の破壊機能の亢進をきたす要因としては、感染症、免疫異常などが挙げられる。

白血球減少症の治療薬としては、現在のところ、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、マクロファージコロニー刺激因子（Ｍ－ＣＳＦ）が有効である。一方、赤血球減少症治療薬に対しては、エリスロポエチンが使用されている。血小板減少症に対してはインターロイキン－６、インターロイキン－１１、トロンボポエチンなどが医薬品として使用されつつある。更に、骨髄抑制治療薬としては顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）などが応用されつつある。

また、細菌や真菌等の感染症の防御効果が認められる化合物としては、例えば、

糖の１位にＮ－アシル－Ｎ－アルキルアミノ基が置換した化合物が知られている（特公平１－４００３６号公報）。

一方、ジペプチジルペプチダーゼＩＶは、Ｎ末端側から２番目がプロリン若しくはアラニンであるタンパクやペプチドのＮ末端ジペプチドを切り出すセリンプロテアーゼである。ジペプチジルペプチダーゼＩＶは哺乳類では、肝、腎、小腸、血液細胞など様々な臓器に存在する。生物学的役割はまだ完全には確立されていないが、ニューロペプチドやホルモンの代謝、Ｔ細胞の活性化、ＨＩＶのリンパ細胞への侵入などに関与していると考えられている（Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｔｏｄａｙ，Ｖｏｌ．１５，１８０－１８４（１９９４）及びＪ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．，Ｖｏｌ．７８，９０６－９１３（１９９４）参照）。そのためジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害剤はホルモン調節剤、免疫調節剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、抗リウマチ剤、抗ＨＩＶ剤等としての応用が期待される。また、最近では脾臓インシュリン分泌の刺激因子であるグルカゴン様ペプチド－１がジペプチジルペプチダーゼＩＶにより不活化されることが明らかになり、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害剤は２型糖尿病治療剤としても期待されている（Ｄｉａｂｅｔｅｓ，Ｖｏｌ．４７，ｐ１２５３（１９９８）参照）。

白血球などの血液細胞に関する作用とジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害作用を併せ持つ化合物としては、ホウ素を含有するジペプチドであるＶａｌ－ｂｏｒｏＰｒｏが知られている（国際公開第９４／０３０５５号参照）。しかし、このホウ素を分子内に有する化合物群は中性緩衝液中で活性中心のホウ素にアミンが配位するため活性が低下すること（Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｖｏｌ．１１６，ｐ１０８６０（１９９４）参照）、及び他の酵素との選択性が低いこと（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，Ｖｏｌ．３９，ｐ２０８７（１９９６）参照）が報告されており、この化合物の医薬品としての開発は容易でなく、また本発明化合物とは骨格的に明らかに異なるものである。本発明化合物の類似骨格のものとしてジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害作用を有するスルフォスチン並びにその類縁体が知られている（国際公開第９９／２５７１９号及び特開２０００－３２７６８９号公報参照）。

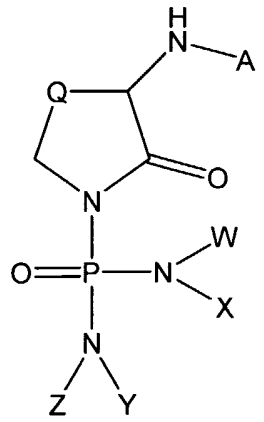
発明の開示

本発明の目的は、骨髄抑制に対する予防剤又は治療剤、感染症治療剤並びに白血球増加剤として使用するための新規なα－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体を提供することにある。また、本発明の目的はジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害作用を有する新規なα－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体及びこれらを活性成分として含有する薬学的組成物を提供することにある。

本発明者らは、スルフォスチン誘導体について鋭意研究を行ったところ、一般式（１）に示される新規なα－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体及びその薬理学的に許容し得る塩が白血球増多作用を有し、かつ血小板数に影響を与えないことを見い出した。より詳細に説明すると、一般式（１）に示される新規なα－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体及びその薬理学的に許容し得る塩について、制癌剤によって誘導された骨髄機能抑制モデルマウスを用いて、白血球減少症を回復・治癒させる作用効果を確認し、更に正常マウスを用いて、白血球数増多作用を有すること及び血小板数に対して影響を与えないことを確認した。これらのことにより、本発明化合物は骨髄抑制性疾患に対しての予防剤並びに治療剤、白血球数増加剤、及び感染症治療剤の有効成分となり得ること、また血小板に対してなんら影響を与えないことから有用性がより高いことを見い出した。更に、本発明者らは、一般式（１）に示される新規なα－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体及びその薬理学的に許容し得る塩がジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害作用を有することも合わせて見い出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は次の（１）～（２２）に関するものである。

（１）下記一般式（１）



(1)

（式中、Ａは水素原子、低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルケニル基、又はシクロアルキル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ヘテロアリールアミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示す；Ｗ、Ｘ、Ｙ及びＺはそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、低級アシル基、アリールアシル基、ヘテロアリールアシル基、低級アルキルアミノカルボニル基、又はアリールアミノカルボニル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、又はＷとＸ、若しくはＹとＺの一方又は両方が、飽和又は不飽和の炭素－炭素結合、又は窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を１～３個含む飽和又は不飽和の炭素－炭素結合を介して環状基を形成し、それぞれの基は無置換又は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、

又はカルボキシ基からなるグループから選択される置換基で置換されることを示し、環を形成しないW、X又はY、Zは前述の置換基を有することを示す；Qは－（CH_2）n－（nは0～3を示す）を示す。）で表わされるα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

（2）一般式（1）において、Aが水素原子又は低級アルキル基を示し、低級アルキル基は置換されてもよく、置換される場合にはアリール基若しくはヘテロアリール基で置換されることを示す、（1）記載のα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

（3）一般式（1）において、Aが水素原子を示し、W、X、Y及びZがそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、アリール基、低級アシル基、アリールアシル基、低級アルキルアミノカルボニル基、又はアリールアミノカルボニル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、Qは－（CH_2）n－（nは0～3を示す）を示す、（1）記載のα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

（4）一般式（1）において、Aが水素原子を示し、W、X、Y及びZがそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、フェニル基、4－メトキシフェニル基、アセチル基、ブタノイル基、フェニルアセチル基、3－フェニルプロパノイル基、フェノキシアセチル基、t－ブチルアセチル基、シクロヘキサンカルボニル基、シンナモイル基、ベンゾイル基、4－メトキシベンゾイル基、4－ニトロベンゾイル基、4－フルオロベンゾイル基、テノイル基、エチルアミノカルボニル基、又はフェニルアミノカルボニル基を示し、Qは－（CH_2）n－（nは0～3を示す）を示す、（1）記載のα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

（5）一般式（1）において、Aが水素原子を示し、W、X、Y及びZがそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、フェニル基、4－メトキシフェニル基、アセチル基、ブタノイル基、フェニルアセチル基、3－フェニルプロパノイル基、

フェノキシアセチル基、ｔ－ブチルアセチル基、シクロヘキサンカルボニル基、シンナモイル基、ベンゾイル基、４－メトキシベンゾイル基、４－ニトロベンゾイル基、４－フルオロベンゾイル基、テノイル基、エチルアミノカルボニル基、又はフェニルアミノカルボニル基を示し、Ｑが－（CH_2）$_2$－（エチレン基）を示す、（１）記載のα－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

（６）一般式（１）において、Ａが水素原子を示し、Ｗ、Ｘ、Ｙ及びＺが全て水素原子を示し、Ｑが－（CH_2）ｎ－（ｎは０～３を示す）を示す、（１）記載のα－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

（７）一般式（１）において、Ａが水素原子を示し、Ｗ、Ｘ、Ｙ及びＺは全て水素原子を示し、Ｑが－（CH_2）$_2$－（エチレン基）を示す、（１）記載のα－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

（８）一般式（１）において、Ａが水素原子を示し、Ｗ、Ｘ、Ｙ及びＺは全て水素原子を示し、Ｑが－CH_2－（メチレン基）を示す、（１）記載のα－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

（９）一般式（１）において、Ａが低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルケニル基、又はシクロアルキル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、Ｗ、Ｘ、Ｙ及びＺがそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、アリール基、シクロアルキル基、低級アシル基、アリールアシル基、ヘテロアリールアシル基、低級アルキルアミノカルボニル基、又はアリールアミノカルボニル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、アリールオ

キシ基、カルボキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、Qは－（CH_2）n－（nは0～3を示す）を示す、（1）記載のα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

（10）一般式（1）において、Aが低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルケニル基、又はシクロアルキル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、W、X、Y及びZが全て水素原子を示し、Qは－（CH_2）n－（nは0～3を示す）を示す、（1）記載のα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

（11）一般式（1）において、Aが低級アルキル基、又はシクロアルキル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、W、X、Y及びZは全て水素原子を示し、Qは－（CH_2）n－（nは0～3を示す）を示す、（1）記載のα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

（12）一般式（1）において、Aが低級アルキル基、又はシクロアルキル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合にはアリール基又はヘテロアリール基で置換されることを示し、W、X、Y及びZは全て水素原子を示し、Qは－（CH_2）n－（nは0～3を示す）を示す、（1）記載のα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

（13）一般式（1）において、Aがフェニル基、又は2－フリル基で置換されてもよいメチル基、エチル基、n－プロピル基、イソプロピル基、又はn－ブチ

ル基を示し、W、X、Y及びZはすべて水素原子を示し、Qは－（CH_2）n－（nは0～3を示す）を示す、（1）記載のα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

（14）一般式（1）において、Aがフェニル基、又は2－フリル基で置換されてもよいメチル基、エチル基、n－プロピル基、イソプロピル基、又はn－ブチル基を示し、W、X、Y及びZはすべて水素原子を示し、Qは－（CH_2）n－（nは1又は2）を示す、（1）記載のα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

（15）前記（1）～（14）のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする哺乳動物の医薬品又は疾病の予防若しくは治療剤。

（16）前記（1）～（14）のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする骨髄抑制性疾患の予防又は治療剤。

（17）前記（1）～（14）のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする白血球減少症の予防又は治療剤。

（18）前記（1）～（14）のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする感染症の予防又は治療剤。

（19）前記（1）～（14）のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする白血球増加剤。

（20）前記（1）～（14）のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とするジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害剤。

（21）前記（1）～（14）のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする免疫調節剤、ホルモン調節剤、抗炎症剤、抗ＨＩＶ剤、抗アレルギー剤、又はリウマチ予防又は治療剤。

（22）前記（1）～（14）のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする2型糖尿病の予防又は治療剤。

発明を実施するための最良の形態

本発明において、低級アルキル基とは炭素数1～6の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基，n－プロピル基、イソプロピル基，n－ブチル基、sec－ブチル基、tert－ブチル基、n－ペンチル基、n－

ヘキシル基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基を挙げることができる。

本発明において、アリール基とは炭素数６～１４の芳香族炭化水素基を示し、例えばフェニル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはフェニル基を挙げることができる。

本発明において、ヘテロアリール基とはヘテロ原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を同一又は異なるヘテロ原子として１～３個含む複素芳香族５～７員環を示し、例えばフリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、インドリル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはピリジル基、フリル基を挙げることができる。

本発明において、低級アルコキシ基とは低級アルキルオキシ基のことで、低級アルキル基は前述の通り、炭素数１～６の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、イソプロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、イソブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはメトキシ基、エトキシ基を挙げることができる。

本発明において、アリールオキシ基のアリール基は前述の通り、炭素数６～１４の芳香族炭化水素基を示し、例えば、フェノキシ基、ナフトキシ基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはフェノキシ基を挙げることができる。

本発明において、低級アルケニル基とは炭素数２～６の直鎖若しくは分岐鎖のアルケニル基を示し、例えばビニル基、アリル基、イソプロペニル基、３－ブテニル基等を挙げることができる。

本発明において、シクロアルキル基とは炭素数３～８の飽和環状炭化水素基を示し、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、シクロオクチル基を挙げることができる。これら

のうち、好ましい基としてはシクロペンチル基、シクロヘキシル基を挙げることができる。

本発明において、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示す。これらのうち、好ましい原子としてはフッ素原子、塩素原子を挙げることができる。

本発明において、低級アシル基とは低級アルキルカルボニル基、低級アルケニルカルボニル基及び低級シクロアルキルカルボニル基を示し、更には前述の低級アルキル、低級アルケニル及び低級シクロアルキルにカルボニルが結合した基を示し、例えばアセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基、アクリロイル基、クロトニル基、シクロプロパンカルボニル基、シクロブタンカルボニル基、シクロペンタンカルボニル基、シクロヘキサンカルボニル基、シクロヘプタンカルボニル基等が挙げられる。これらのうち、好ましい基としてはアセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、アクリロイル基、シクロペンタンカルボニル基、シクロヘキサンカルボニル基を挙げることができる。

本発明において、低級アルキルアミノ基とは前述の低級アルキル基が結合したアミノ基を示し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、ｎ－プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ｎ－ブチルアミノ基、ｎ－ヘキシルアミノ基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはメチルアミノ基、エチルアミノ基、ｎ－プロピルアミノ基を挙げることができる。

本発明において、ジ低級アルキルアミノ基とは前述の低級アルキル基が二つ結合したアミノ基を示し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジｎ－プロピルアミノ基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基を挙げることができる。

本発明において、低級アシルアミノ基とは前述の低級アシル基が結合したアミノ基を示し、例えばアセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基、ペンタノイルアミノ基等などを挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはアセチルアミノ基を挙げることができる。

本発明において、低級アルコキシカルボニル基とは前述の低級アルコキシ基にカルボニルが結合した基を示し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボ

ニル基、ｎ－プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ｎ－ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基を挙げることができる。

本発明において、低級アルキルアミノカルボニル基とは前述の低級アルキルアミノ基にカルボニルが結合した基を示し、例えばメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、ｎ－プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ｎ－ブチルアミノカルボニル基、ｎ－ヘキシルアミノカルボニル基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、ｎ－プロピルアミノカルボニル基を挙げることができる。

本発明において、アリールアシル基とは前述のアリール基が結合したアシル基を示し、例えばベンゾイル基、ナフトイル基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはベンゾイル基を挙げることができる。

本発明において、ヘテロアリールアシル基とは前述のヘテロアリール基が結合したアシル基を示し、例えばテノイル基、フロイル基、ニコチノイル基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはテノイル基を挙げることができる。

本発明において、アリールアミノ基とは前述のアリール基にアミノ基が結合した基を示し、例えばフェニルアミノ基、ビフェニルアミノ基、ナフチルアミノ基、アントリルアミノ基、フェナントリルアミノ基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはフェニルアミノ基を挙げることができる。

本発明において、ヘテロアリールアミノ基とは前述のヘテロアリール基にアミノ基が結合した基を示し、例えばフリルアミノ基、チエニルアミノ基、イミダゾリルアミノ基、オキサゾリルアミノ基、チアゾリルアミノ基、ピリジルアミノ基、インドリルアミノ基、ピリミジニルアミノ基、ピリダジニルアミノ基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはピリジルアミノ基、フリルアミノ基を挙げることができる。

本発明において、アリールアミノカルボニル基とは前述のアリール基にアミノ

カルボニル基が結合した基を示し、例えばフェニルアミノカルボニル基、ビフェニルアミノカルボニル基、ナフチルアミノカルボニル基、アントリルアミノカルボニル基、フェナントリルアミノカルボニル基等を挙げることができる。これらのうち、好ましい基としてはフェニルアミノカルボニル基を挙げることができる。

本発明において、飽和又は不飽和の炭素－炭素結合又は窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を１～３個含む飽和又は不飽和の炭素－炭素結合を介して環状基を形成することとは、３～８員環の環状基、好ましくは４～７員環の環状基を形成することが挙げられる。ここで、飽和又は不飽和の炭素－炭素結合を介して環状基を形成することとは、例えばピロリジニル基、ピペリジル基、ピロリニル基、ピロリル基を形成することを示す。また、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を１～３個含む飽和又は不飽和の炭素－炭素結合を介して環状基を形成することとは、例えばピペラジニル基、モルフォリニル基、イミダゾリニル基、イミダゾリル基等を形成することを示す。

本発明において、－（CH_2）ｎ－で表されるアルキレン鎖はｎが０～３を示し、ラクタム環の大きさとしては４～７員環で、好ましくはｎが１又は２（メチレン基又はエチレン基）である。

一般式（１）で表される化合物は不斉炭素と化合物によっては不斉リン原子を有することにより、単一の光学活性体、ラセミ体あるいは光学異性体の混合物として存在する。そのような化合物は光学活性体、ラセミ体又は光学異性体の混合物として得られる。本発明の化合物は、これら光学活性体、ラセミ体若しくは光学異性体の混合物のいずれも包含することとして理解されるべきである。

本発明化合物の薬理学的に許容し得る塩としては、塩酸、硫酸等の鉱酸との塩、酢酸、安息香酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、ベンゾイルクエン酸などのアシルクエン酸、乳酸、ベンゾイル乳酸などのアシル乳酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸などのアシル酒石酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸との塩、またナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム等の無機金属等の無機塩基との塩、メチルアミン、エチルアミン、ジエタノールアミン等の有機アミン塩などが挙げられる。これらの塩は常法に従って製造することができる。

なお、一般式（１）の化合物においては、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸等の２塩基酸による塩が化合物の安定性に寄与することが示された。

一般式（１）で表される化合物としては、例えば以下のような化合物が挙げられる。

（１）（３Ｓ）－３－アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（２）（３Ｓ）－３－メチルアミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（３）（３Ｓ）－３－（ｎ－プロピル）アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（４）（３Ｓ）－３－イソプロピルアミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（５）（３Ｓ）－３－（ｎ－ブチル）アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（６）（３Ｓ）－３－フェニルアミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（７）（３Ｓ）－３－（２－ピリジル）アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（８）（３Ｓ）－３－（３－ブテニル）アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（９）（３Ｓ）－３－シクロヘキシルアミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（１０）（３Ｓ）－３－ベンジルアミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（１１）（３Ｓ）－３－（４－メトキシベンジル）アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（１２）（３Ｓ）－３－（４－クロロベンジル）アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（１３）（３Ｓ）－３－フルフリルアミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（１４）（３Ｓ）－３－（カルボキシメチル）アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（１５）（３Ｓ）－３－（メトキシカルボニルメチル）アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（１６）（３Ｓ）－３－（カルバモイルメチル）アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（１７）（３Ｓ）－３－（メチルアミノカルボニルメチル）アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（１８）（３Ｓ）－３－（２－メトキシエチル）アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（１９）（３Ｓ）－３－（２－ヒドロキシエチル）アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（２０）（３Ｓ）－３－（２－クロロエチル）アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（２１）（３Ｓ）－３－（２－アミノエチル）アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（２２）（３Ｓ）－３－（２－（メチルアミノ）エチル）アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（２３）（３Ｓ）－３－（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（２４）（３Ｓ）－３－（２－（フェニルアミノ）エチル）アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（２５）（３Ｓ）－３－（２－（２－ピリジルアミノ）エチル）アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（２６）（３Ｓ）－３－（２－（アセチルアミノ）エチル）アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（２７）（３Ｓ）－３－アミノ－１－ビス（メチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（２８）（３Ｓ）－３－アミノ－１－ビス（エチルアミノ）ホスフィニル－２－

ピペリドン

（２９）（３Ｓ）－３－アミノ－１－ビス（ｎ－プロピルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（３０）（３Ｓ）－３－アミノ－１－ビス（ｎ－ヘキシルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（３１）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（ｎ－プロピルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（３２）（３Ｓ）－３－アミノ－１－ビス（ベンジルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（３３）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（ベンジルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（３４）（３Ｓ）－３－アミノ－１－ビス（（３－ピリジルメチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（３５）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（３－ピリジルメチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（３６）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（カルボキシメチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（３７）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（ｎ－プロピルアミノカルボニルメチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（３８）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（１－カルボキシエチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（３９）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（１－（ｎ－プロピルアミノカルボニル）エチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（４０）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（１－（ｎ－プロピルアミノカルボニル）イソブチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（４１）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（２－メチル－１－（ｎ－プロピルアミノカルボニル）ブチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（４２）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（３－メチル－１－（ｎ－プロピルアミノカルボニル）ブチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（４３）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（２－ヒドロキシ－１－（ｎ－プロピルアミノカルボニル）エチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（４４）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（２－ヒドロキシ－１－（ｎ－プロピルアミノカルボニル）プロピル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（４５）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（３－メチルチオ－１－（ｎ－プロピルアミノカルボニル）プロピル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（４６）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（２－メルカプト－１－（ｎ－プロピルアミノカルボニル）エチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（４７）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（２－カルバモイル－１－（ｎ－プロピルアミノカルボニル）エチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（４８）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（２－カルボキシ－１－（ｎ－プロピルアミノカルボニル）エチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（４９）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（３－カルバモイル－１－（ｎ－プロピルアミノカルボニル）プロピル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（５０）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（３－カルボキシ－１－（ｎ－プロピルアミノカルボニル）プロピル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（５１）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（２－フェニル－１－（ｎ－プロピルアミノカルボニル）エチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（５２）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－（ｎ－プロピルアミノカルボニル）エチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（５３）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（２－（３－インドリル）－１－（ｎ－プロピルアミノカルボニル）エチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（５４）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（５－アミノ－１－（ｎ－プロピルアミノカルボニル）ペンチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（５５）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（４－グアニジノ－１－（ｎ－プロピルアミノカルボニル）ブチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（５６）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（２－（５－イミダゾリル）－１

－（ｎ－プロピルアミノカルボニル）エチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（５７）（３Ｓ）－３－アミノ－１－ビス（フェニルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（５８）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（フェニルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（５９）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（４－メチルフェニル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（６０）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（４－メトキシフェニル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（６１）（３Ｓ）－３－アミノ－１－ビス（（4―メトキシフェニル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（６２）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（６３）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（４－アミノフェニル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（６４）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（２－メチルアミノフェニル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（６５）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（４－ジメチルアミノフェニル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（６６）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（４－カルボキシフェニル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（６７）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（２－カルボキシフェニル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（６８）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（４－メトキシカルボニルフェニル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（６９）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（４－（ｎ－プロピルアミノカルボニル）フェニル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（７０）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（４－クロロフェニル）アミノ）

ホスフィニル－２－ピペリドン

（７１）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（４－シアノフェニル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（７２）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（４－ニトロフェニル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（７３）（３Ｓ）－３－アミノ－１－（３－ブテニルアミノ）アミノホスフィニル－２－ピペリドン

（７４）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（シクロヘキシルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（７５）（３Ｓ）－３－アミノ－１－ビス（アセチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（７６）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（アセチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（７７）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（シクロヘキサンカルボニルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（７８）（３Ｓ）－３－アミノ－１－ビス（ベンゾイルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（７９）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（ベンゾイルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（８０）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（４－メチルベンゾイル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（８１）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（４－メトキシベンゾイル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（８２）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（４－クロロベンゾイル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（８３）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（ブタノイルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（８４）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（フェノキシアセチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（８５）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（シンナモイルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（８６）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（３－フェニルプロパノイル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（８７）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（フェニルアセチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（８８）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（４－フルオロベンゾイル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（８９）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（４－ニトロベンゾイル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（９０）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（（ｔ－ブチルアセチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（９１）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（２－テノイルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（９２）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（Ｎ‘－エチルウレイド）ホスフィニル－２－ピペリドン

（９３）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（Ｎ‘－フェニルウレイド）ホスフィニル－２－ピペリドン

（９４）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（Ｎ‘－４－ブロモフェニルウレイド）ホスフィニル－２－ピペリドン

（９６）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（１－ピロリジノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（９７）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（３－チアゾリジノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（９８）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（１－（２－カルボキシピロリジノ））ホスフィニル－２－ピペリドン

（９９）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（１－（２－（ｎ－プロピルアミノカルボニル）ピロリジノ））ホスフィニル－２－ピペリドン

（１００）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（３－（４－カルボキシチアゾリ

ジノ））ホスフィニル－２－ピペリドン

（１０１）（３Ｓ）－３－アミノ－１－アミノ（３－（４－ｎ－プロピルアミノカルボニル）チアゾリジノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（１０２）（３Ｓ）－３－ｎ－プロピルアミノ－１－アミノ（（カルボキシメチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（１０３）（３Ｓ）－３－ｎ－プロピルアミノ－１－アミノ（（ｎ－プロピルアミノカルボニルメチル）アミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（１０４）（３Ｓ）－３－ｎ－プロピルアミノ－１－アミノ（アセチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（１０５）（３Ｓ）－３－ｎ－プロピルアミノ－１－アミノ（ベンゾイルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

（１０６）（３Ｓ）－３－ｎ－プロピルアミノ－１－アミノ（Ｎ‘－エチルウレイド）ホスフィニル－２－ピペリドン

（１０７）（３Ｓ）－３－ｎ－プロピルアミノ－１－アミノ（Ｎ‘－フェニルウレイド）ホスフィニル－２－ピペリドン

（１０８）（３Ｓ）－３－アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ペルヒドロアゼピノン

（１０９）（３Ｓ）－３－アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピロリジノン

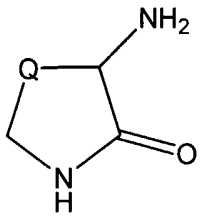
（１１０）（３Ｒ）－３－アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン

（１１１）（２Ｒ）－３－アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ペルヒドロアゼピノン

（１１２）（３Ｒ）－３－アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピロリジノン

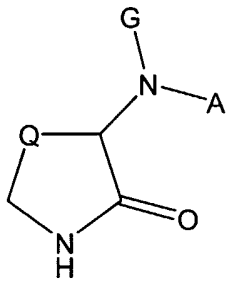
本発明の化合物は以下のようにして製造することができる。

まず、側鎖にアミノ基を有するアミノ酸のメチルエステル等のエステル体から塩基等を作用させ環化（ラクタム化）させることで容易に製造可能な、又は試薬（例えばシグマ社から販売されているＱが－（CH_2）$_3$－のα－アミノ－ε－カプロラクタムなど）として購入可能な、一般式（２）



(2)

（式中、Ｑは前記に記載の通りである。）の化合物に、Ａに対応するアルデヒド又はケトンを作用させた後に還元反応を行うことにより、あるいは通常に行われるＮ－アルキル化やＮ－アリール化反応等の置換反応を行った後、常法に従ってアミンを保護し、一般式（３）

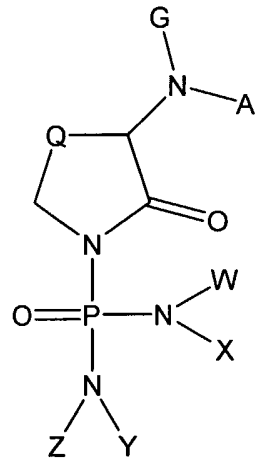


(3)

（式中のＱ、及びＡは前記に記載の通りであり、Ｇは通常用いられるアミノ基の保護基を示す。）で表される化合物に変換する。アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジル基が低級アルキル基、低級アルコキシ基、アシルオキシ基、ニトロ基、又はハロゲン原子で置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基などのカルバメート型の保護基、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基などのアミド型保護基が挙げられ、好ましくはカルバメート型の保護基であり、より好ましくはベンジルオキシカルボニル基である。

一般式（３）のＡが低級アルキル基、低級アルケニル基、又はシクロアルキル基の場合は、アルデヒド又はケトンを作用させ、次いで還元反応を行うことにより、またＡが還元反応に耐えられない置換基を有する場合、若しくはアリール基、ヘテロアリール基の場合は、例えばハロゲン化アルキルやハロゲン化アリールを試薬として用いたＮ－アルキル化又はＮ－アリール化により目的の化合物を製造することができる。

得られた一般式（３）で表される化合物にジアミノホスフィニル基を含む置換基の導入は、次に示す方法で行うことができ、一般式（４）で表される化合物を製造することができる。



(4)

（式中のQ、G、A、W、X、Y及びZは前記に記載の通りである。）

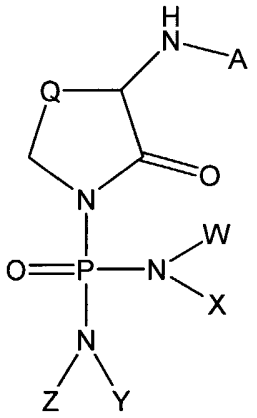
一般式（４）で表される化合物において、ジアミノホスフィニル基の場合は公知のジアミノホスフィニル化反応（特開２０００－３２７６８９）と同様に、一般式（３）で表される化合物をｎ－ブチルリチウム等で活性化した後、オキシ塩化リン、次いでアンモニアを加えることにより、一般式（４）の化合物にすることができる。

また、ジアミノホスフィニル基のアミノ基に低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルケニル基、及びシクロアルキル基を導入した誘導体の場合及び窒素原子を含む環状基を形成する誘導体の場合は、上記のジアミノホスフィニル化反応でアンモニアを加える代わりに、対応する低級アルキルアミン、アリールアミン、ヘテロアリールアミン、低級アルケニルアミン、又はシクロアルキルアミンを加えて反応を行うことにより、一般式（４）の化合物とすることができる。

そして、ジアミノホスフィニル基のアミノ基に低級アシル基、アリールアシル基、ヘテロアリールアシル基、低級アルキルアミノカルボニル基又はアリールアミノカルボニル基を導入した誘導体の場合は、ジアミノホスフィニル化反応を行った後、常法のアシル化又はウレイド化の反応を行うことにより、一般式（４）

の化合物とすることができる。アシル化剤としては対応するカルボン酸の塩化物や無水物等を用いることができ、ウレイド化には対応するイソシアネートを反応剤として用いることができる。また必要に応じて、トリエチルアミンやピリジンなどの塩基を添加若しくは溶媒として用いて、反応を行うことができる。

得られた一般式（４）の化合物は、例えばアミンの保護基がベンジルオキシカルボニル基のときは接触還元、ｔ－ブトキシカルボニル基のときは酸処理などのように常法に基づいて脱保護し、一般式（１）



(I)

（式中のＱ、Ａ、Ｗ、Ｘ、Ｙ及びＺは前記に記載の通りである。）で表される本発明化合物とすることができる。

上記の各製法により得た反応混合物から目的物を単離及び精製を行うには、常法による溶媒抽出、濃縮、結晶化、蒸留、懸濁精製、各種クロマトグラフィーなどを、必要に応じ用いることができる。

本発明において骨髄抑制の予防剤又は治療剤とは、該薬剤を人体や動物に投与し、体内における白血球、赤血球、血小板などの血球産生を誘導することにより白血球減少症、赤血球減少症、血小板減少症を治療する薬剤を示す。これら薬剤は、例えば、放射線治療、骨髄移植法、癌化学療法や抗生物質等による骨髄抑制、あるいは腎性貧血や出血性貧血、溶血性貧血、鉄欠乏性貧血などの貧血等を予防あるいは治療するためのものであり、また、再生不良性貧血、血小板減少症、感染やウイルス性疾患、栄養障害などが原因の白血球減少症、突発性血小板減少性紫斑病などにも用いることができる。本発明においては、白血球減少症に適用することがより好ましい。

また、本発明において白血球増加剤とは、体内における白血球産生を増加させる性質を有する薬剤のことで、例えば先天性疾患、放射線照射、再生不良性疾患、癌化学療法や抗生物質等による白血球の産生低下に基づく各種疾患、並びに感染症、免疫異常などによる白血球の破壊機能が亢進した各種疾患の予防及び治療剤として用いることができる。具体的には、例えば血液中の白血球数減少の予防及び治療剤として、また血液中の白血球数を正常より高めることによる感染症治療剤として用いることができる。ここで感染症治療剤とは、体内の白血球の産生を高めることにより細菌や真菌などの感染に対して防御効果を高め、若しくは治療効果を発現する薬剤を示す。白血球としては例えば好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球などが挙げられる。

本発明化合物が骨髄抑制の予防剤又は治療剤、感染症治療剤、白血球増加剤、若しくはジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害剤として用いられる場合は、単独又は賦形剤若しくは担体と混合して懸濁液、乳剤、注射剤、吸入剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、経口用液剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、経皮用貼付剤、軟膏剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、スプレー剤等の製剤とし、経口的に、又は非経口的に投与される。賦形剤又は担体等の添加剤としては薬剤学的に許容されるものが選ばれ、その種類及び組成は投与経路や投与方法によって決まる。例えば注射剤の場合、一般に食塩、グルコース、マンニトール等の糖類を用いることができる。経口剤の場合、でんぷん、乳糖、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム等を用いることができる。所望に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤、又は乳化剤、緩衝液及びその他の通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

製剤中における本化合物の含量は製剤により種々異なるが、通常０．１～１００重量%、好ましくは１～９８重量%である。例えば注射剤の場合には、通常０．１～３０重量%、好ましくは１～１０重量%の有効成分を含むようにすることがよい。経口剤の場合には、添加剤とともに錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、ドライシロップ剤等の形態で用いられる。カプセル剤、錠剤、顆粒、散剤は一般に５～１００重量%、好ましくは２５～９８重量%の有効成分を含む。

投与量は、患者の年令、性別、体重、症状、治療目的等により決定されるが、

治療量は通常、非経口投与で０．００１～２００ｍｇ／ｋｇ／日であり、経口投与では０．０１～５００ｍｇ／ｋｇ／日、好ましくは０．１～１００ｍｇ／ｋｇ／日、これを１回若しくは２～５回に分けて投与する。

また本剤においては、骨髄抑制が予想される患者への、骨髄抑制の予防剤又は治療剤若しくは白血球数増加剤、すなわち本発明のα－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体を予防的投与に用いることも可能である。例えば、放射線治療、抗腫瘍剤、抗生物質を用いて様々な疾患を治療する際には、高い頻度で骨髄機能が低下することが知られている。そのような骨髄機能低下が予測される患者に、本発明のα－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体を治療に際して、前投与するか治療の際に投与することによって効果が達成される。

次に実施例として本発明化合物の合成例、及び薬理実験例を示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

ＮＭＲにおいて内部標準物質がない場合は、溶媒のピーク（D_2Oのときは４．６５ｐｐｍ、ＤＭＳＯ－d_6のときは２．４９ｐｐｍ、CD_3ODのときは３．３０ｐｐｍ）を基準とした。また、回転障害によって２つの混合物として観測される場合には、できる限りＡ－ｆｏｒｍ及びＢ－ｆｏｒｍと分けて、立体異性体の混合物の場合には、できる限り立体異性体Ａ及び立体異性体Ｂと分けて記述した。

実施例１

（３Ｓ）－３－アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン（２．５０ｇ，７．６６ｍｍｏｌ）のエタノール（３０ｍＬ）懸濁液に、パラジウム黒（０．１５ｇ）を加え、水素気流下、室温で１６時間撹拌した後、外温６０℃で１時間撹拌した。

反応液中の触媒を濾去した後、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物（１．４２ｇ，９７％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（D_2O，４．６５ｐｐｍ）

３．４７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），３．４６，（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．０Ｈ

z），３．３５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，６．８Ｈｚ），２．０１～２．０９（１Ｈ，ｍ），１．６８～１．８２（２Ｈ，ｍ），１．３９～１．４９（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，Ｇｌｙ）

ｍ／ｚ：１９３$[M+H]^+$，２１５$[M+Na]^+$．

実施例２

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－ビス（メチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－２－ピペリドン（３．７３ｇ，１５．０２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（６０ｍＬ）溶液を外温－７８℃で冷却した後、ｎ－ブチルリチウムヘキサン溶液（１．５４Ｍ，９．３ｍＬ，１４．３２ｍｍｏｌ）を２０分間かけて滴下し、同温で２０分間攪拌した。次いでオキシ塩化リン（２．３０ｇ，１５．００ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液を加え、２０分間攪拌した後、メチルアミン（４０％水溶液，５．８ｍＬ，７４．６９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）溶液を炭酸カリウムで乾燥した後に加え、１０分間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、水を加えた後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮し、淡黄色オイルを得た。このオイルをダイアイオンＨＰ－２０（２００ｍＬ，水－メタノール勾配溶出）カラムクロマトで精製を行い、目的化合物（１．９８ｇ，３７％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$，内部標準ＴＭＳ）

７．３０～７．３７（５Ｈ，ｍ），５．６１（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），５．１２（２Ｈ，ｓ），４．２６～４．３１（１Ｈ，ｍ），３．９３（１Ｈ，ｑｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１３．２Ｈｚ），３．４８～３．５６（１Ｈ，ｍ），３．０６～３．１５（１Ｈ，ｍ），２．９８～３．０６（１Ｈ，ｍ），２．６１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），２．５８（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），２．４７～２．５５（１Ｈ，ｍ），１．８６～１．９５（２Ｈ，ｍ），１．５５（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，８．３Ｈｚ）．

MS（FAB+，NBA）

m／z：355$[M+H]^+$.

実施例3

（3S）－3－アミノ－1－ビス（メチルアミノ）ホスフィニル－2－ピペリドンの合成

（3S）－3－ベンジルオキシカルボニルアミノ－1－ビス（メチルアミノ）ホスフィニル－2－ピペリドン（524．1mg，1．4791mmol）のメタノール（5．2mL）溶液に、パラジウム黒（52mg）を加え、水素気流下、室温で3時間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去した後、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物（315．1mg，97%）を得た。

^{1}H－NMR（$CDCl_3$，内部標準TMS）

3．75（1H，dddd，J＝13．2Hz，7．3Hz，5．4Hz，4．4Hz），3．61～3．63（1H，m），3．45（1H，dd，J＝11．7Hz，7．3Hz），3．05～3．15（2H，m），2．63（3H，dd，J＝13．2Hz，5．4Hz），2．60（3H，dd，J＝13．2Hz，5．4Hz），2．24～2．31（1H，m），1．83～1．97（2H，m），1．76（2H，brs），1．55（1H，dddd，J＝13．2Hz，11．7Hz，8．8Hz，7．3Hz）．

MS（FAB+，NBA）

m／z：221$[M+H]^+$，190$[M-MeNH2+H]^+$.

実施例4

（3S）－3－ベンジルオキシカルボニルアミノ－1－ビス（エチルアミノ）ホスフィニル－2－ピペリドンの合成

（3S）－3－ベンジルオキシカルボニルアミノ－2－ピペリドン（3．73g，15．02mmol）のテトラヒドロフラン（60mL）溶液を外温－78℃で冷却した後、n－ブチルリチウムヘキサン溶液（1．54M，9．3mL，14．32mmol）を15分間かけて滴下し、同温で20分間攪拌した。次いでオキシ塩化リン（2．30g，15．00mmol）のテトラヒドロフラン

（６ｍＬ）溶液を加え、３０分間攪拌した後、エチルアミン（７０％水溶液，５．４７ｍＬ，８４．９２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）溶液を炭酸カリウムで乾燥した後に加え、５分間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、水を加えた後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、淡黄色オイルを得た。このオイルをシリカゲル（１５０ｇ，クロロホルム：メタノール＝１９：１）カラムクロマトで精製を行い、オイルを得た。このオイルを６回に分けてセファデックスＬＨ－２０（１８０ｍＬ，メタノール）カラムクロマトで精製を行った後、再度シリカゲル（１００ｇ，クロロホルム：メタノール＝２９：１～１９：１～１４：１）カラムクロマトで精製を行い、オイル（１．９５ｇ）を得た。得られたオイルをエタノールーエーテルで結晶化を行い、目的化合物（１．７８ｇ，３１％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準ＴＭＳ）

７．２９～７．３３（５Ｈ，ｍ），５．６０（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），５．１３（２Ｈ，ｓ），４．２２～４．２８（１Ｈ，ｍ），３．９５（１Ｈ，ｑｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１３．２Ｈｚ），３．４７～３．５６（１Ｈ，ｍ），３．１２～３．１８（１Ｈ，ｍ），２．８９～３．０８（５Ｈ，ｍ），２．４８～２．５４（１Ｈ，ｍ），１．８４～１．９６（２Ｈ，ｍ），１．５３（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，８．３Ｈｚ），１．１２（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），１．１１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，ＮＢＡ）

ｍ／ｚ：３８３$[M+H]^{+}$．

実施例５

（３Ｓ）－３－アミノ－１－ビス（エチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－ビス（エチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン（６００．３ｍｇ，１．５６９８ｍｍｏｌ）のメタノール（６ｍＬ）溶液に、パラジウム黒（６０ｍｇ）を加え、水素気流下、室温で３時間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去した後、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物（３８２．３ｍｇ，９８％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準ＴＭＳ）

３．７５（1Ｈ，ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，７．４Ｈｚ，５．４Ｈｚ，３．９Ｈｚ），３．６１～３．６９（１Ｈ，ｍ），３．４２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，６．８Ｈｚ），３．０５～３．１８（２Ｈ，ｍ），２．９１～３．０６（４Ｈ，ｍ），２．２３～２．３０（１Ｈ，ｍ），１．８０～１．９６（２Ｈ，ｍ），１．７３（２Ｈ，ｂｒｓ），１．５３（１Ｈ，ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１１．２Ｈｚ，８．８Ｈｚ，６．８Ｈｚ），１．１３（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），１．１２（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，ＮＢＡ）

ｍ／ｚ：２４９[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$，２０４[Ｍ－ＥｔＮＨ$_{2}$＋Ｈ]$^{+}$．

実施例６

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－ビス（ｎ－プロピルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－２－ピペリドン（３．７３ｇ，１５．０２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４５ｍＬ）溶液を外温－７８℃で冷却した後、ｎ－ブチルリチウムヘキサン溶液（１．５４Ｍ，９．３ｍＬ，１４．３２ｍｍｏｌ）を１５分間かけて滴下し、同温で２０分間撹拌した。次いでオキシ塩化リン（２．３０ｇ，１５．００ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液を加え、３０分間撹拌した後、ｎ－プロピルアミン（ｄ＝０．７１９，５．２ｍＬ，６３．２５ｍｍｏｌ）を加え、１時間撹拌した。

反応液を減圧濃縮し、水を加えた後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、淡黄色オイルを得た。このオイルをシリカゲル（１００ｇ，クロロホルム：メタノール＝２９：１～１９：１）カラムクロマトで２回精製を行い、目的化合物（０．９８ｇ，１６％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準ＴＭＳ）

７．３０～７．３７（５Ｈ，ｍ），５．５８～５．６３（１Ｈ，ｍ），５．１２

（2H, s），4．22～4．29（1H, m），3．96（1H, qd, J＝5．9Hz, 13．7Hz），3．46～3．55（1H, m），3．17～3．24（1H, m），3．03～3．11（1H, m），2．83～2．95（4H, m），2．49～2．57（1H, m），1．84～1．96（2H, m），1．43～1．57（5H, m），0．89（3H, t, J＝7．3Hz），0．88（3H, t, J＝7．3Hz）．

MS（FAB＋, Gly）

m／z：411$[M+H]^+$.

実施例7

（3S）－3－アミノ－1－ビス（n－プロピルアミノ）ホスフィニル－2－ピペリドンの合成

（3S）－3－ベンジルオキシカルボニルアミノ－1－ビス（n－プロピルアミノ）ホスフィニル－2－ピペリドン（500．0mg，1．2182mmol）のメタノール（5mL）溶液に、パラジウム黒（50mg）を加え、水素気流下、室温で3時間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去した後、溶媒を減圧濃縮し、目的の化合物（328．3mg，98%）を得た。

^{1}H－NMR（$CDCl_3$，内部標準TMS）

3．70～3．78（1H, m），3．61～3．69（1H, m），3．43（1H, dd, J＝11．2Hz, 6．8Hz），3．13～3．27（2H, m），2．81～2．99（4H, m），2．23～2．31（1H, m），2．16（2H, brs），1．80～1．96（2H, m），1．43～1．60（5H, m），0．90（3H, t, J＝7．3Hz），0．89（3H, t, J＝7．3Hz）．

MS（FAB＋, NBA）

m／z：277$[M+H]^+$, 218$[M-PrNH_2+H]^+$.

実施例8

（3S）－3－ベンジルオキシカルボニルアミノ－1－ビス（n－ヘキシルアミノ）ホスフィニル－2－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－２－ピペリドン（２．４８ｇ，９．９９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２５ｍＬ）溶液を外温－７８℃で冷却した後、ｎ－ブチルリチウムヘキサン溶液（１．５４Ｍ，６．２ｍＬ，９．５４８ｍｍｏｌ）を１０分間かけて滴下し、同温で１．５時間攪拌した。次いでオキシ塩化リン（１．５３ｇ，９．９８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液を加え、１．２５時間攪拌した後、ｎ－ヘキシルアミン（ｄ＝０．７６，６．０ｍＬ，４５．０６ｍｍｏｌ）を加え、室温で１０分間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、淡黄色オイルを得た。このオイルをシリカゲル（１５０ｇ，クロロホルム：酢酸エチル＝９：１～４：１）カラムクロマトで精製を行い、目的化合物（２．０８ｇ，４２％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準ＴＭＳ）

７．２９～７．４０（５Ｈ，ｍ），５．６０（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），５．１２（２Ｈ，ｓ），４．２１～４．２９（１Ｈ，ｍ），３．９５（１Ｈ，ｑｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ、１３．２Ｈｚ），３．４６～３．５４（１Ｈ，ｍ），３．１６（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），３．０３（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．８２～２．９８（４Ｈ，ｍ），２．４８～２．５８（１Ｈ，ｍ），１．８５～１．９４（２Ｈ，ｍ），１．４１～１．５６（５Ｈ，ｍ），１．２０～１．３２（１２Ｈ，ｍ），０．８７（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，ＮＢＡ）

ｍ／ｚ：４９５$[M+H]^{+}$．

実施例９

（３Ｓ）－３－アミノ－１－ビス（ｎ－ヘキシルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－ビス（ｎ－ヘキシルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン（３１０．９ｍｇ，０．６２８６ｍｍｏｌ）のメタノール（３ｍＬ）溶液に、パラジウム黒（３１ｍｇ）を加え、水素気流下、室温で１時間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去した後、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物（２２６．０ｍｇ，１００%）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準ＴＭＳ）

３．７４（1Ｈ，ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，７．３Ｈｚ，５．４Ｈｚ，３．９Ｈｚ），３．６０～３．６８（1Ｈ，ｍ），３．４１（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，６．８Ｈｚ），３．１７（1Ｈ，ｂｒｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），３．１０（1Ｈ，ｂｒｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），２．８２～３．０２（４Ｈ，ｍ），２．２３～２．３１（1Ｈ，ｍ），１．８０～１．９６（２Ｈ，ｍ），１．５３（1Ｈ，ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１１．２Ｈｚ，８．８Ｈｚ，６．８Ｈｚ），１．４１～１．４８（４Ｈ，ｍ），１．２０～１．３４（１２Ｈ，ｍ），０．８８（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，ＮＢＡ）

ｍ／ｚ：３６１$[M+H]^{+}$，２６０$[M-C_{6}H_{13}NH_{2}+H]^{+}$．

実施例１０

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－ビス（フェニルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－２－ピペリドン（２．４８ｇ，９．９９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）溶液を外温－７８℃で冷却した後、ｎ－ブチルリチウムヘキサン溶液（１．５０Ｍ，６．５ｍＬ，９．７５ｍｍｏｌ）を２０分間かけて滴下し、同温で３０分間撹拌した。次いでオキシ塩化リン（１．５３ｇ，９．９８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３ｍＬ）溶液を加え、２０分間撹拌した後、アニリン（ｄ＝１．０２２，４．１ｍＬ，４４．９９ｍｍｏｌ）を加え、１．５時間撹拌した。

反応液を減圧濃縮し、食塩水を加えた後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、淡黄色オイルを得た。このオイルをシリカゲル（１５０ｇ，クロロホルム：酢酸エチル＝４：１～３：１～２：１）カラムクロマトで精製を行い、得られたオイルをエーテル－ｎ－ヘキサンで結晶化。得られた結晶を酢酸エチル－ｎ－ヘキサンで洗浄し、目的化合物（１．２１ｇ，２５%）を得た。

^{1}H－NMR（CDCl$_3$，内部標準TMS）

7．31～7．37（5H，m），7．19～7．24（4H，m），7．09～7．15（4H，m），6．99（2H，t，J＝7．3Hz），6．13（1H，brd，J＝7．3Hz），6．09（1H，brd，J＝7．3Hz），5．53（1H，brd，J＝5．4Hz），5．03～5．12（2H，m），4．12～4．22（1H，m），3．95～4．05（1H，m），3．45～3．55（1H，m），2．26～2．35（1H，m），1．60～1．82（2H，m），1．21～1．32（1H，m）．

MS（FAB＋，NBA）

m／z：479$[M+H]^+$．

実施例11

（3S）－3－アミノ－1－ビス（フェニルアミノ）ホスフィニル－2－ピペリドンの合成

（3S）－3－ベンジルオキシカルボニルアミノ－1－ビス（フェニルアミノ）ホスフィニル－2－ピペリドン（200．2mg，0．4184mmol）のメタノール（4mL）溶液に、パラジウム黒（20mg）を加え、水素気流下、室温で一晩攪拌した。

反応液中の触媒を濾去した後、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物（142．9mg，99%）を得た。

^{1}H－NMR（CDCl$_3$，内部標準TMS）

7．07～7．26（8H，m），6．92～7．02（2H，m），6．04（1H，brs）5．99（1H，brs），3．78～3．86（1H，m），3．63～3．70（1H，m），3．33（1H，dd，J＝11．2Hz，6．8Hz），2．11～2．19（1H，m），1．81（2H，brs），1．70～1．80（2H，m），1．33～1．44（1H，m）．

MS（FAB＋，NBA）

m／z：345$[M+H]^+$，252$[M-PhNH_2+H]^+$．

実施例12

（3S）－3－ベンジルオキシカルボニルアミノ－1－ビス（4－メトキシフェ

ニルアミノ）ホスフィニルー２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－２－ピペリドン（１．２４ｇ，４．９９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）溶液を外温－７８℃で冷却した後、ｎ－ブチルリチウムヘキサン溶液（１．５９Ｍ，３．０ｍＬ，４．７７ｍｍｏｌ）を１０分間かけて滴下し、同温で３０分間攪拌した。次いでオキシ塩化リン（０．７７ｇ，５．０２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３ｍＬ）溶液を加え、３０分間攪拌した後、４－メトキシアニリン（２．７０ｇ，２１．９２ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。

反応液に食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧濃縮し、淡黄色オイルを得た。このオイルをシリカゲル（５０ｇ，クロロホルム：酢酸エチル＝９：１～４：１～３：１～２：１）カラムクロマトで精製を行い、目的化合物（０．３９ｇ，１４％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準ＴＭＳ）

７．３０～７．３８（５Ｈ，ｍ），７．０５（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），６．７７（４Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，８．８Ｈｚ），５．７３～５．８０（２Ｈ，ｍ），５．５６（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），５．０７～５．１６（２Ｈ，ｍ），４．１３～４．２０（１Ｈ，ｍ），３．９１（１Ｈ，ｔｄｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１３．７Ｈｚ，４．９Ｈｚ），３．７５（３Ｈ，ｓ），３．７４（３Ｈ，ｓ），３．３７～３．４５（１Ｈ，ｍ），２．２４～２．３２（１Ｈ，ｍ），１．６７～１．７５（１Ｈ，ｍ），１．４９～１．６０（１Ｈ，ｍ），１．１９～１．２２（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，ＮＢＡ）

ｍ／ｚ：５３９$[M+H]^{+}$．

実施例１３

（３Ｓ）－３－アミノ－１－ビス（４－メトキシフェニルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－ビス（４－メトキシフェニルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン（１５０．２ｍｇ，０．２７８９

ｍｍｏｌ）のメタノール（５ｍＬ）溶液に、パラジウム黒（３０ｍｇ）を加え、水素気流下、室温で一晩撹拌した。

反応液中の触媒を濾去した後、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物（１０８．８ｍｇ，９６％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－Ｄ$_{6}$，２．４９ｐｐｍ）

７．４３（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．２７（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．０２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），６．９９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），６．７８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），６．７８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），３．６６（６Ｈ，ｓ），３．４３～３．５１（１Ｈ，ｍ），３．３７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，６．８Ｈｚ），３．３２(２Ｈ，ｂｒｓ)，３．２３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，６．８Ｈｚ），１．９２～２．００（１Ｈ，ｍ），１．５５～１．７０（２Ｈ，ｍ），１．１７～１．２７（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，ＮＢＡ）

ｍ／ｚ：４０５$[M+H]^{+}$，２８２$[M-MeOC_{6}H_{4}NH_{2}+H]^{+}$．

実施例１４

（３Ｓ，Ｐ（ＲＳ））－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ（ｎ－プロピルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－２－ピペリドン（３．７３ｇ，１５．０２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（６０ｍＬ）溶液を外温－７８℃で冷却した後、ｎ－ブチルリチウムヘキサン溶液（１．５４Ｍ，９．３ｍＬ，１４．３２ｍｍｏｌ）を１５分間かけて滴下し、同温で３０分間撹拌した。次いでオキシ塩化リン（２．３０ｇ，１５．００ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液を加え、３０分間撹拌した後、ｎ－プロピルアミン（ｄ＝０．７１９，０．９３ｍＬ，１１．３１ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（ｄ＝０．７２２５，１．５８ｍＬ，１１．２８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液をゆっくり加え、１０分間撹拌した。次いで、アンモニアのクロロホルム溶液（１Ｍ，４０ｍＬ，４０．００ｍｍｏｌ）を加え、１０分間撹拌した。

反応液に食塩水を加えた後、ｎ－ヘキサンを加えて２層を分離した。水層をク

ロロホルムで抽出した後、有機層を合わせて減圧濃縮し、ダイアイオンＨＰ－２０（２００ｍＬ，水－メタノール勾配溶出）カラムクロマトで精製を行い、目的化合物（０．３４ｇ，６％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準ＴＭＳ）

７．３０～７．３９（５Ｈ，ｍ），５．６３（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），５．１２（２Ｈ，ｓ），４．２０～４．２８（１Ｈ，ｍ），３．９０（１Ｈ，ｑｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１３．７Ｈｚ），３．５２～３．６０（１Ｈ，ｍ），３．３０ａｎｄ３．２５（２Ｈ，ｂｒｓ），３．１４ａｎｄ３．０８（１Ｈ，ｂｒｑ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），２．７８～２．９６（２Ｈ，ｍ），２．４６～２．５４（１Ｈ，ｍ），１．８７～１．９５（２Ｈ，ｍ），１．５３～１．６３（１Ｈ，ｍ），１．４３～１．５２（２Ｈ，ｍ）０．８９ａｎｄ０．８８（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，ＮＢＡ）

ｍ／ｚ：３６９$[M+H]^{+}$．

実施例１５

（３Ｓ，Ｐ（ＲＳ））－３－アミノ－１－アミノ（ｎ－プロピルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ（ｎ－プロピルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン（１６１．１ｇ，０．４３７３ｍｍｏｌ）のメタノール（３ｍＬ）溶液に、パラジウム黒（１６ｍｇ）を加え、水素気流下、室温で５０分間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去した後、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物（９８．６ｍｇ，９６％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－Ｄ$_{6}$，２．４９ｐｐｍ）

４．２２～４．３１（１Ｈ，ｍ），４．１９（１Ｈ，ｂｒｓ），３．４９～３．６０（１Ｈ，ｍ），３．３７～３．４７（１Ｈ，ｍ），３．２６～３．３６（４Ｈ，ｍ），２．５８～２．６８（２Ｈ，ｍ），１．９８～２．０６（１Ｈ，ｍ），１．６７～１．７４（２Ｈ，ｍ），１．３６～１．４４（１Ｈ，ｍ），１．２９～１．３９（２Ｈ，ｍ）０．８１ａｎｄ０．７９（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）

MS（FAB+，NBA）

m／z：235[M+H]$^+$，176[M−PrNH2+H]$^+$.

実施例16

（3S，P（RorS））−ベンジルオキシカルボニルアミノ−1−アミノ（フェニルアミノ）ホスフィニル−2−ピペリドン及び（（3S，P（SorR））−ベンジルオキシカルボニルアミノ−1−アミノ（フェニルアミノ）ホスフィニル−2−ピペリドンの合成

（3S）−3−ベンジルオキシカルボニルアミノ−2−ピペリドン（2．48g，9．99mmol）のテトラヒドロフラン（30mL）溶液を外温−78℃で冷却した後、n−ブチルリチウムヘキサン溶液（1．59M，6．2mL，9．86mmol）を20分間かけて滴下し、同温で30分間攪拌した。次いでオキシ塩化リン（1．53g，9．98mmol）のテトラヒドロフラン（3mL）溶液を加え、30分間攪拌した後、アニリン（d＝1．022，1．8mL，19．75mmol）を加え、1時間攪拌した。次いで、アンモニアのクロロホルム溶液（1．15M，17．4mL，20．01mmol）を加え、30分間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、食塩水を加えた後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮し、淡黄色オイルを得た。このオイルをシリカゲル（100g，クロロホルム：酢酸エチル＝4：1〜3：1〜2：1）カラムクロマトで2回精製を行い、目的の（3S，P（RorS））−ベンジルオキシカルボニルアミノ−1−アミノ（フェニルアミノ）ホスフィニル−2−ピペリドン（0．10g，2%），及び（3S，P（SorR））−ベンジルオキシカルボニルアミノ−1−アミノ（フェニルアミノ）ホスフィニル−2−ピペリドン（0．06g，1%）を得た。

（3S，P（RorS））−ベンジルオキシカルボニルアミノ−1−アミノ（フェニルアミノ）ホスフィニル−2−ピペリドン

^{1}H−NMR（$CDCl_3$，内部標準TMS）

7．30〜7．38（5H，m），7．23（2H，t，J＝7．8Hz），7．05（2H，d，J＝7．8Hz），7．01（1H，t，J＝7．8Hz），

5．52（1H，brd，J＝6．8Hz），5．43（1H，brd，J＝2．0Hz），5．08～5．14（2H，m），4．16～4．22（1H，m），3．92（1H，tdd，J＝6．8Hz，13．7Hz，4．8Hz），3．54（2H，brs），3．46～3．53（1H，m），2．20～2．28（1H，m），1．70～1．78（1H，m），1．42～1．52（1H，m），1．22～1．31（1H，m）

MS（FAB+，NBA）

m／z：403$[M+H]^+$．

MS（FAB－，NBA）

m／z：401$[M-H]^-$．

（3S，P（SorR））－ベンジルオキシカルボニルアミノ－1－アミノ（フェニルアミノ）ホスフィニル－2－ピペリドン

^{1}H－NMR（$CDCl_3$，内部標準TMS）

7．30～7．38（5H，m），7．23（2H，t，J＝7．8Hz），7．01（2H，d，J＝7．8Hz），7．00（1H，t，J＝7．8Hz），5．48～5．52（1H，m），5．44（1H，brd，J＝7．3Hz），5．10（2H，s），3．94～4．03（1H，m），3．88～3．94（1H，m），3．55（2H，brs），3．50～3．54（1H，m），2．40～2．47（1H，m），1．85～1．94（1H，m），1．73～1．83（1H，m），1．52～1．63（1H，m）．

MS（FAB+，NBA）

m／z：403$[M+H]^+$．

MS（FAB－，NBA）

m／z：401$[M-H]^-$．

実施例17

（3S，P（RorS））－3－アミノ－1－アミノ（フェニルアミノ）ホスフィニル－2－ピペリドンの合成

（3S，P（RorS））－3－ベンジルオキシカルボニルアミノ－1－アミノ（フェニルアミノ）ホスフィニル－2－ピペリドン（71．0mg，0．17

６４ｍｍｏｌ）のメタノール（７ｍＬ）溶液に、パラジウム黒（１０ｍｇ）を加え、水素気流下、室温で一晩攪拌した。

反応液中の触媒を濾去した後、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物（４７．０ｍｇ，９９％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD，３．３０ｐｐｍ）

７．２０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．０５（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１．０Ｈｚ），６．９３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），３．７５（１Ｈ，ｑｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１２．８Ｈｚ）３．５６～３．６３（１Ｈ，ｍ），３．５１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，６．８Ｈｚ），２．０６～２．１４（１Ｈ，ｍ），１．６４～１．８４（２Ｈ，ｍ），１．２１～１．３０（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，ＮＢＡ）

ｍ／ｚ：２６９$[M+H]^+$．

実施例１８

（３Ｓ，Ｐ（ＳｏｒＲ））－アミノ－１－アミノ（フェニルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ，Ｐ（ＳｏｒＲ））－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ（フェニルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン（２５．３ｍｇ，０．０６２７ｍｍｏｌ）のメタノール（２ｍＬ）溶液に、パラジウム黒（５ｍｇ）を加え、水素気流下、室温で一晩攪拌した。

反応液中の触媒を濾去した後、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物（１６．９ｍｇ，１００％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$，内部標準ＴＭＳ）

７．２３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．０２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８），６．９９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），５．４４（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），３．６４～３．７９（２Ｈ，ｍ），３．５６（２Ｈ，ｂｒｓ），３．１６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，６．８Ｈｚ），２．１２～２．２０（１Ｈ，ｍ），１．８４～１．９３（１Ｈ，ｍ），１．４８～１．７５（４Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，ＮＢＡ）

ｍ／ｚ：２６９$[M+H]^+$．

実施例１９

（３Ｓ）－３－アミノ－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－２－ピペリドン（１５．００ｇ，６０．４２ｍｍｏｌ）のメタノール（１００ｍＬ）溶液に、１０％パラジウム活性炭（２．００ｇ）を加え、水素気流下、室温で９時間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物（６．８９ｇ，１００％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$Ｄ_{2}Ｏ$，４．６５ｐｐｍ）

３．２３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，６．４Ｈｚ），３．１５（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，４．４Ｈｚ），１．９９（１Ｈ，ｔｄｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ、１２．７Ｈｚ，３．４Ｈｚ），１．７２～１．８０（１Ｈ，ｍ），１．６０～１．７１（１Ｈ，ｍ），１．４７（１Ｈ，ｄｄｄｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１１．２Ｈｚ，９．７Ｈｚ，３．４Ｈｚ）．

実施例２０

（３Ｓ）－３－（Ｎ－メチル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－アミノ－２－ピペリドン（７２０．２ｍｇ，６．３０９２ｍｍｏｌ）にテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）及び３５％ホルマリン（０．８０ｍＬ，９．３２４０ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間攪拌。

反応液を減圧濃縮した後、メタノール（１５ｍＬ）及び水素化ホウ素ナトリウム（４７７．４ｍｇ，１２．６１９６ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で３０分間攪拌。反応液を減圧濃縮した後、水（２０ｍＬ）、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）、炭酸水素ナトリウム（１．０６ｇ，１２．６２ｍｍｏｌ）及び塩化ベンジルオキシカルボニル（ｄ＝１．１９５，１．３ｍＬ，９．１１ｍｍｏｌ）を順に加え、室温で終夜攪拌した。

反応液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをシリカゲル（５０ｇ，クロロホルム：酢酸エチル＝２：１～１：１）カラムクロマトで精製を行い、目的化合物（０．４３ｇ，２６％）を得た。

^{1}H－NMR（$CDCl_3$，内部標準TMS）

A－form

7．29－7．39（5H，m），6．10（1H，brs），5．11～5．19（2H，m），4．50（1H，dd，J＝6．3Hz，11．2Hz），3．36（1H，td，J＝11．7Hz，3．9Hz），3．27～3．33（1H，m），2．91（3H，s），2．03～2．12（1H，m），1．81～2．01（3H，m）．

B－form

7．29～7．39（5H，m），6．07（1H，brs），5．13（2H，s），4．29～4．36（1H，m），3．20～3．26（1H，m），3．15（1H，td，J＝11．7Hz，3．9Hz），2．94（3H，s），2．03～2．12（1H，m），1．81～2．01（3H，m）．

1H－NMR（DMSO－D6，2．49ppm，24℃）

7．61and7．63（1H，brs），7．27～7．39（5H，m），5．06and5．04（2H，s，and m），4．33and4．23（1H，dd，J＝11．2Hz，6．8Hz，and m），3．02～3．18（2H，m），2．75and2．74（3H，s），1．65～1．96（4H，m）．

1H－NMR（DMSO－D6，2．49ppm，80℃）

7．27～7．41（6H，m），5．08and5．07（2H，s，and m），4．30（1H，m），3．06～3．16（2H，m），2．78（3H，s），1．68～1．97（4H，m）．

MS（FAB＋，NBA）

m／z：263 $[M+H]^+$．

実施例21

（3S）－3－（N－メチル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－1－ジアミノホスフィニル－2－ピペリドンの合成

（3S）－3－（N－メチル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－2－ピペリドン（378．4mg，1．4426mmol）のテトラヒドロフラン（10

ｍＬ）溶液を外温－７８℃で冷却した後、ｎ－ブチルリチウムヘキサン溶液（２．４６Ｍ，０．５６ｍＬ，１．３７７６ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、同温で３０分間攪拌した。次いでオキシ塩化リン（２６５．４ｍｇ，１．７３０９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）溶液を加え、１時間攪拌した後、アンモニアのクロロホルム溶液（１．７Ｍ，５．３ｍＬ，９．０１ｍｍｏｌ）を加え、５分間攪拌した。

反応液に食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをシリカゲル（４０ｇ，クロロホルム：メタノール＝１９：１～１４：１～９：１）カラムクロマトで精製を行い、目的化合物（３１０．９ｍｇ，６３％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準ＴＭＳ）

Ａ－ｆｏｒｍ

７．３０－７．３９（５Ｈ，ｍ），５．１４（２Ｈ，ｓ），４．２５～４．３１（１Ｈ，ｍ），３．８４～３．９２（１Ｈ，ｍ），３．５１～３．５９（１Ｈ，ｍ），３．３３（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．２７（２Ｈ，ｂｒｓ），２．９７（３Ｈ，ｓ），２．０９～２．１８（１Ｈ，ｍ），１．９６～２．０９（２Ｈ，ｍ），１．７９～１．８９（１Ｈ，ｍ）．

Ｂ－ｆｏｒｍ

７．３０－７．３９（５Ｈ，ｍ），５．０８～５．２０（２Ｈ，ｍ），４．０７～４．１３（１Ｈ，ｍ），３．８０～３．８９（１Ｈ，ｍ），３．３０～３．４０（１Ｈ，ｍ），３．２２（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），３．００（３Ｈ，ｓ），２．８８（２Ｈ，ｂｒｓ），２．０９～２．１８（１Ｈ，ｍ），１．９６～２．０９（２Ｈ，ｍ），１．７９～１．８９（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，ＮＢＡ）

ｍ／ｚ：３４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例２２

（３Ｓ）－３－メチルアミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－（Ｎ－メチル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン（２０３．１ｍｇ，０．５９６８ｍｍｏｌ）のエタノール（４ｍＬ）溶液に、パラジウム黒（２０ｍｇ）を加え、水素気流下、室温で２４時間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物（１２２．０ｍｇ，９９％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$Ｄ_{2}Ｏ$，４．６５ｐｐｍ）

３．７４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，６．３Ｈｚ），３．４６～３．５３（２Ｈ，ｍ），２．５２（３Ｈ，ｓ），２．２０～２．２８（１Ｈ，ｍ），１．８４～１．９４（１Ｈ，ｍ），１．６８～１．８３（１Ｈ，ｍ），１．６２（１Ｈ，ｔｄｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，９．８Ｈｚ，６．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，Ｇｌｙ）

ｍ／ｚ：２０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例２３

（３Ｓ）－３－（Ｎ－ｎ－プロピル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－アミノ－２－ピペリドン（３．００ｇ，２６．２８ｍｍｏｌ）をメタノール（３ｍＬ）とトルエン（３ｍＬ）の混合溶液に溶解し、ｎ－プロピオンアルデヒド（ｄ＝０．８０５，２．０ｍＬ，２７．７２ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。

反応液にメタノール（３０ｍＬ）及び水素化シアノホウ素ナトリウム（２．４５ｇ，３８．９９ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分間攪拌した。次いで反応液に酢酸（ｄ＝１．０４９，１．７ｍＬ，２９．７０ｍｍｏｌ）を加えて、室温で４５分間攪拌した。

反応液を減圧濃縮した後、水（５０ｍＬ）、テトラヒドロフラン（２５ｍＬ）、炭酸水素ナトリウム（８．８３ｇ，１０５．１１ｍｍｏｌ）、及び塩化ベンジルオキシカルボニル（ｄ＝１．１９５，７．５ｍＬ，５２．５４ｍｍｏｌ）を順に加え、室温で一晩攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗

浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをシリカゲル（１５０ｇ，クロロホルム：酢酸エチル＝３：１～２：１～３：２～１：１）カラムクロマトで精製を行い、目的化合物（０．５６ｇ，７％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準ＴＭＳ）

Ａ－ｆｏｒｍ

７．２３～７．３９（５Ｈ，ｍ），５．８８（１Ｈ，ｂｒｓ），５．１６（２Ｈ，ｓ），３．８３～３．９３（１Ｈ，ｍ），３．１８～３．４５（４Ｈ，ｍ），２．１７～２．２７（１Ｈ，ｍ），１．９１～２．０９（２Ｈ，ｍ），１．７７～１．８８（１Ｈ，ｍ），１．５０～１．７０（２Ｈ，ｍ），０．８８（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

Ｂ－ｆｏｒｍ

７．２３～７．３９（５Ｈ，ｍ），５．７４（１Ｈ，ｂｒｓ），５．０４～５．１４（２Ｈ，ｍ），３．７０～３．８２（１Ｈ，ｍ），３．１８～３．４５（２Ｈ，ｍ），３．０７～３．１４（１Ｈ，ｍ），２．８７～２．９６（１Ｈ，ｍ），２．００～２．１０（２Ｈ，ｍ），１．７７～１．８８（１Ｈ，ｍ），１．５０～１．７７（３Ｈ，ｍ），０．９３（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，ＮＢＡ）

ｍ／ｚ：２９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例２４

（３Ｓ）－３－（Ｎ－ｎ－プロピル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－（Ｎ－ｎ－プロピル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－ピペリドン（３８３．３ｍｇ，１．３２０１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液を外温－７８℃で冷却した後、ｎ－ブチルリチウムヘキサン溶液（２．４６Ｍ，０．５０ｍＬ，１．２３００ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、同温で３０分間撹拌した。次いでオキシ塩化リン（２４２．９ｍｇ，１．５８４２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）溶液を加え、２．５時間撹拌した後、アンモニアのクロロホルム溶液（１．７Ｍ，５．４ｍＬ，９．１８ｍｍｏｌ）を加え、１５分間撹拌した。

反応液に食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをシリカゲル（３０ｇ，クロロホルム：メタノール＝１９：１～１４：１～９：１）カラムクロマトで精製を行い、目的化合物（２７３．１ｍｇ，５６％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準ＴＭＳ）

Ａ－ｆｏｒｍ

７．２９～７．４０（５Ｈ，ｍ），５．０８～５．１６（２Ｈ，ｍ），３．９１～３．９８（１Ｈ，ｍ），３．６２～３．７４（１Ｈ，ｍ），３．５１（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，３．４Ｈｚ），３．３３～３．４６（１Ｈ，ｍ），３．３１（２Ｈ，ｂｒｓ），３．１５～３．２７（１Ｈ，ｍ），３．１９（２Ｈ，ｂｒｓ），２．０８～２．２０（２Ｈ，ｍ），１．９３～２．０６（１Ｈ，ｍ），１．５４～１．８０（３Ｈ，ｍ），０．９１（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

Ｂ－ｆｏｒｍ

７．２９～７．４０（５Ｈ，ｍ），５．０３～５．１９（２Ｈ，ｍ），３．８２～３．８９（１Ｈ，ｍ），３．６２～３．７４（１Ｈ，ｍ），３．３３～３．４６（１Ｈ，ｍ），３．１５～３．２７（２Ｈ，ｍ），３．１５（２Ｈ，ｂｒｓ），２．５３（２Ｈ，ｂｒｓ），２．０８～２．２０（２Ｈ，ｍ），１．９３～２．０６（１Ｈ，ｍ），１．５４～１．８０（３Ｈ，ｍ），０．９５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，Ｇｌｙ）

ｍ／ｚ：３６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，７３７［２Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例２５

（３Ｓ）－３－ｎ－プロピルアミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－（Ｎ－ｎ－プロピル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン（１６０．６ｍｇ，０．４３６０ｍｍｏｌ）のエタノール（３ｍＬ）溶液に、パラジウム黒（１６ｍｇ）を加え、水素気流下、室温で４時間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物（９３．３ｍｇ，９７％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD，３．３０ｐｐｍ）

３．５９～３．６４（２Ｈ，ｍ），３．３０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，６．３Ｈｚ），２．６０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．１８～２．２５（１Ｈ，ｍ），１．８９～１．９９（１Ｈ，ｍ），１．７９～１．８８（１Ｈ，ｍ），１．５０～１．６２（３Ｈ，ｍ），０．９５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，Ｇｌｙ）

ｍ／ｚ：２３５［M+H］$^{+}$，４６９［2M+H］$^{+}$．

実施例２６

（３Ｓ）－３－（Ｎ－イソプロピル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－アミノ－２－ピペリドン（３．００ｇ，２６．２８ｍｍｏｌ）にアセトン（１５ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、無色オイル（３．９４ｇ，９７％）を得た。

得られた無色オイル（３．２０ｇ，２０．７５ｍｍｏｌ）にメタノール（３０ｍＬ）及び水素化シアノホウ素ナトリウム（１．３１ｇ，２０．８５ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分間攪拌した。次いで反応液に酢酸（ｄ＝１．０４９，１．３１ｍＬ，２２．８８ｍｍｏｌ）を加えて、室温で３０分間攪拌した。

反応液を減圧濃縮した後、水（５０ｍＬ）、テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）、炭酸水素ナトリウム（６．９７ｇ，８２．９７ｍｍｏｌ）及び塩化ベンジルオキシカルボニル（ｄ＝１．１９５，１１．８ｍＬ，８２．６６ｍｍｏｌ）を順に加え、室温で終夜攪拌した。

反応液の有機層を減圧濃縮した後、酢酸エチルで抽出。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをシリカゲル（５０ｇ，クロロホルム：酢酸エチル＝２：１～１：１）カラムクロマトで精製を行い、目的化合物（０．６９ｇ，１１％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$，内部標準ＴＭＳ）

A－ｆｏｒｍ

７．２８～７．３８（５Ｈ，ｍ），５．８６（１Ｈ，ｂｒｓ），５．１４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ）ｏｒ４．９９～５．１３（２Ｈ，ｍ），４．３０～４．３８（１Ｈ，ｍ），３．６１～３．６８（１Ｈ，ｍ），３．４６（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，３．４Ｈｚ），３．２４～３．２９（１Ｈ，ｍ），２．２９～２．３９（１Ｈ，ｍ），１．７４～１．９５（３Ｈ，ｍ），１．２５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），１．１５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．

Ｂ－ｆｏｒｍ

７．２８～７．３８（５Ｈ，ｍ），５．６８（１Ｈ，ｂｒｓ），４．９９～５．１３（２Ｈ，ｍ）ｏｒ５．１１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），４．４６～４．５４（１Ｈ，ｍ），３．５２～３．６０（１Ｈ，ｍ），３．０３～３．０７（１Ｈ，ｍ），２．７８（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，３．４Ｈｚ），２．０４～２．１５（１Ｈ，ｍ），１．６７～１．９５（３Ｈ，ｍ），１．２５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），１．１４（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，ＮＢＡ）

ｍ／ｚ：２９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例２７

（３Ｓ）－３－（Ｎ－イソプロピル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－（Ｎ－イソプロピル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－ピペリドン（７８３．０ｍｇ，２．６９６７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）溶液を外温－７８℃で冷却した後、ｎ－ブチルリチウムヘキサン溶液（２．４６Ｍ，１．０４ｍＬ，２．５５８４ｍｍｏｌ）を１０分間かけて滴下し、同温で３０分間撹拌した。次いでオキシ塩化リン（５００．０ｍｇ，３．２６０９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３ｍＬ）溶液を加え、３０分間撹拌した後、アンモニアのクロロホルム溶液（１．７Ｍ，１１．１ｍＬ，１８．８７ｍｍｏｌ）を加え、５分間撹拌した。

反応液に食塩水を加え、クロロホルムで抽出。クロロホルム溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルを

シリカゲル（５０ｇ，クロロホルム：メタノール＝１９：１～１４：１～９：１）カラムクロマトで精製を行い、目的化合物（７５６．２ｍｇ，７６％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準ＴＭＳ）

Ａ－ｆｏｒｍ

７．３０～７．４０（５Ｈ，ｍ），５．０８～５．１４（２Ｈ，ｍ），４．３６～４．４５（１Ｈ，ｍ），３．９４～４．００（１Ｈ，ｍ），３．５６～３．６１（１Ｈ，ｍ），３．４９（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，３．４Ｈｚ），３．３５（２Ｈ，ｂｒｓ）、３．１８（２Ｈ，ｂｒｓ），２．１４～２．２５（１Ｈ，ｍ），１．９２～２．０５（２Ｈ，ｍ），１．６８～１．８０（１Ｈ，ｍ），１．２４（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），１．１６（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．

Ｂ－ｆｏｒｍ

７．３０～７．４０（５Ｈ，ｍ），５．０４～５．１６（２Ｈ，ｍ），４．５４～４．６４（１Ｈ，ｍ），３．８３～３．９０（１Ｈ，ｍ），３．５６～３．６１（１Ｈ，ｍ），３．１８（２Ｈ，ｂｒｓ），３．１４（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，３．４Ｈｚ），２．４８（２Ｈ，ｂｒｓ），２．１４～２．２５（１Ｈ，ｍ），１．９２～２．０５（２Ｈ，ｍ），１．６８～１．８０（１Ｈ，ｍ），１．２２（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），１．１６（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，ＮＢＡ）

ｍ／ｚ：３６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例２８

（３Ｓ）－３－イソプロピルアミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－（Ｎ－イソプロピル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン（４５０．１ｍｇ，１．２２１９ｍｍｏｌ）のエタノール（９ｍＬ）溶液に、パラジウム黒（４５ｍｇ）を加え、水素気流下、室温で２４時間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物（２８４．６ｍｇ，９９％）を得た。

^{1}H－NMR（D_2O，４．６５ｐｐｍ）

３．６８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，６．８Ｈｚ），３．４２～３．５８（２Ｈ，ｍ），３．０８～３．１７（１Ｈ，ｍ），２．１５～２．２３（１Ｈ，ｍ），１．７４～１．８９（２Ｈ，ｍ），１．４８～１．５８（１Ｈ，ｍ），１．０６（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，Ｇｌｙ）

ｍ／ｚ：２３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

実施例２９

（３Ｓ）－３－（Ｎ－ｎ－ブチル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－アミノ－２－ピペリドン（１．５１ｇ，１３．２３ｍｍｏｌ）のメタノール（３ｍＬ）溶液にｎ－ブチルアルデヒド（ｄ＝０．８００，１．３ｍＬ，１４．４２ｍｍｏｌ）を加え、室温で３．５時間攪拌した。

反応液を減圧濃縮後、メタノール（１２ｍＬ）及び水素化シアノホウ素ナトリウム（２．４５ｇ，３８．９９ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分間攪拌した。次いで反応液に酢酸（ｄ＝１．０４９，０．８４ｍＬ，１４．６７ｍｍｏｌ）を加えて、室温で３０分間攪拌した。

反応液を減圧濃縮した後、水及び炭酸水素ナトリウム（２．５０ｇ，２９．７５ｍｍｏｌ）を加えて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルにクロロホルム（５０ｍＬ）を加え、更に氷冷下でトリエチルアミン（ｄ＝０．７２２５，２．８ｍＬ，２０．００ｍｍｏｌ）及び塩化ベンジルオキシカルボニル（ｄ＝１．１９５，２．８ｍＬ，１９．６１ｍｍｏｌ）を順に加え、同温で１時間攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをシリカゲル（５０ｇ，クロロホルム：酢酸エチル＝３：１～２：１～１：１）カラムクロマトで精製を行い、目的化合物（０．３８ｇ，９％）を得た。

^{1}H－NMR（$CDCl_3$，内部標準ＴＭＳ）

A－ｆｏｒｍ

７．２７～７．３８（５Ｈ，ｍ），５．８４（１Ｈ，ｂｒｓ），５．１６（２Ｈ，ｓ），３．８３～３．９２（１Ｈ，ｍ），３．２３～３．４６（４Ｈ，ｍ），２．１９～２．２７（１Ｈ，ｍ），２．０１～２．０９（１Ｈ，ｍ），１．９１～２．００（１Ｈ，ｍ），１．７８～１．８７（１Ｈ，ｍ），１．４２～１．６５（２Ｈ，ｍ），１．２５～１．３６（２Ｈ，ｍ），０．８８（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

Ｂ－ｆｏｒｍ

７．２７～７．３８（５Ｈ，ｍ），５．６９（１Ｈ，ｂｒｓ）５．０６～５．１６（２Ｈ，ｍ），３．７２～３．８３（１Ｈ，ｍ），３．２３～３．４０（２Ｈ，ｍ），３．０８～３．１５（１Ｈ，ｍ），２．８８～２．９７（１Ｈ，ｍ），１．６７～２．１０（４Ｈ，ｍ），１．４２～１．６５（２Ｈ，ｍ），１．３２～１．４５（２Ｈ，ｍ），０．９４（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，ＮＢＡ）

ｍ／ｚ：３０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例３０

（３Ｓ）－３－（Ｎ－ｎ－ブチル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－（Ｎ－ｎ－ブチル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－ピペリドン（４０３．２ｍｇ，１．３２４６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１２ｍＬ）溶液を外温－７８℃で冷却した後、ｎ－ブチルリチウムヘキサン溶液（２．４６Ｍ，０．５１ｍＬ，１．２５４６ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、同温で１．５時間攪拌した。次いでオキシ塩化リン（２４３．７ｍｇ，１．５８９４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）溶液を加え、３０分間攪拌した後、アンモニアのクロロホルム溶液（１．７Ｍ，５．０ｍＬ，８．５０ｍｍｏｌ）を加え、５分間攪拌した。

反応液に食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをシリカゲル（３０ｇ，クロロホルム：メタノール＝１４：１～９：１）カラ

ムクロマトで精製を行い、目的化合物（１８５．０ｍｇ，３７％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準ＴＭＳ）

Ａ－ｆｏｒｍ

７．２９～７．４０（５Ｈ，ｍ），５．０７～５．１５（２Ｈ，ｍ），３．９０～３．９８（１Ｈ，ｍ），３．６２～３．７４（１Ｈ，ｍ），３．５１（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，３．４Ｈｚ），３．３３～３．４７（１Ｈ，ｍ），３．３２（２Ｈ，ｂｒｓ），３．１５～３．３０（１Ｈ，ｍ），３．１８（２Ｈ，ｂｒｓ），２．０７～２．２０（２Ｈ，ｍ），１．９５～２．０５（１Ｈ，ｍ），１．５０～１．８０（３Ｈ，ｍ），１．２７～１．４２（２Ｈ，ｍ），０．９０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

Ｂ－ｆｏｒｍ

７．２９～７．４０（５Ｈ，ｍ），５．０３～５．１８（２Ｈ，ｍ），３．８２～３．９０（１Ｈ，ｍ），３．６２～３．７４（１Ｈ，ｍ），３．３３～３．４７（１Ｈ，ｍ），３．１５～３．３０（２Ｈ，ｍ），３．１６（２Ｈ，ｂｒｓ），２．５４（２Ｈ，ｂｒｓ），２．０７～２．２０（２Ｈ，ｍ），１．９５～２．０５（１Ｈ，ｍ），１．５０～１．８０（３Ｈ，ｍ），１．２７～１．４２（２Ｈ，ｍ），０．９５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，Ｇｌｙ）

ｍ／ｚ：３８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，７６５［２Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例３１

（３Ｓ）－３－ｎ－ブチルアミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－（Ｎ－ｎ－ブチル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン（１２６．５ｍｇ，０．３３０８ｍｍｏｌ）をエタノール（６ｍＬ）と水（０．３ｍＬ）の混合溶液に溶解し、パラジウム黒（１３ｍｇ）を加え、水素気流下、室温で６時間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮した後、ダイアニオンＨＰ－２０（１０ｍＬ，水－メタノール勾配溶出）にて精製を行い、目的化合物（１９．２ｍｇ，２３％）を得た。

^{1}H－NMR（CD_3OD，３．３０ｐｐｍ）

３．５９～３．６４（２Ｈ，ｍ），３．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，６．８Ｈｚ），２．６４（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，６．８Ｈｚ）２．１８～２．２５（１Ｈ，ｍ），１．８９～１．９９（１Ｈ，ｍ），１．７８～１．８８（１Ｈ，ｍ），１．４８～１．６５（３Ｈ，ｍ），１．３４～１．４３（２Ｈ，ｍ），０．９４（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，Ｇｌｙ）

ｍ／ｚ：２４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$，４９７［２Ｍ＋Ｈ］$^+$．

実施例３２

（３Ｓ）－３－（Ｎ－ベンジル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－アミノ－２－ピペリドン（４．００ｇ，３５．０４ｍｍｏｌ）にベンズアルデヒド（ｄ＝１．０４４，５．４ｍＬ，５３．１２ｍｍｏｌ）を加え、室温で５分間撹拌した。

結晶化した反応液にトルエン（１０ｍＬ）及びエーテル（２０ｍＬ）を加え、デカンテーションし、更に結晶をエーテル及びエーテル－ｎ－ヘキサンの混合溶液で洗浄し、（３Ｓ）－３－ベンジリデンアミノ－２－ピペリドン（５．７８ｇ）を得た。また、デカンテーションの溶液及び洗浄液を減圧濃縮して得られた結晶をエーテル－ｎ－ヘキサンの混合溶液で洗浄し、（３Ｓ）－３－ベンジリデンアミノ－２－ピペリドン（１．００ｇ，合計６．７８ｇ，９６％）を得た。

（３Ｓ）－３－ベンジリデンアミノ－２－ピペリドン（５．２６ｇ，２６．０１ｍｍｏｌ）のメタノール（６０ｍＬ）溶液に、氷冷下で水素化シアノホウ素ナトリウム（１．６４ｇ，２６．１０ｍｍｏｌ）を加え、同温で３０分間撹拌した。次いで反応液に酢酸（ｄ＝１．０４９，１．８０ｍＬ，３１．２１ｍｍｏｌ）を加えて、氷冷下で３０分間撹拌した。

反応液を減圧濃縮した後、水（１００ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）加えた後、氷冷下で炭酸水素ナトリウム（８．７４ｇ，１０４．０４ｍｍｏｌ）及び塩化ベンジルオキシカルボニル（ｄ＝１．１９５，９．３ｍＬ，６５．１４ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で４０分間、室温で２０分間撹拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをシリカゲル（１００ｇ，クロロホルム：酢酸エチル＝２：１～１：１～クロロホルム：酢酸エチル：メタノール＝１：１：０．１）カラムクロマトで精製を行い、目的化合物（７．２０ｇ，７９％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準ＴＭＳ）

Ａ－ｆｏｒｍ

７．２４～７．３９（１０Ｈ，ｍ），５．９８（１Ｈ，ｂｒｓ），５．１７（２Ｈ，ｓ），４．６９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ），４．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ），３．９３～４．０２（１Ｈ，ｍ），３．３５（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，３．４Ｈｚ），３．２１～３．２６（１Ｈ，ｍ），２．０３～２．１４（１Ｈ，ｍ），１．７８～１．８６（１Ｈ，ｍ），１．５０～１．７２（２Ｈ，ｍ）．

Ｂ－ｆｏｒｍ

７．２４～７．３９（１０Ｈ，ｍ），５．８１（１Ｈ，ｂｒｓ），５．１１～５．２１（２Ｈ，ｍ），４．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ），４．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ），３．７０～３．７８（１Ｈ，ｍ），３．０２～３．０８（１Ｈ，ｍ），２．８５（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，３．４Ｈｚ），１．８６～１．９７（１Ｈ，ｍ），１．７８～１．８６（１Ｈ，ｍ），１．５０～１．７２（２Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，ＮＢＡ）

ｍ／ｚ：３３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例３３

（３Ｓ）－３－（Ｎ－ベンジル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－（Ｎ－ベンジル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－ピペリドン（６．９０ｇ，２０．３９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）溶液を外温－７８℃で冷却した後、ｎ－ブチルリチウムヘキサン溶液（２．４６Ｍ，７．９ｍＬ，１９．４３ｍｍｏｌ）を２０分間かけて滴下し、同温で２

０分間攪拌した。次いでオキシ塩化リン（３．７５ｇ，２４．４６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液を加え、同温で１０分間、室温で２０分間攪拌し、外温－７８℃で冷却した後、液体アンモニア（ｄ＝０．７７１，２．５ｍＬ，１１３．１８ｍｍｏｌ）を加え、５分間攪拌した。

反応液に食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをシリカゲル（１２０ｇ，クロロホルム：酢酸エチル：メタノール＝１０：１０：０～１０：９：１～１０：８：２）カラムクロマトで精製を行い、目的化合物（４．１７ｇ，４９％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準ＴＭＳ）

Ａ－ｆｏｒｍ

７．２７～７．３９（１０Ｈ，ｍ），５．１３～５．２０（２Ｈ，ｍ），４．７６（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ），４．４８（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ），３．８５～３．９２（１Ｈ，ｍ），３．７２～３．８１（１Ｈ，ｍ），３．４７（１Ｈ，ｔｄ，１２．２Ｈｚ，３．４Ｈｚ），３．３１（２Ｈ，ｂｒｓ），３．２０（２Ｈ，ｂｒｓ），１．９５～２．１２（１Ｈ，ｍ），１．７８～１．９４（２Ｈ，ｍ），１．５４～１．７２（１Ｈ，ｍ）．

Ｂ－ｆｏｒｍ

７．２７～７．３９（１０Ｈ，ｍ），５．１１～５．２６（２Ｈ，ｍ），４．９４（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ），４．４２（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ），３．７２～３．８１（１Ｈ，ｍ），３．６１～３．６８（１Ｈ，ｍ），３．１１～３．２０（１Ｈ，ｍ），３．１４（２Ｈ，ｂｒｓ），２．５４（２Ｈ，ｂｒｓ），１．９５～２．１２（１Ｈ，ｍ），１．７８～１．９４（２Ｈ，ｍ），１．５４～１．７２（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，ＮＢＡ）

ｍ／ｚ：４１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例３４

（３Ｓ）－３－ベンジルアミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－（Ｎ－ベンジル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン（５０１．１ｍｇ，１．２０３４ｍｍｏｌ）をエタノール（１０ｍＬ）に溶解し、パラジウム黒（５０ｍｇ）を加え、水素気流下、室温で一晩撹拌した。

反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮した後、ダイアニオンＨＰ－２０（２５ｍＬ，水－メタノール勾配溶出）にて精製を行い、目的化合物（２５１．１ｍｇ，７４％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD，３．３０ｐｐｍ）

７．３０～７．３７（４Ｈ，ｍ），７．２５（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２．０Ｈｚ），３．８３（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ），３．６０（２Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，４．３Ｈｚ，１．５Ｈｚ），３．２８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，６．８Ｈｚ），２．２３（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，５．９Ｈｚ），１．８９～１．９９（１Ｈ，ｍ），１．７５～１．８６（１Ｈ，ｍ），１．６１（１Ｈ，ｄｄｄｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１１．２Ｈｚ，９．８Ｈｚ，５．９Ｈｚ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，Ｇｌｙ）

ｍ／ｚ：２８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例３５

（３Ｓ）－３－（Ｎ－フルフリル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－アミノ－２－ピペリドン（１．１５ｇ，１０．０７ｍｍｏｌ）のメタノール（５ｍＬ）溶液に、フルフラール（ｄ＝１．１６０，０．９１ｍＬ，１０．９９ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩撹拌した。

反応液を減圧濃縮した後、メタノール（１０ｍＬ）及び水素化ホウ素ナトリウム（０．４６ｇ，１２．１６ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。

反応液を減圧濃縮した後、クロロホルム（１５ｍＬ）を加え、次いで氷冷下でトリエチルアミン（ｄ＝０．７２５５，２．８ｍＬ，１９．９９ｍｍｏｌ）及び塩化ベンジルオキシカルボニル（ｄ＝１．１９５，２．２ｍＬ，１２．１６ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で２時間撹拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをシリカゲル（１００ｇ，クロロホルム：酢酸エチル＝２：１～１：１～クロロホルム：酢酸エチル：メタノール＝１：１：０．１）カラムクロマトで精製を行い、目的化合物（７．２０ｇ，７９％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準ＴＭＳ）

Ａ－ｆｏｒｍ

７．２７～７．３７（６Ｈ，ｍ），６．３０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，２．０Ｈｚ），６．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ），５．９４（１Ｈ，ｂｒｓ），５．１７（２Ｈ，ｓ），４．６５（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ），４．４９（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ），４．０５～４．１３（１Ｈ，ｍ），３．３７（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，３．４Ｈｚ），３．２２～３．２８（１Ｈ，ｍ），２．０１～２．１１（１Ｈ，ｍ），１．５８～１．９５（３Ｈ，ｍ）．

Ｂ－ｆｏｒｍ

７．２７～７．３７（６Ｈ，ｍ），６．３１～６．３４（２Ｈ，ｍ），５．７９（１Ｈ，ｂｒｓ），５．０９～５．１７（２Ｈ，ｍ），４．８２（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ），４．４５（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ），３．８７～３．９５（１Ｈ，ｍ），３．０６～３．１２（１Ｈ，ｍ），２．８９（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，３．４Ｈｚ），１．５８～１．９５（４Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，ＮＢＡ）

ｍ／ｚ：３２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例３６

（３Ｓ）－３－（Ｎ－フルフリル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－（Ｎ－フルフリル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－２－ピペリドン（１．１１ｇ，３．３８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２５ｍＬ）溶液を外温－７８℃で冷却した後、ｎ－ブチルリチウムヘキサン溶液（２．４６Ｍ，１．３ｍＬ，３．２０ｍｍｏｌ）を２０分間かけて滴下し、同温で２０分間撹拌した。次いでオキシ塩化リン（０．６２ｇ，４．０４ｍｍｏｌ）のテト

ラヒドロフラン（３ｍＬ）溶液を加え、同温で１時間、室温で４５分間攪拌し、外温－７８℃で冷却した後、アンモニアのクロロホルム溶液（１．７Ｍ，２１ｍＬ，３５．７ｍｍｏｌ）を加え、５分間攪拌した。

反応液に食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをシリカゲル（５０ｇ，クロロホルム：メタノール＝１９：１～１４：１）カラムクロマトで精製を行い、目的化合物（０．６１ｇ，４５％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準ＴＭＳ）

Ａ－ｆｏｒｍ

７．３２～７．３９（６Ｈ，ｍ），６．３２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，３．０Ｈｚ），６．２３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ），５．１２～５．２０（２Ｈ，ｍ），４．７２（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ），４．４２（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ），３．８７～３．９５（２Ｈ，ｍ），３．４８（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，３．４Ｈｚ），３．３１（２Ｈ，ｂｒｓ），３．２０（２Ｈ，ｂｒｓ），１．６４～２．１０（４Ｈ，ｍ）．

Ｂ－ｆｏｒｍ

７．３２～７．３９（６Ｈ，ｍ），６．３３～６．３５（２Ｈ，ｍ），５．０７～５．２３（２Ｈ，ｍ），４．９１（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ），４．３８（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ），３．７７～３．８７（２Ｈ，ｍ），３．１６（２Ｈ，ｂｒｓ），３．１３～３．２３（１Ｈ，ｍ），２．５８（２Ｈ，ｂｒｓ），１．６４～２．１０（４Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，ＮＢＡ）

ｍ／ｚ：４０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例３７

（３Ｓ）－３－フルフリルアミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－（Ｎ－フルフリル－ベンジルオキシカルボニルアミノ）－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン（３５６．２ｍｇ，０．８７６５ｍｍｏｌ）をエタノール（６ｍＬ）に溶解し、パラジウム黒（３５ｍｇ）を加え、

水素気流下、室温で一晩攪拌した。

反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮した後、ダイアニオンＨＰ－２０（２０ｍＬ，水－メタノール勾配溶出）にて精製を行い、目的化合物（７８．４ｍｇ，３３％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD，３．３０ｐｐｍ）

７．４４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１．０Ｈｚ），６．３５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，２．０Ｈｚ），６．２９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１．０Ｈｚ），３．８０～３．８９（２Ｈ，ｍ），３．６０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）３．５９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），３．２６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，６．８Ｈｚ），２．１７～２．２５（１Ｈ，ｍ），１．８８～１．９８（１Ｈ，ｍ），１．７５～１．８６（１Ｈ，ｍ），１．５６（１Ｈ，ｄｄｄｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１１．２Ｈｚ，９．８Ｈｚ，５．９Ｈｚ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，Ｇｌｙ）

ｍ／ｚ：２７３ $[M+H]^{+}$．

実施例３８

（３Ｓ，Ｐ（ＲＳ））－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ（ベンゾイルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン４７５ｍｇ（１．５ｍｍｏｌ）をピリジン（１０ｍＬ）に懸濁した溶液に、室温でベンゾイルクロリド（２８１ｍｇ，２．０ｍｍｏｌ）を滴下し、同温で８時間攪拌した。

反応液を約５０度に加温しながら減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル（酢酸エチル：メタノール＝４０．１～３０：１）カラムクロマトにて精製を行った後、ヘキサン－酢酸エチル（１：１）で結晶化した。得られた結晶をろ過し、更に上記混合溶液で洗浄することにより、目的化合物（１９０ｍｇ，２９％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－D_6，内部標準ＴＭＳ）

９．７２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ），７．９０（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１．７Ｈｚ），７．４０～７．６０（４Ｈ，ｍ），７．３０（５Ｈ，ｍ），

５．００（２Ｈ，ｓ），４．７４（２Ｈ，ｂｒｔ，４．０Ｈｚ），３．８０～４．２０（２Ｈ，ｍ），３．６５（１Ｈ，ｍ），１．５０～２．１０（４Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋）

ｍ／ｚ：４３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例３９

（３Ｓ，Ｐ（ＲＳ））－３－アミノ－１－アミノ（ベンゾイルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ，Ｐ（ＲＳ））－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ（ベンゾイルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン（６０．５ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）のエタノール（１０ｍＬ）溶液に、パラジウム黒（１２．１ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で２４時間攪拌した。

反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより目的化合物（４０．５ｍｇ，１００％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－Ｄ$_{6}$，内部標準ＴＭＳ）

７．９０（２Ｈ，ｍ），７．４０～７．６０（３Ｈ，ｍ），４．７２（２Ｈ，ｂｒｓ），４．３８（１Ｈ，ｂｒｓ），３．８０（１Ｈ，ｍ），３．６０（２Ｈ，ｍ），２．０３（１Ｈ，ｍ），１．７８（２Ｈ，ｍ），１．４０（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋）

ｍ／ｚ：２９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例４０

（３Ｓ，Ｐ（ＲＳ））－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ（フェニルカルバモイルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン（１０００ｍｇ，３．１ｍｍｏｌ）をピリジン（１０ｍＬ）に懸濁した溶液に、室温でフェニルイソシアナート（０．５０ｍＬ，５４８ｍｇ，４．６ｍｍｏｌ）を滴下し、同温で４日間攪拌した。

反応液を約５０度に加温しながら減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル（酢酸エチル：メタノール＝１０：１）カラムクロマトにて精製することにより目的化合物（５００ｍｇ，３６％）得た。

^{1}H－NMR（DMSO－D_6，内部標準TMS）

8．78（1H，s），7．90（1H，d，J＝9．2Hz），7．49（1H，d，J＝9．2Hz），7．20～7．43（9H，m），6．95～7．05（1H，m），5．02（2H，s），4．78（2H，brs），3．30～3．80（3H，m），1．60～2．10（4H，m）．

MS（ESI＋）

m／Z：446 $[M+H]^+$．

実施例41

（3S，P（RS））－3－アミノ－1－アミノ（フェニルカルバモイルアミノ）ホスフィニル－2－ピペリドンの合成

（3S）－3－ベンジルオキシカルボニルアミノ－1－アミノ（フェニルカルバモイルアミノ）ホスフィニル－2－ピペリドン（30mg，0．067mmol）のエタノール（10mL）溶液にパラジウム黒（5mg）を加え、水素気流下、室温で24時間攪拌した。

反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより目的化合物（20mg，96%）を得た。

^{1}H－NMR（DMSO－D_6，内部標準TMS）

8．88（1H，s），7．20～7．42（4H，m），6．98（1H，t，J＝7．1Hz），4．76（2H，brs），3．00～3．80（6H，m），1．93～2．13（1H，m），1．67～1．84（2H，m），1．30～1．55（1H，m）．

MS（ESI＋）

m／z：312 $[M+H]^+$．

実施例42

（3R）－3－アミノ－1－ジアミノホスフィニル－2－ピペリドンの合成

（3R）－3－ベンジルオキシカルボニルアミノ－1－ジアミノホスフィニル－2－ピペリドン（804．9mg，2．4668mmol）をエタノール（30mL）に溶解し、パラジウム黒（80mg）を加え、水素気流下、外温50℃で1時間、室温で一晩攪拌した。

反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮し、目的化合物（４６４．０ｍｇ，９８％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$Ｄ_{2}Ｏ$，４．６５ｐｐｍ）

３．４５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），３．４４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ），３．３８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，６．８Ｈｚ），２．００～２．０９（１Ｈ，ｍ），１．６８～１．８２（２Ｈ，ｍ），１．３９～１．４９（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，Ｇｌｙ）

ｍ／ｚ：１９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例４３

（３Ｓ）－３－アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ペルヒドロアゼピノンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ペルヒドロアゼピノン（２４０．８ｍｇ，０．７７６５ｍｍｏｌ）をエタノール（１０ｍＬ）に溶解し、パラジウム黒（２４ｍｇ）を加え、水素気流下、室温で一晩攪拌した。

反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮した。得られた結晶をエーテルで洗浄し、目的化合物（１５５．５ｍｇ，９７％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$Ｄ_{2}Ｏ$，４．６５ｐｐｍ）

３．８５～３．９３(１Ｈ，ｍ)，３．８０(１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ)，３．２７（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１５．６Ｈｚ），１．６８～１．８０（３Ｈ，ｍ），１．５５～１．６６（１Ｈ，ｍ），１．３９～１．４９（１Ｈ，ｍ），１．２１～１．３３（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＦＡＢ＋，Ｇｌｙ）

ｍ／ｚ：２０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，４１３［２Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例４４

（３Ｓ）－３－アミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピロリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピロリドン（４０１．５ｍｇ，１．２８５８ｍｍｏｌ）をエタノール（４

mL）と水（0．8mL）の混合溶液に懸濁し、パラジウム黒（40mg）を加え、水素気流下、室温で5時間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮した。得られたオイルをエタノール－エーテルの混合溶媒で結晶化を行い、目的化合物（132．5．5mg，54%）を得た。

^{1}H－NMR（D_2O，4．65ppm）

3．71（1H，dd，J＝11．2Hz，8．3Hz），3．57～3．63（1H，m），3．45（1H，td，J＝10．3Hz，6．4Hz），2．32～2．40（1H，m），1．72～1．83（1H，m）．

MS（FAB＋，Gly）

m／z：179 $[M+H]^+$．

実施例45

（3S）－3－アミノ－1－ジアミノホスフィニル－2－ピペリドン塩酸塩（実施例1の化合物の塩酸塩）の合成

（3S）－3－ベンジルオキシカルボニルアミノ－1－ジアミノホスフィニル－2－ピペリドン（1．22g，3．74mmol）をメタノール（16mL）－水（4mL）の混合液に溶解し、パラジウム黒（0．12g）を加え、水素気流下、室温で4時間攪拌した。

反応液中の触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮した後、残査をエタノール（25mL）－エーテル（役10mL）に溶解し、4規定塩化水素酸ジオキサン溶液（0．9mL）をエタノール（6mL）で希釈した溶液を滴下し、析出した結晶を濾取することにより目的化合物（0．69g，81%）を得た。

^{1}H－NMR（D_2O，4．65ppm）

3．83（1H，dd，J＝11．7Hz，6．8Hz），3．47～3．53（2H，m），2．19（1H，td，J＝11．7Hz，6．8Hz），1．74～1．92（2H，m），1．59～1．72（1H，m）．

実施例46

（3S）－3－アミノ－1－ジアミノホスフィニル－2－ピペリドン1／2ジベンゾイル－D－（－）－酒石酸塩（実施例1の化合物の1／2ジベンゾイル－D

－（－）－酒石酸塩）の合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－ジアミノホスフィニル－２－ピペリドン（５．０ｇ，１５．３ｍｍｏｌ）のエタノール（５０ｍＬ）に懸濁し、パラジウム黒（２５０ｍｇ）を加え、水素気流下室温で１日攪拌した。反応液中の触媒を濾去し、得られた濾液に、水（１０ｍＬ）とジベンゾイル－Ｄ－（－）－酒石酸（２．８８ｇ，７．７ｍｍｏｌ）のエタノール（４０ｍＬ）溶液を加え、次いでエタノール（４０ｍＬ）を加えた。析出した結晶を濾取することにより目的化合物（４．７７ｇ，８４％）を得た。本結晶は、実施例１及び実施例４５の化合物にみられた吸湿性が観察されず、安定性に優れていることが示された。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD，内部標準ＴＭＳ）

８．１２～８．２３（２Ｈ，ｍ），７．５５～７．６５（１Ｈ，ｍ），７．４２～７．５３（２Ｈ，ｍ），５．８４（１Ｈ，ｓ），３．８０～３．９９（１Ｈ，ｍ），３．５３～３．６８（２Ｈ，ｍ），２．１５～２．３７（１Ｈ，ｍ），１．６４～１．９５（３Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）

ｍ／ｚ：１９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ＭＳ（ＥＳＩ－）

ｍ／ｚ：３５７［Ｍ（ジベンゾイル酒石酸）－Ｈ］$^{-}$．

実施例４７

（３Ｓ，Ｐ（ＲｏｒＳ））－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ（アセチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン及び（３Ｓ，Ｐ（ＳｏｒＲ））－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ（アセチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－２－ピペリドン（２．００ｇ，６．１３ｍｍｏｌ）をピリジン（８０ｍＬ）に加温溶解した溶液に、室温でアセチルクロリド（０．５２ｍＬ，７．３１ｍｍｏｌ）を滴下し、同温で６時間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に３０％アセトン水溶液を加え、析出して

いる結晶を濾取した。得られた結晶にアセトンを加え不溶物をろ過した後、ろ液を濃縮し、結晶を酢酸エチルーエーテルの混合溶媒で洗浄することにより目的の（３Ｓ，Ｐ（ＳｏｒＲ））－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ（アセチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン（０．４１ｇ，１８％）を得た。

また、結晶を除いた３０％アセトン水溶液をダイアニオンＨＰ-２０（１００ｍＬ，水－アセトン勾配溶出）にて精製を行い、溶出部を濃縮後、得られた結晶を酢酸エチルに溶解して不溶物をろ過した。このろ液を濃縮し、得られた結晶をエーテルで洗浄することにより目的の（３Ｓ，Ｐ（ＲｏｒＳ））－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ（アセチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン（０．７２ｇ，３２％）を得た。

（３Ｓ，Ｐ（ＲｏｒＳ））－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ（アセチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，内部標準ＴＭＳ）

９．４０（１Ｈ，ｂｒｓ），７．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．２９～７．３９（５Ｈ，ｍ），５．０３（２Ｈ，ｓ），４．５９（２Ｈ，ｂｒｓ），４．１４（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝７．８，１１．７Ｈｚ），３．７１～３．７９（１Ｈ，ｍ），３．４６～３．５４（１Ｈ，ｍ），１．９７～２．０５（１Ｈ，ｍ），１．８３～１．９４（１Ｈ，ｍ），１．８９（３Ｈ，ｓ），１．７０～１．８０（１Ｈ，ｍ），１．５２～１．６２（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）

ｍ／ｚ：３９１［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

（３Ｓ，Ｐ（ＳｏｒＲ））－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ（アセチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，内部標準ＴＭＳ）

９．４１（１Ｈ，ｂｒｓ），７．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．２９～７．３９（５Ｈ，ｍ），５．０３（２Ｈ，ｓ），４．６３（２Ｈ，ｂｒｓ），４．００～４．０７（１Ｈ，ｍ），３．５２～３．６３（２Ｈ，ｍ），１．９６～２．０４（１Ｈ，ｍ），１．９０（３Ｈ，ｓ），１．７４～１．８１（２Ｈ，

m），１．６１～１．７２（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）

ｍ／ｚ：３９１［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

実施例４８

（３Ｓ，Ｐ（ＲｏｒＳ））－３－アミノ－１－アミノ（アセチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン１／２フマル酸塩の合成

（３Ｓ，Ｐ（ＳｏｒＲ））－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ（アセチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン（２２５．５ｍｇ，０．６１２２ｍｍｏｌ）のエタノール（１５ｍＬ）溶液に、パラジウム黒（４５．０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で４時間攪拌した。

反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した後、水（２ｍＬ）－エタノール（２ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、フマル酸（３５．５ｍｇ，０．３０５８ｍｍｏｌ）を加え、濃縮した後、得られた結晶をエタノールで洗浄することにより目的化合物（１４１．４ｍｇ，７９％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$Ｄ_{2}Ｏ$，内部標準３－（トリメチルシリル）プロピオン酸－２，２，３，３－$ｄ_{4}$ナトリウム塩）

６．５４（１Ｈ，ｓ），４．１７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．２，６．８Ｈｚ），３．８２（１Ｈ，ｔｄｄ，Ｊ＝５．４，１２．７，７．７Ｈｚ），３．６３～３．７４（１Ｈ，ｍ），２．４０（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１２．２，６．４Ｈｚ），１．９２～２．１５（５Ｈ，ｍ），１．８０（１Ｈ，ｔｄｄ，Ｊ＝１２．２，９．３，６．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）

ｍ／ｚ：２５７［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

実施例４９

（３Ｓ，Ｐ（ＳｏｒＲ））－３－アミノ－１－アミノ（アセチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン１／２フマル酸塩の合成

（３Ｓ，Ｐ（ＲｏｒＳ））－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ（アセチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン（１５０．５ｍｇ，０．４０８６ｍｍｏｌ）のエタノール（１０ｍＬ）溶液に、パラジウム黒（３０．０

ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で４時間撹拌した。

反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した後、水（２ｍＬ）－エタノール（２ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、フマル酸（２３．７ｍｇ，０．２０４２ｍｍｏｌ）を加え、濃縮した後、得られた結晶をエタノールで洗浄することにより目的化合物（１１４．６ｍｇ，９６％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$Ｄ_{2}Ｏ$，内部標準３－（トリメチルシリル）プロピオン酸－２，２，３，３－ｄ４ナトリウム塩）

６．５３（１Ｈ，ｓ），４．１２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．７，６．８Ｈｚ），３．７０～３．７７（２Ｈ，ｍ），２．４０（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１１．２，４．９Ｈｚ），１．８３～２．１３（６Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）

ｍ／ｚ：２５７［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

実施例５０

（３Ｓ，Ｐ（ＳＲ））－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ（ｎ－ブタノイルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－２－ピペリドン（５２０．５ｍｇ，１．５９５２ｍｍｏｌ）をピリジン（２０ｍＬ）に加温溶解した溶液に、室温で酪酸無水物（０．３１ｍＬ，１．８９５０ｍｍｏｌ）を滴下し、外温６０℃で２日間撹拌した。

反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に３０％アセトン水溶液を加え、ダイアニオンＨＰ－２０（２０ｍＬ，水－アセトン勾配溶出）にて精製を行った。得られたオイルをダイアニオンＬＨ－２０（２００ｍＬ，メタノール）にて精製を行うことにより目的化合物（３００．３ｍｇ，４７％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$ＣＤＣｌ_{3}$，内部標準ＴＭＳ）

立体異性体Ａ

７．８５～７．９３（１Ｈ，ｍ），７．２９～７．３７（５Ｈ，ｍ），５．６５～５．７２（１Ｈ，ｍ），５．１１（２Ｈ，ｍ），４．２１～４．３１（１Ｈ，ｍ），３．８２～４．０２（３Ｈ，ｍ），３．６７～３．７５（１Ｈ，ｍ），２．３２～２．４６（１Ｈ，ｍ），２．２６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．８

0～1．96（2H，m），1．52～1．66（3H，m），0．91（3H，t，J＝7．3Hz）．

立体異性体B

7．74～7．84（1H，m），7．29～7．37（5H，m），5．57～5．65（1H，m），5．11（2H，m），4．21～4．31（1H，m），3．82～4．02（3H，m），3．56～3．66（1H，m），2．32～2．46（1H，m），2．26（2H，t，J＝7．3Hz），2．00～2．10（1H，m），1．80～1．96（1H，m），1．52～1．66（3H，m），0．91（3H，t，J＝7．3Hz）．

MS(ESI+)

m／z：419 $[M+Na]^+$.

実施例51

（3S，P（SR））－3－アミノ－1－アミノ（n－ブタノイルアミノ）ホスフィニル－2－ピペリドンの合成

（3S，P（SR））－3－ベンジルオキシカルボニルアミノ－1－アミノ（n－ブタノイルアミノ）ホスフィニル－2－ピペリドン（153．2mg，0．3865mmol）のエタノール（10mL）溶液に、パラジウム黒（30．0mg）を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。

反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより目的化合物（101．1mg，100%）を得た。

^{1}H－NMR（$CDCl_3$，内部標準TMS）

3．87～3．95（1H，m），3．82（2H，brs），3．67～3．79（1H，m），3．43and3．40（1H，dd，J＝12．2，6．8Hz），2．20～2．32（3H，m），1．53～2．09（5H，m），0．94and0．94（3H，t，J＝7．3Hz）．

MS(ESI+)

m／z：285 $[M+Na]^+$.

実施例52

（3S，P（SR））－3－ベンジルオキシカルボニルアミノ－1－アミノ（t

－ブチルアセチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－２－ピペリドン（５０３．０ｍｇ，１．５４１６ｍｍｏｌ）をピリジン（２０ｍＬ）に加温溶解した溶液に、室温でｔ－ブチルアセチルクロリド（０．２６ｍＬ，１．８７１６ｍｍｏｌ）を滴下し、同温で３日間撹拌した。

反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に３０％アセトン水溶液を加え、ダイアニオンＨＰ-２０（２０ｍＬ，水－アセトン勾配溶出）にて精製を行った後、溶出部のアセトンを減圧留去し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られたオイルをｎ－ヘキサンにて結晶化を行うことにより目的化合物（６２４．７ｍｇ，９５％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，内部標準ＴＭＳ）

立体異性体Ａ

９．２８（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ），７．４１（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．２９～７．３８（５Ｈ，ｍ），５．０３（２Ｈ，ｓ），４．５７（１Ｈ，ｂｒｓ），４．５６（１Ｈ，ｂｒｓ），４．１４（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝７．８，１２．２Ｈｚ），３．７７～３．８４（１Ｈ，ｍ），３．４４～３．５７（１Ｈ，ｍ），１．９７～２．０７（３Ｈ，ｍ），１．８４～１．９３（１Ｈ，ｍ），１．７２～１．８１（１Ｈ，ｍ），１．５６（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ＝１２．２，７．８Ｈｚ），０．９４（９Ｈ，ｓ）．

立体異性体Ｂ

９．２８（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ），７．４７（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．２９～７．３８（５Ｈ，ｍ），５．０３（２Ｈ，ｓ），４．５９（１Ｈ，ｂｒｓ），４．５８（１Ｈ，ｂｒｓ），３．９５～４．０４（１Ｈ，ｍ），３．６１～３．６８（１Ｈ，ｍ），３．４４～３．５７（１Ｈ，ｍ），１．９７～２．０７（３Ｈ，ｍ），１．６２～１．８１（３Ｈ，ｍ），０．９４（９Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）

ｍ／ｚ：４４７［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

実施例５３

（３Ｓ，Ｐ（ＳＲ））－３－アミノ－１－アミノ（ｔ－ブチルアセチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ，Ｐ（ＳＲ））－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ（ｔ－ブチルアセチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン（２６１．７ｍｇ，０．６１６６ｍｍｏｌ）のエタノール（１５ｍＬ）溶液に、パラジウム黒（５０．０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で４時間撹拌した。

反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより目的化合物（１７５．５ｍｇ，９８％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，内部標準ＴＭＳ）

立体異性体Ａ

９．２８（1Ｈ，ｂｒｓ），４．５４（1Ｈ，ｂｒｓ），４．５４（1Ｈ，ｂｒｓ），３．７０～３．８０（1Ｈ，ｍ），３．４１～３．４９（1Ｈ，ｍ），３．３１（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，６．８Ｈｚ），１．９７～２．０９（3Ｈ，ｍ），１．６２～１．９２（2Ｈ，ｍ），１．２６～１．３８（1Ｈ，ｍ），０．９４（9Ｈ，ｓ）．

立体異性体Ｂ

９．２８（1Ｈ，ｂｒｓ），４．５８（1Ｈ，ｂｒｓ），４．５７（1Ｈ，ｂｒｓ），３．５７～３．６５（1Ｈ，ｍ），３．４９～３．５７（1Ｈ，ｍ），３．１７（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，６．８Ｈｚ），１．９７～２．０９（3Ｈ，ｍ），１．６２～１．９２（2Ｈ，ｍ），１．３８～１．４７（1Ｈ，ｍ），０．９３（9Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）

ｍ／ｚ：３１３［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

実施例５４

（３Ｓ，Ｐ（ＳＲ））－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ（シクロヘキサンカルボニルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－２－ピペリドン（５４５．４ｍｇ，１．６７１５ｍｍｏｌ）をピリジン（２０ｍＬ）に加温溶解した溶液に、

室温でシクロヘキサンカルボニルクロリド（０．２７ｍＬ，２．０１８３ｍｍｏｌ）を滴下し、氷冷下３時間、室温で４時間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に３０％アセトン水溶液を加え、ダイアニオンＨＰ-２０（２０ｍＬ，水－アセトン勾配溶出）にて精製を行った後、溶出部のアセトンを減圧留去し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られたオイルをエーテル－ｎ－ヘキサンにて結晶化を行うことにより目的化合物（５５５．２ｍｇ，６９％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，内部標準ＴＭＳ）

立体異性体Ａ

９．２３（１Ｈ，ｂｒｓ），７．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．２８～７．３８（５Ｈ，ｍ），５．０２（２Ｈ，ｓ），４．５３～４．５７（２Ｈ，ｍ），４．１１（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝７．８，１２．２Ｈｚ），３．７３～３．８２（１Ｈ，ｍ），３．５３～３．６３（１Ｈ，ｍ），２．１４～２．２３（１Ｈ，ｍ），１．９５～２．０４（１Ｈ，ｍ），１．４７～１．９２（７Ｈ，ｍ），１．０６～１．３０（６Ｈ，ｍ）．

立体異性体Ｂ

９．２３（１Ｈ，ｂｒｓ），７．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．２８～７．３８（５Ｈ，ｍ），５．０２（２Ｈ，ｓ），４．５３～４．５７（２Ｈ，ｍ），３．９４～４．０２（１Ｈ，ｍ），３．４３～３．５２（２Ｈ，ｍ），２．１４～２．２３（１Ｈ，ｍ），１．９５～２．０４（１Ｈ，ｍ），１．４７～１．９２（７Ｈ，ｍ），１．０６～１．３０（６Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）

ｍ／ｚ：４５９［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

実施例５５

（３Ｓ，Ｐ（ＳＲ））－３－アミノ－１－アミノ（シクロヘキサンカルボニルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ，Ｐ（ＳＲ））－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ（シクロヘキサンカルボニルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン（２５０．

２ｍｇ，０．５７３３ｍｍｏｌ）のエタノール（６ｍＬ）溶液に、パラジウム黒（５０．０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で１６時間撹拌した。

反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより目的化合物（１７０．０ｍｇ，９８％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，内部標準ＴＭＳ）

立体異性体Ａ

９．２０（１Ｈ，ｂｒｓ），４．５３（１Ｈ，ｂｒｓ），４．５２（１Ｈ，ｂｒｓ），３．６６～３．７４（１Ｈ，ｍ），３．４１～３．４９（１Ｈ，ｍ），３．２８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，６．８Ｈｚ），２．１５～２．２５（１Ｈ，ｍ），１．９６～２．０４（１Ｈ，ｍ），１．５５～１．８９（７Ｈ，ｍ），１．１２～１．３２（６Ｈ，ｍ）．

立体異性体Ｂ

９．２０（１Ｈ，ｂｒｓ），４．５５（１Ｈ，ｂｒｓ），４．５４（１Ｈ，ｂｒｓ），３．５１～３．６１（１Ｈ，ｍ），３．４１～３．４９（１Ｈ，ｍ），３．１６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，６．８Ｈｚ），２．１５～２．２５（１Ｈ，ｍ），１．９６～２．０４（１Ｈ，ｍ），１．５５～１．８９（７Ｈ，ｍ），１．１２～１．３２（６Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）

ｍ／ｚ：３２５［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

実施例５６

（３Ｓ，Ｐ（ＳＲ））－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ（フェノキシアセチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－２－ピペリドン（５０４．０ｍｇ，１．５４４６ｍｍｏｌ）をピリジン（２０ｍＬ）に加温溶解した溶液に、室温でフェノキシアセチルクロリド（０．３２ｍＬ，２．３１６５ｍｍｏｌ）を滴下し、室温で１６時間撹拌した。

反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に３０％アセトン水溶液を加え、ダイアニオンＨＰ-２０（２０ｍＬ，水－アセトン勾配溶出）にて精製を行った後、溶出部のアセトンを減圧留去し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を飽和食塩

水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られたオイルをエーテル－ｎ－ヘキサンにて結晶化を行うことにより目的化合物（４２１．２ｍｇ，６７％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，内部標準ＴＭＳ）

立体異性体Ａ

９．５７（１Ｈ，ｂｒｓ），７．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．２７～７．３９（７Ｈ，ｍ），６．９５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），６．８７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），５．０３（２Ｈ，ｓ），４．８２（１Ｈ，ｂｒｓ），４．８１（１Ｈ，ｂｒｓ），４．５５（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ），４．１４（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝７．８，１２．２Ｈｚ），３．７２～３．８０（１Ｈ，ｍ），３．４８～３．５８（１Ｈ，ｍ），１．９６～２．０６（１Ｈ，ｍ），１．６４～１．８８（２Ｈ，ｍ），１．５６（１Ｈ，ｔｔ，Ｊ＝１２．２，７．８Ｈｚ）．

立体異性体Ｂ

９．５７（１Ｈ，ｂｒｓ），７．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．２７～７．３９（７Ｈ，ｍ），６．９５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），６．８４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），５．０４（２Ｈ，ｓ），４．８２（１Ｈ，ｂｒｓ），４．８１（１Ｈ，ｂｒｓ），４．５０～４．６４（２Ｈ，ｍ），３．９８～４．０７（１Ｈ，ｍ），３．４８～３．６６（２Ｈ，ｍ），１．９６～２．０６（１Ｈ，ｍ），１．６４～１．８８（３Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）

ｍ／ｚ：４８３［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

実施例５７

（３Ｓ，Ｐ（ＳＲ））－３－アミノ－１－アミノ（フェノキシアセチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ，Ｐ（ＳＲ））－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ（フェノキシアセチルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン（２００．９ｍｇ，０．４３６３ｍｍｏｌ）のエタノール（６ｍＬ）溶液に、パラジウム黒（４０．０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で１６時間攪拌した。

反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより目的化合物（１３９．０ｍｇ，９８％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，内部標準ＴＭＳ）

７．２５～７．３９（２Ｈ，ｍ），６．９５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），６．８２～６．８８（２Ｈ，ｍ），４．７６～４．８４（２Ｈ，ｍ），４．４９～４．６３（２Ｈ，ｍ），３．１６～３．８０（５Ｈ，ｍ），１．９５～２．０５（１Ｈ，ｍ），１．６２～１．８８（２Ｈ，ｍ），１．２１～１．３３ａｎｄ１．３８～１．４８（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）

ｍ／ｚ：３４９［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

実施例５８

（３Ｓ，Ｐ（ＳＲ））－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ（シンナモイルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－２－ピペリドン（８３５．５ｍｇ，２．５６０６ｍｍｏｌ）をピリジン（３３ｍＬ）に加温溶解した溶液に、室温でシンナモイルクロリド（５１１．９ｍｇ，３．０７２６ｍｍｏｌ）を加え、室温で１８時間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に３０％アセトン水溶液を加え、ダイアニオンＨＰ-２０（２０ｍＬ，水－アセトン勾配溶出）にて精製を行った後、溶出部のアセトンを減圧留去し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られたオイルをエーテル－ｎ－ヘキサンにて結晶化を行うことにより目的化合物（８３３．３ｍｇ，７３％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，内部標準ＴＭＳ）

立体異性体Ａ

９．６１（１Ｈ，ｓ），７．５７～７．６０（２Ｈ，ｍ），７．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ），７．４１～７．４８（４Ｈ，ｍ），７．２７～７．３７（５Ｈ，ｍ），６．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ），５．００（２Ｈ，ｓ），４．７２（１Ｈ，ｂｒｓ），４．７２（１Ｈ，ｂｒｓ），４．１８（１Ｈ，

td，J＝7．8，11．7Hz），3．82～3．90（1H，m），3．51～3．59（1H，m），1．54～2．07（4H，m）．

立体異性体B

9．61（1H，s），7．57～7．60（2H，m），7．52（1H，d，J＝16．1Hz），7．41～7．48（4H，m），7．27～7．37（5H，m），6．72（1H，d，J＝16．1Hz），5．00（2H，s），4．75（1H，brs），4．75（1H，brs），4．03（1H，q，J＝6．8Hz），3．58～3．72（2H，m），1．54～2．07（4H，m）．

MS（ESI＋）

m／z：479［M＋Na］$^{+}$．

実施例59

（3S，P（SR））－3－アミノ－1－アミノ（3－フェニルプロパノイルアミノ）ホスフィニル－2－ピペリドンの合成

（3S，P（SR））－3－ベンジルオキシカルボニルアミノ－1－アミノ（シンナモイルアミノ）ホスフィニル－2－ピペリドン（201．0mg，0．4404mmol）のエタノール（6mL）溶液に、パラジウム黒（20．0mg）を加え、水素雰囲気下、室温で20時間攪拌した。

反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより目的化合物（140．5mg，98％）を得た。

^{1}H－NMR（$CDCl_3$，内部標準TMS）

7．15～7．34（6H，m），3．95（2H，brs），3．59～3．87（2H，m），3．28～3．38（1H，m），2．86～2．96（2H，m）2．58～2．68（2H，m），2．13～2．21（1H，m），1．71～2．02（2H，m），1．45～1．57（1H，m）．

MS（ESI＋）

m／z：347［M＋Na］$^{+}$．

実施例60

（3S，P（RS））－3－ベンジルオキシカルボニルアミノ－1－アミノ（4

－メトキシベンゾイルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－２－ピペリドン（６０２．０ｍｇ，１．８４５０ｍｍｏｌ）をピリジン（２４ｍＬ）に加温溶解した溶液に、室温で４－メトキシベンゾイルクロリド（３７７．７ｍｇ，２．４１２１ｍｍｏｌ）を加え、同温で６時間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に３０％アセトン水溶液を加え、結晶を濾取した。得られた結晶にアセトンを加え不溶物をろ過した後、ろ液を濃縮し、得られた結晶を酢酸エチル－エーテルの混合溶媒で洗浄することにより目的化合物（２２０．１ｍｇ，２６％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，内部標準ＴＭＳ）

立体異性体Ａ

９．４９（１Ｈ，ｂｒｓ），７．８９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．２７～７．３７（５Ｈ，ｍ），７．０１（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ），４．９９（２Ｈ，ｓ），４．６９～４．７３（２Ｈ，ｍ），４．１２～４．２０（１Ｈ，ｍ），３．８４～３．９３（１Ｈ，ｍ），３．８２（３Ｈ，ｓ），３．５３～３．６２（１Ｈ，ｍ），１．５０～２．０７（４Ｈ，ｍ）．

立体異性体Ｂ

９．４９（１Ｈ，ｂｒｓ），７．８９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．２７～７．３７（５Ｈ，ｍ），７．０１（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ），４．９９（２Ｈ，ｓ），４．６９～４．７３（２Ｈ，ｍ），３．９９～４．０７（１Ｈ，ｍ），３．８１（３Ｈ，ｓ），３．６２～３．７２（２Ｈ，ｍ），１．５０～２．０７（４Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）

ｍ／ｚ：４８３［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

実施例６１

（３Ｓ，Ｐ（ＳＲ））－３－アミノ－１－アミノ（４－メトキシベンゾイルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドンの合成

（３Ｓ，Ｐ（ＳＲ））－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１－アミノ

（４－メトキシベンゾイルアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン（１１２．５ｍｇ，０．２２４３ｍｍｏｌ）のエタノール（１５ｍＬ）溶液に、パラジウム黒（２０．０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で２０時間撹拌した。

反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより目的化合物（７９．０ｍｇ，９９％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，内部標準ＴＭＳ）

７．８４ａｎｄ７．８３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．２７～７．３４（１Ｈ，ｍ），６．８７（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ），４．０４～４．２９（２Ｈ，ｍ），３．７０～４．０３（２Ｈ，ｍ），３．８２ａｎｄ３．８３（３Ｈ，ｓ），３．３５～３．４３（１Ｈ，ｍ），２．１５～２．２５（１Ｈ，ｍ），１．７７～２．１１（２Ｈ，ｍ），１．４９～１．６３（１Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）

ｍ／ｚ：３４９［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

試験例１

薬剤性白血球減少症に対する薬効評価試験

実施例１の化合物の薬剤性白血球減少症に対する薬効評価を、Ｏｋａｂｅらの方法（薬理と治療，Ｖｏｌ．１９，Ｎｏ．６，ｐ５５，１９９１）に準じて行った。

ＩＣＲ系マウス（Ｃｒｊ：ＣＤ－１）の雄８週齢を試験に供した。群構成は３群構成で、動物数を３～４匹／群とした。投与はＤａｙ　０にシクロフォスファミド２００ｍｇ／ｋｇを全群に単回腹腔内投与し、翌日から第１群（対照群）には生理食塩液、第２群には実施例１の化合物の３０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ、第３群には実施例１の化合物の１００ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙを静脈内に５日間（Ｄａｙ１～Ｄａｙ５）反復投与した。採血をＤａｙ０（シクロフォスファミド投与前）、２，４，６、８及び１０に眼窩静脈から行い、白血球数を経時的に測定することで、シクロフォスファミドの白血球減少症に対する白血球増加作用を検討した。

その結果を表１に示す。

表１

実施例１の化合物による白血球数の回復（単位：ｘ１００／ミリメートル立方）

	第１群（対照群）	第２群	第３群
Ｄａｙ　０	６０±１６．８	３３±７．８	８１±３８．７
Ｄａｙ　２	１８±６．６	２３±１４．２	２５±８．３
Ｄａｙ　４	９±２．９	７±１．８	１３±６．８
Ｄａｙ　６	２１±２．５	２５±６．２	１２４±１４４．２
Ｄａｙ　８	７１±３１．７	１０８±５２．８	１３９±３６．７
Ｄａｙ１０	５５±１１．３	５８±１６．１	４９±７．３

すなわち、対照群の白血球数がＤａｙ　０、２、４、６、８、及び１０でそれぞれ１００、３０、１５、３５、１１８、及び９２％であるのに対し、実施例１の化合物の３０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙではＤａｙ　０、２、４、６、８、及び１０でそれぞれ１００、７０、２１、７６、３２７、及び１７６％であり、実施例１の化合物の１００ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙではＤａｙ　０、２、４、６、８、及び１０でそれぞれ１００、３１、１６、１５３、１７２、及び６０％を示した。このことから、シクロフォスファミド投与後の白血球数の初期値への回復は対照群が８日を要するのに比し、実施例１の化合物投与群では６日と回復を速め、かつ、Ｄａｙ　８のデータから強力な白血球数増加作用があることが明らかになった。

試験例２

正常マウスでの白血球増加及び血小板減少検討試験

ＩＣＲ系マウス（Ｃｒｊ：ＣＤ－１）の雄８週齢を試験に供した。群構成は５群構成で、第１群には溶媒である生理食塩液、第２群には実施例４５の化合物（実施例１の化合物の塩酸塩）を１０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ、第３群には実施例４５の化合物を５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ、第４群には実施例４５の化合物を２５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ、第５群にはスルフォスチン（ＷＯ　９９／２５７１９、特開２０００－３２７６８９、（３Ｓ，ＰＲ）－３－アミノ－１－アミノ（スルホアミノ）ホスフィニル－２－ピペリドン）を５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙに設定し、動物数を３～４匹／群とした。投与は静脈内に５日間反復投与し、投与期間終了翌日に麻酔下腹大動脈から血液を採取し白血球数及び血小板数を測定した。その結果

を表２に示す。

表２

実施例４５の化合物及びスルフォスチンによる白血球数（単位：ｘ１００／ミリメートル立方）及び血小板数の測定（単位：ｘ１００００／ミリメートル立方）

	白血球数	血小板数
第１群（対照群）	６±１	７８．４±１１．３
第２群	２５±１３	７６．０±７．８
第３群	２３±１９	８４．９±８．３
第４群	４０±１８	８１．１±８．０
第５群	１５±５	５７．１±５．１

実施例４５の化合物は対照群に対して１０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ群で４．２倍、５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ群で３．８倍、２５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ群で６．７倍の白血球数の増加を示した。

また、スルフォスチンが対照群に比べて血小板数を減少させるのに対して（７３％）、実施例４５の化合物はいずれの群においても血小板数を減少させないことを示した。

以上、本発明のα－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体は強力な白血球数増加作用を有し、感染症の予防又は治療剤として有用であることが明らかになった。更には、本発明のα－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体は血小板数を減少させないことから、臨床に適用するうえで安全性に優れていることが明らかになった。

試験例３

ジペプチジルペプチダーゼＩＶ活性の測定

３．２ｍＭ　グリシル・プロリル・β－ナフチルアミド（バッケム社、スイス）　０．０２５ｍｌ、０．１Ｍトリス－マレイン酸緩衝液（ｐＨ７．２）０．１ｍｌ、更に薬剤を加え、最終容量を水で０．２ｍｌに調製する。混合溶液を３７℃、１０分間加温し、ラット腎臓のホモジネートを用い硫酸アンモニウム分画により部分精製したジペプチジルペプチダーゼＩＶ溶液０．０２５ｍｌを加え、３７℃、１時間反応させた。反応後、１０％ポリオキシエチレン（２０）ソルビ

ターンモノウレート及び０．２％ファーストガーネットＧＢＣ塩（シグマ社、米国）を含む０．５Ｍクエン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ３．７８）を０．１ｍｌ加えて反応を停止し、５２５ｎｍにおける吸光度（ａ）を測定した。同時に、検体を含まない緩衝液のみを用いた盲検の吸光度（ｂ）を測定し、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害率を計算式の［（ｂ－ａ）／ｂ］×１００により計算した。この方法により測定した本発明化合物のジペプチジルペプチダーゼＩＶ５０％阻害活性値を表３に示す。

表３

本発明化合物のジペプチジルペプチダーゼＩＶ５０％阻害活性値（単位：マイクログラム／ミリリットル）

化合物番号	５０％阻害活性値
実施例１の化合物	０．０１７
実施例１１の化合物	１５
実施例１５の化合物	１．７
実施例１７の化合物	１．５
実施例２２の化合物	０．２９
実施例２５の化合物	０．８６
実施例２８の化合物	４．２
実施例３１の化合物	０．９３
実施例３４の化合物	１．１
実施例３７の化合物	２．１
実施例３９の化合物	０．７１
実施例４１の化合物	０．０３５
実施例４２の化合物	０．００９３
実施例４３の化合物	０．０２２
実施例４４の化合物	０．００２０
実施例４８の化合物	０．３８
実施例５１の化合物	０．３０
実施例５３の化合物	０．４３
実施例５５の化合物	０．４８
実施例５７の化合物	０．０６１
実施例５９の化合物	０．２９
実施例６１の化合物	０．３５

以上、本発明のα－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体は強力なジペプチジルペプチダーゼＩＶ作用を有していることから、ジペプチジルペプチダーゼＩＶが関与していると考えられる疾病の予防又は治療剤、例えばホ

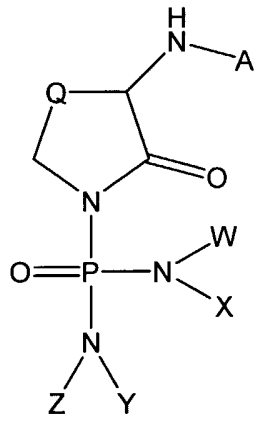
ルモン調節剤、免疫調節剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、抗リウマチ剤、抗ＨＩＶ剤、２型糖尿病治療剤などになり得ることが明らかになった。

産業上の利用可能性

本発明によれば、骨髄抑制に対する予防剤又は治療剤、感染症治療剤並びに白血球増加剤として使用するための新規なα－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体が提供される。また、本発明によればジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害作用を有する新規なα－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体が提供される。更に、本発明によれば前記症状等に有効な本発明の新規なα－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体を含む哺乳動物の医薬が提供される。

請求の範囲

1．下記一般式（1）



(1)

（式中、Aは水素原子、低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルケニル基、又はシクロアルキル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ヘテロアリールアミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示す；W、X、Y及びZはそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、低級アシル基、アリールアシル基、ヘテロアリールアシル基、低級アルキルアミノカルボニル基、又はアリールアミノカルボニル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、又はWとX、若しくはYとZの一方又は両方が、飽和又は不飽和の炭素－炭素結合、又は窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を１～３個含む飽和又は不飽和の炭素－炭素結合を介して環状基を形成し、

それぞれの基は無置換又は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、又はカルボキシ基からなるグループから選択される置換基で置換されることを示し、環を形成しないW、X又はY、Zは前述の置換基を有することを示す；Qは－（CH_2）n－（nは0～3を示す）を示す。）で表わされるα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

2．一般式（1）において、Aが水素原子又は低級アルキル基を示し、低級アルキル基は置換されてもよく、置換される場合にはアリール基若しくはヘテロアリール基で置換されることを示す、請求項1記載のα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

3．一般式（1）において、Aが水素原子を示し、W、X、Y及びZがそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、アリール基、低級アシル基、アリールアシル基、低級アルキルアミノカルボニル基、又はアリールアミノカルボニル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、Qは－（CH_2）n－（nは0～3を示す）を示す、請求項1記載のα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

4．一般式（1）において、Aが水素原子を示し、W、X、Y及びZがそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、フェニル基、4－メトキシフェニル基、アセチル基、ブタノイル基、フェニルアセチル基、3－フェニルプロパノイル基、フェノキシアセチル基、t－ブチルアセチル基、シクロヘキサンカルボニル基、シンナモイル基、ベンゾイル基、4－メトキシベンゾイル基、4－ニトロベンゾイル基、4－フルオロベンゾイル基、テノイル基、エチルアミノカルボニル基、又はフェニルアミノカルボニル基を示し、Qは－（CH_2）n－（nは0～3を示す）を示す、請求項1記載のα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

5．一般式（1）において、Aが水素原子を示し、W、X、Y及びZがそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、フェニル基、4－メトキシフェニル基、アセチル基、ブタノイル基、フェニルアセチル基、3－フェニルプロパノイル基、フェノキシアセチル基、t－ブチルアセチル基、シクロヘキサンカルボニル基、シンナモイル基、ベンゾイル基、4－メトキシベンゾイル基、4－ニトロベンゾイル基、4－フルオロベンゾイル基、テノイル基、エチルアミノカルボニル基、又はフェニルアミノカルボニル基を示し、Qが－（CH_2）$_2$－（エチレン基）を示す、請求項1記載のα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

6．一般式（1）において、Aが水素原子を示し、W、X、Y及びZが全て水素原子を示し、Qが－（CH_2）n－（nは0～3を示す）を示す、請求項1記載のα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

7．一般式（1）において、Aが水素原子を示し、W、X、Y及びZは全て水素原子を示し、Qが－（CH_2）$_2$－（エチレン基）を示す、請求項1記載のα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

8．一般式（1）において、Aが水素原子を示し、W、X、Y及びZは全て水素原子を示し、Qが－CH_2－（メチレン基）を示す、請求項1記載のα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

9．一般式（1）において、Aが低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルケニル基、又はシクロアルキル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、W、X、Y及びZがそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、アリール基、シクロアルキル基、低級アシル基、アリールアシル基、ヘ

テロアリールアシル基、低級アルキルアミノカルボニル基、又はアリールアミノカルボニル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、カルボキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、Qは

－（CH_2）n－（nは0～3を示す）を示す、請求項1記載のα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

１０．一般式（1）において、Aが低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルケニル基、又はシクロアルキル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、W、X、Y及びZが全て水素原子を示し、Qは

－（CH_2）n－（nは0～3を示す）を示す、請求項1記載のα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

１１．一般式（1）において、Aが低級アルキル基、又はシクロアルキル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合には低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、又は低級アルキルアミノカルボニル基で置換されることを示し、W、X、Y及びZは全て水素原子を示し、Qは

－（CH_2）n－（nは0～3を示す）を示す、請求項1記載のα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

１２．一般式（1）において、Aが低級アルキル基、又はシクロアルキル基を示し、それぞれの基は置換されてもよく、置換される場合にはアリール基又はヘテロアリール基で置換されることを示し、W、X、Y及びZは全て水素原子を示し、Qは－（CH_2）n－（nは0～3を示す）を示す、請求項1記載のα－アミノ－N－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容さ

れる塩。

１３．一般式（１）において、Ａがフェニル基、又は２－フリル基で置換されてもよいメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、又はｎ－ブチル基を示し、Ｗ、Ｘ、Ｙ及びＺはすべて水素原子を示し、Ｑは－（CH_2）ｎ－（ｎは０～３を示す）を示す、請求項１記載のα－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

１４．一般式（１）において、Ａがフェニル基、又は２－フリル基で置換されてもよいメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、又はｎ－ブチル基を示し、Ｗ、Ｘ、Ｙ及びＺはすべて水素原子を示し、Ｑは－（CH_2）ｎ－（ｎは１又は２）を示す、請求項１記載のα－アミノ－Ｎ－（ジアミノホスフィニル）ラクタム誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

１５．請求項１～１４のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする哺乳動物の医薬品又は疾病の予防若しくは治療剤。

１６．請求項１～１４のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする骨髄抑制性疾患の予防又は治療剤。

１７．請求項１～１４のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする白血球減少症の予防又は治療剤。

１８．請求項１～１４のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする感染症の予防又は治療剤。

１９．請求項１～１４のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする白血球増加剤。

２０．請求項１～１４のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とするジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害剤。

２１．請求項１～１４のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする免疫調節剤、ホルモン調節剤、抗炎症剤、抗ＨＩＶ剤、抗アレルギー剤、又はリウマチ予防又は治療剤。

２２．請求項１～１４のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする２型糖尿病の予防又は治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/03534

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] C07F9/59, A61K31/675, A61P3/10, 5/00, 7/00, 7/06, 29/00, 31/00, 31/18, 37/02, 37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] C07F9/533-9/59, A61K31/675, A61P3/10, 5/00, 7/00, 7/06, 29/00, 31/00, 31/18, 37/02, 37/08, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1184388 A1 (Zaidann Hojin Biseibutsu Kagaku Kenkyu Kai), 06 March, 2002 (06.03.02), & JP 2000-327689 A	1-22
A	US 6214340 B1 (Zaidann Hojin Biseibutsu Kagaku Kenkyu Kai), 10 April, 2001 (10.04.01), & WO 99/25719 A1 & EP 1043328 A1	1-22
A	JP 54-12391 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 January, 1979 (30.01.79), (Family: none)	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 June, 2003 (11.06.03)	01 July, 2003 (01.07.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０３／０３５３４

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ⁷　Ｃ０７Ｆ９／５９、Ａ６１Ｋ３１／６７５、
Ａ６１Ｐ３／１０，５／００，７／００，７／０６，２９／００，３１／００，３１／１８，
３７／０２，３７／０８，４３／００

B.　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ⁷　Ｃ０７Ｆ９／５３３～９／５９、Ａ６１Ｋ３１／６７５、
Ａ６１Ｐ３／１０，５／００，７／００，７／０６，２９／００，３１／００，３１／１８，
３７／０２，３７／０８，４３／００

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
ＣＡＰＬＵＳ（ＳＴＮ）、ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	EP 1184388 A1(Zaidann Hojin Biseibutsu Kagaku Kenkyu Kai) 2002.03.06 & JP 2000-327689 A	1-22
A	US 6214340 B1(Zaidann Hojin Biseibutsu Kagaku Kenkyu Kai) 2001.04.10 & WO 99/25719 A1 & EP 1043328 A1	1-22
A	JP 54-12391 A(山之内製薬株式会社)1979.01.30(ファミリーなし)	1-22

☐ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日　１１．０６．０３	国際調査報告の発送日　01.07.03
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員） 穴吹　智子　穴吹印　４Ｈ　８４１３ 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４３

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（１９９８年７月）