

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3628329号  
(P3628329)

(45) 発行日 平成17年3月9日(2005.3.9)

(24) 登録日 平成16年12月17日(2004.12.17)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

C O 7 D 263/38  
A 6 1 K 31/42  
A 6 1 K 31/445  
A 6 1 K 31/535  
A 6 1 K 31/55

C O 7 D 263/38  
A 6 1 K 31/42  
A 6 1 K 31/445  
A 6 1 K 31/535  
A 6 1 K 31/55

請求項の数 5 (全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-523655  
(86) (22) 出願日 平成7年3月14日(1995.3.14)  
(65) 公表番号 特表平9-512785  
(43) 公表日 平成9年12月22日(1997.12.22)  
(86) 国際出願番号 PCT/US1995/002972  
(87) 国際公開番号 W01995/025106  
(87) 国際公開日 平成7年9月21日(1995.9.21)  
審査請求日 平成13年1月23日(2001.1.23)  
(31) 優先権主張番号 6/43949  
(32) 優先日 平成6年3月15日(1994.3.15)  
(33) 優先権主張国 日本国(JP)  
(31) 優先権主張番号 6/146565  
(32) 優先日 平成6年6月28日(1994.6.28)  
(33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 591027190  
ファルマシア アンド アップジョン カ  
ンパニー リミティド ライアビリティー  
カンパニー  
アメリカ合衆国49001ミシガン州カラ  
マズー、ヘンリエッタ・ストリート301  
番  
(74) 代理人 100089705  
弁理士 社本 一夫  
(74) 代理人 100076691  
弁理士 増井 忠式  
(74) 代理人 100075270  
弁理士 小林 泰  
(74) 代理人 100080137  
弁理士 千葉 昭男

最終頁に続く

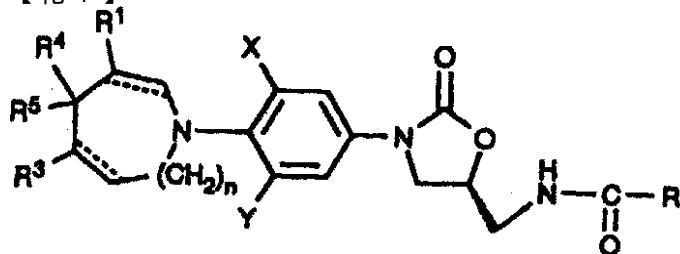
(54) 【発明の名称】 オキサゾリジノン誘導体及びこれを有効成分とする医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式：

【化1】



[式中、Rは

- (a) 水素原子、
- (b) C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル基、または
- (h) C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>ハロゲンアルキル基；

R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>は各々、独立して

- (a) 水素原子、
- (e) - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - OR<sup>11</sup>基、または
- (f) - C(=O) - R<sup>41</sup>基；

X及びYは各々、独立して

(a) 水素原子、または

(b) ハロゲン原子；

$R^4$  及び  $R^5$  は各々、独立して

(a) 水素原子、

(b)  $C_1 - C_8$  アルキル基、

(c)  $C_1 - C_8$  アルコキシ基、

(d)  $C_1 - C_8$  アルキルチオ基、

(e)  $-(CH_2)_m - OR^{51}$  基、

(f)  $-O - (CH_2)_m - OR^{51}$  基、

(g)  $-NR^{42}R^{52}$  基、

(h)  $-N = CH - NR^{44}R^{54}$  基、

(i)  $-C(=O) - NR^{42}R^{52}$  基、または

(j)  $-(CH_2)_m - C(=A) - R^{41}$  基

を表すか、一緒になって

(k)  $=O$  基、

(l)  $=NR^{43}$  基、

(m)  $=S$  基、

(n)  $=CR^{44}R^{54}$  基、または

(o) 窒素原子、酸素原子またはイオウ原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を 1 - 3 個有する不飽和または飽和の 5 員または 6 員の置換基を有していてもよい複素環を形成してもよく；

$R^{11}$  及び  $R^{12}$  は各々、独立して

(a) 水素原子、

(b)  $C_1 - C_8$  アルキル基、または

(c) メトキシメチル基；

$R^{41}$  は

(a) 水素原子、

(b)  $-(CH_2)_m - OH$  基、

(c)  $C_1 - C_8$  アルキル基、

(d)  $C_1 - C_8$  アルコキシ基、

(e)  $-O - CH_2 - O - C(=O) - R^{11}$  基、または

(f)  $-(CH_2)_m - C(=O) - OR^{11}$  基；

$R^{42}$  及び  $R^{52}$  は各々、独立して

(a) 水素原子、

(b)  $-(CH_2)_m - OR^{11}$  基、

(c)  $C_1 - C_8$  アルキル基、

(d)  $-C(=O) - R^{41}$  基、

(e)  $-C(=O) - NR^{11}R^{12}$  基、

(f)  $-(CH_2)_p -$  フェニル基、

(g) チアゾール - 2 - イル基

を表すか、一緒になって、置換基として  $C_1 - C_8$  アルキル基または  $-(CH_2)_m - OH$  基で置換されていてもよいピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基またはチオモルホリノ基を形成してもよく；

$R^{43}$  は

(a) 水素原子、

(b)  $-OR^{51}$  基、

(c)  $C_1 - C_8$  アルキル基、

(d)  $C_1 - C_8$  アルコキシ基、

(e)  $-(CH_2)_p -$  フェニル基、

(f)  $-NR^{42}R^{52}$  基、

10

20

30

40

50

- (g) -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>基、  
 (h) [1,2,4]トリアゾール-4-イル基、または  
 (i) シアノ基；

R<sup>44</sup>及びR<sup>54</sup>は各々、独立して

- (a) 水素原子、  
 (b) C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル基、  
 (c) -C(=O)-R<sup>41</sup>基、または  
 (d) -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-フェニル基；

R<sup>51</sup>は

- (a) 水素原子、  
 (b) C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル基、  
 (c) 1個またはそれ以上の水酸基にて置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル基、  
 (d) C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル基、  
 (e) C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>ハロゲンアルキル基、  
 (f) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sup>11</sup>基、  
 (g) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)-R<sup>41</sup>基、  
 (h) -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sup>44</sup>基、または  
 (i) トシル基；

10

Aは

- (a) 酸素原子、または  
 (b) エチレンケタール基；

20

### 【化2】

は二重結合または単結合；

mは各々、独立して0、1または2；

nは0または1；

pは各々、独立して1、2、3または4；

上記の各定義におけるC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル基は、各々、独立してハロゲン原子、水酸基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アシルオキシ基、アミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ基、-CN基、カルボキシ基からなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基にて置換されていてもよい]

30

で示されるオキサゾリジノン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

### 【請求項2】

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>が一緒になって

- (a) =O、  
 (b) =NR<sup>43</sup>

を形成する請求項1記載のオキサゾリジノン誘導体またはその医薬的に許容される塩。

### 【請求項3】

- ・(S)-1-{4-[5-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2-フルオロ-フェニル}-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル
- ・(S)-N-[3-(3-フルオロ-4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アセトアミド
- ・(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド
- ・(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド
- ・(S)-N-{3-[4-(4-ジベンジルアミノ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロ-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド
- ・(S)-N-{3-[4-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロ-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド

40

50

- ・ (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- ・ (S) - 1 - { 4 - [ 5 - ( アセチルアミノ - メチル ) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル ] - 2 - フルオロ - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸
- ・ (S) - N - { 3 - [ 4 - ( 4 - アセチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロ - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- ・ (S) - N - ( 1 - { 4 - [ 5 - ( アセチルアミノ - メチル ) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル ] - 2 - フルオロ - フェニル } - ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - アセトアミド
- ・ (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - ヒドロキシイミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド 10
- ・ (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メトキシメトキシ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- ・ (S) - N - { 3 - [ 4 - ( 1,4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4.5 ] デク - 8 - イル ) - 3 - フルオロ - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- ・ (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メトキシイミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- ・ (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メトキシカルボニルアミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド 20
- ・ (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メトキシカルボニルヒドラゾノ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- ・ (S) - N - ( 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 2 - メチル - [ 1,3 ] ジオキソラン - 2 - イルメチル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル ) - アセトアミド
- ・ (S) - N - ( 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 2 - オキソ - プロピル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル ) - アセトアミド 30
- ・ (S) - 8 - { 4 - [ 5 - ( アセチルアミノ - メチル ) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル ] - 2 - フルオロ - フェニル } - 1,4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4.5 ] デカン - 6 - カルボン酸メチルエステル
- ・ (S) - 1 - { 4 - [ 5 - ( アセチルアミノ - メチル ) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル ] - 2 - フルオロ - フェニル } - 4 - オキソ - ピペリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル
- ・ (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - オキソ - 4H - ピリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- ・ (S) - N - ( 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 2 - メチル - [ 1,3 ] ジオキソラン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル ) - アセトアミド 40
- ・ (S) - N - { 3 - [ 4 - ( 4 - アセチル - ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロ - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- ・ (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 3 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- ・ (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メトキシカルボニルオキシイミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- ・ (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - セミカルバゾノ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド 50

- ル) - フェニル] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル} - アセトアミド
- ・ (S) - N - (3 - {3 - フルオロ - 4 - [4 - (モルホリン - 4 - イルイミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - フェニル} - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル) - アセトアミド
  - ・ (S) - N - [3 - (3 - フルオロ - 4 - {4 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - ヒドラゾノ] - ピペリジン - 1 - イル} - フェニル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル] - アセトアミド
  - ・ (S) - N - {3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 - アミジノヒドラゾノ - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル} - アセトアミド
  - ・ (S) - N - {3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 - アセトキシアセトキシイミノ - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル} - アセトアミド
  - ・ (S) - N - (3 - {3 - フルオロ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシメチル - [1,3] ジオキサラン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - フェニル} - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル) - アセトアミド
  - ・ (S) - N - {3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 - ベンジルオキシアセトキシイミノ - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル} - アセトアミド
  - ・ (S) - N - {3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 - ヒドラゾノ - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル} - アセトアミド
  - ・ (S) - (1 - {4 - [5 - (アセチルアミノ - メチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - フェニル} - ピペリジン - 4 - イリデンアミノオキシ) - 酢酸メチルエステル
  - ・ (S) - N - (3 - {3 - フルオロ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシイミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - フェニル} - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル) - アセトアミド
  - ・ (S) - N - [3 - (3 - フルオロ - 4 - {4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イルイミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - フェニル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル] - アセトアミド
  - ・ (S) - N - [3 - (3 - フルオロ - 4 - {4 - [(2 - ヒドロキシ - アセチル) - ヒドラゾノ] - ピペリジン - 1 - イル} - フェニル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル] - アセトアミド
  - ・ (S) - N - (3 - {3 - フルオロ - 4 - [4 - ([1,2,4] トリアゾール - 4 - イルイミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - フェニル} - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル) - アセトアミド
  - ・ (S) - N - {3 - [3 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシメチル - 1,4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4.5] デク - 8 - イル) - フェニル] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル} - アセトアミド
  - ・ (S) - N - (3 - {3 - フルオロ - 4 - [4 - (2 - メトキシメトキシ - エトキシイミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - フェニル} - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル) - アセトアミド
  - ・ (S) - N - (3 - {3 - フルオロ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - アセチル) - 1 - オキサ - 4,8 - ジアザ - スピロ [4.5] デク - 8 - イル] - フェニル} - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル) - アセトアミド
  - ・ (S) - N - {3 - [4 - (4 - シアノイミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロ - フェニル] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル} - アセトアミド
  - ・ (S) - (1 - {4 - [5 - (アセチルアミノ - メチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - フェニル} - ピペリジン - 4 - イリデンヒドラジノカルボニル) - 酢酸エチルエステル
  - ・ (S) - N - (3 - {3 - フルオロ - 4 - [2 - (メトキシメトキシ - メチル) - 1,4

10

20

30

40

50

- ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4.5] デク - 8 - イル ] - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル ) - アセトアミド
- ・ ( S ) - N - { 3 - [ 4 - ( 4 - アリルオキシイミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロ - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
  - ・ ( S ) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メトキシアミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
  - ・ ( S ) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メトキシメトキシイミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
  - ・ トルエン - 4 - スルホン酸 ( S ) - 1 - { 4 - [ 5 - ( アセチルアミノ - メチル ) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル ] - 2 - フルオロ - フェニル } - ピペリジン - 4 - イルエステル 10
  - ・ ( S ) - N - ( 3 - { 4 - [ 4 - ( 2,3 - ジヒドロキシ - プロポキシイミノ ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - フルオロ - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル ) - アセトアミド
  - ・ ( S ) - N - ( 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( チアゾール - 2 - イルアミノ ) - ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル ) - アセトアミド
  - ・ ( S ) - N - ( 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エチルアミノ ) - ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル ) - アセトアミド 20
  - ・ ( S ) - N - ( 3 - { 4 - [ 4 - ( アセトキシ - メトキシ - カルボニルアミノ ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - フルオロ - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル ) - アセトアミド
  - ・ ( S ) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
  - ・ ( S ) - N - { 3 - [ 4 - ( 4 - ジメチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロ - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
  - ・ ( S ) - N - { 3 - [ 4 - ( 4 - ジメチルアミノメチレンアミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロ - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド 30
  - ・ ( S ) - 2 - フルオロ - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
  - ・ ( S ) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- よりなる群から選択される請求項 1 記載のオキサゾリジノン誘導体またはその医薬的に許容される塩。
- 【請求項 4】 40
- 請求項 1 記載のオキサゾリジノン誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とする抗菌剤。
- 【請求項 5】
- 請求項 2 記載のオキサゾリジノン誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とする抗菌剤。
- 【発明の詳細な説明】
- 産業上の利用分野
- 本発明は新規なオキサゾリジノン誘導体またはその医薬的に許容される塩、及びそれを有効成分としてなる感染症の予防・治療剤に関する。
- さらに詳しくは、本発明は薬剤耐性ブドウ球菌属 ( staphylococci ) 及び連鎖球菌属 ( str 50

eptococci)、更にはバクテロイド属(bacteroides)及びクロストリジウム属(clostridia)のような嫌気性菌、結核菌(Mycobacterium tuberculosis、Mycobacterium avium)のような抗酸菌を含む種々のヒト及び動物の病原体に対して効果を有する有用な抗菌剤に関する。

#### 情報の開示

国際特許公開W093/23384号には、抗菌剤として有用な置換ジアジン(ピペラジン)を有するオキサゾリジノン類が開示されている。国際特許公開W093/09103号には、抗菌剤として有用な置換アリアル及びヘテロアリアル-フェニル-オキサゾリジノン類が開示されている。国際特許公開W090/02744号には、抗菌剤として有用な5'-インドリニル-5'-アミドメチルオキサゾリジノン類、3-(縮合環置換)フェニル-5'-アミドメチルオキサゾリジノン類及び3-(窒素原子置換)フェニル-5'-アミドメチルオキサゾリジノン類が開示されている。

10

他の関連技術として、米国特許4,801,600号、J. Med. Chem., 32, 1673-81(1989)、J. Med. Chem., 33, 2569-78(1990)、Tetrahedron, 45, 1323-26(1989)及びJ. Med. Chem., 35, 1156(1992)に種々のオキサゾリジノン類が開示されている。

欧州特許公開352,781号には、フェニル及びピリジル置換フェニルオキサゾリジノン類が開示されている。欧州特許公開316,594号には、3-置換スチリルオキサゾリジノン類が開示されている。欧州特許公開312,000号には、フェニルメチル及びピリジルメチル置換フェニルオキサゾリジノン類が開示されている。

#### 発明の概略

20

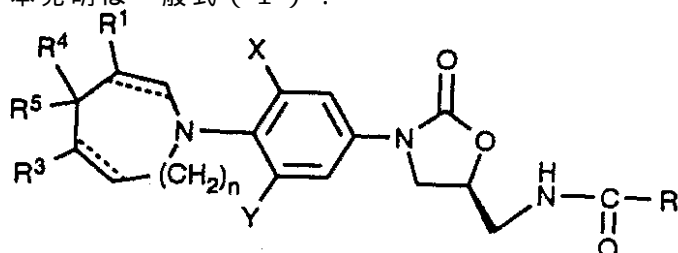
##### 発明が解決しようとする課題

本発明の目的は高い抗菌活性を有する新規オキサゾリジノン化合物誘導体またはその医薬的に許容される塩、及びこれらを有効成分とする抗菌剤を提供することにある。

##### 課題を解決するための手段

本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意、研究を重ねた結果、有効な新規オキサゾリジノン誘導体を見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は一般式(I)：



30

[式中、Rは

- (a) 水素原子、
- (b) C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル基、
- (c) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基、
- (d) アミノ基、
- (e) C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルアミノ基、
- (f) C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ基、
- (g) C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシ基、または
- (h) C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>ハロゲンアルキル基；

40

R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>は各々、独立して

- (a) 水素原子、
- (b) ハロゲン原子、
- (c) C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル基、
- (d) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基、
- (e) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sup>11</sup>基、または
- (f) -C(=O)-R<sup>41</sup>基；

50

X及びYは各々、独立して

- (a) 水素原子、または
- (b) ハロゲン原子；

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は各々、独立して

- (a) 水素原子、
- (b) C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル基、
- (c) C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルコキシ基、
- (d) C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキルチオ基、
- (e) - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - OR<sup>51</sup>基、
- (f) - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - OR<sup>51</sup>基、
- (g) - NR<sup>42</sup>R<sup>52</sup>基、
- (h) - N = CH - NR<sup>44</sup>R<sup>54</sup>基、
- (i) - C(=O) - NR<sup>42</sup>R<sup>52</sup>基、または
- (j) - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - C(=A) - R<sup>41</sup>基

を表すか、一緒になって

- (k) = O基、
- (l) = NR<sup>43</sup>基、
- (m) = S基、
- (n) = CR<sup>44</sup>R<sup>54</sup>基、または

(o) 窒素原子、酸素原子またはイオウ原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1 - 3個有する不飽和または飽和の5員または6員の置換基を有していてもよい複素環を形成してもよく；

R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は各々、独立して

- (a) 水素原子、
- (b) C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル基、または
- (c) メトキシメチル基；

R<sup>41</sup>は

- (a) 水素原子、
- (b) - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - OH基、
- (c) C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル基、
- (d) C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルコキシ基、
- (e) - O - CH<sub>2</sub> - O - C(=O) - R<sup>11</sup>基、または
- (f) - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - C(=O) - OR<sup>11</sup>基；

R<sup>42</sup>及びR<sup>52</sup>は各々、独立して

- (a) 水素原子、
- (b) - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - OR<sup>11</sup>基、
- (c) C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル基、
- (d) - C(=O) - R<sup>41</sup>基、
- (e) - C(=O) - NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>基、
- (f) - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - フェニル基、
- (g) チアゾール - 2 - イル基

を表すか、一緒になって、置換基としてC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル基または - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - OH基で置換されていてもよいピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基またはチオモルホリノ基を形成してもよく；

R<sup>43</sup>は

- (a) 水素原子、
- (b) - OR<sup>51</sup>基、
- (c) C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル基、
- (d) C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルコキシ基、
- (e) - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - フェニル基、

10

20

30

40

50



- ( f ) - NR<sup>42</sup>R<sup>52</sup>基、  
 ( g ) - NH - C ( = NH ) - NH<sub>2</sub>基、  
 ( h ) [ 1,2,4 ] トリアゾール - 4 - イル基、または  
 ( i ) シアノ基；

R<sup>44</sup>及びR<sup>54</sup>は各々、独立して

- ( a ) 水素原子、  
 ( b ) C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル基、  
 ( c ) - C ( = O ) - R<sup>41</sup>基、または  
 ( d ) - ( CH<sub>2</sub> )<sub>p</sub> - フェニル基；

R<sup>51</sup>は

- ( a ) 水素原子、  
 ( b ) C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル基、  
 ( c ) 1個またはそれ以上の水酸基にて置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル基、  
 ( d ) C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>アルケニル基、  
 ( e ) C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>ハロゲンアルキル基、  
 ( f ) - ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - OR<sup>11</sup>基、  
 ( g ) - ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - C ( = O ) - R<sup>41</sup>基、  
 ( h ) - C ( = O ) - ( CH<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - OR<sup>44</sup>基、または  
 ( i ) トシル基；

Aは

- ( a ) 酸素原子、または  
 ( b ) エチレンケタール基；

は二重結合または単結合；

mは各々、独立して0、1または2；

nは0または1；

pは各々、独立して1、2、3または4；

上記の各定義におけるC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル基は、各々、独立してハロゲン原子、水酸基、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アシルオキシ基、アミノ基、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>ジアルキルアミノ基、- CN基、カルボキシル基からなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基にて置換されていてもよい]で示されるオキサゾリジノン誘導体またはその医薬的に許容される塩を提供する。

また、本発明は上記オキサゾリジノン誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とする抗菌剤を提供するものである。本発明の有効成分からなる医薬組成物を用いると感染症を予防または治療することができる。なお、本明細書において、「治療」とは、患者に認められる症状の部分的または全体的軽減を意味する。また、「予防」とは、もしもこのような処置を行わなければ、かかる疾病または状態に陥るおそれがあると医師に判断されるような患者において認められる病状の部分的または全体的回避を意味する。

本発明は、感染症の予防・治療に有用な新規オキサゾリジノン誘導体を提供する。本発明の化合物は薬剤耐性ブドウ球菌属 ( staphylococci ) 及び連鎖球菌属 ( streptococci )、  
 更にはバクテロイド属 ( bacteroides ) 及びクロストリジウム属 ( clostridia ) のような嫌気性菌、結核菌 ( Mycobacterium tuberculosis、Mycobacterium avium ) のような抗酸菌を含む種々のヒト及び動物の病原体に対して優れた抗菌活性を有する。

種々の炭化水素を包含する置換基の炭素原子は、その置換基における最小及び最大炭素数を示す接頭辞、すなわちC<sub>i</sub> - C<sub>j</sub>は炭素数が整数"i"から整数"j"の全ての整数であると定義する、によって表される。従って、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキル基は炭素数1 - 3個の全てのアルキル基であるメチル、エチル、プロピル及びイソプロピルを意味し、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル基はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル及びこれらの異性体を意味する。

本発明の化合物の一般式 ( I ) において示されるC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル基はメチル、エチル、ブ

10

20

30

40

50

ロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル及びこれらの異性体を意味し、好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル及びこれらの異性体を意味し、更に好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル及びこれらの異性体を意味する。

この $C_1 - C_8$ アルキル基は所望により、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 - C_8$ アルコキシ基、 $C_1 - C_8$ アシルオキシ基、アミノ基、 $C_1 - C_8$ アルキルアミノ基、 $C_1 - C_8$ ジアルキルアミノ基、 $-CN$ 基、カルボキシル基からなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基によって置換されていてもよく、このような置換 $C_1 - C_8$ アルキル基には1-クロロプロピル、1-フルオロプロピル、3-クロロプロピル、3-フルオロプロピル、ヒドロキシメチル、3-ヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシブチル、1-メトキシプロピル、1-オクチルオキシプロピル、1-アセトキシプロピル、1-アミノプロピル、1-アミノオクチル、1-ブチルアミノプロピル、1,1-ジブチルアミノプロピル、1-シアノブチル、1-カルボキシブチル等が該当する。

$C_2 - C_8$ アルケニル基はビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル及びこれらの異性体を意味し、好ましくは炭素数2-6個のアルケニル基を意味し、更に好ましくは炭素数2-4個のアルケニル基を意味する。

$C_3 - C_6$ シクロアルキル基はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルを意味する。

$C_1 - C_8$ アルキルアミノ基は炭素数1-8個の1個のアルキル基を有するアミノ基を意味し、 $C_1 - C_8$ ジアルキルアミノ基は炭素数1-8個の2個のアルキル基を有するアミノ基を意味する。例えば、各々、プロピルアミノ及びジプロピルアミノが該当し、好ましくは炭素数1-6個のアルキル基を有するアルキルアミノ基またはジアルキルアミノ基を意味し、更に好ましくは炭素数1-4個のアルキル基を有するアルキルアミノ基またはジアルキルアミノ基を意味する。

$C_1 - C_8$ アルコキシ基はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキシロキシ、ヘプチロキシ、オクチロキシ及びこれらの異性体を意味し、好ましくは炭素数1-6個のものを意味し、更に好ましくは炭素数1-4個のものを意味する。 $C_1 - C_8$ アルキルチオ基はメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ及びこれらの異性体を意味し、好ましくは炭素数1-6個のものを意味し、更に好ましくは炭素数1-4個のものを意味する。

ハロゲン原子はフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子を意味し、X及びYを表すハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。

$C_1 - C_8$ ハロゲノアルキル基は $C_1 - C_8$ アルキル基の水素原子が上記で定義されたハロゲン原子にて置換されたもので、好ましくは炭素数1-6個のものを意味し、更に好ましくは炭素数1-4個のものを意味し、例えば、フルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,3-ジフルオロプロピルなどを例示できる。

$R^4$ 及び $R^5$ が一緒になって形成する窒素原子、酸素原子またはイオウ原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1-3個有する不飽和または飽和の5員または6員の複素環としては、[1,3]ジオキサソラン(エチレンケタール)、イミダゾリジン、[1,3]ジチオラン、[1,3]オキサチオラン、オキサゾリジンまたは2,3-ジヒドロチアゾールなどの複素環を例示できる。該複素環は1個またはそれ以上の水酸基で置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル基またはアセチル基等で置換されていてもよく、置換基である水酸基は $C_1 - C_4$ アルキル基、メトキシメチル基、エステル基等により置換されていてもよい。複素環を形成する窒素原子はアセチル基またはヒドロキシアセチル基などの保護基をもっている。この定義に入る好ましい該複素環は[1,3]ジオキサソラン(エチレンケタール)である。

2つの記号が”各々、独立して”ある部分を表すと記載する場合には、各記号のそれぞれ

10

20

30

40

50

が同一または異なっていて、列挙する部分から選択されることを意味する。

- (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - フェニル基は好ましくはpが1であるベンジル基を意味する。

本発明の化合物は所望により、常法に従ってその塩とすることができる。

医薬的に許容される塩とは、塩基性基を有する場合に、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、フマル酸塩等の本発明化合物の投与に有用な酸付加塩類を意味する。これらの塩は水和物であってもよい。また、本発明の化合物によってはナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどの金属塩を形成することがあり、これらは医薬的に許容される塩に包含される。

本発明に包含される化合物のオキサゾリジノン環のC-5位の好ましい絶対配置は一般式 (I) の構造式の通りである。この絶対配置はカーン-インゴルド-プレログ (Cahn-Ingold-Prelog) 命名法で (S) とされるものである。この (S) - エナンチオマーが医薬的に活性であるが、ラセミ混合物も純粋な (S) - エナンチオマーと同様に有用であり、同じ抗菌活性を得るために2倍量のラセミ混合物が必要となるという点で相違する。また、本発明の化合物には置換基により幾何異性体、光学異性体などが存在し得るが、本発明はそのいずれをも包含する。

本発明の一般式 (I) で示されるオキサゾリジノン誘導体で、好ましい例として次のものが挙げられる (先頭の数字は化合物番号を示す)。

- 1) (S) - 1 - { 4 - [ 5 - (アセチルアミノ - メチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジノン - 3 - イル ] - 2 - フルオロ - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル 20
- 2) (S) - N - [ 3 - ( 3 - フルオロ - 4 - ピペリジン - 1 - イル - フェニル ) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル ] - アセトアミド
- 3) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 4) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 5) (S) - N - { 3 - [ 4 - ( 4 - ジベンジルアミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロ - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 6) (S) - N - { 3 - [ 4 - ( 4 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロ - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド 30
- 7) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 8) (S) - 1 - { 4 - [ 5 - (アセチルアミノ - メチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル ] - 2 - フルオロ - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸
- 9) (S) - N - { 3 - [ 4 - ( 4 - アセチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロ - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 10) (S) - N - ( 1 - { 4 - [ 5 - (アセチルアミノ - メチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル ] - 2 - フルオロ - フェニル } - ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - アセトアミド 40
- 11) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - ヒドロキシイミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 12) (S) - N - ( 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 2 - オキソ - プロピリデン ) - ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル ) - アセトアミド
- 13) (S) - N - { 3 - [ 4 - ( 4 - アセチル - ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロ - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 14) (S) - N - ( 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - アセチル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル ) - アセトアミド 50

- 15) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - オキソ - アゼパン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 16) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - チオオキソ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 17) (S) - N - { 3 - [ 3,5 - ジフルオロ - 4 - ( 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 18) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 19) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 3 - メチル - 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド 10
- 20) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 3 - ヒドロキシメチル - 5 - メチル - 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 21) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 22) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メトキシ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 23) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メチルスルファニル - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド 20
- 24) (S) - N - { 3 - [ 4 - ( 4 - ジメチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロ - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 25) (S) - 1 - { 4 - [ 5 - ( アセチルアミノ - メチル ) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル ] - 2 - フルオロ - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸アミド
- 26) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - ヒドロキシメチルイミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 27) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メチルイミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド 30
- 28) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 29) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メトキシメトキシ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 30) (S) - N - { 3 - [ 4 - ( 1,4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4.5 ] デク - 8 - イル ) - 3 - フルオロ - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 31) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メトキシイミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド 40
- 32) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メトキシカルボニルアミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 33) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メトキシカルボニルヒドラゾノ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 34) (S) - N - ( 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 2 - メチル - [ 1,3 ] ジオキサラン - 2 - イルメチル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル ) - アセトアミド 50

- 35) (S) - N - ( 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 2 - オキソ - プロピル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル ) - アセトアミド
- 36) (S) - 8 - { 4 - [ 5 - ( アセチルアミノ - メチル ) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル ] - 2 - フルオロ - フェニル } - 1,4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4.5 ] デカン - 6 - カルボン酸メチルエステル
- 37) (S) - 1 - { 4 - [ 5 - ( アセチルアミノ - メチル ) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル ] - 2 - フルオロ - フェニル } - 4 - オキソ - ピペリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル
- 38) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - オキソ - 4H - ピリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド 10
- 39) (S) - N - ( 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 2 - メチル - [ 1,3 ] ジオキサラン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル ) - アセトアミド
- 40) (S) - N - { 3 - [ 4 - ( 4 - アセチル - ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロ - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 41) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 3 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 42) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メトキシカルボニルオキシイミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド 20
- 43) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - セミカルバゾノ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 44) (S) - N - ( 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( モルホリン - 4 - イルイミノ ) - ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル ) - アセトアミド
- 45) (S) - N - [ 3 - ( 3 - フルオロ - 4 - { 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - ヒドラゾノ ] - ピペリジン - 1 - イル } - フェニル ) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル ] - アセトアミド 30
- 46) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - アミジノヒドラゾノ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 47) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - アセトキシアセトキシイミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 48) (S) - N - ( 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシメチル - [ 1,3 ] ジオキサラン - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル ) - アセトアミド
- 49) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - ベンジルオキシアセトキシイミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド 40
- 50) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - ヒドラゾノ - ピペリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 51) (S) - ( 1 - { 4 - [ 5 - ( アセチルアミノ - メチル ) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル ] - 2 - フルオロ - フェニル } - ピペリジン - 4 - イリデンアミノオキシ ) - 酢酸メチルエステル
- 52) (S) - N - ( 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エトキシイミノ ) - ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル ) - アセトアミド 50

- 53) (S) - N - [ 3 - ( 3 - フルオロ - 4 - { 4 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル )  
- ピペラジン - 1 - イルイミノ ] - ピペリジン - 1 - イル } - フェニル ) - 2 - オキソ -  
オキサゾリジン - 5 - イルメチル ] - アセトアミド
- 54) (S) - N - [ 3 - ( 3 - フルオロ - 4 - { 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - アセチル ) -  
ヒドラゾノ ] - ピペリジン - 1 - イル } - フェニル ) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5  
- イルメチル ] - アセトアミド
- 55) (S) - N - ( 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( [ 1,2,4 ] トリアゾール - 4 - イ  
ルイミノ ) - ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 -  
イルメチル ) - アセトアミド
- 56) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 2 - ヒドロキシメチル - 1,4 - ジオキサ 10  
- 8 - アザ - スピロ [ 4.5 ] デク - 8 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジ  
ン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 57) (S) - N - ( 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 2 - メトキシメトキシ - エトキシ  
イミノ ) - ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イ  
ルメチル ) - アセトアミド
- 58) (S) - N - ( 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ - アセチル ) - 1  
- オキサ - 4,8 - ジアザ - スピロ [ 4.5 ] デク - 8 - イル ] - フェニル } - 2 - オキソ - オ  
キサゾリジン - 5 - イルメチル ) - アセトアミド
- 59) (S) - N - { 3 - [ 4 - ( 4 - シアノイミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - フル  
オロ - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド 20
- 60) (S) - ( 1 - { 4 - [ 5 - ( アセチルアミノ - メチル ) - 2 - オキソ - オキサゾリ  
ジン - 3 - イル ] - 2 - フルオロ - フェニル } - ピペリジン - 4 - イリデンヒドラジノカ  
ルボニル ) - 酢酸エチルエステル
- 61) (S) - N - ( 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 2 - ( メトキシメトキシ - メチル ) - 1,  
4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4.5 ] デク - 8 - イル ] - フェニル } - 2 - オキソ - オ  
キサゾリジン - 5 - イルメチル ) - アセトアミド
- 62) (S) - N - { 3 - [ 4 - ( 4 - アリルオキシイミノ - ピペリジン - 1 - イル ) - 3  
- フルオロ - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミ  
ド
- 63) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メトキシアミノ - ピペリジン - 1 - 30  
イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド
- 64) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メトキシメトキシイミノ - ピペリジ  
ン - 1 - イル ) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセト  
アミド
- 65) トルエン - 4 - スルホン酸 (S) - 1 - { 4 - [ 5 - ( アセチルアミノ - メチル ) -  
2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル ] - 2 - フルオロ - フェニル } - ピペリジン - 4  
- イルエステル
- 66) (S) - N - ( 3 - { 4 - [ 4 - ( 2,3 - ジヒドロキシ - プロポキシイミノ ) - ピペ  
リジン - 1 - イル ] - 3 - フルオロ - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イ  
ルメチル ) - アセトアミド 40
- 67) (S) - N - ( 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( チアゾール - 2 - イルアミノ ) -  
ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル )  
- アセトアミド
- 68) (S) - N - ( 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エチルアミノ ) -  
ピペリジン - 1 - イル ] - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル )  
- アセトアミド
- 69) (S) - N - ( 3 - { 4 - [ 4 - ( アセトキシ - メトキシ - カルボニルアミノ ) - ピ  
ペリジン - 1 - イル ] - 3 - フルオロ - フェニル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 -  
イルメチル ) - アセトアミド
- 70) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - イ 50

ル) - フェニル] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル} - アセトアミド

71) (S) - N - { 3 - [ 4 - ( 4 - ジメチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロ - フェニル] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル} - アセトアミド

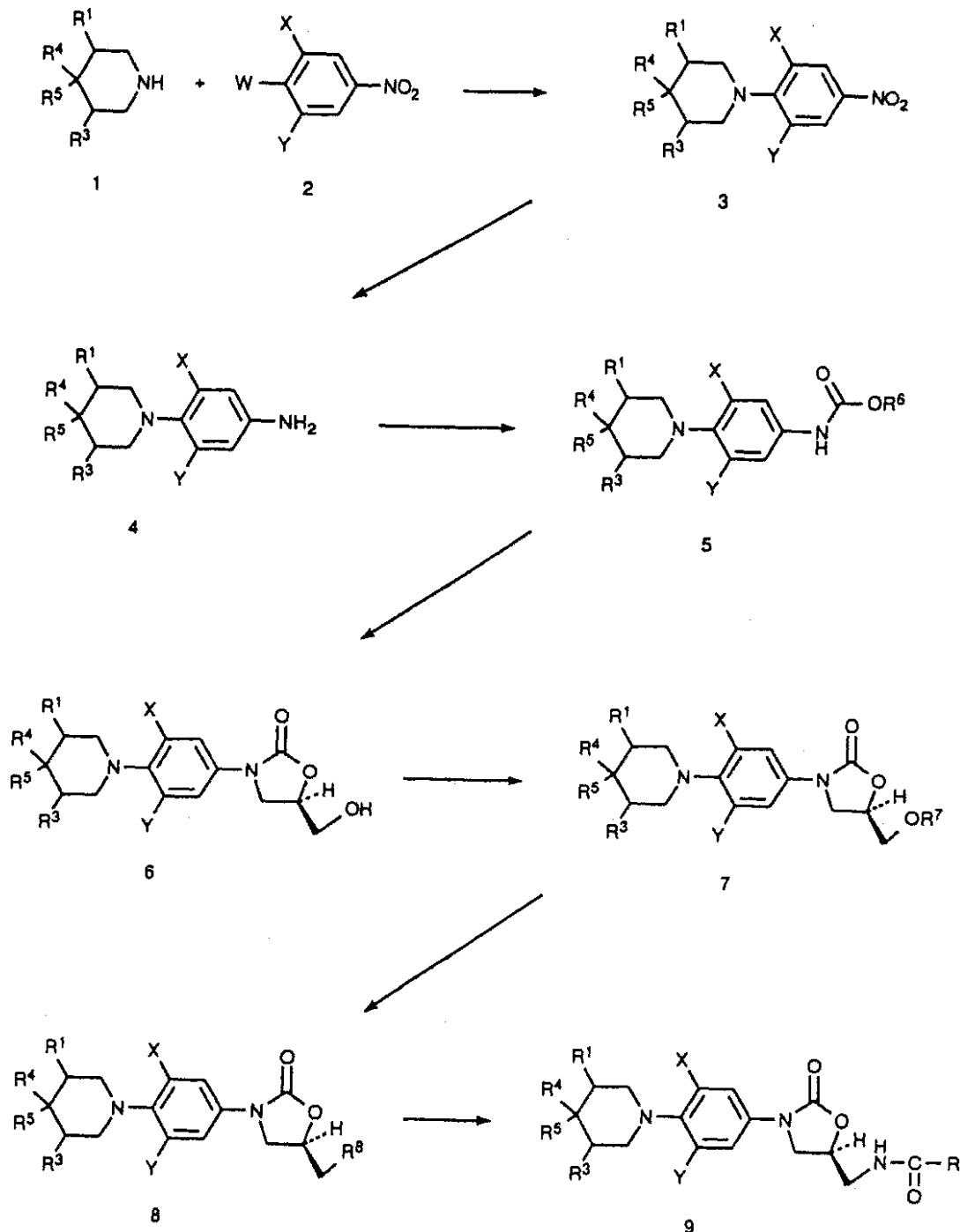
72) (S) - N - { 3 - [ 4 - ( 4 - ジメチルアミノメチレンアミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロ - フェニル] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル} - アセトアミド

73) (S) - 2 - フルオロ - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル} - アセトアミド

74) (S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル} - アセトアミド

10

一般式 ( I ) で示される化合物は反応式 1 に示す方法により合成することができる。一般式 ( I ) で示される化合物中、代表例として  $n = 0$  で示される置換ピペリジンについて合成法を述べるが、 $n = 1$  で示される置換アゼパンについても同様の方法により合成することができる。



すなわち、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウムまたはリン酸水素二ナトリウム等の適当な塩基の存在下、アセトニトリル、テトラヒドロフラン (THF)、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド (DMSO) またはジメチルホルムアミド (DMF) 等の適当な溶媒中、構造式 1 の置換ピペリジンまたは 4 - ヒドロキシピリジンと構造式 2 のニトロベンゼン (Y = ハロゲンまたはトリフルオロメタンスルホネート) を室温または還流下にて反応させることにより付加体である構造式 3 の化合物が得られる。なお、必要に応じて、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> の側鎖の基をベンジル基または Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons: New York (1991) に記載の種々の保護基にて保護し、合成の後に保護基を除去してもよい。構造式 3 のニトロ基はパラジウム - 炭素、リンドラー触媒等の適当な触媒の存在下、酢酸エチル、THF、メタノール、塩化メチレン、クロロホルムまたはそれらの混合溶媒等の適当な溶媒中で水素 (水素はガス、あるいはギ酸アンモニウムを用いて間接的に供給) を添加することにより還元する。この後、標準的な Schotten - Baumann の条件あるいは他の当業者に周知の種々の方法により、構造式 4 のアニリン化合物をベンジル体 (R<sup>6</sup> = CH<sub>2</sub>Ph) またはメチル体 (R

10

20

30

40

50



<sup>6</sup> = メチル) であるウレタン誘導体である構造式 5 とする。これに続き、構造式 5 のウレタン体を THF または DMF 等の適当な溶媒中、-78 から -40 の適当な温度条件にて、n - ブチルリチウムまたはリチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド等の適当な塩基を作用させて脱プロトンしてリチウム中間体とし、市販の(-)-(R)-グリシジルブチレート(glycidyl butyrate)で処理する。その後、室温まで放置することにより、ヒドロキシメチル置換されたオキサゾリジノンのエナンチオマーである構造式 6 の化合物が得られる。構造物 6 の化合物を例えば、メタンスルホニルクロリド/ピリジン、メタンスルホニルクロリド/トリエチルアミン/ジクロロメタン、メタンスルホニルクロリド/トリエチルアミン/DMSO または p - トルエンスルホニルクロリド/ピリジンを反応させることにより、メシレート体(R<sup>7</sup> = メタンスルホニル)またはアリールスルホネート体(R<sup>7</sup> = ArSO<sub>2</sub>、例えば、p - トルエンスルホニル)とする。このスルホネート誘導体である構造式 7 の化合物に、必要に応じて 18 - クラウン - 6 等の触媒存在下、50 - 90 の温度条件にて、DMF あるいは 1 - メチル - 2 - ピロリジノン等の溶媒中、アジ化ナトリウムまたはアジ化カリウム等を反応させることによりアジ化し、アジド体である構造式 8 の化合物(R<sup>8</sup> = N<sub>3</sub>)を得る。このアジド体を酢酸エチルまたはメタノール、塩化メチレン、クロロホルムまたはそれらの混合溶媒等の適当な溶媒中、パラジウム - 炭素、リンドラー触媒またはプラチナ触媒存在下、水素添加により還元し、アミン体(R<sup>8</sup> = NH<sub>2</sub>)とする。別法として、アジド体は THF 等の適当な溶媒(後に水を添加)中、トリフェニルホスフィンなどの 3 価のリン酸化合物と反応させることにより還元することができる。更に、メシレートまたはスルホネートはアセトニトリルまたは他の適当な溶媒中、還流することによりフタルイミドカリウム(potassium phthalimide)に置換することができる。フタルイミド体である構造物 8 の化合物(R<sup>8</sup> = フタルイミド)はエタノール中還流下、メチルアミン水溶液を加えることにより脱保護され、アミン体である構造式 8 (R<sup>8</sup> = NH<sub>2</sub>)となる。この構造式 8 のアミン体は当業者に周知の方法によりアシル化され、構造式 9 のオキサゾリジン化合物とすることができる。例えば、アミンはピリジン等の塩基性溶媒中、-30 から 30 温度条件にて酸クロリドまたは酸無水物と反応させることにより、アシル化された構造式 9 の化合物(R = 配置されていてもよいアルキル)とすることができる。なお、R<sup>4</sup> または R<sup>5</sup> で示されるアミノ基、水酸基、エステル基またはカルボニル基等の置換基は、当業者に周知の方法にて関連の誘導体であるアルキルアミド基、エーテル基、カルボキシル基、ヒドロキシアルキル基またはオキシム基等の置換基に変換することが可能である。本発明の範囲に包含される他のアシル基は、例えば、"March, J. "Advanced Organic Chemistry" 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, 1985; p370 - 375 に記載の標準的なアシル化の方法により、構造式 8 のアミン体(R<sup>8</sup> = NH<sub>2</sub>)に容易に付加でき、構造式 9 の化合物の実施例として追加できるであろうことは当業者に明かである。ペペリジン環の R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> の側鎖の保護基は Greene, T.W.; Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis, " 2nd ed.; John Wiley & Sons: New York (1991) に記載の適当な条件により除去できる。構造式 9 の化合物は一般式 (I) で示されるピペリジン置換オキサゾリジノン抗菌剤を表し、このものは本発明の主題である。これらの化合物は非経口投与、経口投与あるいは経皮投与により、ヒトあるいは他の温血動物の微生物感染症の治療に有用である。本発明の医薬組成物は一般式 (I) で示される化合物を固形または液状の医薬的に許容される担体、更に所望により医薬的に許容される補助剤及び賦形剤を標準的常法により結合することにより調製することができる。固形組成物には散剤、錠剤、分散顆粒剤、カプセル剤及び座剤等が含まれる。固形担体とは希釈剤、香味剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁剤、結合剤、崩壊剤及びカプセル剤等の機能を有する少なくとも 1 剤を意味する。不活性な固形担体には炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストラン、スターチ、ゼラチン、セルロース、低融点ワックス、ココアバター等が含まれる。液状組成物には溶液、懸濁液、乳濁剤等が含まれ、例えば、本発明の化合物を所望により通常着色剤、香味剤、安定化剤及び乳濁剤を添加した水、水 - プロピレングリコール及び水 - ポリエチレングリコール系に溶解した溶液である。

10

20

30

40

50

本発明に従って、医薬組成物は常法により、一般式 (I) で示される化合物を有効成分として、有効量または適当量を含有する単位投与形態で提供される。

本発明に従って、医薬組成物及び単位投与形態中、一般式 (I) で示される有効成分の量は投与方法、化合物の活性の程度及び望ましい濃度に依存して変化するが広範囲に調整され得るが、一般的にその量は組成重量で0.5%から90%の範囲と考えられる。

細菌感染症と診断されたヒト及び他の動物における細菌感染症治療時の使用に際して、化合物またはその化合物を含有する医薬組成物は、有効な抗菌活性を得ることができる濃度に到達し、その濃度を維持することができる投与量を経口的、非経口的及び/または経皮的に投与される。ここで濃度とは、治療を受けるヒトまたは動物中の有効成分の量あるいは血中レベルを意味する。一般的に、このような抗菌的に有効な有効成分の投与量は体重当たり、1日量として約0.1から100mg/kgの範囲にあり、更に好ましくは約3.0から50mg/kgの範囲である。なお、投与量は患者の要求、治療する細菌感染症の重症度及び投与する化合物に依存して変化するを理解すべきである。また、望ましい血中レベルに早く到達させるために最初の投与量として上限量を超えた量を投与することがあること、あるいは個々の状況に応じ、治療過程において最初の投与量を適切な量より少なくすること及び1日投与量を漸増することがあることを理解すべきである。必要ならば、1日投与量を例えば、1日2から4回に分割して投与することもあり得る。

本発明にしたがって、一般式 (I) で示される化合物は、非経口的に、例えば、静脈内注射等の注射、あるいは他の非経口的経路により投与される。非経口投与に用いる医薬組成物は一般的に、医薬的に許容される量の一般式 (I) で示される化合物を、可溶性の塩 (酸付加塩または塩基塩) として例えば、注射用蒸留水及びpH3.5 - 6付近に適当に緩衝化された等張溶液等の医薬的に許容される液状担体中に含有している。適当な緩衝化剤には、例えばオルトリン酸三ナトリウム、重炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、N - メチルグルカミン、L (+) - リジン及びL (+) - アルギニンが含まれる。一般式 (I) で示される化合物は、一般的に約1mg/mlから400mg/mlの範囲の医薬的に許容される注射可能な濃度になるように、十分量の担体中に溶解される。この液状の医薬組成物は上述の抗菌的に有効な投与量が得られるように投与される。本発明に従い、一般式 (I) で示される化合物は固形及び液状の形態で経口的に投与される。

経皮的治療として、有効量の一般式 (I) で示される化合物が、治療される患者の皮膚に塗布可能で、医薬的に許容されるゲルまたはクリーム中に混合される。このようなクリーム及びゲルの調製は当業者間ではよく知られており、浸透性を高める薬剤を含有することが可能である。

本発明の化合物は薬剤耐性ブドウ球菌属 (staphylococci) 及び連鎖球菌属 (streptococci)、更にはバクテロイド属 (bacteroides) 及びクロストリジウム属 (clostridia) のような嫌気性菌、結核菌 (Mycobacterium tuberculosis、Mycobacterium avium) のような抗酸菌を含む種々のヒト及び動物の病原体に対して効果を有する有用な抗菌剤である。次に、本発明の化合物の抗菌作用を確認する試験方法について記載する。本発明の化合物は種々の抗菌活性試験において、薬剤耐性ブドウ球菌属 (staphylococci) 及び連鎖球菌属 (streptococci)、更にはバクテロイド属 (bacteroides) 及びクロストリジウム属 (clostridia) のような嫌気性菌、結核菌 (Mycobacterium tuberculosis、Mycobacterium avium) のような抗酸菌等に対して抗菌活性を示した。以下に述べる最小発育阻止濃度 (MIC) の試験方法により求めた代表的な菌に対するMICを表1に示す。また、本発明の化合物は以下に述べるムリン (Murine) の方法 (in vivo) によってもその抗菌作用は確認されており、化合物番号7、11、30及び31の化合物では経口投与にて各々、ED<sub>50</sub> = 8.1mg/kg、8.2mg/kg、2.8mg/kg及び5.0mg/kgの値が得られており、対照薬であるバンコマイシンと同等の効果が認められた。

#### 最小発育阻止濃度 (MIC) の試験方法

被験化合物の in vitro の最小発育阻止濃度 (MIC) は標準的な寒天希釈平板法により求めた。被験化合物はジメチルスルホキシド：水 (1:3) の水溶液等の適当な溶媒に溶解して保存用の溶液とした。各々の被験化合物について、無菌蒸留水を用いて段階的に二倍希釈

10

20

30

40

50

溶液を作成した。これら化合物を含有する溶液1.0mlを溶解したMueller Hinton寒天培地9 mlに加えた。被験化合物補充寒天を混合し、ペトリ皿（15x100mm）に注ぎ、菌接種に備えて、凝固・乾燥させた。

液体窒素冷凍庫の気層中にて試験細菌を凍結保存しておく。これを適当な培地上にて35にて一晚培養する。コロニーを無菌綿棒にて採取し、混濁度がMcFarlandの基準で0.5になるようにTrypticase Soy broth (TSB) 中に細胞を懸濁した。各々の懸濁液の20倍希釈溶液をTSB中で作成し、Steersレプリケーターを用いて、各接種点当たり約 $10^4$ から $10^5$ 個の細胞となるように、被験化合物を含有する寒天培地に細胞懸濁液0.001mlを接種する。プレートを35にて一晚培養した。

培養後、細菌の発育を明白に阻止した最小の薬剤濃度である最小発育阻止濃度 (MIC) を記録した。対照薬及び試験の質を保証するために、バンコマイシンを用いた。本試験に用いた細菌に対する対照薬の試験結果は以前の及び/または公表されているMICの結果と比較し、試験の正当性を保証する手段とした。

表 1

最小発育阻止濃度 (MIC,  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

化合物番号	S. aureus	S. epidermidis	S. pyogenes	M. tuberculosis	
1	8*	2	2	1	10
2	8*	1	4	—	
3	8	2	2	1	
4	8	2	2	—	
6	> 64	32	1	—	
7	2	0.5	2	—	
9	16	2	4	—	20
10	16	2	2	—	
11	2	1	1	—	
29	8	2	8	—	
30	8	2	4	—	
31	4	1	4	—	
32	4	2	2	—	
33	2	0.5	1	—	30
34	16	4	4	—	
35	8	2	2	—	
36	16	4	4	—	
37	16	4	4	—	

38	16	2	0.5	—	
39	8	2	2	—	
40	4	1	2	—	
41	8	2	2	—	
42	2	0.5	1	—	
43	2	0.5	2	—	
44	4	0.5	2	—	10
45	4	0.5	1	—	
46	8	2	0.5	—	
47	4	0.5	1	—	
48	16	2	24	—	
49	2	0.5	2	—	
50	2	0.5	2	—	
51	8	1	2	—	20
52	8	1	2	—	
53	4	0.5	1	—	
54	16	4	4	—	
55	4	1	2	—	
56	16	2	4	—	
57	16	2	4	—	30
58	16	4	4	—	
60	4	1	2	—	
61	16	4	8	—	
62	8	1	2	—	
63	4	2	4	—	
64	8	2	2	—	
65	8	4	8	—	40
66	8	1	2	—	
67	16	2	2	—	

68	32	2	1	—
69	8	1	0.5	—
71	32	2	1	—
バンコマイシン	1	2	0.5	—

S. aureus: Staphylococcus aureus (UC 9213, \*: UC 9218)

10

S. epidermidis: Staphylococcus epidermidis (UC 12084)

S. pyogenes: Streptococcus pyogenes (UC 152)

M. tuberculosis: Mycobacterium tuberculosis

#### ネズミの試験方法

1群として6匹の雌性マウス(18-20g)を用い、黄色ブドウ球菌(UC No.9213)を腹腔内に投与した。細菌は使用の直前に解凍し、脳心臓浸出液(brain heart infusion)中に4%のビール酵母と共に懸濁(黄色ブドウ球菌)あるいは脳心臓浸出液中に懸濁(ブドウ球菌属)したものをを用いた。抗菌剤による治療は感染1時間及び5時間後に経口あるいは皮下投与にて1剤(化合物)につき6段階の投与量が投与され、その後、生存を6日間にわたり観察した。死亡率の比に基づいたED<sub>50</sub>値をプロビット解析法にて算出した。試験の対象となった化合物はバンコマイシンを対照として比較試験がなされた。

20

なお、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩については、特に問題となるような毒性は認められていない。

#### 好ましい態様の記載

以下に、実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例1

(S)-N-[3-(3-フルオロ-4-ピペリジン-1-イル-フェニル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アセトアミド(化合物番号2)の製造:

30

ピペリジン5.77gの酢酸エチル溶液(70ml)に、ジイソプロピルエチルアミン15.7ml、3,4-ジフルオロニトロベンゼン5.0mlを順次加え、室温で2日間攪拌した。この反応溶液に水を加え分離した酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、ニトロ体10.1g(収率100%)を得た。このニトロ体10.1gの酢酸エチル溶液(101ml)に、パラジウム-炭素(10%)1.0gを加え、水素雰囲気下、常温、常圧で14時間攪拌した。パラジウム-炭素を濾去し、濾液を減圧下濃縮することにより、アミン体8.75g(100%)を得た。このアミン体8.75gのテトラヒドロフラン

40

(THF)溶液(100ml)に、0 で炭酸水素ナトリウム5.0g、ベンジルオキシカルボニルクロリド8.4mlを順次加え、室温で14時間攪拌した。この反応溶液に水を加え分離したTHF層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル/ヘキサン/クロロホルム=1/6/4)にて精製することにより、ベンジルカーバメート体14.5g(収率98%)を得た。このベンジルカーバメート体2.75gのTHF溶液(24ml)に、-78 でブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液)5.2mlを加え5分間攪拌した。更にこの溶液に同温にて(R)-(-)-グリシジルブチレート1.25mlを加え室温まで徐々に昇温しながら14時間攪拌した。この反応溶液に水を加え分離したTHF層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム

で乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=3/1)にて精製することにより、アルコール体2.20g(収率89%)を得た。このアルコール体2.20gのピリジン溶液(8ml)に、0 でトシルクロリ

50

ド2.85gを加え室温にて6時間攪拌した。この反応溶液に水32mlを加え1時間攪拌後、生じた沈澱を濾取し、水で洗浄後減圧下室温で乾燥することにより、トシル体3.28g(収率98%)を得た。このトシル体3.28gのジメチルホルムアミド(DMF)溶液(23ml)に、室温にてアジ化ナトリウム(3.80g)を加え、65℃にて5.5時間加熱攪拌した。室温まで放冷後水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去て得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/1)にて精製することにより、アジド体2.20g(収率94%)を得た。このアジド体2.20gの酢酸エチル溶液(19ml)に、室温で無水酢酸0.65ml、ピリジン1.0mlを加え、更にパラジウム-炭素(10%)0.22gを加え、水素雰囲気下、常温、常圧にて6時間攪拌した。パラジウム-炭素を濾去し、濾液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:アセトン/ヘキサン=1/1)にて精製することにより、標題化合物1.47g(収率64%)を得た。

10

#### 実施例 2

(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミドの(化合物番号4)製造:

市販のピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを用いて、実施例1と同様な方法により(S)-1-{4-[5-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2-フルオロ-フェニル}-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(化合物番号1)を合成した。この化合物661mgのTHF溶液(6.6ml)に、室温で塩化リチウム275mg、水素化ホウ素ナトリウム245mg、エタノール4.5mlを順次加え、同温にて14時間攪拌した。この反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール=25/1-15/1)にて精製することにより、標題化合物402mg(収率68%)を得た。

20

#### 実施例 3

(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号7)の製造:

30

市販の1,4-ジオキソ-8-アザ-スピロ[4,5]デカンを用いて、実施例1と同様な方法により(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デク-8-イル)-3-フルオロ-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号30)を合成した。この化合物3.79gのアセトン溶液(70ml)に、水20ml、トシル酸-水和物3.66gを順次加え、加熱還流下3時間攪拌した。室温まで放冷後、アセトンを留去し水層をトリエチルアミンを用いて中性にした。この溶液を塩化メチレンで注出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール=50/1-25/1)にて精製することにより、標題化合物3.05g(収率91%)を得た。

40

#### 実施例 4

(S)-N-{3-[4-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロ-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号6)の製造:

(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)酢酸エチルエステル4.89gのアセトニトリル溶液(80ml)に、炭酸ナトリウム18.1g、ベンジルプロミド10.0mlを順次加え、室温で14時間攪拌した。この反応溶液を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を塩化メチレンに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/6)にて精製することにより、ジベンジル体8.24g(収率82%)を得た。このジベンジル体

50

8.24gのエチレングリコール溶液(170ml)に、水酸化カリウム34gを加え15分間攪拌した後、更にヒドラジン-水和物5.7mlを加え、加熱還流下2時間攪拌した。室温まで放冷後水を加え析出した結晶を濾取し、水で洗浄後減圧下室温で乾燥することにより、ジベンジル-ピペリジン-4-イル-アミン6.43g(収率98%)を得た。

このアミン体を用いて、実施例1と同様な方法により(S)-N-{3-[4-(4-ジベンジルアミノ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロ-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号5)を合成した。この化合物5.28gのメタノール溶液(200ml)に、水酸化パラジウム(20%)3.3gを加え、水素雰囲気下、室温、3気圧で攪拌した。水酸化パラジウムを濾去し、濾液を減圧下濃縮することにより、標題化合物3.48g(収率100%)を得た。

10

#### 実施例5

(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシイミノ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号11)の製造:

実施例3で合成した(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号7)1.00gのメタノール-塩化メチレン溶液(10-10ml)に、酢酸ナトリウム517mg、ヒドロキシルアミン塩酸塩219mgを順次加え、室温で2日間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られる残渣をメタノールに溶解し、シリカゲル8gを加えた。減圧下メタノールを留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール=50/1-25/1)にて精製することにより、標題化合物852mg(収率82%)を得た。

20

#### 実施例6

(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-メトキシカルボニルヒドラゾノ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号33)の製造:

実施例3で合成した(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号7)500mgのメタノール-塩化メチレン溶液(5-4ml)に、カルバジン酸メチル135mgを加え、室温で14時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール=50/1)にて精製することにより、標題化合物487mg(収率81%)を得た。

30

#### 実施例7

(S)-N-(3-{3-フルオロ-4-[4-(2-メチル-[1,3]ジオキサラン-2-イルメチル)-ピペリジン-1-イル]-フェニル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル)-アセトアミド(化合物番号34)の製造:

水酸化カリウム0.93gのエタノール溶液(14ml)に、0 でジメチル(2-オキソプロピル)ホスファート2.85ml、N-ベンジル-4-ピペリドン3.00gを順次加え、室温で14時間攪拌した。この反応溶液に水を加えエーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残渣をODS-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:メタノール/水=2/1-4/1)にて精製することにより、エノン体2.07g(収率57%)を得た。このエノン体3.69gのベンゼン溶液(50ml)に、エチレングリコール4.49ml、トシル酸-水和物3.37gを順次加え、ディーンスターク装置を用いて5時間加熱還流した。室温まで放冷後、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去する事により、ケタール・ベンジル体4.20g(収率95%)を得た。このケタール・ベンジル体4.20gのメタノール溶液(42ml)に、水酸化パラジウム0.42gを加え、水素雰囲気下(3気圧)で2日間攪拌した。水酸化パラジウムを濾去し、濾液を減圧下濃縮することにより、ケタール体2.80g(98%)を得た。この化合物を用いて実施例1と同様な方法により標題化合物を得た。

40

50



## 実施例 8

(S) - 8 - { 4 - [ 5 - (アセチルアミノ - メチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル ] - 2 - フルオロ - フェニル } - 1,4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4.5 ] デカン - 6 - カルボン酸メチルエステル (化合物番号36) の製造 :

3 - カルボメトキシ - 4 - ピペリドン・塩酸塩 3.43g のジクロロメタン溶液 (40ml) に 0 でジイソプロピルエチルアミン 7.71ml、次いでベンジルオキシカルボニルクロリド 3.0ml を加え、室温にて 14 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 7/3) で精製して、N - ベンジルカーバメート体 4.57g (収率 79%) を得た。このベンジルカーバメート体、トシル酸水和物 2.45g、およびエチレングリコール 8.69g をベンゼン 100ml に加え、水分離器にて連続的に水を除去しながら 6 時間加熱還流した。放冷後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄し、有機層を乾燥し、減圧濃縮して、エチレンケタール・ベンジルカーバメート体 4.89g (94%) を得た。この化合物をジクロロメタン 20ml とメタノール 50ml の混合溶媒に溶かし、これに水酸化パラジウム (20%) 500mg を加え、水素雰囲気下、室温、3 気圧で 14 時間攪拌した。水酸化パラジウムを濾去し、濾液を減圧下濃縮して、エチレンケタール体 3.44g (100%) を得た。この化合物を用いて実施例 1 と同様の方法により標題化合物を得た。

10

## 実施例 9

(S) - 1 - { 4 - [ 5 - (アセチルアミノ - メチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル ] - 2 - フルオロ - フェニル } - 4 - オキソ - ピペリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル (化合物番号 37) の製造 :

20

実施例 8 で合成した (S) - 8 - { 4 - [ 5 - (アセチルアミノ - メチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル ] - 2 - フルオロ - フェニル } - 1,4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4.5 ] デカン - 6 - カルボン酸メチルエステル (化合物番号 36) 400mg を用いて、実施例 3 と同様の方法により標題化合物 49mg を得た。

## 実施例 10

(S) - N - { 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - (4 - オキソ - 4H - ピリジン - 1 - イル) - フェニル ] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イルメチル } - アセトアミド (実施例 38) の製造 :

4 - ヒドロキシピリジン 3.28g の無水ジメチルホルムアミド (DMF) 溶液 (50ml) に、0 で水素化ナトリウム 1.88g を加え、30 分間攪拌した。次いで、同温で 3,4 - ジフルオロニトロベンゼン 5.0g を加え、室温で 14 時間攪拌した。この反応液に水を加え、減圧下溶媒を留去した。トルエンを加え共沸により水を除いた後、得られた残渣をジクロロメタン 100ml に懸濁させた。不溶物をセライトを通して濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 : メタノール / ジクロロメタン = 5/95) にて精製して、ニトロ体 4.89g (収率 66%) を得た。このニトロ体をリンドラー触媒にて接触還元、続いてベンジルオキシカルボニルクロリドで処理して、ベンジルカーバメート体 1.71g (24%) を得た。このベンジルカーバメート体 1.22g の DMF 溶液 (20ml) に、-78 でリチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド (1M・THF 溶液) 4.0ml を加え、5 分間攪拌した。更に、この溶液に同温にて (R) - (-) - グリシジルブチレート 0.56ml を加え、室温まで徐々に昇温しながら 14 時間攪拌した後、更に室温で 3 日間攪拌した。この反応液に水を加え、減圧下溶媒を留去した。上記と同様の方法により、脱水・脱塩して得たジクロロメタン可溶部をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 : メタノール / ジクロロメタン = 7/93) にて精製して、アルコール体 745mg を得た。このアルコール体 540mg のジメチルスルホキシド溶液 10ml に、0 でトリエチルアミン 0.4ml 次いでメタンスルホニルクロリド 0.2ml を加え、室温にて 18 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を DMF 10ml に溶かした。これに室温にてアジ化ナトリウム 160mg を加え、65 で 14 時間攪拌した。室温まで放冷後、不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 : メタノール / ジクロロメタン = 5/95) にて精製して、アジド体 149mg (26%) を得た。このアジド体の無水 THF 溶液 4ml に室温にてトリフェニル

30

40

50

ホスフィン137mgを加え、2時間攪拌した。この反応混合物に水0.1mlを加え、40℃で4時間、次いで室温で14時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、トルエンとの共沸により脱水した。得られた残渣をジクロロメタン10mlに懸濁し、これに0℃でピリジン0.8mlおよび無水酢酸1.0mlを加え、室温で6時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：メタノール/ジクロロメタン=7/93）で精製して、標題化合物167mg（100%）を得た。

#### 実施例11

(S)-N-(3-{3-フルオロ-4-[4-(2-メチル-[1,3]ジオキサラン-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-フェニル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル)-アセトアミド（化合物番号39）の製造：

イソニコチン酸エチル5.00gのアセトニトリル溶液（80ml）に、炭酸カリウム5.27g、ベンジルブロミド3.97mlを順次加え、室温で14時間攪拌した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/2）にて精製することにより、ベンジル体7.03g（収率89%）を得た。

リチウム・ジイソプロピルアミド（1.5Mシクロヘキサン溶液）17.5mlのTHF溶液（10ml）に、-78℃でこのベンジル体5.00gのTHF溶液（25ml）を滴下し15分間攪拌後、同温でアセチルクロリド2.16mlのTHF溶液（20ml）を滴下し、-78℃で30分間、その後室温まで昇温しながら14時間攪拌した。この反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/2）にて精製することにより、粗アセチル-エステル体5.05gを得た。

この粗アセチル-エステル体5.05gのTHF溶液（20ml）に10%水酸化ナトリウム水溶液20mlを加え、60℃で14時間攪拌した。室温まで放冷後THFを減圧下留去し、得られた水溶液に濃塩酸を加えpH4にし、120℃で30分間攪拌した。室温までの放冷後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去する事によりアセチル体2.15g（収率49%、2工程）を得た。このアセチル体2.15gのベンゼン溶液（30ml）に、エチレングリコール2.76ml、トシル酸一水和物2.07gを順次加え、ディーンスターク装置を用いて5時間加熱還流した。室温まで放冷後、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去する事により、ケタール・ベンジル体2.59g（収率100%）を得た。

このケタール・ベンジル体2.59gのメタノール溶液（26ml）に、水酸化パラジウム0.26gを加え、水素雰囲気下（3atm）で2日間攪拌した。水酸化パラジウムを濾去し、濾液を減圧下濃縮することにより、ケタール体1.69g（100%）を得た。このケタール体を用いて実施例1と同様な方法により標題化合物を得た。

#### 実施例12

(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(3-ヒドロキシメチル-4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド（化合物番号41）の製造：

実施例8で合成した(S)-8-{4-[5-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2-フルオロ-フェニル}-1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカン-6-カルボン酸メチルエステル（化合物番号36）600mgを用いて、実施例2と同様な方法により還元して、アルコール体361mg（66%）を得た。このアルコール体302mgより、実施例3と同様な方法により標題化合物155mg（58%）を得た。

#### 実施例13

(S)-N-(3-{3-フルオロ-4-[4-(2-ヒドロキシメチル-[1,3]ジオキサラン-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-フェニル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル)-アセトアミド（化合物番号48）の製造：

実施例11に記載の方法において、アセチルクロリドの代わりにベンジルオキシアセチルク

10

20

30

40

50

ロリドを原料として合成したケタール体を用い、実施例1と同様な方法により合成し、保護基であるベンジルを除去することに標題化合物を得た。

#### 実施例14

(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシメチル-1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デク-8-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号56)の製造:

実施例3で合成した(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号7)500mgのベンゼン懸濁液(10ml)に、トシル酸一水和物299mg、グリセロール0.21mlを順次加え、水分分離器にて連続的に水を除去しながら4時間加熱還流した。室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌した後塩化メチレンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール=50/1-25/1)にて精製することにより、標題化合物510mg(収率84%)を得た。

10

#### 実施例15

(S)-N-(3-{3-フルオロ-4-[4-(2-ヒドロキシ-アセチル)-1-オキサ-4,8-ジアザ-スピロ[4.5]デク-8-イル]-フェニル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル)-アセトアミド(化合物番号58)の製造:

実施例3で合成した(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号7)600mgのベンゼン懸濁液(10ml)に、エタノールアミン0.31mlを加え、水分分離器にて連続的に水を除去しながら2時間加熱還流した。室温まで冷却後、生じた結晶を濾取し、ベンゼンで洗浄し、減圧下室温で乾燥することによりオキサゾリジン体671mgを得た。このオキサゾリジン体671mgの塩化メチレン溶液(5ml)に、ピリジン0.17ml、ベンジルオキシアセチルクロリド0.30mlを順次加え、室温で48時間攪拌した。メタノールを加え30分間攪拌した後、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール=50/1)にて精製することにより、ベンジルオキシアセチル体574mg(収率62%)を得た。このベンジルオキシアセチル体574mgのメタノール-塩化メチレン溶液(8-4ml)に、パラジウム炭素57mgを加え、水素雰囲気下、常温常圧で14時間攪拌した。触媒を濾去した後、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール=50/1-25/1-10/1)にて精製することにより、標題化合物148mg(収率31%)を得た。

20

30

#### 実施例16

(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-メトキシアミノ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号63)の製造:

実施例3で合成した(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号7)を用いて合成した(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-メトキシイミノ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号31)594mgのメタノール溶液(4ml)に、0にてボラン-ピリジンコンプレックス(8M)0.69mlを加え5分間攪拌した後、更に10%塩酸8mlを加えて室温にて15分間攪拌した。炭酸ナトリウムを加え中和した後塩化メチレンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール=50/1)にて精製することにより、標題化合物399mg(収率67%)を得た。

40

#### 実施例17

(S)-N-(3-{4-[4-(2,3-ジヒドロキシ-プロポキシイミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-フルオロ-フェニル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル)-アセトアミド(化合物番号66)の製造:

50

実施例3で合成した(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号7)を用いて合成した(S)-N-{3-[4-(4-アリルオキシイミノ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロ-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号62)715mgのアセトニトリル-水溶液(20-2ml)に、四酸化オスミウム(2.5w% tert-ブタノール溶液)0.5ml、N-メチルモルホリン-N-オキシド(60w%水溶液)0.34mlを順次加え、室温で5時間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え30分間攪拌した後塩化メチレン-エタノールで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール=25/1-10/1)にて精製することにより、標題化合物582mg(収率75%)を得た。

#### 実施例18

(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-メチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号70)の製造:

実施例3で合成した(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号7)2.00gのメタノール-塩化メチレン溶液(20-20ml)に、メチルアミン塩酸塩0.46g、パラジウム炭素0.20gを加え水素雰囲気下、室温2気圧で14時間攪拌した。炭酸水素ナトリウムを加え10分間攪拌した後、触媒を濾去し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール=100/1-30/1)にて精製することにより、標準化合物900mg(収率43%)を得た。

#### 実施例19

(S)-N-{3-[4-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロ-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号71)の製造:

実施例18で合成した(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-メチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号70)400mgのアセトニトリル懸濁液(3ml)に、ホルムアルデヒド(37%水溶液)0.4ml、水素化シアノほう素ナトリウム138mgを順次加え室温で48時間攪拌した。メタノールを加え10分間攪拌した後、アルミナ5gを加え減圧下溶媒を留去して得られる残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール=100/1)にて精製することにより、標題化合物363mg(収率87%)を得た。

#### 実施例20

(S)-N-(3-{3-フルオロ-4-[4-(チアゾール-2-イルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-フェニル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル)-アセトアミド(化合物番号67)の製造:

実施例4で合成した(S)-N-{3-[4-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロ-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号6)500mgのジメチルホルムアミド溶液(5ml)に炭酸カリウム296mgおよび2-プロモチアゾール258mgを加え、100℃で2日間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=97/3-4/1)で精製して、標題化合物73mg(12%)を得た。

#### 実施例21

(S)-N-{3-[4-(4-シアノイミノ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロ-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(化合物番号59)の製造:

実施例3で合成した(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトア

ミド（化合物番号7）500mgとシアンアミド601mgをベンゼン70mlに加え、水分離器で連続的に脱水しながら、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、生じた結晶を濾取した。結晶を水で洗浄したのち、減圧下40℃で1晩乾燥して、標題化合物423mg（79%）を得た。

#### 実施例22

（S）-N-〔3-〔4-（4-ジメチルアミノメチレンアミノ-ピペリジン-1-イル）-3-フルオロ-フェニル〕-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル〕-アセトアミド（化合物番号72）の製造：

実施例4で合成した（S）-N-〔3-〔4-（4-アミノ-ピペリジン-1-イル）-3-フルオロ-フェニル〕-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル〕-アセトアミド（化合物番号6）1.0gおよびN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール0.8mlをトルエン10mlに加え、24時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。残渣をヘキサンで洗浄し、過剰のジメチルアセタールを除いた。得られた沈澱をジクロロメタンに懸濁し、不溶物を濾別した。濾液を減圧下濃縮して、標題化合物985mg（84%）を得た。

10

#### 実施例23

（S）-2-フルオロ-N-〔3-〔3-フルオロ-4-（4-オキソ-ピペリジン-1-イル）-フェニル〕-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル〕-アセトアミド（化合物番号73）の製造：

実施例3で中間体として得られた3-〔4-（1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ〔4.5〕デク-8-イル）-3-フルオロ-フェニル〕-5-ヒドロキシメチル-オキサゾリジン-2-オンを出発物質として、実施例1と同様の方法によりアジド体（90%）を得た。このアジド体1.5gを実施例10と同様の方法によりトリフェニルフォスフィン/テトラヒドロフラン/水で還元して、1級アミン体を得た。このアミン体とトリエチルアミン1.2mlを乾燥ジクロロメタン20mlに加え、続いて0℃でベンジルオキシアセチルクロリド1.20gを加えた。反応混合物を室温で1晩攪拌し、生じた沈澱を濾去した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/ジクロロメタン=5/95）で精製して、ベンジルオキシアセトアミド体2.7g（100%）を得た。このベンジルオキシアセトアミド体1.9gをメタノール30mlとジクロロメタン5mlの混合溶媒に溶かし、これに10%水酸化パラジウム/炭素340mgを加え、水素雰囲気下（3気圧）で2日間攪拌した。水酸化パラジウムを濾去し、濾液を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/ジクロロメタン=7/93）で精製して、 $\alpha$ -ヒドロキシアセトアミド体780mg（49%）を得た。この $\alpha$ -ヒドロキシアセトアミド体530mgのテトラヒドロフラン溶液10mlに、p-トルエンスルホニルフロリド450mgおよびテトラブチルアンモニウムフロリド（1.0Mテトラヒドロフラン溶液）3.3mlを加え1晩加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/アセトン=2/3）で精製して、モノフロロアセトアミド体562mg（100%）を得た。このモノフロロアセトアミド体のアセトン溶液10mlに、p-トルエンスルホン酸1水和物580mgと水3mlを加え、2.5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、固体炭酸水素ナトリウムで中和し、減圧下濃縮した。トルエンと共沸させることによって水を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/アセトン=1/1）で精製して、標題化合物408mg（81%）を得た。

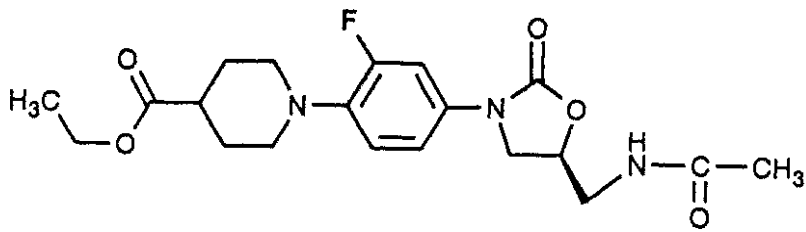
20

30

40

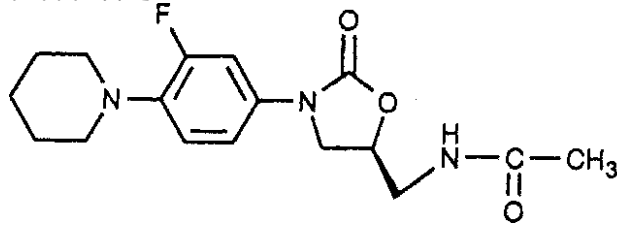
上記実施例1～23の化合物及び上記実施例と同様な方法により合成された化合物に関する核磁気共鳴スペクトル（ $^1\text{H-NMR}$ ）の値を以下に記載する。

化合物番号1:



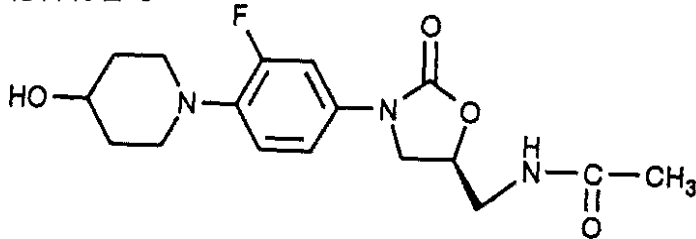
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.27 (3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 1.86 - 2.07 (4H, m), 2.02 (3H, s), 2.37 - 2.48 (1H, m), 2.68 - 2.77 (2H, m), 3.34 - 3.41 (2H, m), 3.55 - 3.76 (3H, m), 4.01 (1H, dd,  $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 4.16 (2H, q,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 4.71 - 4.81 (1H, m), 6.12 (1H, brs), 6.92 (1H, dd,  $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, ddd,  $J = 2.4, 2.4, 8.9\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, dd,  $J = 2.4, 13.8\text{Hz}$ ) .

化合物番号2:



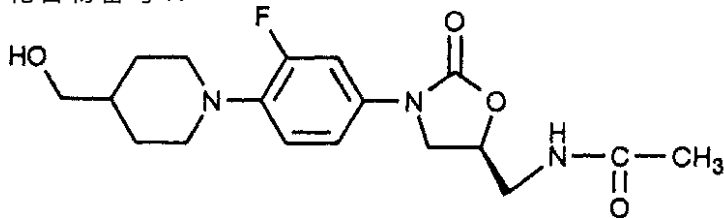
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.52 - 1.62 (2H, m), 1.65 - 1.78 (4H, m), 2.02 (3H, s), 2.96 - 3.00 (4H, m), 3.55 - 3.77 (3H, m), 4.01 (1H, dd,  $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 4.71 - 4.80 (1H, m), 6.28 (1H, brs), 6.93 (1H, dd,  $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, ddd,  $J = 2.4, 2.4, 8.9\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.3\text{Hz}$ ) .

化合物番号3:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.69 - 1.82 (2H, m), 1.99 - 2.07 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.78 - 2.87 (2H, m), 3.28 - 3.35 (2H, m), 3.54 - 3.76 (3H, m), 3.81 - 3.90 (1H, m), 4.02 (1H, dd,  $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 4.71 - 4.81 (1H, m), 6.08 (1H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, dd,  $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, ddd,  $J = 2.2, 2.2, 8.9\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, dd,  $J = 2.2, 14.3\text{Hz}$ ) .

化合物番号4:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 1.22 - 1.36 (2H, m), 1.41 - 1.53 (1H, m), 1.73 - 1.77 (2H, m), 1.83 (3H, s), 2.55 - 2.63 (2H, m), 3.25 - 3.34 (4H, m), 3.39 (2H, dd,  $J = 5.4, 5.4\text{Hz}$ ), 3.69 (1H, dd,  $J = 6.5, 8.9\text{Hz}$ ), 4.07 (1H, dd,  $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 4.48 (1H, t,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 4.65 - 4.74 (1H, m), 7.05 (1H, dd,  $J = 9.2, 9.2\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J = 2.7, 9.2\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J = 2.2, 14.9\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ) .

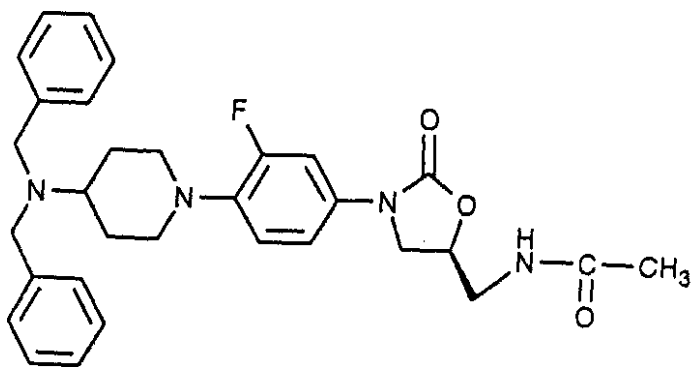
化合物番号5:

10

20

30

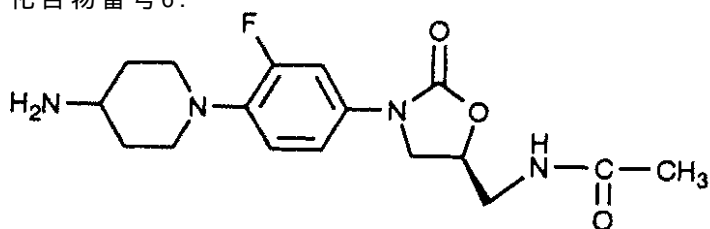
40



10

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.84 - 1.92 (4H, m), 2.00 (3H, s), 2.49 - 2.68 (3H, m), 3.40 - 3.46 (2H, m), 3.53 - 3.74 (3H, m), 3.69 (s and s, 2H and 2H), 3.98 (1H, dd,  $J = 9.2, 9.2\text{Hz}$ ), 4.69 - 4.78 (1H, m), 6.26 (1H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, dd,  $J = 9.2, 9.2\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J = 2.2, 9.2\text{Hz}$ ), 7.16 - 7.40 (11H, m).

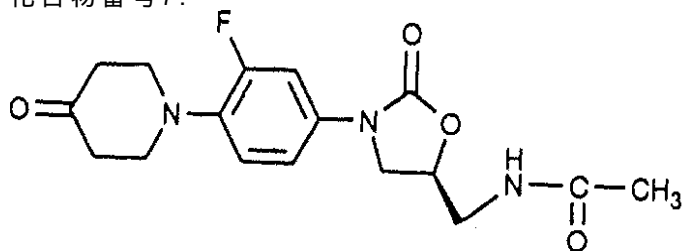
化合物番号6:



20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 1.55 - 1.69 (2H, m), 1.84 (3H, s), 1.92 - 1.99 (2H, m), 2.65 - 2.74 (2H, m), 2.98 - 3.07 (1H, m), 3.28 - 3.33 (2H, m), 3.38 - 3.74 (3H, m), 4.08 (1H, dd,  $J = 9.2, 9.2\text{Hz}$ ), 4.66 - 4.75 (1H, m), 7.07 (1H, dd,  $J = 9.2, 9.2\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J = 2.4, 9.2\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.9\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, t,  $J = 5.7\text{Hz}$ ).

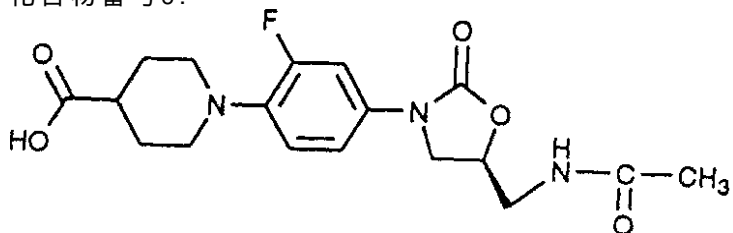
化合物番号7:



30

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.03 (3H, s), 2.60 - 2.65 (4H, m), 3.35 - 3.40 (4H, m), 3.57 - 3.79 (3H, m), 4.03 (1H, dd,  $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 4.73 - 4.82 (1H, m), 6.14 (1H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, dd,  $J = 9.2, 9.2\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, ddd,  $J = 2.2, 2.2, 9.2\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, dd,  $J = 2.2, 14.0\text{Hz}$ ).

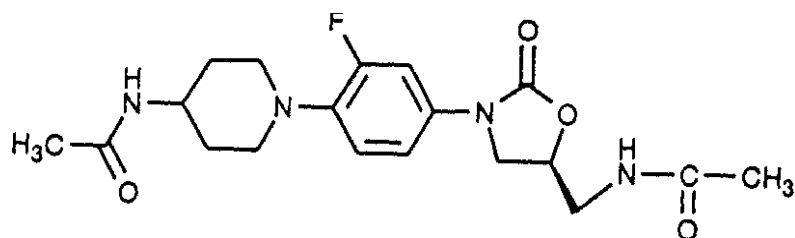
化合物番号8:



40

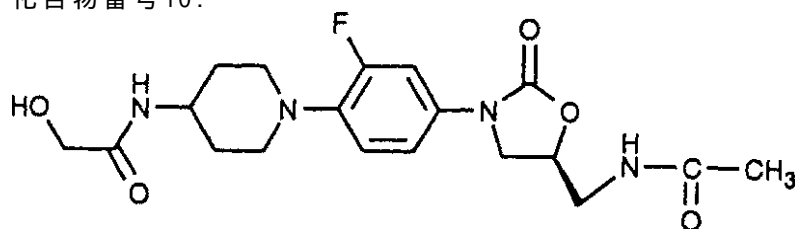
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 1.60 - 1.74 (2H, m), 1.83 - 1.97 (3H, m), 1.84 (3H, s), 2.57 - 2.65 (2H, m), 3.19 - 3.25 (2H, m), 3.36 - 3.41 (2H, m), 3.73 (1H, dd,  $J = 6.5, 8.9\text{Hz}$ ), 4.07 (1H, dd,  $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 4.65 - 4.74 (1H, m), 7.03 (1H, dd,  $J = 9.2, 9.2\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J = 2.4, 9.2\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.9\text{Hz}$ ), 8.39 (1H, t,  $J = 5.7\text{Hz}$ ).

化合物番号9:



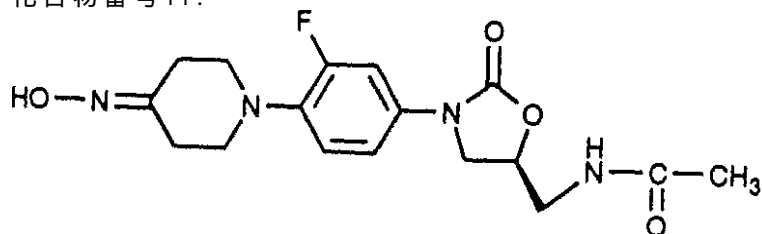
$^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) ppm: 1.45 - 1.60 (2H, m), 1.76 - 1.90 (2H, m), 1.81 (3H, s), 1.83 (3H, s), 2.67 - 2.75 (2H, m), 3.22 - 3.29 (2H, m), 3.38 - 3.42 (2H, m), 3.61 - 3.73 (2H, m), 4.08 (1H, dd,  $J = 9.2, 9.2\text{Hz}$ ), 4.66 - 4.75 (1H, m), 7.07 (1H, dd,  $J = 9.2, 9.2\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J = 2.4, 9.2\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.9\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 8.24 (1H, t,  $J = 5.7\text{Hz}$ ).

化合物番号10:



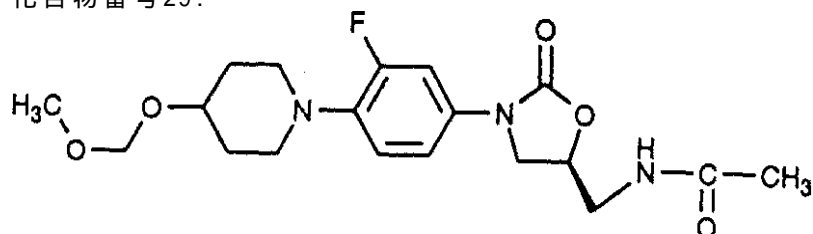
$^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) ppm: 1.71 - 1.87 (4H, m), 1.92 (3H, s), 2.76 - 2.84 (2H, m), 3.32 - 3.39 (2H, m), 3.47 - 3.51 (2H, m), 3.76 - 3.86 (2H, m), 3.90 (2H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 4.16 (1H, dd,  $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 4.74 - 4.83 (1H, m), 5.52 (1H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J = 9.2, 9.2\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, dd,  $J = 1.8, 9.2\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J = 1.8, 14.9\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 8.32 (1H, t,  $J = 5.7\text{Hz}$ ).

化合物番号11:



$^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) ppm: 1.83 (3H, s), 2.25 - 2.38 (2H, m), 2.61 - 2.65 (2H, m), 3.00 - 3.11 (4H, m), 3.38 - 3.42 (2H, m), 3.70 (1H, dd,  $J = 6.5, 9.2\text{Hz}$ ), 4.08 (1H, dd,  $J = 9.2, 9.2\text{Hz}$ ), 4.64 - 4.75 (1H, m), 7.09 (1H, dd,  $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J = 2.2, 8.9\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J = 2.2, 14.9\text{Hz}$ ), 8.24 (1H, t,  $J = 4.9\text{Hz}$ ), 10.42 (1H, s).

化合物番号29:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.71 - 1.88 (2H, m), 2.00 - 2.10 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.79 - 2.88 (2H, m), 3.26 - 3.37 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.55 - 3.77 (4H, m), 4.01 (1H, dd,  $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 4.70 - 4.81 (1H, m), 4.73 (2H, s), 6.22 (1H, brs), 6.94 (1H, dd,  $J = 9.2, 9.2\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, ddd,  $J = 1.5, 1.5, 8.9\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.3\text{Hz}$ ).

化合物番号30:

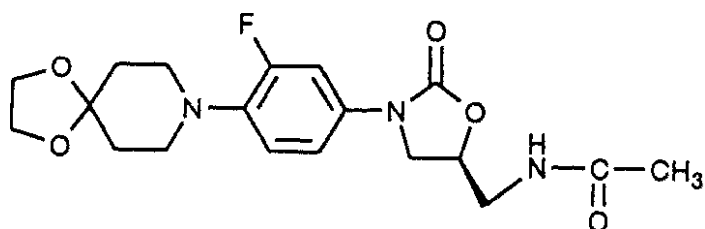
10

20

30

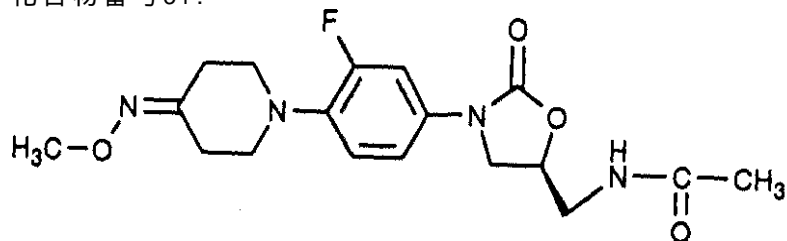
40





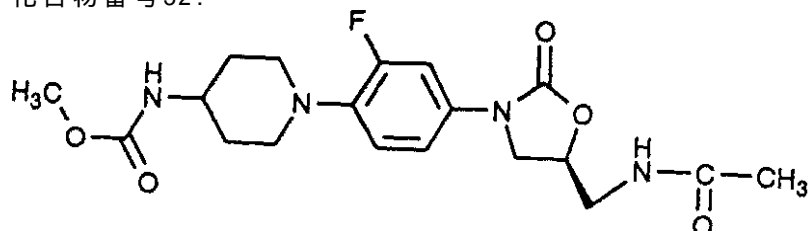
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.87 - 1.91 (4H, m), 2.02 (3H, s), 3.11 - 3.15 (2H, m), 3.56 - 3.78 (3H, m), 4.00 (4H, s), 4.01 (1H, t,  $J = 8.9\text{Hz}$ ), 4.72 - 4.81 (1H, m), 6.49 (1H, t,  $J = 6.2\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, dd,  $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, dd,  $J = 3.0, 8.9\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, dd,  $J = 2.6, 14.2\text{Hz}$ ).

化合物番号31:



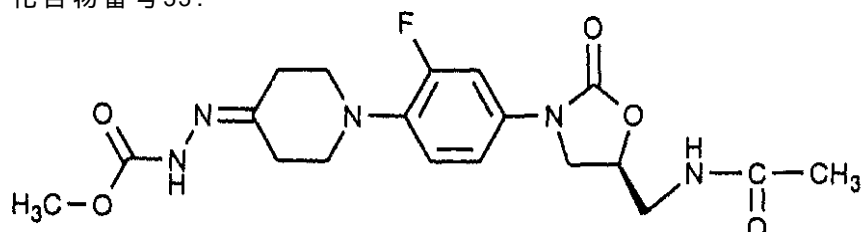
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.02 (3H, s), 2.48 - 2.52 (2H, m), 2.72 - 2.77 (2H, m), 3.09 - 3.13 (2H, m), 3.16 - 3.20 (2H, m), 3.56 - 3.69 (2H, m), 3.75 (1H, dd,  $J = 6.8, 9.2\text{Hz}$ ), 3.86 (3H, s), 4.02 (1H, dd,  $J = 9.2, 9.2\text{Hz}$ ), 4.72 - 4.82 (1H, m), 6.25 (1H, brs), 6.92 (1H, dd,  $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J = 2.6, 8.8\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.3\text{Hz}$ ).

化合物番号32:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 1.49 - 1.61 (2H, m), 1.80 - 1.90 (2H, m), 1.83 (3H, s), 2.66 - 2.73 (2H, m), 3.23 - 3.31 (2H, m), 3.38 - 3.42 (2H, m), 3.53 (3H, s), 3.69 (1H, dd,  $J = 6.5, 8.9\text{Hz}$ ), 4.07 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 4.65 - 4.73 (1H, m), 7.07 (1H, dd,  $J = 9.5, 9.5\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J = 2.2, 9.2\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.9\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, t,  $J = 5.7\text{Hz}$ ).

化合物番号33:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 1.83 (3H, s), 2.42 - 2.46 (2H, m), 2.56 - 2.60 (2H, m), 3.03 - 3.07 (2H, m), 3.10 - 3.15 (2H, m), 3.38 - 3.42 (2H, m), 3.70 (1H, dd,  $J = 6.3, 8.8\text{Hz}$ ), 4.08 (1H, dd,  $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 4.66 - 4.75 (1H, m), 7.09 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.9\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.6\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, t,  $J = 5.8\text{Hz}$ ).

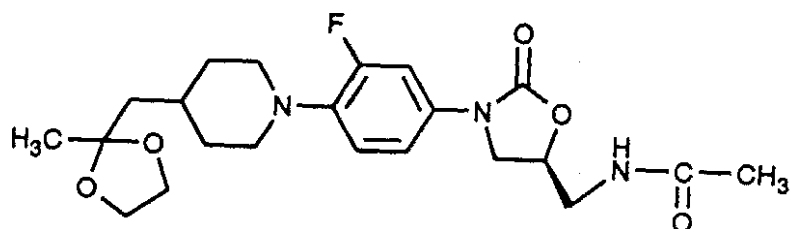
化合物番号34:

10

20

30

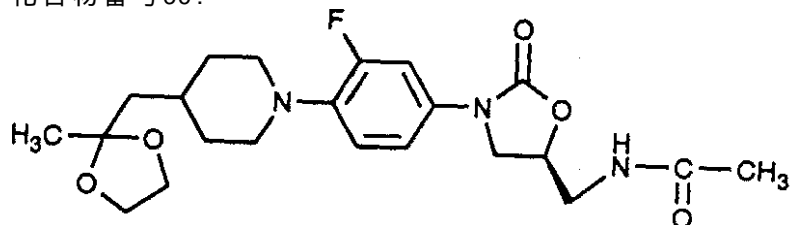
40



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.35 (3H, s), 1.40 - 1.75 (5H, m), 1.90 (2H, d,  $J = 12.2\text{Hz}$ ), 2.02 (3H, s), 2.60 - 2.68 (2H, m), 3.33 - 3.38 (2H, m), 3.55 - 3.77 (3H, m), 3.90 - 3.96 (4H, m), 4.01 (1H, dd,  $J = 8.8, 8.8\text{Hz}$ ), 4.71 - 4.80 (1H, m), 6.34 (1H, brs), 6.92 (1H, dd,  $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, brd,  $J = 8.9\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.6\text{Hz}$ ).

10

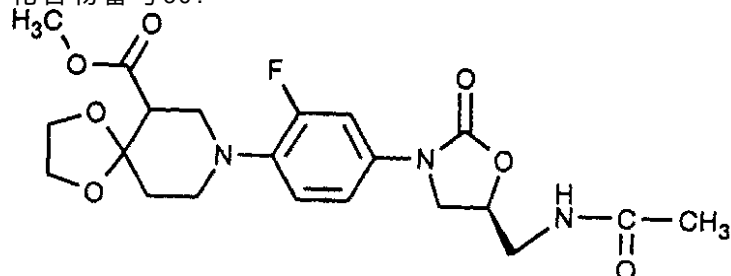
化合物番号35:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.36 - 1.51 (2H, m), 1.77 - 1.82 (2H, m), 1.91 - 2.05 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.43 (2H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 2.63 - 2.72 (2H, m), 3.34 - 3.38 (2H, m), 3.55 - 3.77 (3H, m), 4.01 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 4.72 - 4.81 (1H, m), 6.28 (1H, brs), 6.92 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, ddd,  $J = 1.5, 1.5, 8.9\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, dd,  $J = 2.3, 14.2\text{Hz}$ ).

20

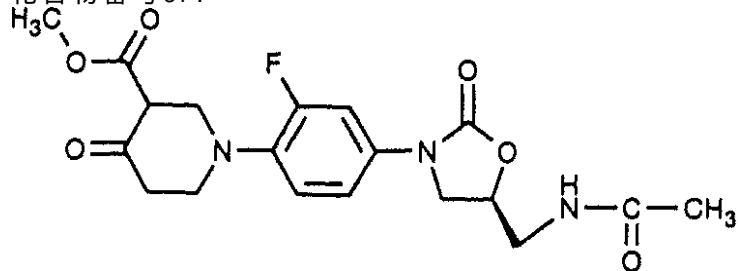
化合物番号36:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.66 - 1.92 (1H, m), 1.93 (3H, s), 2.02 - 2.09 (1H, m), 2.97 - 3.12 (2H, m), 3.23 (1H, m), 3.39 (2H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 3.57 - 3.77 (3H, m), 3.74 (3H, s), 4.02 (5H, m), 4.77 (1H, m), 6.20 (1H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, t,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.6\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, dd,  $J = 2.4, 13.8\text{Hz}$ ).

30

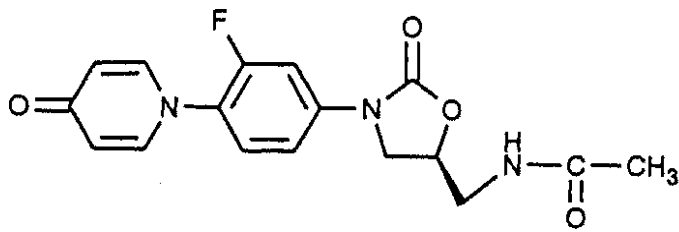
化合物番号37:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.02 (3H, s), 2.49 - 2.74 (2H, m), 3.27 - 3.39 (2H, m), 3.57 - 3.71 (4H, m), 3.73 (2H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 3.78 (3H, s), 4.02 (1H, t,  $J = 8.9\text{Hz}$ ), 4.78 (1H, m), 6.45 (1H, broad), 6.97 (1H, t,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.6\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J = 2.4, 13.8\text{Hz}$ ).

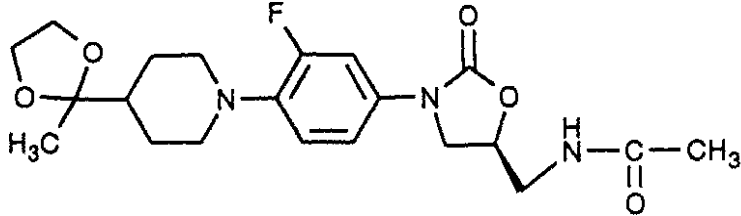
40

化合物番号38:



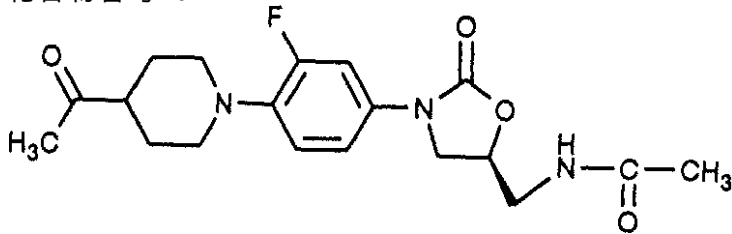
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.04 (3H, s), 3.68 (2H, t,  $J = 5.7\text{Hz}$ ), 3.89 (1H, dd,  $J = 6.8, 9.5\text{Hz}$ ), 4.11 (1H, t,  $J = 9.5\text{Hz}$ ), 4.85 (1H, m), 6.50 (2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.6\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, t,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.47 (2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J = 2.4, 13.8\text{Hz}$ ).

化合物番号39:



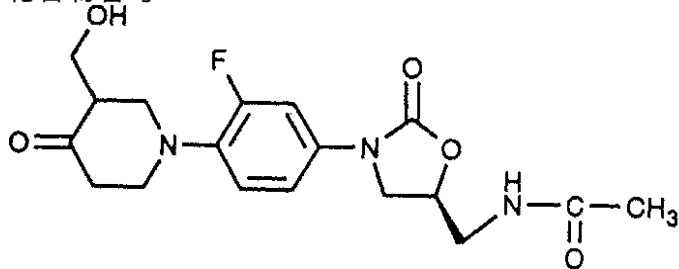
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.30 (3H, s), 1.60 - 1.88 (5H, m), 2.02 (3H, s), 2.55 - 2.64 (2H, m), 3.44 - 3.48 (2H, m), 3.55 - 3.77 (3H, m), 3.89 - 4.04 (5H, m), 4.72 - 4.81 (1H, m), 6.39 (1H, brs), 6.92 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, dd,  $J = 2.2, 9.2\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J = 2.8, 14.2\text{Hz}$ ).

化合物番号40:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.76 - 2.00 (4H, m), 2.02 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.38 - 2.49 (1H, m), 2.66 - 2.76 (2H, m), 3.40 - 3.44 (2H, m), 3.56 - 3.77 (3H, m), 4.01 (1H, dd,  $J = 8.8, 8.8\text{Hz}$ ), 4.72 - 4.81 (1H, m), 6.35 (1H, brs), 6.92 (1H, dd,  $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, brd,  $J = 8.9\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, dd,  $J = 2.2, 14.6\text{Hz}$ ).

化合物番号41:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.02 (3H, s), 2.54 (1H, m), 2.64 - 2.92 (2H, m), 3.05 - 3.20 (2H, m), 3.57 - 4.06 (7H, m), 4.03 (1H, t,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 4.78 (1H, m), 6.27 (1H, brs), 6.98 (1H, t,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.6\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J = 2.4, 13.8\text{Hz}$ ).

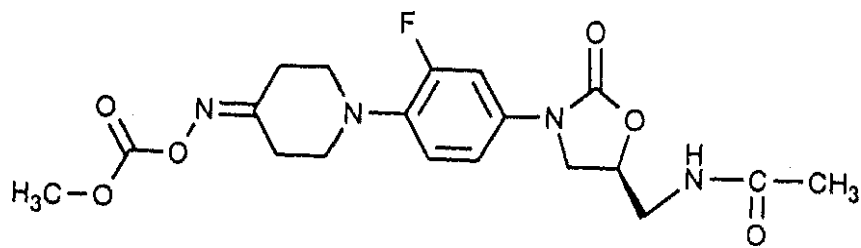
化合物番号42:

10

20

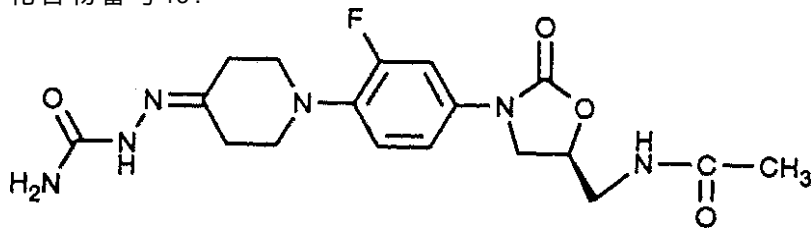
30

40



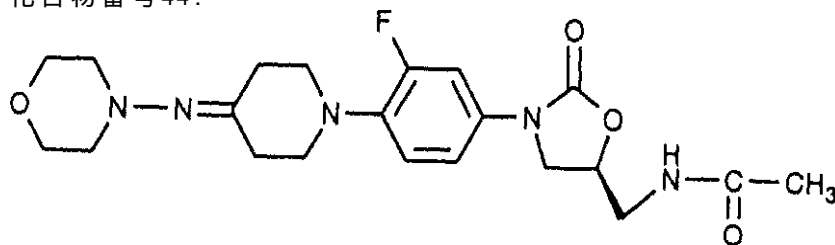
$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.02 (3H, s), 2.66 - 2.70 (2H, m), 2.84 - 2.88 (2H, m), 3.15 - 3.19 (2H, m), 3.23 - 3.27 (2H, m), 3.56 - 3.78 (3H, m), 3.90 (3H, s), 4.02 (1H, dd, J = 9.0, 9.0Hz), 4.73 - 4.82 (1H, m), 6.15 (1H, brs), 6.93 (1H, dd, J = 9.0, 9.0Hz), 7.07 (1H, ddd, J = 1.1, 1.1, 8.9Hz), 7.46 (1H, dd, J = 2.6, 14.2Hz).

化合物番号43:



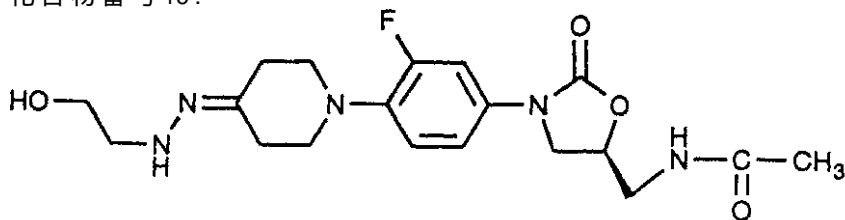
$^1\text{H}$  NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) ppm: 1.83 (3H, s), 2.42 - 2.46 (2H, m), 2.55 - 2.60 (2H, m), 3.03 - 3.07 (2H, m), 3.10 - 3.14 (2H, m), 3.38 - 3.42 (2H, m), 3.70 (1H, dd, J = 6.2, 9.2Hz), 3.90 (3H, s), 4.08 (1H, dd, J = 9.0, 9.0Hz), 4.66 - 4.73 (1H, m), 6.23 (2H, s), 7.09 (1H, dd, J = 8.9, 8.9Hz), 7.17 (1H, dd, J = 2.4, 8.9Hz), 7.49 (1H, dd, J = 2.4, 14.6Hz), 8.23 (1H, t, J = 5.7Hz), 9.25 (1H, s).

化合物番号44:



$^1\text{H}$  NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) ppm: 1.83 (3H, s), 2.41 (2H, t, J = 5.9Hz), 2.62 (4H, m), 2.73 (2H, t, J = 5.9Hz), 3.06 (2H, t, J = 5.9Hz), 3.12 (2H, t, J = 5.9Hz), 3.40 (2H, t, J = 5.4Hz), 3.66 (5H, m), 4.08 (1H, t, J = 8.9Hz), 4.70 (1H, m), 7.09 (1H, t, J = 9.2Hz), 7.17 (1H, dd, J = 2.4, 9.2Hz), 7.49 (1H, dd, J = 2.2, 14.9Hz), 8.23 (1H, t, J = 5.7Hz).

化合物番号45:



$^1\text{H}$  NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) ppm: 1.83 (3H, s), 2.35 (2H, t, J = 5.7Hz), 2.43 (2H, t, J = 15.7Hz), 3.06 (6H, m), 3.40 (2H, t, J = 5.9Hz), 3.50 (2H, dd, J = 5.9, 11.9Hz), 3.70 (1H, dd, J = 6.5, 8.9Hz), 4.08 (1H, t, J = 8.9Hz), 4.67 (1H, t, J = 5.4Hz), 4.71 (1H, m), 5.77 (1H, t, J = 4.9Hz), 7.07 (1H, t, J = 9.2Hz), 7.16 (1H, dd, J = 2.4, 9.2Hz), 7.48 (1H, dd, J = 2.2, 14.9Hz), 8.23 (1H, t, J = 5.7Hz).

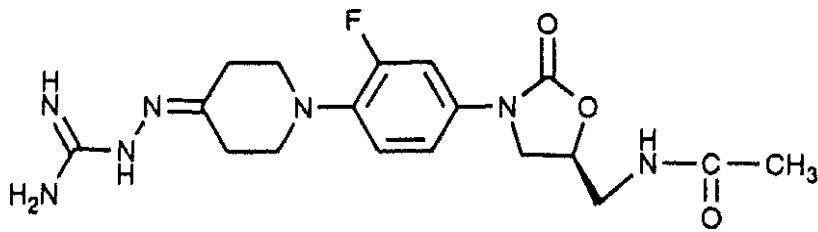
化合物番号46:

10

20

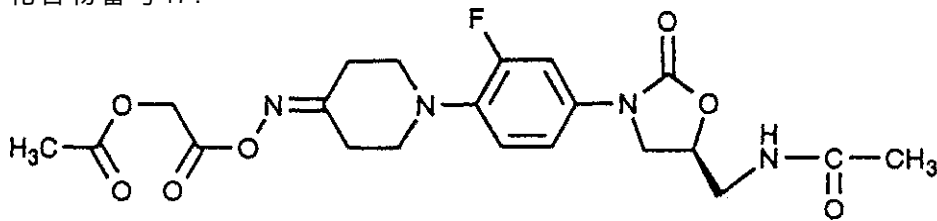
30

40



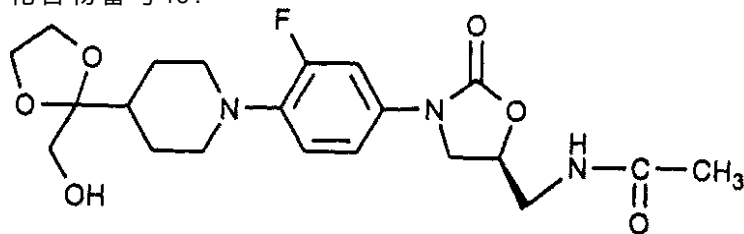
$^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) ppm: 1.83 (3H, s), 2.42 - 2.47 (2H, m), 2.73 - 2.77 (2H, m), 3.01 - 3.05 (2H, m), 3.09 - 3.12 (2H, m), 3.38 - 3.42 (2H, m), 3.71 (1H, dd,  $J = 6.2, 9.5\text{Hz}$ ), 4.08 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 4.66 - 4.75 (1H, m), 5.88 (3H, brs), 7.09 (1H, dd,  $J = 9.3, 9.3\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.6\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J = 2.3, 14.7\text{Hz}$ ) 8.25 (1H, t,  $J = 5.7\text{Hz}$ ) .

化合物番号47:



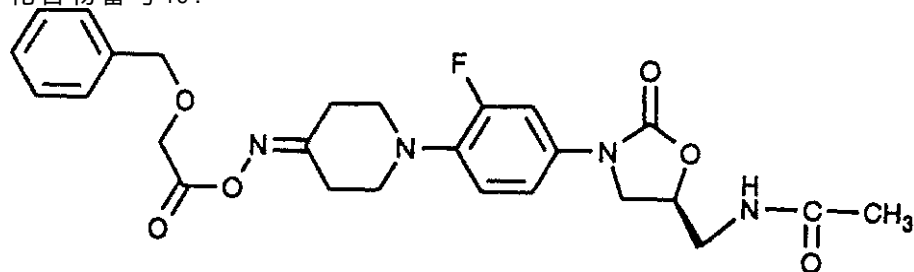
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.02 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.65 - 2.69 (2H, m), 2.81 - 2.86 (2H, m), 3.16 - 3.20 (2H, m), 3.23 - 3.27 (2H, m), 3.57 - 3.79 (3H, m), 4.02 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 4.73 - 4.82 (1H, m), 4.79 (2H, s), 6.25 (1H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, dd,  $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, ddd,  $J = 1.2, 1.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.0\text{Hz}$ ) .

化合物番号48:



$^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) ppm: 1.42 - 1.54 (2H, m), 1.72 - 1.89 (3H, m), 1.83 (3H, s), 2.51 - 2.59 (2H, m), 3.32 - 3.42 (4H, m), 3.69 (1H, dd,  $J = 6.6, 9.0\text{Hz}$ ), 3.82 - 3.96 (4H, m), 4.07 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 4.65 - 4.75 (1H, m), 4.75 (1H, t,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, dd,  $J = 9.3, 9.3\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.6\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J = 2.4, 15.1\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, t,  $J = 5.8\text{Hz}$ ) .

化合物番号49:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.02 (3H, s), 2.65 - 2.70 (2H, m), 2.80 - 2.84 (2H, m), 3.13 - 3.18 (2H, m), 3.22 - 3.26 (2H, m), 3.56 - 3.79 (3H, m), 4.01 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 4.27 (2H, s), 4.69 (2H, s), 4.72 - 4.82 (1H, m), 6.33 (1H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 7.29 - 7.48 (6H, m) .

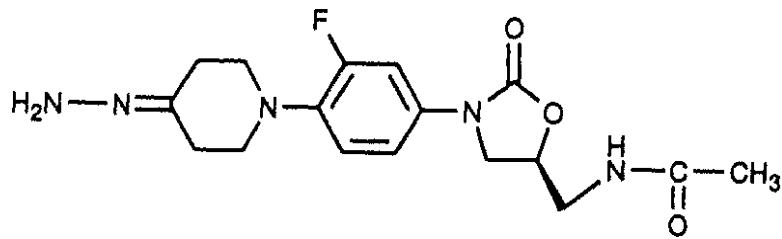
化合物番号50:

10

20

30

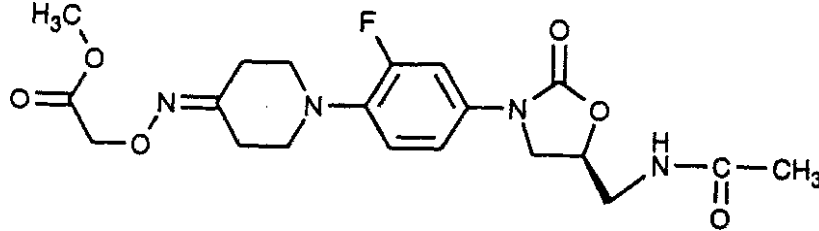
40



$^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) ppm: 1.83 (3H, s), 2.54 (2H, t,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 2.69 (2H, t,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 3.06 (2H, t,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 3.18 (2H, t,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 3.40 (2H, t,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 3.71 (1H, dd,  $J = 6.2, 8.6\text{Hz}$ ), 4.08 (1H, t,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 4.70 (1H, m), 7.11 (1H, t,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J = 2.4, 9.2\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J = 2.2, 14.9\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

10

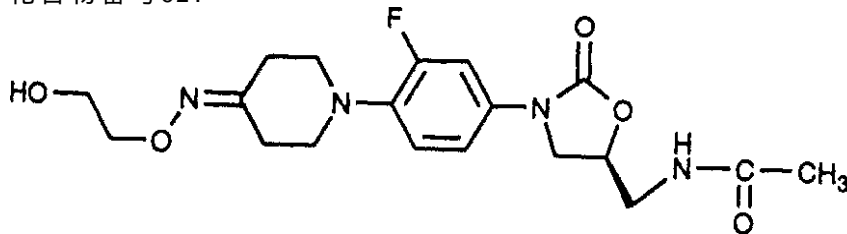
化合物番号51:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.02 (3H, s), 2.48 - 2.52 (2H, m), 2.81 - 2.86 (2H, m), 3.13 - 3.23 (4H, m), 3.56 - 3.78 (3H, m), 3.77 (3H, s), 4.05 (1H, dd,  $J = 8.4, 8.4\text{Hz}$ ), 4.61 (2H, s), 4.73 - 4.82 (1H, m), 6.32 (1H, t,  $J = 5.8\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J = 1.5, 8.8\text{Hz}$ ), 7.43 (dd, 1H,  $J = 2.6, 14.2\text{Hz}$ ).

20

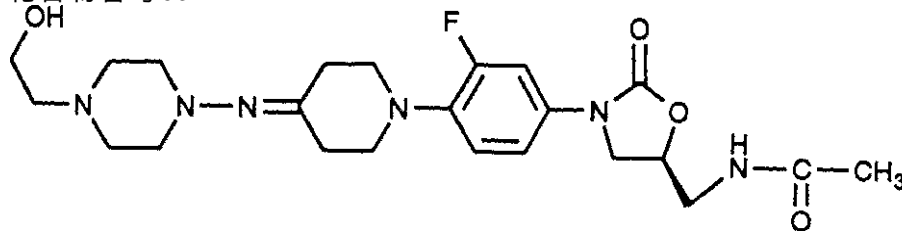
化合物番号52:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.02 (3H, s), 2.48 - 2.53 (2H, m), 2.76 - 2.80 (2H, m), 3.11 - 3.21 (4H, m), 3.56 - 3.78 (3H, m), 3.87 - 3.92 (2H, m), 4.02 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 4.16 - 4.19 (2H, m), 4.72 - 4.82 (1H, m), 6.12 (1H, t,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, dd,  $J = 1.4, 8.6\text{Hz}$ ), 7.44 (dd, 1H,  $J = 2.6, 13.9\text{Hz}$ ).

30

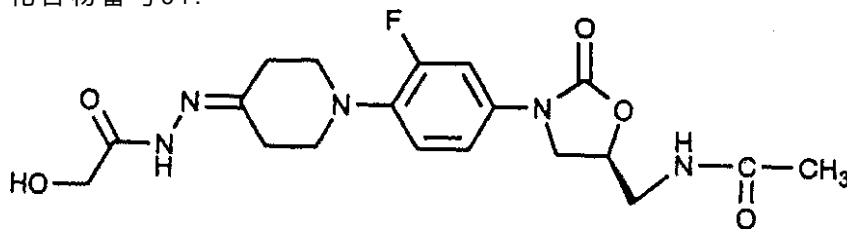
化合物番号53:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.02 (3H, s), 2.54 - 2.84 (14H, m), 3.14 (2H, t,  $J = 5.7\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, t,  $J = 5.7\text{Hz}$ ), 3.61 (4H, m), 3.75 (1H, dd,  $J = 6.2, 8.6\text{Hz}$ ), 4.02 (1H, t,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 4.78 (1H, m), 6.13 (1H, brs), 6.93 (1H, t,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.6\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J = 2.4, 13.8\text{Hz}$ ).

40

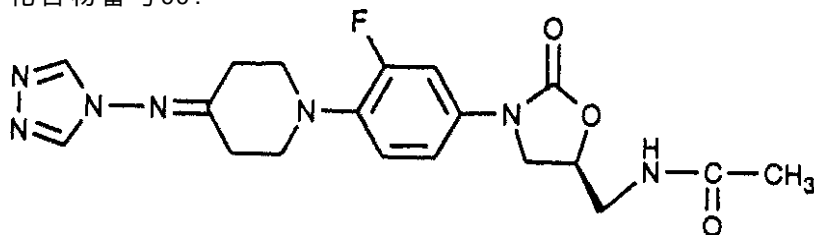
化合物番号54:



50

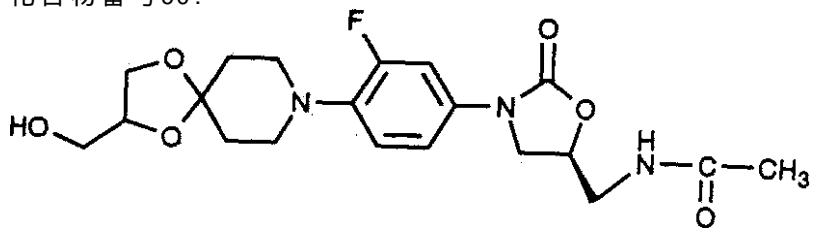
$^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) ppm: 1.83 (3H, s), 2.55 (4H, m), 3.03 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.70 (1H, m), 4.08 (1H, t,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, s), 4.71 (1H, m), 7.13 (2H, m), 7.48 (1H, dd,  $J = 2.2, 14.9\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, t,  $J = 5.7\text{Hz}$ ).

化合物番号55:



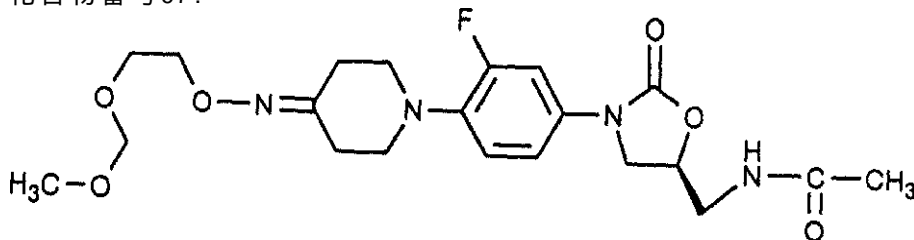
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm: 2.02 (3H, s), 2.63 - 2.68 (2H, m), 2.85 - 2.89 (2H, m), 3.18 - 3.22 (2H, m), 3.35 - 3.40 (2H, m), 3.54 - 3.80 (3H, m), 4.04 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 4.73 - 4.82 (1H, m), 6.96 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, ddd,  $J = 1.2, 1.2, 8.6\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, brs), 7.47 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.0\text{Hz}$ ), 8.22 (2H, s).

化合物番号56:



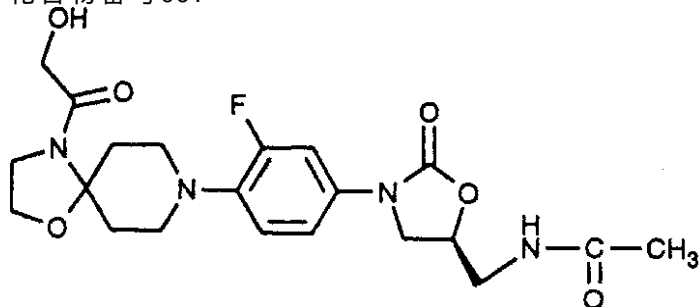
$^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) ppm: 1.64 - 1.70 (4H, m), 1.83 (3H, s), 2.98 - 3.07 (4H, m), 3.38 - 3.51 (4H, m), 3.67 - 3.74 (2H, m), 3.99 - 4.14 (3H, m), 4.67 - 4.72 (1H, m), 4.84 (1H, t,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 7.05 - 7.18 (2H, m), 7.46 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.6\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, t,  $J = 5.8\text{Hz}$ ).

化合物番号57:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.02 (3H, s), 2.48 - 2.53 (2H, m), 2.77 - 2.81 (2H, m), 3.09 - 3.20 (4H, m), 3.38 (3H, s), 3.56 - 3.81 (5H, m), 4.02 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 4.21 - 4.25 (1H, m), 4.68 (2H, s), 4.72 - 4.82 (1H, m), 6.22 (1H, t,  $J = 6.2\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J = 2.2, 9.5\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.0\text{Hz}$ ).

化合物番号58:



$^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) ppm: 1.52 - 1.57 (2H, m), 1.83 (3H, s), 2.73 - 2.92 (4H, m), 3.22 - 3.26 (2H, m), 3.38 - 3.42 (2H, m), 3.51 - 3.58 (2H, m), 3.67 - 3.73 (1H, m), 3.97 - 4.12 (5H, m), 4.62 - 4.75 (2H, m), 7.05 - 7.18 (2H, m), 7.47 (1H, dd,  $J = 2.4, 15.1\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, t,  $J = 5.8\text{Hz}$ ).

10

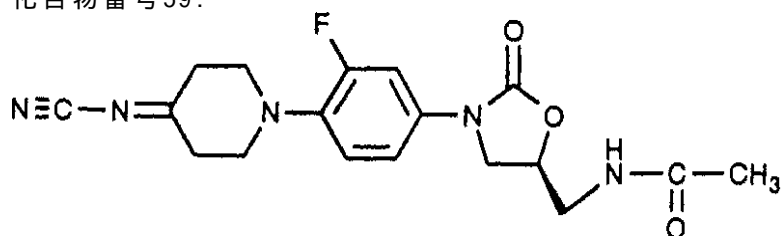
20

30

40

50

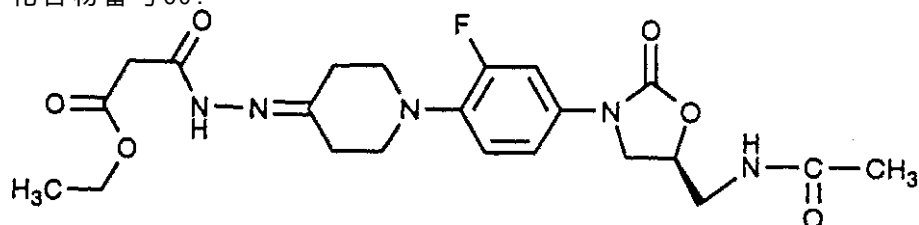
化合物番号59:



$^1\text{H NMR}$  (DMSO -  $d_6$ ) ppm: 1.83 (3H, s), 1.78 - 2.18 (4H, m), 3.10 - 3.21 (4H, m), 3.38 (2H, m), 3.70 (1H, dd,  $J = 6.2, 9.2\text{Hz}$ ), 4.08 (1H, t,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 4.71 (1H, m), 7.00 - 7.20 (2H, m), 7.48 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.0\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

10

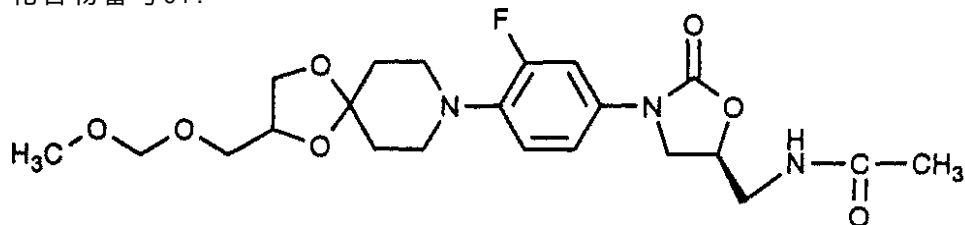
化合物番号60:



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.27 and 1.32 (each, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , total 3H), 2.02 (3H, s), 2.54 - 2.75 (4H, m), 3.15 - 3.26 (4H, m), 3.63 - 3.71 (2H, m), 3.76 (1H, dd,  $J = 6.8, 9.3\text{Hz}$ ), 4.02 (1H, t,  $J = 9.3\text{Hz}$ ), 4.21 and 4.25 (each q,  $J = 7.0\text{Hz}$ , total 2H), 4.77 (1H, m), 6.23 (1H, br s), 6.93 (1H, t,  $J = 8.9\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.9\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.0\text{Hz}$ ).

20

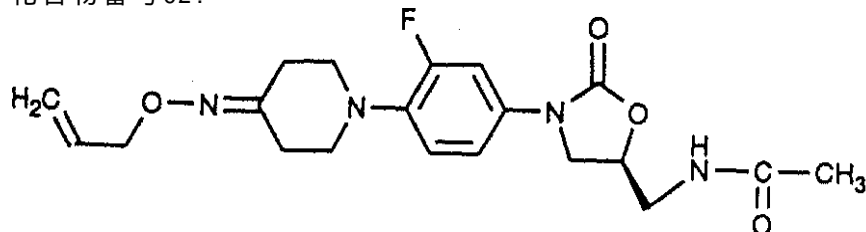
化合物番号61:



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.85 - 1.97 (4H, m), 2.02 (3H, s), 3.09 - 3.18 (4H, m), 3.38 (3H, s), 3.54 - 3.84 (6H, m), 4.01 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 4.12 (1H, dd,  $J = 6.5, 8.4\text{Hz}$ ), 4.31 - 4.40 (1H, m), 4.67 (2H, s), 4.72 - 4.82 (1H, m), 6.15 (1H, br s), 6.94 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, dd,  $J = 1.9, 8.9\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, dd,  $J = 2.6, 14.2\text{Hz}$ ).

30

化合物番号62:

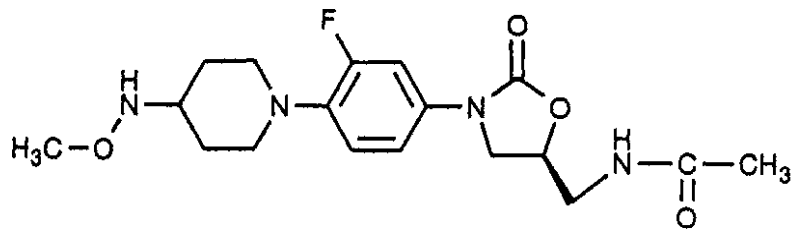


$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.02 (3H, s), 2.49 - 2.53 (2H, m), 2.77 - 2.81 (2H, m), 3.10 - 3.23 (4H, m), 3.56 - 3.78 (3H, m), 4.02 (1H, dd,  $J = 8.6, 8.6\text{Hz}$ ), 4.56 (2H, dd,  $J = 1.6, 5.9\text{Hz}$ ), 4.72 - 4.82 (1H, m), 5.22 (1H, dd,  $J = 1.4, 10.8\text{Hz}$ ), 5.30 (1H, dd,  $J = 1.4, 18.9\text{Hz}$ ), 5.94 - 6.08 (1H, m), 6.30 (1H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.6\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.0\text{Hz}$ ).

40

化合物番号63:

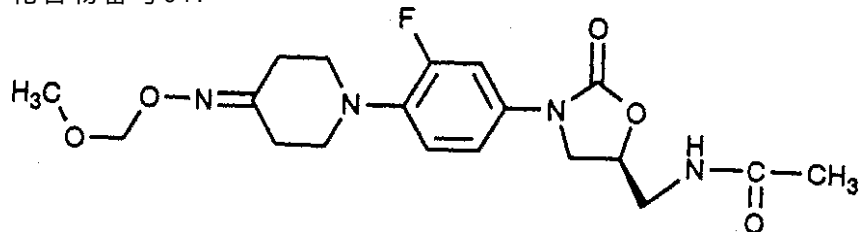




$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.54 - 1.68 (2H, m), 1.96 - 2.01 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.69 - 2.78 (2H, m), 2.96 - 3.07 (1H, m), 3.37 - 3.42 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.60 - 3.77 (3H, m), 4.01 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 4.72 - 4.81 (1H, m), 6.22 (1H, t,  $J = 5.8\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, dd,  $J = 2.3, 9.0\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, dd,  $J = 2.3, 14.2\text{Hz}$ ).

10

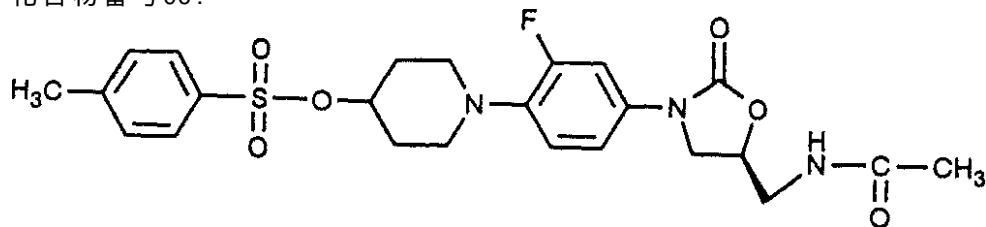
化合物番号64:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.02 (3H, s), 2.52 - 2.57 (2H, m), 2.79 - 2.83 (2H, m), 3.11 - 3.22 (4H, m), 3.44 (3H, s), 3.56 - 3.78 (3H, m), 4.02 (1H, dd,  $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 4.72 - 4.82 (1H, m), 5.09 (2H, s), 6.23 (1H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, dd,  $J = 9.3, 9.3\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, ddd,  $J = 1.5, 1.5, 8.6\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.0\text{Hz}$ ).

20

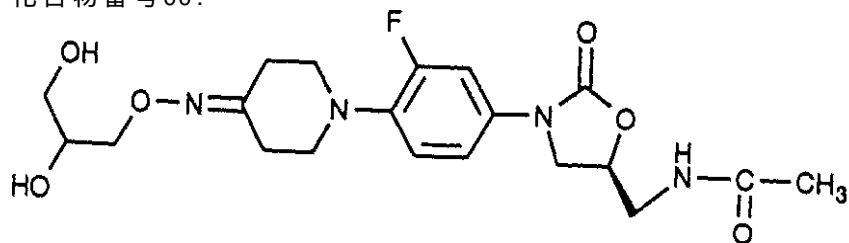
化合物番号65:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.91 - 2.02 (4H, m), 1.99 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.85 - 2.94 (2H, m), 3.15 - 3.23 (2H, m), 3.56 - 3.68 (2H, m), 3.74 (1H, dd,  $J = 6.8, 9.3\text{Hz}$ ), 4.00 (1H, t,  $J = 9.3\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, dd,  $J = 2.4, 9.5\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J = 6.5\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.0\text{Hz}$ ), 7.87 (2H, d,  $J = 6.5\text{Hz}$ ).

30

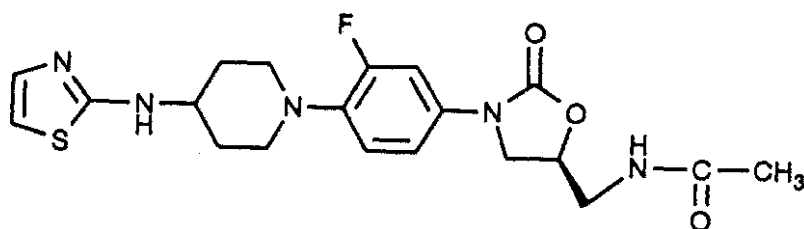
化合物番号66:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 1.83 (3H, s), 2.37 - 2.41 (2H, m), 2.64 - 2.68 (2H, m), 3.02 - 3.13 (4H, m), 3.34 - 3.42 (4H, m), 3.67 - 3.73 (2H, m), 3.86 (1H, dd,  $J = 6.3, 10.7\text{Hz}$ ), 3.98 (1H, dd,  $J = 5.0, 10.7\text{Hz}$ ), 4.08 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 4.53 (1H, t,  $J = 5.7\text{Hz}$ ), 4.68 - 4.75 (2H, m), 7.06 - 7.19 (2H, m), 7.49 (1H, dd,  $J = 1.9, 14.6\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, t,  $J = 5.8\text{Hz}$ ).

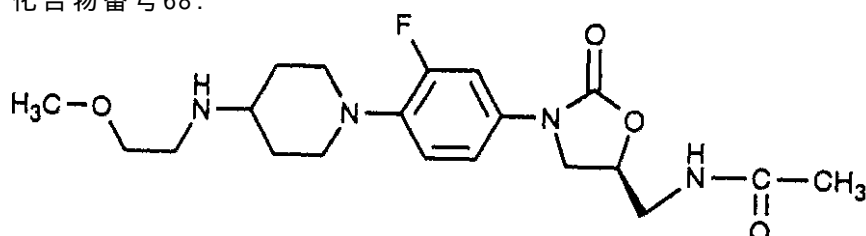
40

化合物番号67:



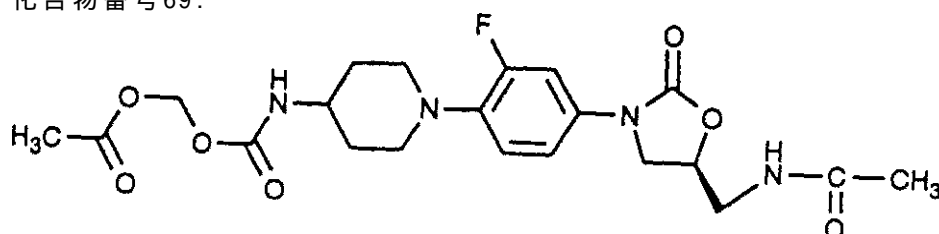
$^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) ppm: 1.54 - 1.60 (2H, m), 1.83 (3H, s), 1.80 - 2.00 (2H, m), 2.73 (2H, m), 3.16 - 3.34 (3H, m), 3.40 (2H, t,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 3.70 (1H, dd,  $J = 6.2, 9.2\text{Hz}$ ), 4.08 (1H, t,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 4.70 (1H, m), 7.07 (1H, t,  $J = 9.5\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J = 2.4, 9.5\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.6\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J = 9.7\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J = 9.7\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ) .

化合物番号68:



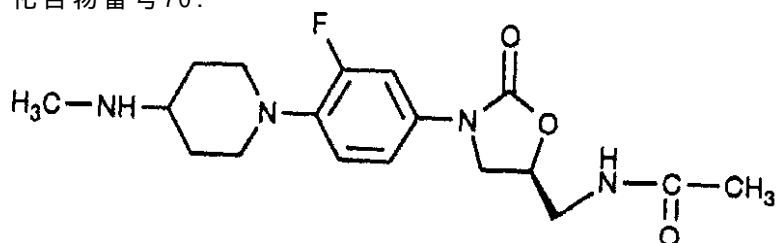
$^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) ppm: 1.32 - 1.43 (2H, m), 1.83 (3H, s), 1.86 - 1.90 (2H, m), 2.46 - 2.54 (1H, m), 2.62 - 2.70 (2H, m), 3.23 - 3.42 (6H, m), 3.33 (3H, s), 3.69 (1H, dd,  $J = 6.3, 9.3\text{Hz}$ ), 4.07 (1H, dd,  $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$ ), 4.65 - 4.74 (1H, m), 7.02 - 7.17 (2H, m), 7.45 (1H, dd,  $J = 2.4, 15.1\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, t,  $J = 5.5\text{Hz}$ ) .

化合物番号69:



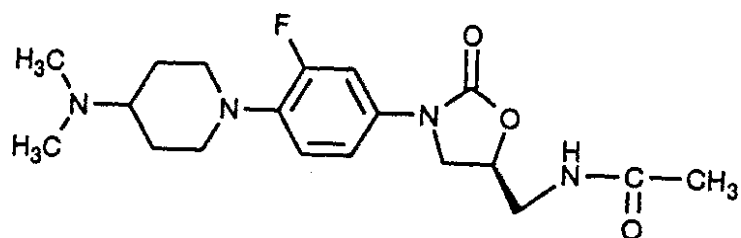
$^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) ppm: 1.51 - 1.63 (2H, m), 1.82 - 1.87 (2H, m), 1.83 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.66 - 2.74 (2H, m), 3.24 - 3.28 (2H, m), 3.38 - 3.50 (3H, m), 3.66 - 3.72 (1H, m), 4.07 (1H, dd,  $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 4.65 - 4.74 (1H, m), 5.63 (2H, s), 7.03 - 7.17 (2H, m), 7.46 (1H, dd,  $J = 2.3, 15.0\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, t,  $J = 5.7\text{Hz}$ ) .

化合物番号70:



$^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) ppm: 1.31 - 1.45 (2H, m), 1.83 (3H, s), 1.84 - 1.90 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.31 - 2.44 (1H, m), 2.62 - 2.70 (2H, m), 3.23 - 3.28 (2H, m), 3.20 - 3.40 (1H, m), 3.38 - 3.42 (2H, m), 3.69 (1H, dd,  $J = 6.3, 8.8\text{Hz}$ ), 4.07 (1H, dd,  $J = 8.8, 8.8\text{Hz}$ ), 4.65 - 4.74 (1H, m), 7.02 - 7.17 (2H, m), 7.45 (1H, dd,  $J = 2.4, 15.1\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ) .

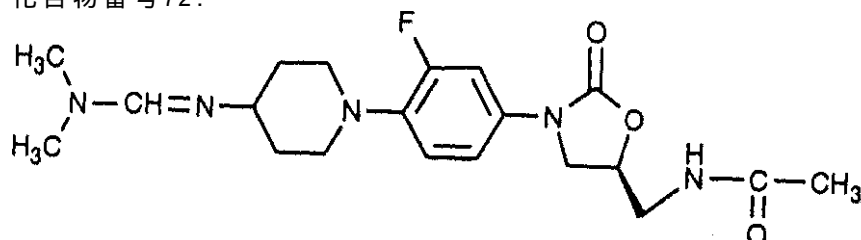
化合物番号71:



$^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) ppm: 1.46 - 1.59 (2H, m), 1.83 - 1.89 (2H, m), 1.88 (3H, s), 2.13 - 2.20 (1H, m), 2.19 (6H, s), 2.58 - 2.66 (2H, m), 3.28 - 3.35 (2H, m), 3.37 - 3.42 (2H, m), 3.69 (1H, dd,  $J = 6.3, 9.3\text{Hz}$ ), 4.07 (1H, dd,  $J = 8.8, 8.8\text{Hz}$ ), 4.65 - 4.74 (1H, m), 7.01 - 7.17 (2H, m), 7.45 (1H, dd,  $J = 2.6, 14.7\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

10

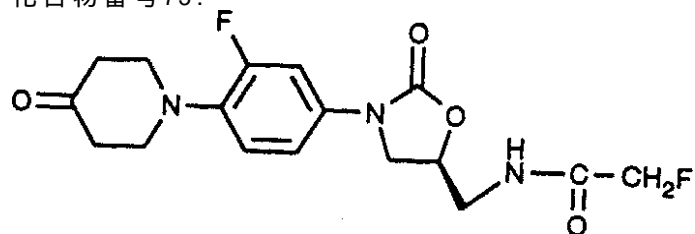
化合物番号72:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.74 - 1.86 (4H, m), 2.02 (3H, s), 2.71 - 2.80 (2H, m), 2.85 (6H, s), 3.05 (1H, m), 3.40 - 3.45 (2H, m), 3.60 - 3.76 (3H, m), 4.01 (1H, t,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 4.77 (1H, m), 6.23 (1H, br s), 6.94 (1H, t,  $J = 8.9\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.9\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.0\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, s).

20

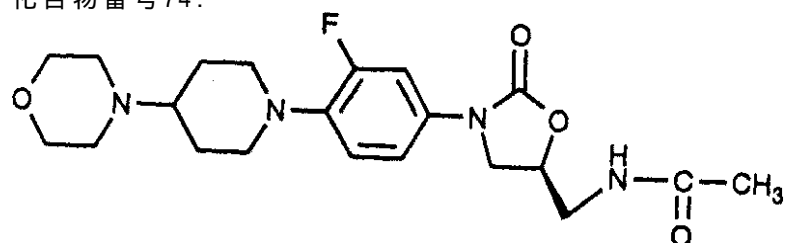
化合物番号73:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.62 (4H, t,  $J = 5.7\text{Hz}$ ), 3.38 (4H, t,  $J = 5.7\text{Hz}$ ), 3.49 - 3.89 (3H, m), 4.07 (1H, t,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 4.74 (1H, d,  $J = 1.6\text{Hz}$ ), 4.80 (1H, m), 4.92 (1H, d,  $J = 1.6\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, br s), 6.98 (1H, t,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, dd,  $J = 2.4, 9.2\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.0\text{Hz}$ ).

30

化合物番号74:



$^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ ) ppm: 1.54 - 1.61 (2H, m), 1.83 (3H, s), 1.80 - 2.00 (2H, m), 2.09 - 2.68 (8H, m), 3.30 (1H, m), 3.38 (2H, m), 3.50 - 3.58 (4H, m), 3.69 (1H, dd,  $J = 6.8, 9.2\text{Hz}$ ), 4.05 (1H, t,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 4.70 (1H, m), 7.05 (1H, t,  $J = 9.5\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J = 2.4, 9.5\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J = 2.4, 14.6\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

40

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 31/06	A 6 1 P 31/06
C 0 7 D 413/10	C 0 7 D 413/10
C 0 7 D 413/14	C 0 7 D 413/14
C 0 7 D 417/14	C 0 7 D 417/14
C 0 7 D 491/10	C 0 7 D 491/10
C 0 7 D 498/10	C 0 7 D 498/10
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00

(31)優先権主張番号 6/235167  
(32)優先日 平成6年9月29日(1994.9.29)  
(33)優先権主張国 日本国(JP)

(74)代理人 100096013  
弁理士 富田 博行  
(74)代理人 100091638  
弁理士 江尻 ひろ子  
(72)発明者 山田 弘美  
茨城県つくば市松代3丁目1 8  
(72)発明者 宗貞 清貴  
茨城県下妻市高道祖309 158  
(72)発明者 谷口 幹雄  
茨城県つくば市下広岡668 34

審査官 山口 昭則

(56)参考文献 国際公開第93/023384(WO, A1)  
Chem. Soc. Rev., 8(4), p.563-580

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)  
C07D263/38  
CA(STN)  
REGISTRY(STN)