

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-509314

(P2010-509314A)

(43) 公表日 平成22年3月25日(2010.3.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 413/14 (2006.01)	C07D 413/14 CSP	4C063
A61K 31/4709 (2006.01)	A61K 31/4709	4C065
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 114A	4C086
A61K 31/4545 (2006.01)	A61K 31/4545	4H050
A61K 31/661 (2006.01)	A61K 31/661	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-535864 (P2009-535864)
 (86) (22) 出願日 平成19年11月9日 (2007.11.9)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年4月28日 (2009.4.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2007/054557
 (87) 国際公開番号 W02008/056335
 (87) 国際公開日 平成20年5月15日 (2008.5.15)
 (31) 優先権主張番号 PCT/IB2006/054189
 (32) 優先日 平成18年11月10日 (2006.11.10)
 (33) 優先権主張国 国際事務局 (IB)

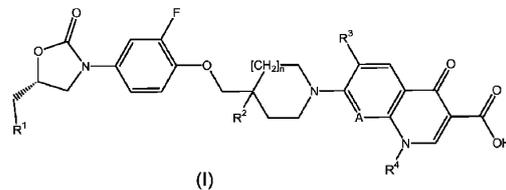
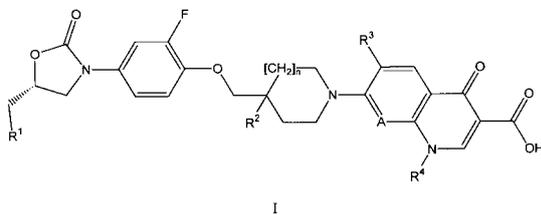
(71) 出願人 500226786
 アクテリオン ファーマシューティカルズ
 リミテッド
 Actelion Pharmaceuticals Ltd
 スイス連邦共和国 シーエッチー4123
 アルシュビル ゲベルビーストラッセ
 16
 Gewerbestrass 16, CH
 -4123 Allschwil, Swi
 tzerland
 (74) 代理人 100076141
 弁理士 市之瀬 官夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-ヒドロキシメチル-オキサゾリジン-2-オン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式 (I)



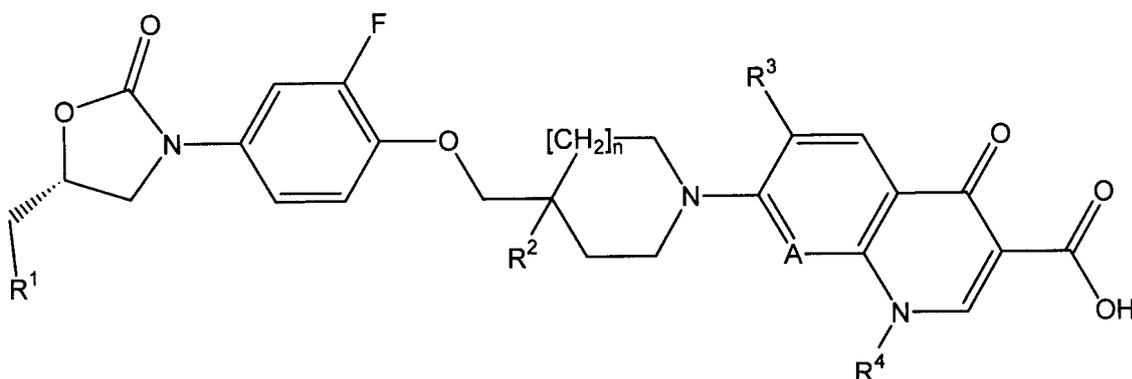
(式中、R¹は、OH、OPO₃H₂又はOCOR⁵であり；R²は、H、OH又はOPO₃H₂であり；Aは、N又はCR⁶であり；R³は、水素又はフッ素であり；R⁴は、水素、(C₁-C₃)アルキル又はシクロアルキルであり；R⁵は、天然に存在するアミノ酸、天然に存在するアミノ酸のエナンチオマー又はジメチルアミノグリシンの残基であり；R⁶は、水素、アルコキシ又はハロゲンであり；そしてnは、0又は1である。)
)の新規なキメラ抗生物質又は式 (I) の化合物の塩 (特に薬学的に許容される塩) に関する。これらのキメラ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物、又はそのような化合物の塩：

【化 1】



I

式中

R^1 は、OH、 OPO_3H_2 又は $OCOR^5$ であり；

R^2 は、H、OH 又は OPO_3H_2 であり；

A は、N 又は CR^6 であり；

R^3 は、水素又はフッ素であり；

R^4 は、水素、($C_1 - C_3$) アルキル又はシクロアルキルであり；

R^5 は、天然に存在するアミノ酸、天然に存在するアミノ酸のエナンチオマー又はジメチルアミノグリシンの残基であり；

R^6 は、水素、アルコキシ又はハロゲンであり；そして

n は、0 又は 1 である。

【請求項 2】

n が 0 である、請求項 1 に記載の式 I の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項 3】

n が 1 である、請求項 1 に記載の式 I の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項 4】

A が CR^6 であり、 R^6 が水素又はアルコキシである、請求項 1 に記載の式 I の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項 5】

R^3 が水素フッ素である、請求項 1 に記載の式 I の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項 6】

R^4 がシクロアルキルである、請求項 1 に記載の式 I の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項 7】

以下から選択される請求項 1 に記載の化合物：

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸；

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸；

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 -
 ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル} - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - [1, 8] ナフ
 チリジン - 3 - カルボン酸 ;

7 - (4 - { 4 - [(R) - 5 - ((S) - 2 - アミノ - プロピオニルオキシメチル) -
 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - フェノキシメチル} - 4 - ヒ
 ドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ -
 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 2 - オ
 キソ - 5 - ホスフォノオキシメチル - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル]
 - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル} - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン
 - 3 - カルボン酸 ;

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { (R) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R)
 - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル
] - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル} - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリ
 ン - 3 - カルボン酸 ;

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { (S) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R)
 - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル
] - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル} - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリ
 ン - 3 - カルボン酸 ;

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { (R) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R)
 - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル
] - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル} - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジ
 ヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { (S) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R)
 - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル
] - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル} - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジ
 ヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { (R) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R)
 - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル
] - ピロリジン - 1 - イル} - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン
 酸 ;

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { (S) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R)
 - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル
] - ピロリジン - 1 - イル} - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン
 酸 ;

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { (R) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R)
 - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル
] - ピロリジン - 1 - イル} - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン
 - 3 - カルボン酸 ;

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { (S) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R)
 - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル
] - ピロリジン - 1 - イル} - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン
 - 3 - カルボン酸 ;

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒ
 ドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 -
 ホスフォノオキシ - ピペリジン - 1 - イル} - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン
 - 3 - カルボン酸 ;

1 - エチル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシ
 メチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - ピペリジン -
 1 - イル} - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

7 - (4 - { 4 - [(R) - 5 - ((S) - 2 - アミノ - プロピオニルオキシメチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - フェノキシメチル } - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸 ;

10

又はそのような化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

医薬としての、請求項 1 に定義された式 I の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

請求項 1 に定義された式 I の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩を活性成分として、そして少なくとも 1 つの薬学的に不活性な賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 10】

細菌感染症の予防又は治療のための医薬を製造するための、請求項 1 に定義された式 I の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、スパーサーを介してキノロン又はナフチリジノンに結合したオキサゾリジノン誘導体から得られる新規なキメラ抗生剤、それらを含む医薬抗菌組成物、及び感染症（例、細菌感染症）の治療のための医薬の製造におけるそれらの使用に関する。これらのキメラ化合物は、中でもグラム陽性好気性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌及び好酸菌を含む多様なヒト及び動物の病原体に対して有効な、有用な抗菌剤である。

【背景技術】

30

【0002】

抗生剤の広範な使用は、微生物に対して選択的進化圧を与え、遺伝子ベースの耐性機構を生じてきた。現代の医療及び社会経済的挙動は、例えば人工関節内で、病原菌の遅延した増殖状態を形成し、また例えば免疫障害を有する患者における長期間宿主保有の支持により、耐性の発達の問題を悪化させている。

【0003】

病院の環境では、主な感染源である、益々多数の *Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pneumoniae*、*Enterococcus spp.*、及び *Pseudomonas aeruginosa* 株が多剤耐性となっており、従って治療が不可能ではなくとも困難である：

- *S. aureus* は、 β -ラクタム、キノロン、及び現在はバンコマイシンにも耐性である；

40

- *S. pneumoniae* は、ペニシリン、キノロン、及び新しいマクロライドに対してさえも、耐性となっている；

- *Enterococci* は、キノロン及びバンコマイシンに耐性であり、 β -ラクタムは、これらの株に対して全く効果を有さなかった。

【0004】

さらに、現在使用されている抗生剤を用いた治療中に選択された *Acinetobacter spp.* 又は *C. difficile* のような新たに出現した生物が、実際に病院環境内で問題となっている。

【0005】

加えて、持続性感染症の原因となる微生物は、消化性潰瘍又は心疾病のような重篤な慢性疾病の原因物質又は補助因子として益々認識されている。

50

【 0 0 0 6 】

キメラ分子においては、天然の状態では別々に存在する 2 個又はそれ以上の分子が、一緒になって、その構成要素分子の全ての所望の機能を有する単一の実体（即ち、分子）を形成している。

【 0 0 0 7 】

2 つの異なる作用モードを有する 2 種の抗生物質が結合した分子が、文献（例、非特許文献 1）に報告されている。しかしながら、その多数は、2 つの抗生物質部分が生物活性化（例、中央のエステル切断、 β -ラクタム切断）後に解放される。そのようなものとして、2 つの異なる標的に結合する化学的及び生化学的に安定なキメラ分子は、さらに報告数が少ない。例えば、オキサゾリジノン - キノロンハイブリッドが、多様な多剤耐性病原体に対して有効な、有用な抗菌剤として報告されている（特許文献 1、2、3、4 及び 5 : ）。さらに、これらハイブリッドの合成及び生物学的評価（非特許文献 2）、並びに抗菌活性上の中央スペーサーの影響も、一連のオキサゾリジノン - キノロンの構造と活性の関係において報告されている（非特許文献 3）。これらの全誘導体は、オキサゾリジノン薬理作用団の一部として、4 - アミノメチル - オキサゾリジノン残基を含む。

10

【 0 0 0 8 】

【非特許文献 1】Journal of Antimicrobial Chemotherapy(1994), 33, 197-200

【特許文献 1】WO 0 3 / 0 3 2 9 6 2

【特許文献 2】WO 0 3 / 0 3 1 4 4 3

【特許文献 3】WO 2 0 0 4 / 0 9 6 2 2 1

20

【特許文献 4】WO 2 0 0 5 / 0 2 3 8 0 1

【特許文献 5】WO 2 0 0 5 / 0 5 8 8 8 8

【非特許文献 2】Bioorg. & Med. Chem.(2003), 11, 2313-2319

【非特許文献 3】Bioorg. Med. Chem. Lett.(2003), 13, 4229-4233

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 9 】

驚くべきことに、以後定義する式 I のキメラ誘導体は、多様な多剤耐性菌に対して有効性を示す、特に効果的な抗菌剤であることが見出された。

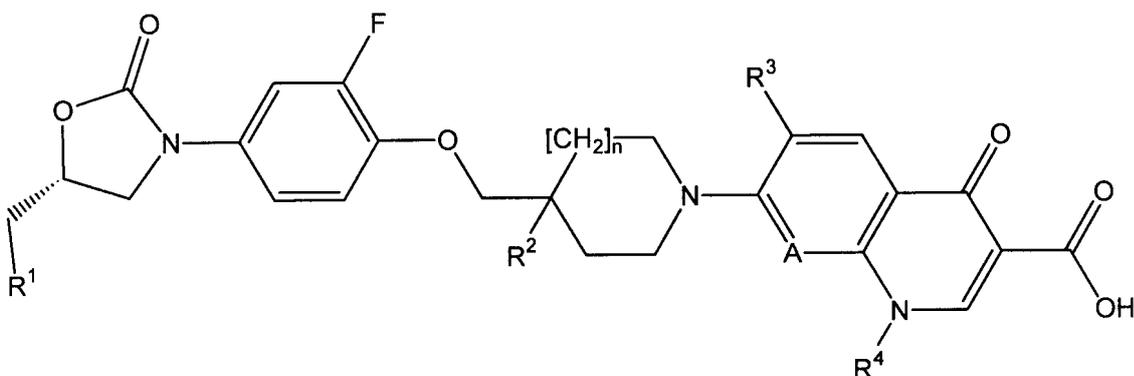
【 0 0 1 0 】

30

従って、本発明は、式 I の化合物及び式 I の化合物の塩（特に、薬学的に許容される塩）に関する：

【 0 0 1 1 】

【化 1】



40

I

式中

R^1 は、OH、 OPO_3H_2 又は $OCOR^5$ であり；

50

R² は、H、OH又はOPO₃H₂であり；

Aは、N又はCR⁶であり；

R³ は、水素又はフッ素であり；

R⁴ は、水素、(C₁ - C₃)アルキル又はシクロアルキルであり；

R⁵ は、天然に存在するアミノ酸、天然に存在するアミノ酸のエナンチオマー又はジメチルアミノグリシンの残基であり；

R⁶ は、水素、アルコキシ又はハロゲンであり；そして

nは、0又は1である。

【0012】

式(1)の化合物は、1又は2以上の不斉炭素原子などの、1又は2以上のキラル又は不斉中心を含んでいてもよい。従って、式(1)の化合物は、立体異性体の混合物として、又は好ましくは純粋な立体異性体として存在してもよい。立体異性体の混合物は当業者に知られた方法で分離してもよい。

10

【0013】

以下の段落では、本発明の化合物の種々の化学的部分の定義をしている。他の表現によりなされた定義が、より広い又はより狭い定義を与えない限り、当該定義は、本明細書及び請求項を通じて、一律に適用される。

【0014】

特に言及しない限り、「アルキル」という用語は(単独の場合も、又は組み合わせられて使用されている場合も)、1から6個の炭素原子、好ましくは、1から3個の炭素原子を含む飽和直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味する。アルキル基の代表的な例には、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、イソ-ペンチル、n-ヘキシル及びイソ-ヘキシルが含まれるが、これに制限されることはない。「(C₁ - C_x)アルキル」(xは整数)という用語は、1~x個の炭素原子を含む、飽和の直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味する。

20

【0015】

「アルキコシ」という用語は、1~6個の炭素原子、好ましくは1~3個の炭素原子を含む、飽和の直鎖又は分岐鎖アルキコシ基を指す。アルキコシ基の代表的な例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ又はn-ヘキシルオキシが含まれるが、これらに限定されることはない。用語「(C₁ - C_x)アルキコシ」(xは整数)は、1~x個の炭素原子を含む、直鎖又は分岐鎖アルキコシ基を指す。

30

【0016】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素、好ましくはフッ素又は塩素を意味する。

【0017】

「シクロアルキル」という用語は、単独の場合も、又は組み合わせられて使用されている場合も、3~6個の炭素原子、好ましくは3~5個の炭素原子を含む、飽和の環式炭化水素基を指す。シクロアルキル基の代表的な例には、シクロプロピル及びシクロペンチルが含まれるが、これらに限定されることはない。

40

【0018】

R⁵がアミノ酸の残基と記されている場合、R⁵-COOHが、対応するアミノ酸であることを意味する。

【0019】

「薬学的に許容される塩」という用語は、無毒性の無機若しくは有機酸及び/又は塩基付加塩を意味する。"Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217を参照してもよい。

【0020】

温度に関して、他の記載がされていない場合、数値「X」の前に置かれる「約」という用語は、本出願において、X-10% XからX+10% Xの間、好ましくはX-5% Xから

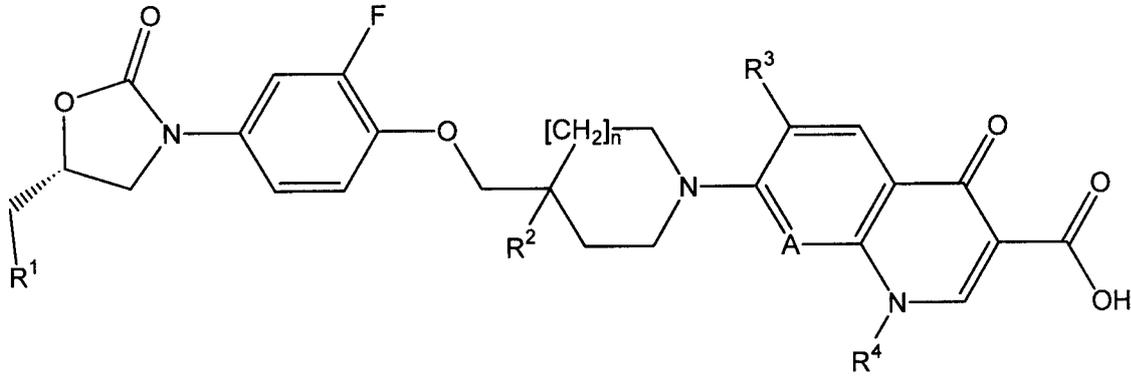
50

X + 5 % Xの間を表す。温度の特定の場合には、温度「Y」の前に置かれる「約」の用語は、この出願において、Y - 10 から Y + 10 の間、好ましくは Y - 5 から Y + 5 の間を表す；さらに、室温は、本出願において、25 を意味する。

【0021】

特に、本発明は、式 I_{CE} の化合物でもある式 I の化合物及び式 I_{CE} の化合物の塩(特に、薬学的に許容される塩)に関する：

【化2】



I_{CE}

式中

R¹ は、OH、OPO₃H₂ 又はOCOR⁵ であり；

R² は、H、OH又はOPO₃H₂ であり；

Aは、N又はCR⁶ であり；

R³ は、フッ素であり；

R⁴ は、水素、(C₁ - C₃) アルキル又はシクロアルキルであり；

R⁵ は、天然に存在するアミノ酸の残基(特にAlaの残基)であり；

R⁶ は、水素又はアルコキシであり；そして

nは、0又は1である。

【0022】

本発明の第一の主態様によると、式 I の化合物は、n が 0 であるような化合物である。そのような化合物は、以降、「式 I₅ の化合物」と記載される。

【0023】

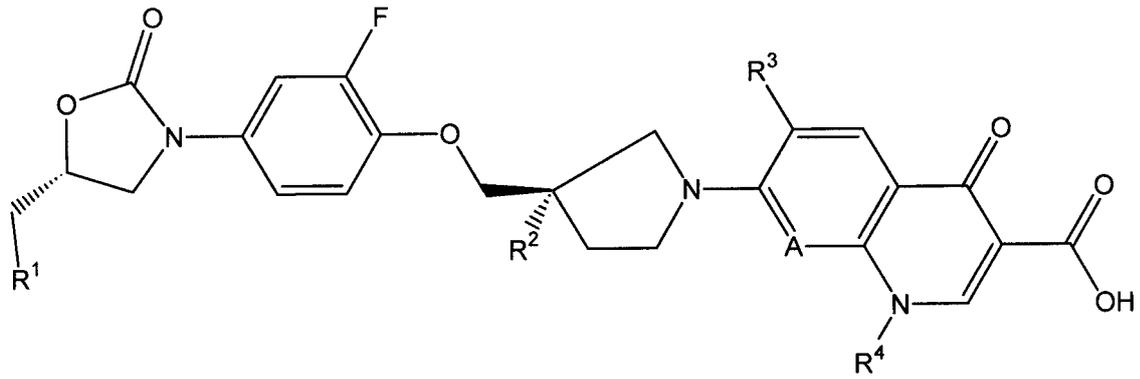
第一の主態様の特定の変形によれば、式 I₅ の化合物は、下記の立体化学を持つような化合物である：

10

20

30

【化3】



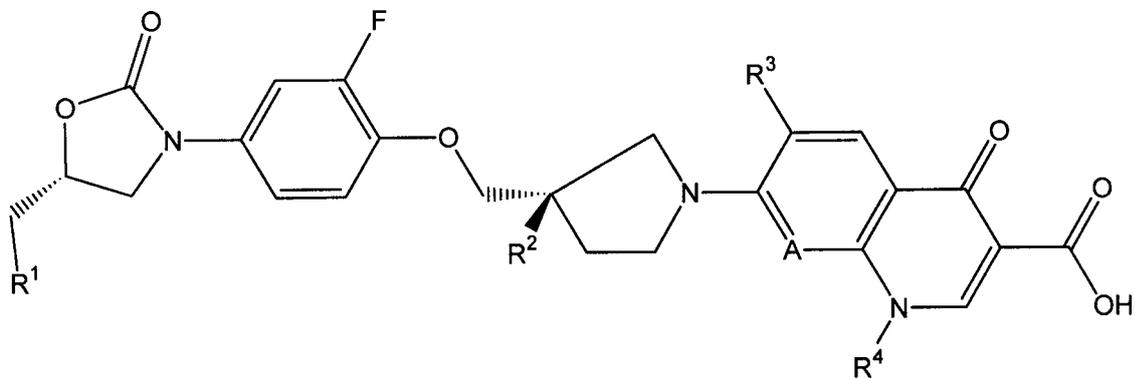
10

I₅₁

【0024】

第一の主態様の別の変形によれば、式I₅の化合物は、下記の立体化学を持つような化合物である：

【化4】



20

I₅₂

30

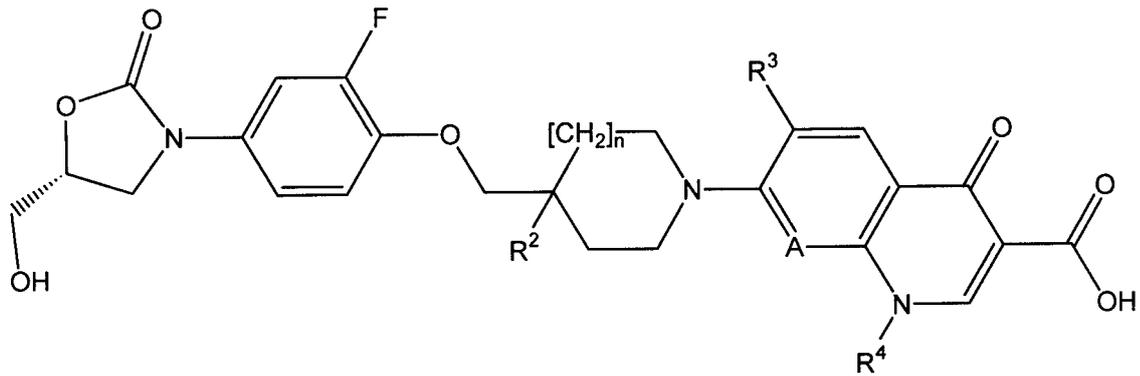
【0025】

本発明の第二の主態様によると、式Iの化合物は、nが1であるような化合物である。そのような化合物は、以降、「式I₆の化合物」と記載される。

【0026】

本発明のさらなる主態様によると、式Iの化合物は、式I_Dの化合物でもあるようなものである。

【化5】



10

I_D

式中

R² は、H又はOHであり；A は、N又はCR⁶であり；R³ は、フッ素であり；R⁴ は、水素、(C₁ - C₃)アルキル又はシクロアルキルであり；R⁶ は、水素又はアルコキシであり；そして

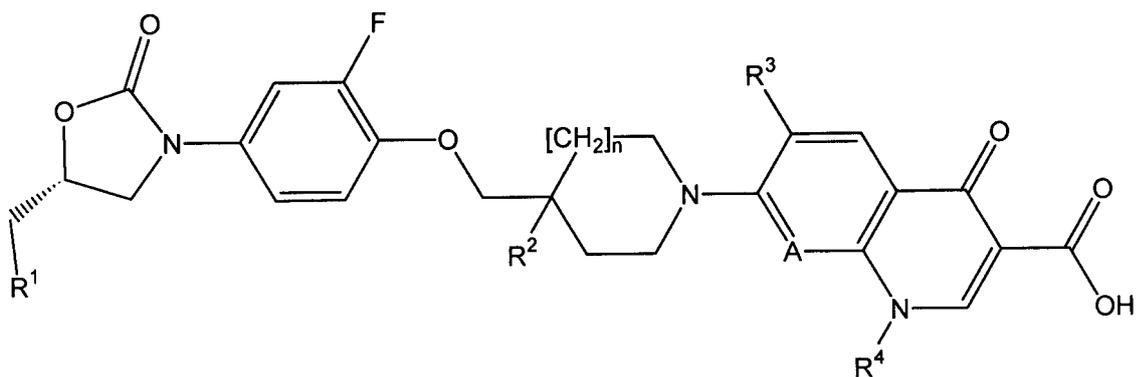
n は、0又は1である。

20

【0027】

本発明のさらに別の主態様によると、式Iの化合物は、式I_{PDG}の化合物でもあるようなものである。

【化6】



30

I_{PDG}

40

式中

R¹ がOHであり、かつR² がOPO₃H₂であるか、又はR¹ がOPO₃H₂又はOCOR⁵であり、かつR² がH、OH又はOPO₃H₂であり；A は、N又はCR⁶であり；R³ は、フッ素であり；R⁴ は、水素、(C₁ - C₃)アルキル又はシクロアルキルであり；R⁵ は、天然に存在するアミノ酸の残基(特にAlaの残基)であり；R⁶ は、水素又はアルコキシであり；そして

n は、0又は1である。

50

【0028】

本発明の特定の態様によると、式 I の化合物は、A が N であるような化合物である。

【0029】

本発明の別の特定の態様によると、式 I の化合物は、A が CR^6 であるような化合物である。このような場合、 R^6 は、水素又はアルコキシ（特に、水素又はメトキシ）であることが好ましい。

【0030】

本発明の重要な変形によると、式 I の化合物は、 R^1 が OH であるような化合物である。

【0031】

本発明の別な重要な変形によると、式 I の化合物は、 R^1 が OPO_3H_2 又は $OCOR^5$ であるような化合物である。

10

【0032】

本発明のさらに別な重要な変形によると、式 I の化合物は、 R^2 が水素であるような化合物である。

【0033】

本発明のさらに別な重要な変形によると、式 I の化合物は、 R^2 が OH であるような化合物である。

【0034】

本発明のさらに別な重要な変形によると、式 I の化合物は、 R^2 が OPO_3H_2 であるような化合物である。

20

【0035】

天然アミノ酸の残基 R^5 は、 $R^5 - COOH$ が、天然アミノ酸（特に Ala）であるようなものであることが好ましい。

【0036】

式 I の好ましい化合物は、下記の特徴の少なくとも一つを有する化合物でもある：

- A が CR^6 である；
- R^1 が OH 又は OPO_3H_2 である；
- R^2 が水素又は OH である；
- R^3 がフッ素である；
- R^4 が ($C_1 - C_3$) アルキル又はシクロアルキルである。

30

【0037】

式 I のより好ましい化合物は、下記の特徴の少なくとも一つを有する化合物である：

- n が 0 である；
- A が CR^6 であり、 R^6 が水素又はアルコキシ（好ましくは、水素又はメトキシ）である；
- R^1 が OH である；
- R^2 が水素又は OH である；
- R^3 がフッ素である；
- R^4 がシクロアルキルである。

40

【0038】

式 I のさらにより好ましい化合物は、下記の特徴の少なくとも一つを有する化合物である：

- n が 0 である；
- A が CR^6 であり、 R^6 が水素又はメトキシである；
- R^1 が OH である；
- R^2 が水素又は OH（特に OH）である；
- R^3 がフッ素である；
- R^4 が ($C_3 - C_5$) シクロアルキル（特にシクロプロピル）である。

【0039】

式 I の下記の化合物、及びそれらの塩（特にそれらの薬学的に許容される塩）が特に好ま

50

] - ピロリジン - 1 - イル } - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 - ホスフォノオキシ - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

1 - エチル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

7 - (4 - { 4 - [(R) - 5 - ((S) - 2 - アミノ - プロピオニルオキシメチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - フェノキシメチル } - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸。

【 0 0 4 0 】

式 I のキメラ誘導体は、ヒト医療において、医薬、特に抗菌剤としての使用に適切であるが、動物医療においても、豚、反芻動物、馬、犬、猫及び家禽のような種の治療に適切である。

【 0 0 4 1 】

本発明による式 I のキメラ誘導体は、感染症（とりわけ細菌感染症又は原虫感染症）及び感染症に関連した疾患（とりわけ細菌感染症又は原虫感染症に関連した疾患）の治療のための医薬の製造にも有用である。

【 0 0 4 2 】

本発明による化合物は、特に細菌及び細菌様生物に対して活性である。従って、それらは、ヒト及び動物における、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、*Moraxella catarrhalis*、*Staphylococcus aureus*、*Enterococcus faecalis*、*E. faecium*、*E. casseliflavus*、*S. epidermidis*、*S. haemolyticus*、又は *Peptostreptococcus* spp. による感染に関連した肺炎、中耳炎、副鼻腔炎、気管支炎、扁桃炎、及び乳突炎；*Streptococcus pyogenes*、Groups C 及び G streptococci、*Corynebacterium diphtheriae*、又は *Actinobacillus haemolyticum* による感染に関連した咽頭炎、リウマチ熱、及び糸球体腎炎；*Mycoplasma pneumoniae*、*Legionella pneumophila*、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、又は *Chlamydia pneumoniae* による感染に関連した気道感染症；例えば非限定的に - ラクタム、バンコマイシン、アミノグリコシド、キノロン、クロランフェニコール、テトラサイクリン及びマクロライド等の公知の抗菌剤に耐性の株を含む、*S. aureus*、*S. haemolyticus*、*E. faecalis*、*E. faecium*、*E. durans* を原因とする心内膜炎及び骨髄炎を含む血液及び組織感染；*Staphylococcus aureus*、コアグラールゼ陰性 staphylococci（即ち、*S. epidermidis*、*S. haemolyticus* 等）、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、*Streptococcal* 群 C - F（minute colony streptococci）、*viridans streptococci*、*Corynebacterium minutissimum*、*Clostridium* spp.、又は *Bartonella henselae* による感染に関連した非併発性皮膚及び軟組織感染症及び膿瘍、並びに産褥熱；*Staphylococcus aureus*、コアグラールゼ陰性 staphylococcal 種、又は *Enterococcus* spp. による感染に関連した非併発性急性尿路感染症；尿道炎及び子宮頸管炎；*Chlamydia trachomatis*、*Haemophilus ducreyi*、*Treponema pallidum*、*Ureaplasma urealyticum*、又は *Neisseria gonorrhoeae* による感染に関連した性感染症；*S. aureus* による感染に関連した毒素疾患（食中毒及

10

20

30

40

50

び毒素ショック症候群)、又はA、B、及びC群streptococci;Helicobacter pyloriによる感染に関連した潰瘍;Borrelia recurrentisによる感染に関連した全身性熱性症候群;Borrelia burgdorferiによる感染に関連したライム病;Chlamydia trachomatis、Neisseria gonorrhoeae、S.aureus、S.pneumoniae、S.pyogenes、H.influenzae、又はListeria spp.による感染に関連した結膜炎、角膜炎、及び涙嚢炎;Mycobacterium avium、又はMycobacterium intracellulareによる感染に関連した播種性鳥型結核菌複合体(MAC)病;Mycobacterium tuberculosis、M.leprae、M.paratuberculosis、M.kansasii、又はM.chelonaeを原因とする感染症;Campylobacter jejuniによる感染に関連した胃腸炎;Cryptosporidium spp.による感染に関連した消化管内原虫;viridans streptococciによる感染に関連した歯性感染症;Bordetella pertussisによる感染に関連した持続性の咳;Clostridium perfringens又はBacteroides spp.による感染に関連したガス壊疽;並びにHelicobacter pylori又はChlamydia pneumoniaeによる感染に関連したアテローム性動脈硬化症又は心血管系疾病を含む、これら病原体を原因とする局所及び全身感染症、並びに細菌感染症に関連した疾患の予防及び化学療法に特に適切である。

【0043】

本発明による式Iの化合物は、さらに、例えばE.coli、Klebsiella pneumoniae及び他のEnterobacteriaceae、Acinetobacter spp.、Stenothrophomonas maltophilia、Neisseriameningitidis、Bacillus cereus、Bacillus anthracis、Corynebacterium spp.、Propionibacterium acnes並びにbacteroide spp等の細菌により仲介される感染症の治療のための医薬の製造に有用である。加えて、本発明による式Iの化合物は、さらに、C.difficileにより仲介される感染症の治療のための医薬の製造に有用である。

【0044】

本発明による式Iの化合物は、さらに、Plasmodium malaria、Plasmodium falciparum、Toxoplasma gondii、Pneumocystis carinii、Trypanosoma brucei及びLeishmania sppを原因とする原虫感染症の治療に有用である。

【0045】

上記した病原体のリストは、単なる例として解釈するべきであり、限定を意図するものではない。

【0046】

ヒトと同様、細菌感染症は、豚、反芻動物、馬、犬、猫及び家禽のような他の種においても治療し得る。

【0047】

従って、式Iの化合物又はこれらの薬学的に許容される塩は、医薬の製造のために使用することができ、細菌感染(特に、上記のリストで言及した病原体によって引き起こされるもの)の予防又は治療に適している。

【0048】

式Iの化合物及びこれらの化合物の薬学的に許容される塩は、医薬として、例えば経腸又は非経口投与のための医薬組成物の形態で使用することができる。

【0049】

医薬組成物は、当業者に馴染みのある方法(例えばMark Gibson, Editor, Pharmaceutical Preformulation and Formulation, IHS Health Group, Englewood, CO, USA, 2001;Remington, Science and Practice of Pharmacy20th Edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science参照)により、記載した式Iの化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩を、場合により治療的に価値のある他の物質と組み合わせて、適切な、無毒かつ不活性な、治療的に適合し得る固体又は液体担体材料、及び所望であれば通常の医薬補助剤と共に製剤投与形態に組み合わせることにより製造することができる。

【0050】

本発明の別の側面は、薬剂的に活性な量の式Iによる化合物、又はその薬剂的に許容される塩を患者に投与することを含む、感染症の治療方法に関する。

【0051】

10

20

30

40

50

さらに、式 I の化合物は、例えば外科器具から病原菌及び細菌を除去し、又は部屋若しくは領域を無菌にするための、清浄目的に使用することもできる。その目的のために、式 I の化合物を、溶液中又はスプレー製剤中に含有させることができる。

【0052】

式 I、 I_{51} 、 I_{52} 、 I_6 、 I_D 又は I_{PDG} の化合物へのいかなる言及も、適宜かつ好都合なように、それぞれ式 I、 I_{51} 、 I_{52} 、 I_6 、 I_D 又は I_{PDG} の化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）にも言及しているものと理解されるべきである。また、式 I の化合物（化合物自体、その塩、化合物又はその塩を含有する組成物、化合物又はその塩の使用等のいずれかに関して）に示される優先性はいずれも、式 I_{CE} の化合物、式 I_5 の化合物、式 I_{51} の化合物、式 I_{52} の化合物、式 I_6 の化合物、式 I_D の化合物及び I_{PDG} の化合物について準用される。

10

【0053】

本発明によれば、式 I の化合物は、下記の方法によって製造することができる。

【0054】

[式 I の化合物の製造]

略語

明細書及び実施例を通して、以下の略語が使われる：

【0055】

AcOH	酢酸	
AD-mix	1, 4 - ビス(ジヒドロキニン)フタラジン、 $K_3Fe(CN)_6$ 、 K_2CO_3 及び $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$	20
AD-mix	1, 4 - ビス(ジヒドロキニジン)フタラジン、 $K_3Fe(CN)_6$ 、 K_2CO_3 及び $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$	
All oc	アリルオキシカルボニル	
aq.	水性	
BnBr	臭化ベンジル	
Boc	tert - ブトキシカルボニル	
t - BuOK	カリウム tert - ブチラート	
Cbz	ベンジルオキシカルボニル	
DBU	1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン	30
DCM	ジクロロメタン	
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート	
DIPEA	N, N - ジイソプロピルエチルアミン	
DMA	ジメチルアセトアミド	
DMAp	4 - ジメチルアミノピリジン	
DMF	N, N - ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EA	酢酸エチル	
EDC	1 - (ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩	40
ESI	電子スプレーイオン化	
ether 又は Et_2O	ジエチルエーテル	
FC	フラッシュ・クロマトグラフィー	
h	時間	
Hex	n - ヘキサン	
MeCN	アセトニトリル	
MCPBA	meta - クロロ過安息香酸	
MeOH	メタノール	
MS	質量分析法	
NaOMe	ナトリウムメチラート	50

NMP	N - メチルピロリジノン
org.	有機
Pd/C 又は Pd(OH) ₂ /C	木炭上パラジウム又は木炭上ジヒドロキシパラジウム
PPh ₃	トリフェニルホスフィン
rt	室温
sat.	飽和した
SiO ₂	シリカゲル
TBDMSCl	tert - ブチルジメチルシリルクロリド
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMSCl	トリメチルシリルクロリド

10

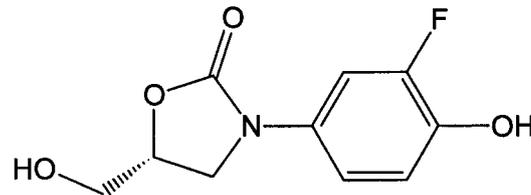
【0056】

一般的製造ルート

本発明に従い、式 I の新規な化合物は、

a) 式 I I の化合物

【化7】

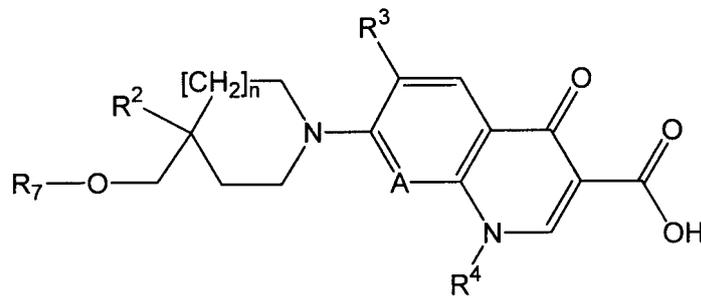


II

20

を式 I I I の化合物

【化8】



III

30

40

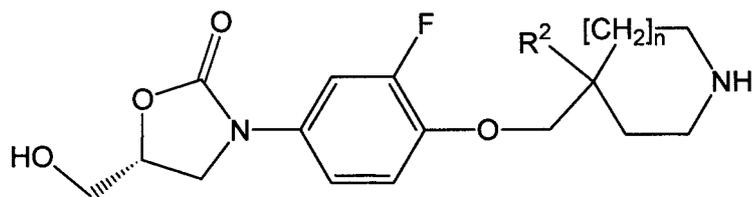
(式中、 n 、 A 、 R^3 及び R^4 は式 I に定義された意味を有し、 R^7 は ($C_1 - C_3$) アルキルスルホニル (例えば、メチルスルホニル)、トリフルオロメチルスルホニル若しくはアリールスルホニル (例えば、フェニル - 若しくは p - トリル - スルホニル) であり、 R^2 は OH 若しくは水素であり、又は R^2 と R^7 は一緒になって結合を形成する (すなわち、 R^2 及び OR^7 は、それらを保持する炭素原子と共に、エポキシド環を形成する。)) と、有機溶媒 (例、DMF) 中、例えば K_2CO_3 等の無機塩基若しくは例えば TEA 等の有機塩基の存在下、好ましくは約 10 ~ 100 (より好ましくは、約 40 ~ 80) で反応させることにより、又は

【0057】

50

b) 式 I V の化合物

【化 9】

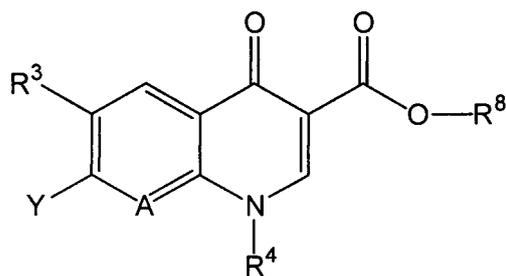


IV

10

(式中、nは式 I に定義された意味を有し、 R^2 は水素又は OH である。)、
を、式 V の化合物

【化 10】



V

20

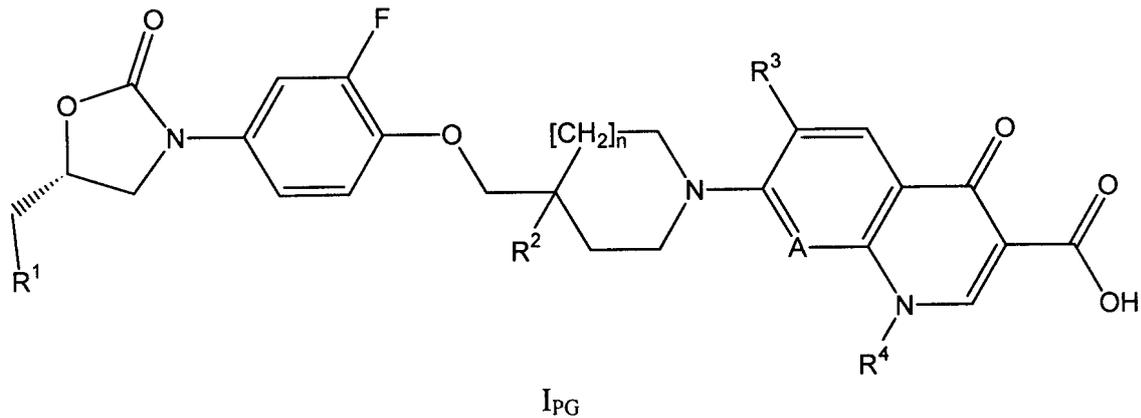
(式中、A、 R^3 及び R^4 は式 I に定義された意味を有し、Y はハロゲンであり、 R^8 は水素、 BF_2 若しくは $B(OC(=O)(C_1-C_4)アルキル)_2$ 、 (C_1-C_5) アルキル (例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル又は tert-ブチル)、アリル、アリール- (C_1-C_5) アルキル (例えば、ベンジル、p-ニトロベンジル又は p-メトキシベンジル)、トリ- (C_1-C_5) アルキルシリル (例えば、トリメチルシリル又は tert-ブチルジメチルシリル) 又はジアリール- (C_1-C_5) アルキルシリル (例えば、tert-ブチルジフェニルシリル) である。) と、NMP 等の有機溶媒中にて、TEA 又は DIPEA 等の有機塩基の存在下、好ましくは約 10 と 100 の間、より好ましくは約 40 と 80 の間で反応させることにより；又は

30

c) R^1 が OH である式 I の化合物を、 R^1 が OPO_3H_2 又は $OCOR^5$ であり、 R^5 が天然に存在するアミノ酸、天然に存在するアミノ酸のエナンチオマー又はジメチルアミノグリシンの残基である式 I の化合物に変換することにより；又は

d) 式 I_{PG} の化合物

【化 1 1】



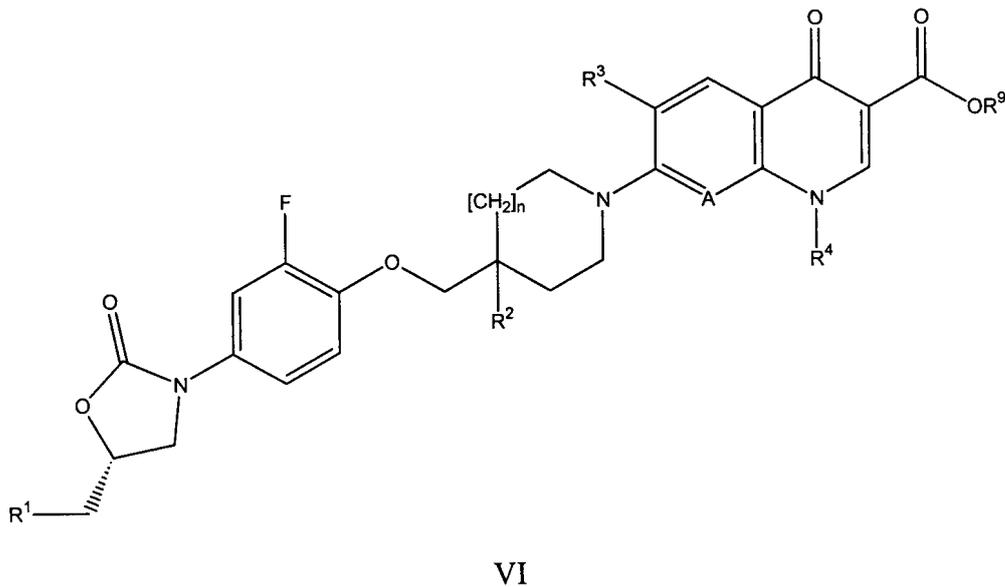
10

(式中、 R^1 は OPG^1 であり (PG^1 はアルコール官能基の保護基である。)、 R^2 は OH であり、 n 、 R^3 、 R^4 及び A は、式 I における場合と同じ意味を有する。) を、 R^2 が OPO_3H_2 である式 I の化合物に変換し、続いて保護基 PG^1 を除去することにより (好適な保護基 PG^1 の例は、トリメチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル又は *tert*-ブチルジフェニルシリル等のアルキルシリル又はジアリールアルキルシリル基である。(これらの保護基を導入し又は除去する戦略は、Protecting groups, Kocienski, P.J., Thieme (1994) に要約されている。)) ; 又は

20

e) 式 VI の化合物

【化 1 2】



30

40

(式中、 R^9 は ($C_1 - C_5$) アルキル (例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル又は *tert*-ブチル)、アリール - ($C_1 - C_5$) アルキル (例えば、ベンジル、*p*-ニトロベンジル又は *p*-メトキシベンジル)、アリル、トリ - ($C_1 - C_5$) アルキルシリル (例えば、トリメチルシリル又は *tert*-ブチルジメチルシリル) 又はジアリール - ($C_1 - C_5$) アルキルシリル (例えば、*tert*-ブチルジフェニルシリル) であり、 n 、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は式 I において定義した意味を有する。) を、加水分解、けん化又は水素化分解により (例えば、Protecting groups, Kocienski, P.J., Thieme (1994) に概説されているように)、式 I の対応する化合物に変換することにより製造できる。

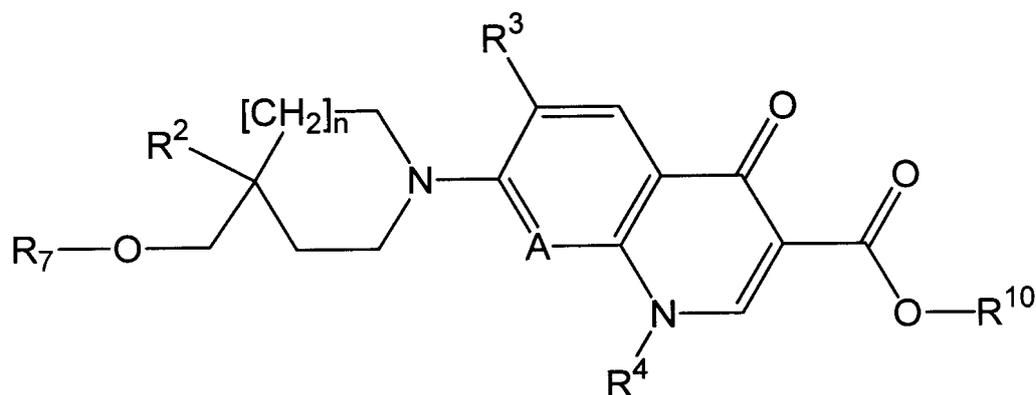
【0058】

50

上記の方法に関して、以下を留意する必要がある：

- 変形 a) に関し、式 I I I の化合物は、そのエステル、すなわち式 I I I_E の化合物、で代替してもよく、

【化 1 3】



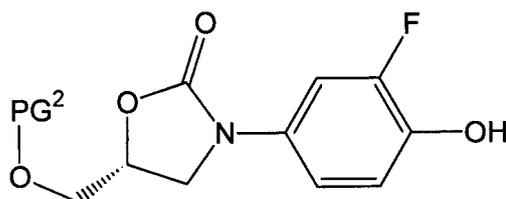
III_E

(式中、 n 、 A 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^7 は式 I I I において定義した意味を有し、 R^{10} はアルキル、アリル又はアリーラルキルである。)、この場合、式 I I I_E の化合物の式 I I の化合物との反応に、エステル脱保護工程が続くであろう(エステル脱保護工程を行う一般的な方法は、Protecting groups, Kocienski, P.J., Thieme (1994)に概説されている。);

【0059】

- 変形 a) に関し、式 I I の化合物は、そのシリルエーテル、すなわち、式 I I_{PG} の化合物、で代替してもよく、

【化 1 4】



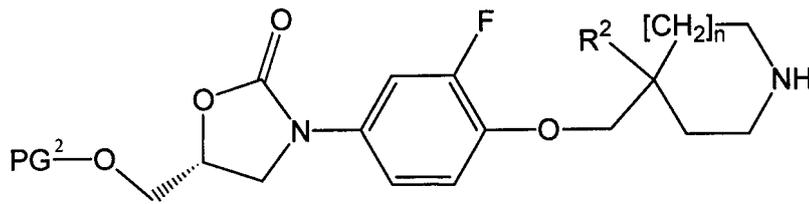
II_{PG}

(式中、 PG^2 は、トリ - ($C_1 - C_5$) アルキルシリル (例えば、トリメチルシリル又は *tert*-ブチルジメチルシリル) 又はジアリール - ($C_1 - C_5$) アルキルシリル (例えば、*tert*-ブチルジフェニルシリル) 等のアルコール官能基のためのシリル保護基である。)、この場合、式 I I I 又は I I I_E の化合物の式 I I_{PG} の化合物との反応に、脱保護工程が続くであろう(このような反応を行う一般的な方法は、Protecting groups, Kocienski, P.J., Thieme (1994)に概説されている。)。 R^2 が H の場合には、式 I I_{PG} の化合物と式 I I I 又は I I I_E の化合物とのカップリングは、Synthesis (1981), 1, 1-28に記載されている Mitsunobu 条件下、特に、反応が D I A D 及び PPh_3 の存在下で行われる条件下で、行うこともできることが理解されるべきである；

【0060】

- 変形 b) に関し、式 I V の化合物は、式 I V_P の化合物、で代替してもよく、

【化 15】

IV_p

10

(式中、 n 及び R^2 は式 IV において定義した意味を有し、 PG^2 はアルコール官能基の保護基(例えば、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル又はtert-ブチルジフェニルシリル等のアルキルシリル又はジアリールアルキルシリル基)である。)この場合、式 IV_p の化合物の式 V の化合物との反応に、適宜な脱保護工程が続くであろう(このような反応を行う一般的な方法は、Protecting groups, Kocienski, P.J., Thieme (1994)に概説されている。)

【0061】

- 変形 b) に関し、 R^8 が水素ではない場合には、追加のエステル保護工程が必要である(このような反応を行う一般的な方法は、Protecting groups, Kocienski, P.J., Thieme (1994)に概説されている。)。ただし、 R^8 が BF_2 又は $B(OC(=O)(C_1-C_4)アルキル)_2$ の場合は別である。この場合は、酸性処理の間に加水分解が起こるからである；

20

【0062】

- 変形 c) に関し、 R^1 が OH である式 I の化合物は、 R^1 が OH で、 R^2 が水素又は OH である式 VI の化合物で代替してもよく、この場合、追加のエステル保護工程が必要である(このような反応を行う一般的な方法は、Protecting groups, Kocienski, P.J., Thieme (1994)に概説されている。)

【0063】

- 変形 c) 及び d) に関し：

R^1 又は $R^2 OPO_3H_2$ である式 I の化合物は、 R^1 又は R^2 が $OPO(OR)_2$ であり、 R がアリル又はベンジルである対応する化合物の脱保護により得ることができ(R の性質に従い、Protecting Groups, Kocienski, P., J., Thieme (1994)に概説されているように、種々の脱保護方法、例えば、 R がベンジルの場合には、パラジウム等の貴触媒上での触媒水素化、又は $AcOH$ 等の溶媒中における臭化水素酸を用いた加水分解を用いることができる)；

30

R^1 が $OCOR^5$ である式 I の化合物は、例えば、 R^1 が OH である式 I の化合物、又は R^1 が OH で、 R^2 が水素又は OH である式 VI の化合物を、ジメチルアミノグリシン又は N-保護アミノ酸と反応させ、続いて、当業者に既知の通常の下でアミノ基を脱保護することにより得ることができ(式 VI の化合物との反応の場合には、追加のエステル脱保護工程が必要となる。)

40

【0064】

上記の一般的製造方法に従って得られた式 I の化合物は、所望であれば、続いて、それらの塩、特にそれらの薬学的に許容される塩に変換してもよい。

【0065】

更に、式 I の化合物がエナンチオマーの混合物の形態で得られる場合には常に、エナンチオマーは当業者に周知の方法を用いて(例えば、ジアステレオマー塩の形成及び分離、又はキラル固定相上でのクロマトグラフィーにより)分離することができる。式 I の化合物がジアステレオマーの混合物の形態で得られる場合には常に、それらはシリカゲルクロマトグラフィー、HPLC 及び結晶化技術の適切な組み合わせにより分離することが

50

できる。

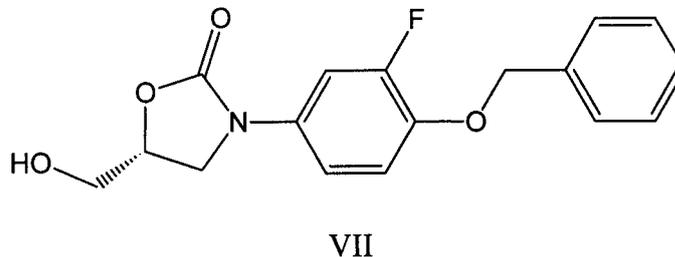
【0066】

種々の合成中間体の製造

式 I I の化合物の製造

式 I I の化合物は、T H F、M e O H 若しくは A c O E t 等の溶媒中における、木炭上パラジウム若しくは白金等の貴触媒上での式 V I I の化合物

【化16】



10

の水素化、又は A c O H 等の溶媒中、20 ~ 80 における、H B r の水若しくは A c O H 溶液の存在下での式 V I I の化合物の加水分解により得ることができる。

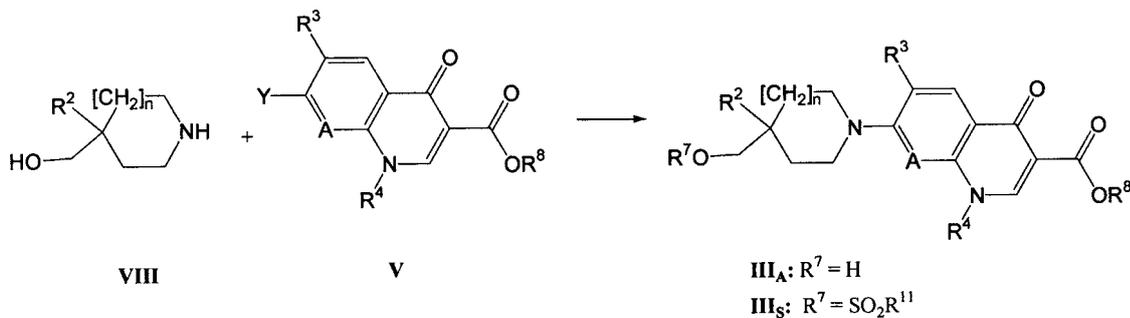
【0067】

20

式 I I I の化合物の製造

式 I I I の化合物は、以下のスキーム 1 に要約されるように製造することができる。

【化17】



30

スキーム 1

(スキーム 1 中、R⁸ は水素、アルキル、アリル又はアリアルアルキルであり、他の記号は前記と同じ意味を有する。)

【0068】

40

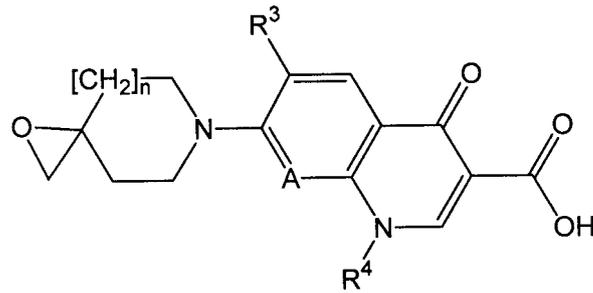
式 I I I_S の化合物 (式中、R² は水素又は O H であり、R⁷ は S O₂ R¹¹ であり、R¹¹ はアルキル、トリフルオロメチル又はフェニル若しくは p - トリルのようなアリアルである。) は、式 I I I_A の化合物 (式中、R⁷ は H である。) から、D C M 又は T H F 等の溶媒中、T E A 等の有機塩基の存在下、- 10 ~ 50 で、対応する塩化スルホンと反応させることにより得られる (スキーム 1)。式 III_A の化合物は、式 V の化合物を、T H F、D M F 又は N M P 等の溶媒中、T E A 又は D I P E A 等の有機塩基の存在下、40 ~ 100 の間で、式 V I I I のピペリジンと反応させることにより製造することができる。R⁸ がベンジルの場合、式 I I I_S のカルボン酸は、Protecting Groups, Kocienski, P.J., Thieme (1994) に記載されている標準的な手順 (例えば、Pd/C 上での水素化) に従って、遊離させることができる。

【0069】

50

R^2 及び R^7 が一緒になって結合を形成する式 III の化合物、すなわち式 III の化合物

【化 18】



III

10

は、有機塩基（例えば、TEA）又は無機塩基（例えば、 K_2CO_3 又は $NaOMe$ 等のアルカリメチレート、又は NaH 等のアルカリ水素化物）の存在下における、式 III の化合物（式中、 R^2 は OH である。）の分子内環化により製造することができる。

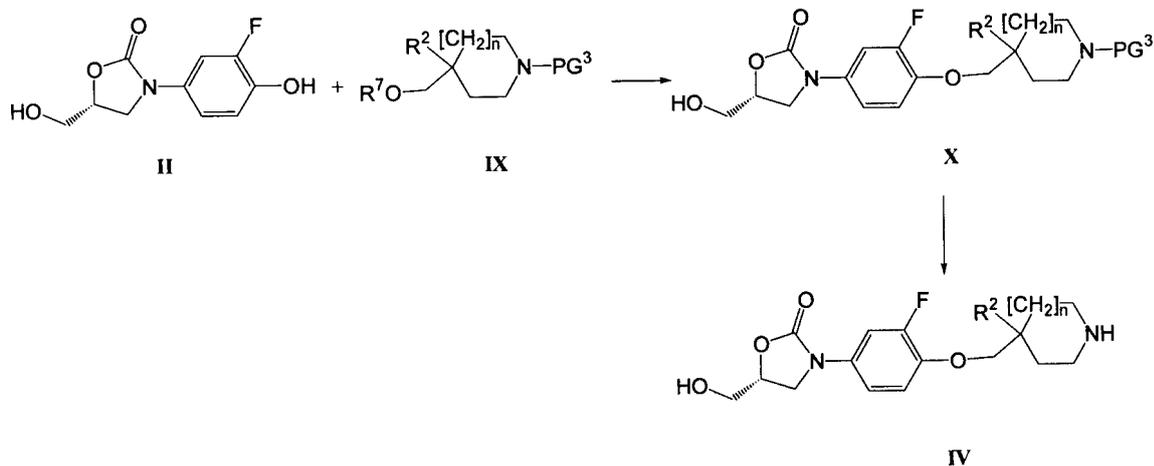
【0070】

式 IV の化合物の製造

20

式 IV の化合物は、以下のスキーム 2 に要約されるように製造することができる。

【化 19】



スキーム 2

30

式 IV の化合物は、式 X の化合物（式中、 PG^3 は、アルコキシカルボニル（例えば、Boc）、ベンジルオキシカルボニル（例えば、Cbz）、Alloc 又はベンジル等の窒素保護基である。）の脱保護により得ることができる。第二窒素原子のこのような保護/脱保護を行う一般的な方法は、Protecting groups, Kocienski, P.J., Thieme (1994) に概説されている。

40

【0071】

式 X の化合物（式中、 R^2 は OH である。）は、式 III の化合物を、式 IX の化合物（式中、 R^2 が OH 、 R^7 が SO_2R^{11} 、 R^{11} がアルキル、トリフルオロメチル又はフェニル若しくは *p*-トリル等のアリールであるか、又は R^2 及び R^7 が一緒になって結合を形成する（エポキシド））と反応させることにより得られる。当該エポキシドは、式 III の化合物（式中、 R^2 は OH であり、 R^7 は SO_2R^{11} である。）から、THF、エー

50

テル又はDCM等の溶媒中における、-10及び40の間での、TEA、ピリジン若しくはDBU等の有機塩基又は K_2CO_3 等の無機塩基での処理により得られる。式Xの化合物(式中、 R^2 は水素である)は、式IIの化合物を、式IXの化合物(式中、 R^7 は SO_2R^{11} である。)と反応させることにより得られる。式IXの化合物は、商業的に入手可能であるか(例えば、 $PG^3 = Boc$ 、 $n = 0$ 、 R^2 及び R^7 がエポキシドを形成する式IXの化合物、又は $PG^3 = Boc$ 、 $n = 1$ そして $R^2 = R^7 = OH$ である式IXの化合物)、又は後述するように製造される。また、式Xの化合物は、式IIの化合物を、 R^7 が水素である式IXの化合物と、Mitsunobu条件下で反応させることにより得ることもできる。

【0072】

式Vの化合物の製造

R^8 が水素で、Yがハロゲンである式Vの化合物は、商業的に入手可能である(例えば、 $R^3 = F$ 、 $R^4 =$ シクロプロピル、 $A = CH$ 、CF若しくはCOMeである化合物、又は $R^3 = F$ 、 $R^4 = Et$ 、 $A = CH$ 若しくはCFである化合物、又は $R^3 = F$ 、 $R^4 =$ シクロプロピル、 $A = N$ である化合物)。 R^8 が BF_2 又は $B(OC(=O)(C_1-C_4)アルキル)_2$ である式Vの化合物は、 R^8 が水素である式Vの化合物より、WO88/07998に従って得ることができる。

【0073】

式VIの化合物の製造

式VIの化合物は、 R^8 が (C_1-C_5) アルキル(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソ-プロピル又はtert-ブチル)、アリール- (C_1-C_5) アルキル(例えば、ベンジル、 p -ニトロベンジル又は p -メトキシベンジル)、アリル、トリ- (C_1-C_5) アルキルシリル(例えば、トリメチルシリル又はtert-ブチルジメチルシリル)又はジアリール- (C_1-C_5) アルキルシリル(例えば、tert-ブチルジフェニルシリル)である場合を除き、式IVの化合物又は本明細書で定義した式IV_pの化合物を、本明細書で定義した式Vの化合物とカップリングすることにより得ることができる。この反応は、式IVの化合物の式Vの化合物との反応について記載した条件と同じ条件下で行われる。式IV_pの化合物を用いる場合には、脱保護工程は、カップリング反応の後に行われる。

【0074】

式VIIの化合物の製造

式VIIの化合物は、WO2004/096221に従って得られる。

【0075】

式VIIIの化合物の製造

式VIIIの化合物は商業的に入手可能であるか($R^2 = H$)、又は式IXの化合物($R^2 = OH$ 、かつ $R^7 = H$)の脱保護、例えば、対応するBoc保護化合物をTFAで処理することにより、又は対応するCbz保護化合物をPd/Cで水素化することにより得ることができる。

【0076】

式IXの化合物の製造

式IXの化合物は、式XIのメチリデン誘導体より、以下のスキーム3に要約するように製造することができる。

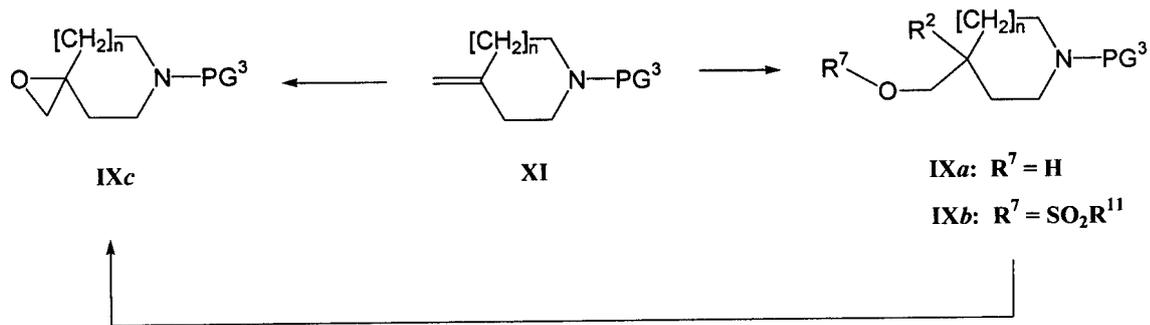
10

20

30

40

【化20】



10

スキーム3

【0077】

式IXbの化合物、すなわち、R²が水素又はOHで、R⁷がSO₂R¹¹である式IXの化合物は、R⁷が水素である対応する式IXaの化合物より、式IIIAの化合物の式IISの化合物への変換に用いた方法と同じ方法で製造することができる。式IXaの化合物は、商業的に入手可能であるか(R² = H)、又は式XIの既知のメチリデン誘導体(例えば、商業的に入手可能な、n = 0で、PG³ = ベンジル、Boc又はベンジルオキシカルボニルである化合物、EP241206及びEP550025を見よ;又はn = 1で、PG³ = ベンジル、Bocである化合物)から、四酸化オスミウム触媒cis-ジヒドロキシ化又は、J. Am. Chem. Soc. (1988), 110, 1968に記載されている、その不斉態様(AD-mix又はを用いたシャープレス・ジヒドロキシ化)により製造することができる(R² = OH)。式IXcの化合物、すなわちR²とR⁷が一緒になって結合を形成する式IXの化合物(エポキシド)は、K₂CO₃若しくはNaH等の無機塩基又はTEA若しくはDBU等の有機塩基を用いた式IXbの化合物の分子内環閉鎖、又は、MCPBA等の過酸を用いたメチリデン二重結合のエポキシ化により得ることができる。又、式IXcの化合物は、(J. Am. Chem. Soc. (1965), 87, 1353-1364及びTetrahedron Lett. (1987), 28, 1877-1878に記載されているように)、MeCN等の極性溶媒中での、KOH等の水酸化アルカリの存在下における、20と100の間での、対応するオキソ誘導体(n = 0又は1、PG³ = Cbz又はBocの場合は市販)のトリメチルスルホニウムヨージド又はトリメチルスルホニウムヨージドとの反応によっても得ることができる。

20

30

【0078】

以下の実施例は、本発明の薬理的に活性な化合物の製造についてをさらに説明するが、発明の範囲を限定するものではない。

【実施例】

【0079】

全ての温度は、で表す。非キラル相に関する全ての分析及び調製HPLC検査は、RP-C18ベースのカラムを用いて行われる。分析HPLC検査は、2つの異なる機器上で、各々~2.5分及び~3.5分のサイクル時間で行う。特に示さない限り、MSに関して示す値は、主ピーク(+/-0.5単位の変動を伴う(M+H)⁺)に対応する。NMRスペクトルにおいて、カップリング定数Jは、Hzで示す。

40

【0080】

適宜な有機溶媒(対応する実施例の記述を見よ。)での希釈の後、有機相を分離し、続いて水及び塩水で洗浄する。反応を水溶性溶媒(例えば、MeOH、THF又はDMF)中で行った場合には、合わせた水相を、処理を行うために用いた溶媒と同じ溶媒にて洗浄する。合わせた有機相は、MgSO₄上で乾燥し、ろ過する。ろ液は、減圧下で溶媒を蒸発させる。

50

【 0 0 8 1 】

標準のクロマトグラフィー手順：

粗生成物を最小限の溶出液(対応する実施例の記述を見よ。)に溶解し、SiO₂上でクロマトグラフィーを行う。関連する画分をプールし、減圧下で溶媒を蒸発させる。

【 0 0 8 2 】

実施例 1

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸：

1 . i . (R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - 5 - ヒドロキシメチル - オキサゾリジン - 2 - オン：

(R) - 3 - (4 - ベンジルオキシ - 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 (6 . 3 4 g 、 W O 2 0 0 4 / 0 9 6 2 2 1 に従って製造。) の T H F / M e O H (1 : 1 ; 2 0 0 m l) 溶液を、 P d / C 1 0 % (1 g) 上で、一晩水素化した。触媒をろ過により除去し、減圧下、ろ液の溶媒を蒸発させ、残渣を E A 中で攪拌した。結晶をろ過により集め、 3 . 1 6 g (収率 7 0 %) の無色の固体を得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 3.5 (m, 1 H), 3.64 (m, 1 H), 3.74 (dd, J = 8.8, 6.4, 1 H), 3.99 (t, J = 8.8, 1 H), 4.64 (m, 1 H), 5.16 (t, J = 5.6, 1 H), 6.93 (dd, J = 9.7, 8.8, 1 H), 7.08 (ddd, J = 8.8, 2.6, 1.2, 1 H), 7.45 (dd, J = 13.5, 2.6, 1 H), 9.66 (s, 1 H)。MS (ESI): 228.1。

【 0 0 8 3 】

1 . i i . 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 ベンジルエステル：

中間体 1 . i (1 . 2 7 g) 及び 1 - オキサ - 6 - アザ - スピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カルボン酸 ベンジルエステル (1 . 6 0 g ; U S 4 2 4 4 9 6 1 に従って製造。) の溶液を D M F (1 5 m l) に溶解し、 N a ₂ C O ₃ (1 . 1 6 g) で処理した。混合物を 1 0 0 で一晩加熱した。処理 (D C M) 後に得られた残渣を E A 中で攪拌し、固形物をろ過により集め、続いて E A 及び H e x で洗浄し、 2 . 5 2 g (収率 9 4 . 5 %) のベージュ色の固体を得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.57 (m, 4 H), 3.14 (m, 2 H), 3.54 (m, 1 H), 3.64 (m, 1 H), 3.79 (m, 5 H), 4.03 (t, J = 9.1, 1 H), 4.66 (m, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 5.16 (t, J = 5.6, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 7.32 (m, 5 H), 7.55 (d, J = 12, 1 H)。MS (ESI): 475.0。

【 0 0 8 4 】

1 . i i i . (R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - 5 - ヒドロキシメチル - オキサゾリジン - 2 - オン：

中間体 1 . i i (2 . 5 g) の E A / M e O H (1 : 1 ; 1 0 0 m l) 溶液を、 P d / C 上で 4 8 時間水素化した。懸濁液を 4 0 で加熱し、触媒をろ過により除去した。ろ液の溶媒を減圧下で蒸発させ、 1 . 6 1 g (収率 8 9 %) の黄色の粉末を得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.4-1.63 (m, 4 H), 2.67 (m, 2 H), 2.83 (m, 2 H), 3.53 (dd, J = 4.0 and 12.0, 1H); 3.66 (dd, J = 3.3及び12.0, 1H), 3.71 (s, 2H); 3.80 (m, 1 H), 4.05 (t, J = 9.0, 1 H), 4.48 (s, 1 H), 4.68 (m, 1 H), 5.20 (s, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 7.57 (d, 1 H)。MS (ESI): 341.5。

【 0 0 8 5 】

1 . i v . 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸：

10

20

30

40

50

中間体 1 . i i i (2 0 0 m g)、7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 ボロンジアセテート錯体 (2 4 1 m g ; W O 8 8 / 0 7 9 9 8 に従って製造。) 及び D I P E A (1 0 0 μ l) の N M P (2 m l) 溶液を、8 5 で 5 h 撹拌した。反応混合物の溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を 5 M H C l の M e O H (3 m l) 溶液中に取り、撹拌した。生成した固体をろ過により集め、M e O H で洗浄し、2 3 0 m g (収率 6 7 %) の黄色の固体を得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.66-1.35 (m, 4 H), 1.75 (d, J = 12.8, 2 H), 1.95 (m, 2 H), 3.33 (t broad, J = 11.0, 2 H), 3.57 (m, 3 H), 3.67 (dd, J = 12.3, 3.3, 1 H), 3.83 (m, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 4.06 (t, J = 9.0, 1 H), 4.69 (m, 1 H), 7.24 (m, 2 H), 7.60 (m, 2 H), 7.90 (d, J = 13.3, 1 H), 8.66 (s, 1 H)。MS (ESI): 585.9。

10

【 0 0 8 6 】

実施例 2 :

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 :

2 . i . (R) - 3 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - 5 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - オキサゾリジン - 2 - オン :

T B D M S C l (3 . 7 7 g) の D C M (5 m l) 溶液を、0 にて、(R) - 3 - (4 - ベンジルオキシ - 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 (6 . 3 5 g ; W O 2 0 0 4 / 0 9 6 2 2 1 に従って製造。) 及びイミダゾール (2 . 0 4 g) の D M F (1 5 m l) 溶液に滴下した。R t で 1 6 h 撹拌した後、反応混合物を真空濃縮した。残渣を D C M 中に取り、続いて、1 N H C l 、飽和 N a H C O ₃ 水溶液及び塩水で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥し、ろ過し、濃縮して、8 . 4 1 g (収率 9 7 %) の無色の固体を得た。

20

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 0.04 (6H, s); 0.79 (9H, s); 3.69-3.78 (2H, m), 3.86 (1H, dd, J = 3 及び J = 12); 4.07 (1H, t, J = 9); 4.69-4.77 (1H, m); 5.15 (2H, s); 7.15-7.21 (1H, m); 7.25 (1H, t, J = 9); 7.30-7.36 (1H, m); 7.37-7.50 (4H, m); 7.57 (1H, dd, J = 3 及び J = 14)。

【 0 0 8 7 】

2 . i i . (R) - 5 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - オキサゾリジン - 2 - オン :

30

中間体 2 . i (7 . 2 2 g) の T H F / M e O H (1 : 1 ; 1 5 0 m l) 溶液を、1 0 % P d / C (1 5 0 m g) 上で 3 h 水素化した。触媒をろ過により除去し、ろ液を真空濃縮し、5 . 5 1 g (収率 9 6 %) の無色の固体を得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 0.04 (6H, s); 0.80 (9H, s); 3.69-3.78 (2H, m), 3.86 (1H, dd, J = 3 及び J = 12); 4.07 (1H, t, J = 9); 4.68-4.75 (1H, m); 6.94 (1H, t, J = 9); 7.04 - 7.10 (1H, m); 7.45 (1H, dd, J = 3 及び J = 14); 9.65 (1H, s)。MS (ESI): 342.2。

【 0 0 8 8 】

2 . i i i . 4 - { 4 - [(R) - 5 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - フェノキシメチル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル :

40

4 - ヒドロキシメチルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2 0 0 m g ; 市販)、中間体 2 . i i (3 1 7 m g) 及び P P h ₃ (3 6 5 m g) の T H F (5 m l) 懸濁液に、D I A D (0 . 2 9 4 m l) を 9 0 分 以上 かけて 滴 下 した。一晩、r t で撹拌した後、反応混合物を処理し (t o l u e n e / H e x 1 : 2)、クロマトグラフ (H e x / E A 2 : 1) に付して、3 5 1 m g (収率 7 0 %) の薄灰色の固体を得た。MS (ESI): 539.2。

【 0 0 8 9 】

2 . i v . (R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - フ

50

エニル] - 5 - ヒドロキシメチル - オキサゾリジン - 2 - オン :

中間体 2 . i i i (3 5 1 m g) の M e O H (2 m l) 溶液を 5 M H C l の M e O H (1 m l) 溶液で処理し、r t で 3 h 攪拌した。生成した固体をろ過により集め、M e O H (5 m l) で洗浄し、1 8 0 m g (収率 8 5 %) の無色の固体を得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.48 (2H, m); 1.89 (2H, m); 2.05 (1H, m); 2.88 (2H, t, J = 10); 3.10 (2H, m); 3.55 (1H, m); 3.63 (1H, m); 3.78 (1H, dd, J = 6.4及びJ = 8.8); 3.91 (2H, d, J = 6.2); 4.02 (1H, t, J = 8.8); 4.66 (1H, m); 5.19 (1H, t, J = 5.6); 7.20 (2H, m); 7.56 (1H, dd, J = 2.35及びJ = 14)。MS (ESI): 325.5。

【 0 0 9 0 】

2 . v . 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 :

中間体 2 . i v (1 7 7 m g) 及び 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 ボロンジアセテート錯体 (2 0 5 m g) から、実施例 1、工程 1、i v の手順に従い、表題化合物を、1 2 % の収率で無色の粉末として得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.13-1.33 (m, 4 H), 1.45-1.6 (m, 2 H), 1.94 (dl, J = 12.0, 2 H), 2.04 (m, 1 H), 2.98 (t, J = 12.0, 2 H), 3.50-3.69 (m, 2 H), 3.73-3.89 (m, 4 H), 3.98 (d, J = 6.2, 2 H), 4.02 (t, J = 9.3, 1 H), 4.66 (m, 1 H), 5.18 (t, J = 5.6, 1 H), 7.21 (m, 2 H), 7.56 (m, 2 H), 7.88 (d, J = 13.5, 1 H), 8.64 (s, 1 H)。MS (ESI): 570.2。

【 0 0 9 1 】

実施例 3

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (1 6 6 m g ; 市販) 及び中間体 1 . i i i (2 0 0 m g) の N M P (5 m l) 溶液を T E A (0 . 3 2 m l) 及び T M S C l で処理し、8 5 で 5 h 攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を 5 M H C l の M e O H (3 m l) に取り、3 0 分間攪拌した。溶液の溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を E A 中に溶解した。生成した固体をろ過により集め、E A で洗浄して、2 7 1 m g (収率 7 8 %) の黄色の固体を得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 0.89-1.27 (4H, m); 1.78 (2H, d, J = 12.8); 1.90-2.04 (2 H, m); 3.53-3.88 (6H, m); 3.88 (2H, s), 4.06 (1H, t, J = 9.0), 4.42 (2H, d broad, J = 13.2), 4.44 (1H, m); 7.11 (2H, m); 7.55 (1H, d, J = 14.5); 8.05 (1H, d, J = 13.5); 8.60 (1H, s)。MS (ESI): 586.8。

【 0 0 9 2 】

実施例 4:

7 - (4 - { 4 - [(R) - 5 - ((S) - 2 - アミノ - プロピオニルオキシメチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - フェノキシメチル } - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 塩酸塩 :

4 . i . 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ベンジルエステル :

中間体 1 . i v (3 0 0 m g) 及び K₂CO₃ (7 7 . 8 m g) の D M F (1 0 m l) 懸

10

20

30

40

50

濁液を B n B r (8 2 μ l) で処理し、80 で2日間処理した。溶媒を減圧下で除去した。残渣に処理 (D C M) 行い、クロマトグラフィー (D C M / M e O H 9 5 : 5) で精製し、219 mg (収率 6 3 %) の白色の粉末を得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.0-1.25 (4H, m); 1.71 (2H, dd, J = 0.6及びJ = 12.9); 1.92 (2H, m); 3.25 (2H, m); 3.50 (3H, m); 3.65 (2H, m); 3.78 (1H, dd, J = 6.4 and J = 8.8); 3.89 (2H, s); 4.03 (1H, t, J = 9.1); 4.65 (1H, m); 4.82 (1H, s); 5.17 (1H, t, J = 5.6); 5.25 (2H, s); 7.21 (2H, m); 7.35-7.60 (7H, m); 7.74 (1H, d, J = 13.5); 8.45 (1H, s)。MS (ESI): 676.2。

【 0 0 9 3 】

4 . i i . 7 - (4 - { 4 - [(R) - 5 - ((S) - 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオニルオキシメチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - フェノキシメチル } - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ベンジルエステル :

中間体 4 . i (2 1 9 m g) の D M F (3 m l) 溶液を、B o c - L - A l a - O H (7 9 . 7 m g)、E D C (8 1 m g) 及び D M A P (2 0 m g) で処理した。反応液を r t で 2 h 攪拌した。D M F を減圧下で蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー (D C M / M e O H 9 5 : 5) で精製した。関連画分の溶媒を減圧下で蒸発させ、エーテル中で攪拌した。固形物をろ過により集め、280 mg (収率 1 0 0 %) の白色の泡状物を得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.06-1.11 (2H, m); 1.17-1.27 (5H, m); 1.34 (9H, s); 1.67-1.76 (2H, d, J = 12); 1.86-1.99 (2H, m); 3.18-3.25 (2H, m); 3.40-3.50 (2H, m); 3.60-3.72 (1H, m); 3.77-3.85 (1H, m); 3.89 (2H, s); 3.96-4.04 (1H, t, J = 7.3); 4.10 (1H, t, J = 9); 4.2-4.3 (1H, dd, J = 4.7及びJ = 13.2); 4.38-4.44 (1H, d, J = 11.7); 4.83-4.95 (1H, m); 5.26 (2H, s); 7.20-7.55 (9H, m); 7.75 (1H, d, J = 12.6); 8.46 (1H, s)。MS (ESI): 847.5。

【 0 0 9 4 】

4 . i i i . 7 - (4 - { 4 - [(R) - 5 - ((S) - 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオニルオキシメチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - フェノキシメチル } - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 :

中間体 4 . i i (2 8 5 . 3 m g) のジオキサソ / M e O H (1 : 1 ; 1 0 m l) 溶液を、10% P d / C (1 0 m g) 上で 4 h、水素化した。触媒をろ過により除き、M e O H (2 m l) で洗浄した。ろ液の溶媒を減圧下で蒸発させ、215 mg (収率 8 4 . 4 %) の黄色の泡状物を得た。MS (ESI): 757.3。

【 0 0 9 5 】

4 . i v . 7 - (4 - { 4 - [(R) - 5 - ((S) - 2 - アミノ - プロピオニルオキシメチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - yl] - 2 - フルオロ - フェノキシメチル } - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 塩酸塩 :

中間体 4 . i i i (1 9 3 m g) のジオキサソ (1 m l) 溶液を、0 . 1 5 m l H C l (ジオキサソ中 5 M) で処理した。反応液を r t で 1 4 h 攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をジオキサソ (1 0 m l) 中に取り、生成した固形物をろ過により集め、153 mg (収率 8 6 . 7 %) の黄色の粉末を得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.15-1.33 (4H, m); 1.35 (3H, d, J = 6.4); 1.73 (2H, d, J = 13); 1.93 (2H, m); 3.31 (2H, t, J = 11); 3.84 (4H, m); 4.13 (2H, m); 4.35 (1H, dd, J = 5及びJ = 12); 4.55 (2H, dd, J = 2及びJ = 12); 4.95 (1H, m); 7.23 (2H, m); 7.56 (2H, m); 7.88 (1H, d, J = 13.2); 8.51 (2H, s); 8.64 (1H, s)。MS (ESI): 657.3。

【 0 0 9 6 】

10

20

30

40

50

実施例 5

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 5 - ホスフォノオキシメチル - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 :

5 . i . 7 - (4 - { 4 - [(R) - 5 - (ビス - ベンジルオキシ - ホスフォリルオキシメチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - フェノキシメチル } - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 :

中間体 1 . i v (3 0 0 m g) 及び 4 , 5 - ジシアノイミダゾール (1 0 9 m g) の D C M (3 m l) 懸濁液を、0 にて、ジベンジル N , N - ジイソプロピルホスホラミド (0 . 3 0 3 m l) で処理した。反応液を r t で 1 h 攪拌した。7 0 % t e r t - ブチルヒドロペルオキシド水溶液 (0 . 1 4 7 m l) を添加した。溶液を r t で 1 h 攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を処理し (D C M) 、クロマトグラフィー (D C M / M e O H 9 5 : 5) で精製して、2 1 4 m g (収率 4 9 . 4 5 %) の薄灰色の泡状物を得た。MS (ESI) : 846.3。

【 0 0 9 7 】

5 . i i . 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 2 - オキソ - 5 - ホスフォノオキシメチル - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 :

中間体 5 . i (2 1 4 m g) の A c O H (1 . 5 m l) 溶液を H B r (1 . 5 m l ; A c O H 中 3 3 %) で処理した。反応混合物を r t で 2 h 攪拌し、水 (2 0 m l) 中に注いだ。樹脂状物を 1 h 攪拌し、デカントした。油状物を E A (2 0 m l) 中に取り、さらに 2 h 攪拌した。固形物をろ過により集め、D C M (1 0 m l) 中でさらに攪拌した。固形物をろ過によって集め、1 1 0 m g (収率 6 5 %) の黄色の粉末を得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.18-1.30 (4H, m); 1.73 (1H, d, J = 13); 1.95 (2H, m); 2.40 (2H, d, J = 13); 3.26 (2H, m); 3.58 (2H, m); 3.76-3.87 (2H, m); 3.90 (1H, s); 3.95 - 4.15 (3H, m); 4.47 (1H, s); 4.86 (1H, m); 7.21 (2H, m); 7.57 (2H, m); 7.89 (1H, dd, J = 5.9 及び J = 13.2); 8.65 (1H, s)。MS (ESI) : 666.2。

【 0 0 9 8 】

実施例 6 :

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { (R S) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 :

6 . i . ジアリル - カルバミン酸 ベンジルエステル :

塩化ベンゾイル (1 5 . 5 m l) を、ジアリルアミン (1 2 . 3 m l) 及び T E A (2 1 m l) の D C M (1 0 0 m l) 溶液に、0 にて、3 0 分以上かけて滴下した。反応混合物を r t で 1 6 h 攪拌した。処理 (D C M) 後に得られた残渣をクロマトグラフィー (H e x / E A 9 5 : 5) で精製し、2 0 . 7 1 g (収率 8 8 %) の無色の液体を得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 3.83 (4H, dt, J = 1 及び J = 6); 5.05-5.18 (6H, m); 5.70 - 5.86 (2H, m); 7.27-7.48 (5H, m)。

【 0 0 9 9 】

6 . i i . 2 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - カルボン酸 ベンジルエステル :

ベンジリデン - ビス (トリシクロヘキシルホスフィン) ジクロロルテニウム (5 g) を、中間体 6 . i (1 7 . 5 6 g) の D C M (1 . 5 l) 溶液に、窒素下、室温にて添加した。反応混合物を 4 0 で 2 h 攪拌し、真空乾燥した。残渣をクロマトグラフィー (H e x / E A 9 0 : 1 0) で精製し、1 4 . 0 8 g (収率 9 1 %) の黄色の液体を得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 4.05-4.16 (4H, m); 5.08 (2H, s); 5.81-5.92 (2H, m); 7.2

10

20

30

40

50

7 - 7.41 (5H, m)。

【 0 1 0 0 】

6 . i i i . (R S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 ベンジル
エステル :

ボランの THF (9 m l) 中 1 M 溶液を、中間体 6 . i i (1 . 8 1 g) の THF (2 5
m l) 溶液に、窒素下、0 にて添加した。反応混合物を r t で 1 6 h 攪拌し、0 に冷
却した。2 0 % NaOH (1 . 8 m l)、続いて 3 5 % 過酸化水素水 (1 . 2 m l)
を注意深く滴下した。混合物を 0 で 3 0 分間、そして r t で 2 h 攪拌した。Et₂O 及
び 4 0 % 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を添加し、反応混合物を 1 5 分間、激しく攪拌し
た。処理 (Et₂O) 後に得られた残渣をクロマトグラフィー (Hex / EA 5 : 5 ~ 10
3 : 7) で精製し、1 . 0 1 g (収率 5 1 %) の無色の油状物を得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.67-1.82 (1H, m); 1.82-1.96 (1H, m); 3.16-3.25 (1H, m)
; 3.28-3.44 (3H, m); 4.20-4.29 (1H, broad); 4.92 (1H, d, J = 3); 5.06 (2H, s); 7
.27 - 7.41 (5H, m)。

【 0 1 0 1 】

6 . i v . 3 - オキソ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 ベンジルエステル :

中間体 6 . i i i (1 . 1 0 g) の DCM (8 m l) 溶液を 0 に冷却し、DIPEA (2 . 5 m l)、
続いて三酸化硫黄 ピリジン 錯体 (1 . 7 9 g) の DMSO (6 . 5 m l) 溶液を滴下した。
反応混合物を 0 で 1 h 攪拌し、水 (6 m l) の添加によりクエン
チした。水相を Et₂O / Hex (1 : 1、3 x 5 m l) で抽出し、合わせた有機相を真
空濃縮した。処理 (Et₂O / Hex 1 : 1) 後に得られた残渣をクロマトグラフィー
(Hex / EA 5 : 5) で精製して、1 . 0 5 g (収率 9 6 %) の黄色がかった油状物
を得た。 20

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 2.48-2.61 (2H, m); 3.61-3.80 (4H, m); 5.09 (2H, s); 7.2
7 - 7.41 (5H, m)。

【 0 1 0 2 】

6 . v . 3 - メチレン - ピロリジン - 1 - カルボン酸 ベンジルエステル :

t - BuOK (6 1 7 m g) を、メチル トリフェニルホスフォニウムプロミド (1 . 9
8 g) の THF (1 0 m l) 中白色懸濁液に、窒素下、r t にて、一度に添加した。黄色
の懸濁液を r t で 1 h 攪拌し、そして - 1 0 に冷却した。中間体 6 . i v (1 . 0 5 g
) の THF (2 m l) 溶液を 1 0 分以上かけて滴下し、反応混合物を 2 h 以上かけて r t
に温めた。反応を飽和 NH₄Cl 水溶液 (1 m l) の添加によりクエンチし、EA で希釈
した。処理 (EA) 後に得られた残渣をクロマトグラフィー (Hex / EA 9 0 : 1 0
) で精製し、6 3 3 m g (収率 6 4 %) の黄色がかった液体を得た。 30

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 2.48-2.61 (2H, m); 3.36-3.53 (2H, m); 3.84-4.01 (2H, m)
; 4.97-5.03 (2H, m); 5.08 (2H, s); 7.27-7.41 (5H, m)。

【 0 1 0 3 】

6 . v i . 1 - オキサ - 5 - アザ - スピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - カルボン酸 ベン
ジルエステル :

中間体 6 . v (7 . 2 1 g) の DCM (4 0 0 m l) 溶液を、r t にて、MCPBA (2
0 . 1 g) 及び NaHCO₃ (2 2 . 3 g) で処理した。反応液を r t で 2 h 攪拌し、D
CM (2 0 0 m l) で希釈し、Na₂SO₃ (4 5 g) 水溶液 (4 0 0 m l) に注いだ。
混合物を 1 0 分間攪拌し、有機相を分離した。処理 (DCM) 後に得られた残渣をクロマ
トグラフィー (Hex / EA 6 : 4) で精製し、4 . 3 7 g (収率 5 6 %) の黄色の油
状物を得た。 40

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.70-1.83 (1H, m); 2.22-2.37 (1H, m); 2.90-2.94 (1H, m)
; 2.95-2.99 (1H, m); 3.15 (1H, t, J = 11); 3.39-3.77 (3H, m); 5.09 (2H, s); 7.27
- 7.41 (5H, m)。

【 0 1 0 4 】

6 . v i i . (R S) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチ 50

ル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 ベンジルエステル:

K₂CO₃ (274 mg) を、中間体 1 . i (300 mg) 及び中間体 6 . vi (338 mg) の DMF (3 ml) 懸濁液に添加した。反応混合物を 80 で 3 h 攪拌し、溶媒を真空除去した。処理 (DCM) 後に得られた残渣をクロマトグラフィー (DCM / MeOH 95 : 5) で精製し、531 mg (収率 87%) のベージュ色の泡状物を得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.80-1.92 (1H, m); 1.96-2.08 (1H, m); 3.32-3.59 (5H, m); 3.66 (1H, ddd, J = 3, J = 6 及び J = 13); 3.80 (1H, dd, J = 6 及び J = 9); 3.97-4.09 (3H, m); 4.64-4.72 (1H, m); 5.07 (2H, s); 5.19 (1H, t, J = 6); 5.23 (1H, s); 7.18-7.23 (2H, m); 7.27-7.38 (5H, m); 7.57 (1H, dd, J = 2 及び J = 14)。MS (ESI): 460.9。

10

【0105】

6 . viii . (R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - ((RS) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - 5 - ヒドロキシメチル - オキサゾリジン - 2 - オン:

中間体 6 . viii (259 mg) の THF / MeOH (1 : 1; 20 ml) 溶液を、10% Pd / C (60 mg) 上で 20 h、rt にて水素化した。反応混合物を真空濃縮し、DCM / MeOH 90 : 10 (20 ml) 中に取り、rt で 30 分間攪拌した。触媒をろ過により除去し、ろ液を真空濃縮して、184 mg (収率 100%) のオレンジ色の泡状物を得た。MS (ESI): 327.3。

20

【0106】

6 . ix . 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - {(RS) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル} - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸:

中間体 6 . viii (226 mg) 及び 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 ボロンジアセテート錯体 (270 mg; WO 88 / 07998 に従って製造。) の NMP (5 ml) 溶液を DIPEA (120 µl) で処理し、60 で 2 h 攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣を 5 M HCl の MeOH 溶液 (2 ml) 中にとった。溶液を rt で 1 h 攪拌し、真空濃縮し、残渣をクロマトグラフィー (DCM / MeOH / AcOH 95 : 4 : 1 ~ 90 : 9 : 1) で精製した。泡状の残渣を MeOH (2 ml) 中に取り、1 h 攪拌し、ろ過した。結晶を集め、真空乾燥して、23 mg (収率 6%) のベージュ色の固体を得た。

30

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.10-1.34 (4H, m); 1.98-2.10 (1H, m); 2.14-2.26 (1H, m); 3.48-3.70 (3H, m); 3.71-3.89 (5H, m); 4.05 (1H, t, J = 9); 4.09-4.18 (2H, m); 4.66 - 4.74 (1H, m); 5.19 (1H, t, J = 6); 5.40 (1H, s); 7.09 (1H, d, J = 8); 7.18 - 7.31 (2H, m); 7.59 (1H, dd, J = 2 及び J = 14); 7.82 (1H, d, J = 14); 8.59 (1H, s); 15.52 (1H, s)。MS (ESI): 572.3。

【0107】

実施例 7

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - {(RS) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル} - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸:

中間体 6 . viii (85 mg)、1 - シクロプロピル - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 ボロンジアセテート錯体 (100 mg; Sakurai *ら*, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998), 8, 2185-2190 に従って製造。) 及び DIPEA (43 µl) より、実施例 6、工程 6 . ix の手順に従って、この化合物を、52% の収率で黄色の固体として得た。泡状の残渣を EA (5 ml) 中で攪拌し、乾燥した。MS (ESI): 602.2。

40

50

【 0 1 0 8 】

実施例 8

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { (R S) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - ピロリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 :

8 . i . (R S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 ベンジルエステル :

中間体 6 . v (6 3 0 m g) 及び b o r a n e の 1 M T H F (9 m l) 溶液より、実施例 6、工程 6 . i i i の手順に従って、この化合物を、68%の収率で、無色の油状物として得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.51-1.71 (1H, m); 1.79-1.97 (1H, m); 2.19-2.35 (1H, m); 3.00-3.15 (1H, m); 3.19-3.50 (5H, m); 4.65 (1H, t, J = 5); 5.05 (2H, s); 7.27 - 7.40 (5H, m)。MS (ESI): 235.9。

【 0 1 0 9 】

8 . i i . (R S) - 3 - { 4 - [(R) - 5 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - フェノキシメチル } - ピロリジン - 1 - カルボン酸 ベンジルエステル :

中間体 8 . i (4 5 6 m g)、中間体 2 . i i (6 3 0 m g) 及び P P h ₃ (7 2 6 m g) の T H F (8 m l) 懸濁液に、D I A D (0 . 5 5 m l) を、r t にて、2 h 以上かけて滴下した。反応混合物を、r t でさらに 2 h 攪拌し、真空濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (H e x / E A 7 : 3 ~ 6 : 4) で精製し、966 mg (収率 9 4 %) の黄色の油状物を得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 0.04 (6H, s); 0.79 (9H, s); 1.65-1.82 (1H, m); 1.93 - 2.08 (1H, m); 2.56-2.74 (1H, m); 3.14-3.25 (1H, m); 3.30-3.59 (3H, m); 3.69 - 3.78 (1H, m); 3.74 (1H, dd, J = 3 及び J = 12); 3.87 (1H, dd, J = 3 及び J = 12); 3.95 - 4.12 (3H, m); 4.70-4.83 (1H, m); 5.05-5.08 (2H, m); 7.16-7.21 (2H, m); 7.27 - 7.38 (5H, m); 7.56 (1H, dd, J = 2 及び J = 14)。MS (ESI): 559.3。

【 0 1 1 0 】

8 . i i i . (R S) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 ベンジルエステル :

中間体 8 . i i (2 0 0 m g) のジオキササン (1 m l) 溶液を、r t にて、6 M H C l のジオキササン溶液 (0 . 3 0 m l) で処理した。反応混合物を r t で 2 h 攪拌し、濃縮乾燥した。残渣を D C M で希釈し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液で洗浄し、処理 (D C M) を行った。粗生成物を F C (D C M / M e O H 9 8 : 2 ~ 9 6 : 4) で精製し、258 mg (収率 8 1 %) の黄色がかかった油状物を得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.66-1.82 (1H, m); 1.96-2.10 (1H, m); 2.58-2.74 (1H, m); 3.14-3.26 (1H, m); 3.28-3.38 (1H, m); 3.39-3.61 (3H, m); 3.66 (1H, ddd, J = 4, J = 6 及び J = 13); 3.80 (1H, dd, J = 6 及び J = 9); 3.94-4.08 (3H, m); 4.62-4.71 (1H, m); 5.05 (2H, s); 5.19 (1H, t, J = 6); 7.18-7.21 (2H, m); 7.27-7.38 (5H, m); 7.57 (1H, dd, J = 2 及び J = 14)。MS (ESI): 445.2。

【 0 1 1 1 】

8 . i v . (R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - ((R S) - 1 - ピロリジン - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - 5 - ヒドロキシメチル - オキサゾリジン - 2 - オン :

中間体 8 . i i i (2 3 0 m g) の 1 0 % P d / C (7 2 m g) 上での水素化により、実施例 6、工程 6 . v i i i の手順に従い、この化合物を、ピンクがかかった固体として、100%の収率で製造した。MS (ESI): 311.3。

【 0 1 1 2 】

8 . v . 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { (R S) - 3 - [2 - フルオロ

10

20

30

40

50

- 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - ピロリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 :

中間体 8 . i v (6 7 m g)、7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 ボロンジアセテート錯体 (8 0 m g ; W O 8 8 / 0 7 9 9 8 に従って製造。) 及び D I P E A (3 6 μ l) より、実施例 6、工程 6 . i x の手順に従い、この化合物を、黄色の固体として、17%の収率で製造した。粗生成物をクロマトグラフィー (D C M / M e O H / A c O H 9 8 : 1 : 1 ~ 9 4 : 5 : 1) で精製し、泡状の残渣を M e O H (1 m l) 中で攪拌した。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.10-1.34 (4H, m); 1.85-2.01 (1H, m); 2.14-2.28 (1H, m); 2.75-2.90 (1H, m); 3.48-3.60 (2H, m); 3.60-3.88 (6H, m); 4.05 (1H, t, J = 9); 4.09 - 4.18 (2H, m); 4.63-4.72 (1H, m); 5.19 (1H, t, J = 6); 7.09 (1H, d, J = 8); 7.18 - 7.29 (2H, m); 7.58 (1H, dd, J = 3及びJ = 14); 7.80 (1H, d, J = 14); 8.58 (1H, s); 14.48 (1H, s)。MS (ESI): 556.3。

【 0 1 1 3 】

実施例 9

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { (R S) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - ピロリジン - 1 - イル } - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 :

中間体 8 . i v (6 5 m g)、1 - シクロプロピル - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 ボロンジアセテート錯体 (8 0 m g ; Sakuraiら, Bioorg. Med. Chem. Lett.(1998), 8, 2185-2190に従って製造。) 及び D I P E A (2 7 μ l) より、実施例 6、工程 6 . i x の手順に従い、この化合物を、黄色の固体として、12%の収率で得た。粗生成物をクロマトグラフィー (D C M / M e O H / A c O H 9 8 : 1 : 1 ~ 9 4 : 5 : 1) で精製し、泡状の残渣を E A / E t ₂ O (2 : 1 ; 1 . 5 m l) 中で攪拌した。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 0.90-1.18 (4H, m); 1.76-1.93 (1H, m); 2.10-2.24 (1H, m); 2.70-2.81 (1H, m); 3.57 (3H, s); 3.56-3.83 (7H, m); 3.99-4.20 (4H, m); 4.62-4.73 (1H, m); 5.19 (1H, t, J = 6); 7.18-7.29 (2H, m); 7.58 (1H, dd, J = 3及びJ = 14); 7.68 (1H, d, J = 14); 8.64 (1H, s); 15.13 (1H, s)。MS (ESI): 586.3。

【 0 1 1 4 】

実施例 1 0

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 - ホスフォノオキシ - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 :

1 0 . i . 7 - (4 - { 4 - [5 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - フェノキシメチル } - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ベンジルエステル :

イミダゾール (6 7 m g) 及び T B D M S C l (1 6 2 m g) を、中間体 4 . i (6 0 0 m g) の D M F 溶液 (6 m l) に添加した。溶液を r t で 6 h 攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を処理し (D C M)、クロマトグラフィー (D C M / M e O H ; 9 5 : 5) で精製して、544mg (収率75.6%)の黄色の固体を得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 0.03 (6H, s); 0.78 (9H, s); 1.10 (2H, m); 1.22 (2H, m); 1.70 (2H, m); 1.92 (2H, m); 3.2 (2H, m); 3.45 (2H, m); 3.70 (3H, m); 3.83-3.88 (1H, dd, J = 2.6及びJ = 12); 3.89 (2H, s); 4.07 (1H, t, J = 9); 4.73 (1H, m); 4.82 (1H, s); 5.26 (2H, s); 7.20 (2H, m); 7.28-7.58 (7H, m); 7.75 (1H, d, J = 13.5); 8.46 (1H, s)。MS (ESI): 790.5。

10

20

30

40

50

【0115】

10 . i i i . 7 - (4 - (ビス - ベンジルオキシ - ホスフォリルオキシ) - 4 - { 4 - [(R) - 5 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - フェノキシメチル } - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ベンジルエステル :

中間体 10 . i (523 mg) の D C M 懸濁液 (4 m l) を、順番に、4 , 5 - ジシアノイミダゾール (140 mg) 及びジベンジル N , N - ジイソプロピルホスホラミド (392 μ l) で処理した。R t で 1 h 置いた後、反応混合物を、190 μ l の t e r t - ブチル ヒドロペルオキシド (水中 70 %) で処理し、さらに r t で 1 h 攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を処理し (D C M)、クロマトグラフィー (D C M / M e O H ; 97.5 : 2.5) で精製した。生成した固形物 (369 mg) をエーテル (5 m l) 中で攪拌し、287 mg (収率 41 %) の黄色の固体を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO_{d6}; ppm): 0.02 (6H, s); 0.77 (9H, m); 1.07 (2H, m); 1.19 (2H, dd, J = 1.2 及び J = 6.4), 2.07 (2H, t broad, J = 9); 2.29 (2H, d, J = 13.5); 3.18 (2H, t, J = 11); 3.49 (2H, m); 3.61 (1H, m); 3.73 (2H, m); 3.85 (1H, dd, J = 2.6 及び J = 12); 4.07 (1H, t, J = 9.1); 4.38 (2H, s); 4.73 (1H, m); 5.02 (4H, d, J = 7.6); 5.26 (2H, s); 7.17 (2H, m); 7.42 (17H, m); 7.77 (1H, d, J = 13.2); 8.46 (1H, s)。MS (ESI): 1050.3。

【0116】

10 . i i i . 7 - { 4 - [4 - ((R) - 5 - アセトキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - フェノキシメチル] - 4 - ホスフォノオキシ - ピペリジン - 1 - イル } - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ベンジルエステル :

中間体 10 . i i (200 mg) の A c O H 懸濁液 (1.5 m l) を H B r (1 m l ; A c O H 中 33 %) で処理し、r t で 2 h 攪拌した。反応混合物を冷水 (10 m l) に注いだ。処理 (D C M) 後、残渣をエーテル (30 m l) 中で攪拌した。生成した黄色の固形物をろ過により集めた (144.5 mg ; 収率 95 %)。MS (ESI): 798.1。

【0117】

10 . i v . 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 - ホスフォノオキシ - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 :

中間体 10 . i i i (144.5 mg) のジオキサン / M e O H / 水 (3 m l ; 1 : 1 : 1) 溶液を酢酸ナトリウム (29 mg) で処理し、P d / C 10 % (10 mg) 上、r t で 10 h 水素化した。触媒をろ過により除去し、水 (5 m l) で洗浄した。ろ液の溶媒を減圧下で蒸発させ、水 (1 m l) 中に取り、沈殿するまで 1 N H C l (400 μ l) で処理した。固形物をろ過により集め、M e O H (10 m l) に溶解し、K₂CO₃ (56.25 mg) で処理した。混合物を r t で 30 分間攪拌した後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を水 (4 m l) に溶解し、沈殿するまで 1 N H C l (814 μ l) で処理した。固形物をろ過により集め、水で洗浄し、減圧乾燥して、105 mg (収率 82 %) の黄色の固体を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO_{d6}; ppm): 1.13-1.30 (4H, m); 1.95-2.11 (2H, t broad, J = 10); 2.24 (2H, d, J = 12.5); 3.59 (3H, t, J = 10); 3.5-3.69 (3H, m); 3.74-3.87 (2H, m); 4.02 (1H, t, J = 9); 4.31 (2H, m); 4.66 (1H, m); 5.17 (1H, m); 7.19 (2H, m); 7.56 (2H, m); 7.87 (1H, d, J = 13.2); 8.63 (1H, s)。MS (ESI): 666.2。

【0118】

実施例 11

1 - エチル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - ピペリジン -

1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 :

中間体 2 . i v (2 5 0 m g) 及び 7 - クロロ - 1 - エチル - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 ボロン 錯体 (2 8 0 m g ; W O 8 7 / 0 3 5 9 5 に従って製造。) より、実施例 1、工程 1 . i v と同様に、この化合物を製造した。溶媒を減圧下で蒸発させた後に得られた残渣を水 (1 0 0 m l) 及び D C M / M e O H (5 0 0 m l ; 9 : 1) に溶解した。有機相を M g S O ₄ 上で乾燥し、ろ過した。ろ液を蒸発させ、D C M / M e O H (1 0 m l ; 9 : 1) で攪拌した。黄色の固体をろ過により集めた (1 7 1 m g ; 収率 4 4 %) 。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.45 (3H, t, J = 7); 1.57 (2H, dq, J = 4.7及びJ = 9); 1.95 (2H, d, J = 12.5); 2.01-2.09 (1H, m); 3.00 (2H, m); 3.62. (3H, dq, J = 4及びJ = 13.2), 3.73-3.78 (1H, m); 3.80 (1H, dd, J = 6.5及びJ = 9); 3.99-4.07 (3H, m); 4.49 (2H, q, J = 7), 4.65 (1H, m); 7.16 (3H, m); 7.47-7.54 (1H, m); 7.88 (1H, d, J = 13.8); 8.83 (1H, s)。MS (ESI): 558.2。

【 0 1 1 9 】

実施例 1 2

7 - (4 - { 4 - [(R) - 5 - ((S) - 2 - アミノ - プロピオニルオキシメチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - フェノキシメチル } - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 塩酸塩 :

1 2 . i . 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ベンジルエステル :

実施例 2 の化合物 (6 0 0 m g) の D M F (1 0 m l) 溶液を K₂ C O₃ (1 5 5 m g) 及び B n B r (1 6 0 μ l) で処理し、8 0 で 2 4 h 攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を処理 (D C M) した。残渣をエーテル (1 0 0 m l) 中で攪拌し、生成した結晶をろ過により集め、6 1 2 m g (収率 9 0 . 6 %) の薄灰色の固体を得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.08-1.27 (4H, m); 1.45-1.60 (2H, m); 1.88-2.05 (3H, m); 2.89 (2H, t, J = 10.8); 3.50-3.57 (1H, m); 3.62-3.71 (4H, m); 3.78 (1H, dd, J = 6.2及びJ = 8.8); 3.98 (2H, d, J = 6.2); 4.03 (1H, t, J = 8.8); 4.62-4.71 (1H, m); 5.17 (1H, t, J = 5.9); 5.25 (2H, s); 7.19-7.22 (2H, m); 7.31-7.41 (3H, m); 7.43-7.49 (3H, m); 7.53 - 7.55 (1H, dd, J = 2.0及びJ=13.8); 7.75(1H, d, J = 13.8); 8.46 (1H, s)。MS (ESI): 660.3。

【 0 1 2 0 】

1 2 . i i . 7 - (4 - { 4 - [(R) - 5 - ((S) - 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオニルオキシメチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - フェノキシメチル } - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ベンジルエステル :

中間体 1 2 . i (3 0 0 m g)、B o c - L - A l a - O H (1 1 1 m g)、E D C (1 1 3 m g) 及び D M A P (2 7 m g) より、実施例 4 の工程 4 . i i と同様に、この化合物 (3 0 7 m g ; 収率 8 1 %) を無色の固体として得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.05-1.11 (2H, m); 1.17-1.26 (5H, m); 1.32 (9H, s); 1.52 (2H, m); 1.96 (3H, m); 2.90 (2H, t, J = 11); 3.59-3.72 (3H, m); 3.81 (1H, dd, J = 6.7及びJ = 9.7); 3.94-4.00 (3H, m); 4.12 (1H, t, J = 9); 4.25 (1H, dd, J = 4.7及びJ = 11); 4.40 (1H, dd, J = 2.6及びJ = 12.3); 4.85-4.95 (1H, m); 5.26 (2H, s); 7.18 - 7.23 (2H, m); 7.26-7.46 (7H, m); 7.75 (1H, d, J = 13.5); 8.45 (1H, s)。MS (ESI): 831.3。

【 0 1 2 1 】

1 2 . i i i . 7 - (4 - { 4 - [(R) - 5 - ((S) - 2 - t e r t - ブトキシ

カルボニルアミノ - プロピオニルオキシメチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - フェノキシメチル} - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 :

中間体 1 2 . i i (2 7 9 m g) の P d / C (1 0 m g) 上での水素化により、実施例 4、工程 4 . i i i と同様に、この化合物 (2 5 2 m g ; 収率 1 0 0 %) を黄色の固体として得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.12-1.22 (5H, m); 1.26-1.36 (11H, m); 1.47-1.59 (2H, m); 1.92 (2H, d, J = 12); 1.98-2.10 (1H, m); 2.99 (2H, t, J = 12); 3.79 (4H, m); 3.97 (3H, d, J = 7.6); 4.10 (1H, t, J = 9); 4.26 (1H, dd, J = 5.3及びJ = 12.6); 4.36-4.43 (1H, m); 4.84 - 4.96 (1H, m); 7.17-7.32 (3H, m); 7.52 (1H, d, J = 12.9); 7.54 (1H, d, J = 8.2); 7.88 (1H, d, J = 13.5); 8.64 (1H, s)。MS (ESI): 741.3。

10

【 0 1 2 2 】

1 2 . i v . 7 - (4 - { 4 - [(R) - 5 - ((S) - 2 - アミノ - プロピオニルオキシメチル) - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - yl] - 2 - フルオロ - フェノキシメチル} - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 塩酸塩 :

中間体 1 2 . i i i (1 0 0 m g) 及びジオキサン中 5 M H C l (0 . 5 m l) より、実施例 4、工程 4 . i v と同様に、この化合物 (8 4 m g ; 収率 9 7 %) を黄色の固体として得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.13-1.32 (4H, m); 1.36 (3H, d, J = 7.3); 1.46-1.61 (2H, m); 1.92(2H, d broad, J = 12); 1.98-2.10 (1H, m); 2.99 (2H, t, J = 12); 3.74-3.91 (5H, m); 3.98 (2H, d, J = 6.4); 4.10-4.18 (1H, m); 4.35 (1H, dd, J = 5.3及びJ = 12.3); 4.55 (1H, dd, J = 2.6及びJ = 12.3); 4.96 (1H, m); 7.19-7.24 (2H, m); 7.52-7.58 (2H, m); 7.88 (1H, d, J = 13.5); 8.47 (3H, m); 8.64 (1H, s)。MS (ESI): 641.2。

20

【 0 1 2 3 】

実施例 1 3

6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル} - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 :

30

中間体 1 . i v (1 5 0 m g) の D M A (1 0 m l) 溶液を、20% P d (O H)₂ / C (1 0 0 m g) 上で5日間、80 にて水素化した。反応混合物を真空濃縮し、D C M / M e O H 9 0 : 1 0 (5 0 m l) に取り、r t で30分間攪拌した。触媒をろ過により除去し、ろ液を真空濃縮した。残渣を M e O H (0 . 2 m l) 中に取り、E A (2 m l) を添加した。懸濁液を r t で 3 0 分間攪拌し、ろ過した。結晶を集め、真空乾燥し、4 8 m g (収率 3 4 %) の黄色の固体を得た。

¹H NMR (DMSO_{d6}; ppm): 1.64-1.77 (2H, m); 1.82-1.98 (2H, m); 3.14-3.30 (2H, m); 3.38-3.59 (3H, m); 3.59-3.71 (1H, m); 3.78 (1H, dd, J = 6及びJ = 9); 3.89 (2H, s); 4.03 (1H, t, J = 9); 4.62-4.73 (1H, m); 4.84 (1H, s); 5.17 (1H, t, J = 6); 7.16-7.23 (2H, m); 7.28 (1H, d, J = 8); 7.51-7.60 (1H, m); 7.81 (1H, d, J = 13); 8.79 (1H, s); 13.09 (1H, broad); 15.44 (1H, s)。MS (ESI): 546.2。

40

【 0 1 2 4 】

実施例 1 4

6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル} - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

中間体 3 . i (1 1 0 m g) の D M A (1 0 m l) 溶液を、10% P d / C (3 5 m g) 上で16h、80 にて水素化した。反応混合物を真空濃縮し、D C M / M e O H 9 0 : 1 0 (2 5 m l) に取り、r t で30分間攪拌した。触媒をろ過により除去し、ろ液

50

を真空濃縮した。残渣をEA (2 ml) 中に取り、16 h、rtで攪拌し、ろ過した。結晶を集め、真空乾燥し、35 mg (収率34%)の黄色の固体を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 ; ppm): 1.62-1.92 (4H, m); 3.41-3.60 (3H, m); 3.60-3.69 (1H, m); 3.78 (1H, dd, $J = 6$ 及び $J = 9$); 3.86 (2H, s); 4.02 (1H, t, $J = 8$); 4.22-4.37 (2H, m); 4.60 - 4.72 (1H, m); 4.95 (1H, broad); 5.18 (1H, broad); 7.13-7.23 (2H, m); 7.50 - 7.59 (1H, m); 8.01 (1H, d, $J = 14$); 8.79 (1H, broad); 13.26 (1H, broad); 15.34 (1H, broad)。MS (ESI): 547.3。

【0125】

生物学的アッセイ

インビトロアッセイ

実験方法：

これらのアッセイは、“Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, 4th ed. ; Approved standard : NCCLS Document M7-A 4 ; National Committee for Clinical Laboratory Standards : Villanova, PA, USA, 1997” の記載に従って実施した。NCCLSガイドライン(National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility)に従って、ミクロ希釈法によりカチオン調整 Mueller Hinton Broth (BBL) 中で、最小阻害濃度 (MIC ; mg / l) を測定した。試験培地の pH は、7.2 ~ 7.3であった。

【0126】

試験化合物が、少なくとも R^1 と R^2 の一方が OPO_3H_2 である式 I_{PDG} の化合物である特定の場合には、試験はヒトアルカリホスファターゼ (濃度 : 1 U / ml) の存在下で行われた。

【0127】

試験化合物が、 R^1 が OCOR^5 である式 I_{PDG} の化合物である特定の場合には、試験は50%ヒト血清の存在下で行ってもよい。しかし、ヒト血清非存在下においても既に十分な活性を示した実施例4及び12の化合物に対しては不必要であった。

【0128】

結果：

上記の全実施例を、数種の Gram 陽性菌及び Gram 陰性菌に対して試験した。下の表に、典型的な抗菌剤スペクトルを示す (MIC は mg / l で表す) :

【表1】

実施例番号	<i>S. aureus</i> A798	<i>S. Pneumoniae</i> 49619	<i>M. catarrhalis</i> A894
3	0.25	0.125	0.5
7	1	0.25	0.063

【0129】

さらに、式 I_{D} に対応する実施例化合物を、*S. aureus* A798 に対して試験し、以下の結果が得られた (MIC は mg / l で表す) :

10

20

30

40

【表 2】

実施例番号	<i>S. aureus</i> A798	実施例番号	<i>S. aureus</i> A798
1	0.25	8	0.125
2	0.25	9	1
3	0.25	11	> 16
6	1	13	2
7	1	14	4

10

【0130】

加えて、実施例 11 の化合物は、*E. faecalis* 29212 菌に対し、8 mg / l の MIC を示した。

【0131】

さらに、(ホスファターゼ及びエステラーゼを含む)生理的環境において、式 I_{P D G} の化合物は、急速に対応する式 I_D の化合物に変換された。実際：

- ヒトアルカリホスファターゼの存在下において、実施例 5 及び 10 の化合物は、*S. aureus* A798 に対し、それぞれ 0.25 及び 0.5 mg / l の MIC を示すのに対し、ホスファターゼの非存在下においては、同じ化合物が、*S. aureus* A798 に対し、それぞれ > 16 mg / l 及び 16 mg / l の MIC を示した。また、
- 実施例 4 及び 12 の化合物は、ヒト血清非存在下においても、*S. aureus* A798 に対し、それぞれ 0.5 mg / l の MIC を示した。

20

【手続補正書】

【提出日】平成22年1月27日(2010.1.27)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

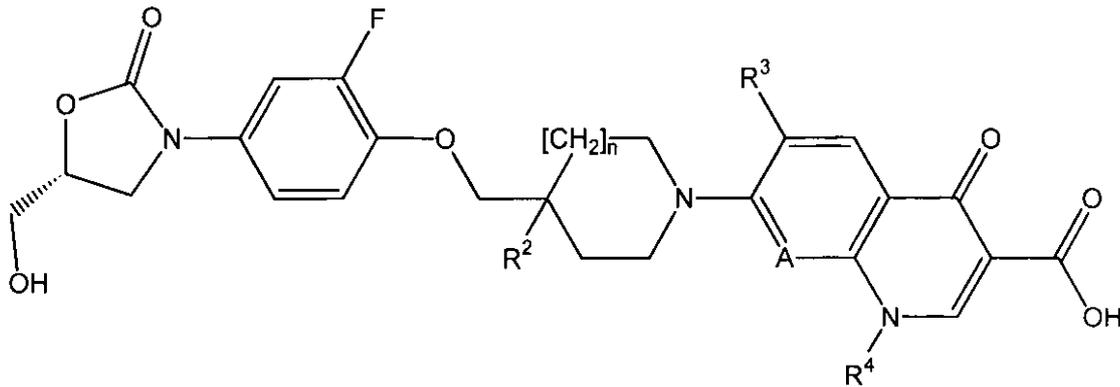
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I_D の化合物、又はそのような化合物の塩：

【化1】

I_D

式中

R² は、H又はOHであり；

A は、N又はCR⁶であり；

R³ は、フッ素であり；

R⁴ は、水素、(C₁-C₃)アルキル又はシクロアルキルであり；

R⁶ は、水素、アルコキシ又はハロゲンであり；そして

n は、0又は1である。

【請求項2】

nが0である、請求項1に記載の式I_Dの化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項3】

nが1である、請求項1に記載の式I_Dの化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項4】

AがCR⁶であり、R⁶が水素又はアルコキシである、請求項1に記載の式I_Dの化合物

、
又はそのような化合物の塩。

【請求項5】

R⁴がシクロアルキルである、請求項1に記載の式I_Dの化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項6】

R²がOHである、請求項1に記載の式I_Dの化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項7】

以下から選択される請求項1に記載の式I_Dの化合物：

1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-{4-[2-フルオロ-4-(R)-5-ヒドロキシメチル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-フェノキシメチル}-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル}-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸；

1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-{4-[2-フルオロ-4-(R)-5-ヒドロキシメチル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-フェノキシメチル}-ピペリジン-1-イル}-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸；

1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-{4-[2-フルオロ-4-(R)-5-ヒドロキシメチル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-フェノキシメチル}-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル}-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸；

1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-{(R)-3-[2-フルオロ-4-(R)-5-ヒドロキシメチル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-フェノキシメチル

] - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { (S) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { (R) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル } - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { (S) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル } - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { (R) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - ピロリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { (S) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - ピロリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { (R) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - ピロリジン - 1 - イル } - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { (S) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - ピロリジン - 1 - イル } - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

1 - エチル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸 ;

又はそのような化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - ((R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸である、請求項 7 に記載の式 I_D の化合物、又はそのような化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

請求項 1 に定義された式 I_D の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩を活性成分として、そして少なくとも 1 つの薬学的に不活性な賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 に定義された式 I の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩を含む、細菌感染症の予防又は治療に使用するための医薬。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2007/054557

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D413/14 C07D471/04 A61K31/4375 A61K31/4709 A61P31/00		
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) C07D		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/096221 A (MORPHOCHEM AG FUER KOMBINATORI [DE]; HUBSCHWERLEN CHRISTIAN [FR]; SPEC) 11 November 2004 (2004-11-11) cited in the application pages 23-25; claims 1,27; examples 37,38,46,57,59,69,72,73,76,78,82-85	1-10
Y	WO 2005/058886 A (DONG A PHARM CO LTD [KR]; RHEE JAE KEOL [KR]; IM WEON BIN [KR]; CHO CH) 30 June 2005 (2005-06-30) examples 10,12,16,17,20-24,27,29,32,34,35,38,39,42-48,51-56,62-76,72,73 page 22, line 20 - page 23, line 14; claims 1,4,6,7,16; tables 1,2	1-10
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 March 2008		Date of mailing of the international search report 07/04/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 940-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 940-3016		Authorized officer Guspanová, Jana

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2007/054557

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/059116 A (UPJOHN CO [US]; GORDEEV MIKHAIL F [US]; PATEL DINESH V [US]; BARBACHYN) 1 August 2002 (2002-08-01) page 1, paragraph 1; claim 1; example 6; table 1	1-10
Y	US 4 461 773 A (GREGORY WALTER A [US]) 24 July 1984 (1984-07-24) column 32, lines 21-40; claims 1,10; examples 1-16,34-39; tables I-III	1-10
Y	SU 1 156 597 A3 (DU PONT [US]) 15 May 1985 (1985-05-15) column 5, line 54 - column 8, line 10; examples 5-9,11; tables 2-5	1-10
Y	ERA-CABRERA, L ET AL: "In vitro activities of DA-7157 and DA-7218 against Mycobacterium tuberculosis and Nocardia brasiliensis" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 50, no. 9, September 2006 (2006-09), pages 3170-3172, XP002473516 compounds DA-7157 and DA-7218 tables 1,2	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2007/054557

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004096221 A	11-11-2004	AU 2004233557 A1	11-11-2004
		BR PI0409955 A	25-04-2006
		CA 2529347 A1	11-11-2004
		EP 1620098 A1	01-02-2006
		JP 2006526577 T	24-11-2006
		KR 20060025525 A	21-03-2006
		MX PA05011654 A	15-12-2005
		US 2007155714 A1	05-07-2007
WO 2005058886 A	30-06-2005	AU 2004299413 A1	30-06-2005
		BR PI0417800 A	10-04-2007
		CA 2549062 A1	30-06-2005
		EP 1699784 A1	13-09-2006
		JP 2007514737 T	07-06-2007
		US 2007155798 A1	05-07-2007
		WO 02059116 A	01-08-2002
CA 2424402 A1	01-08-2002		
DE 60117861 T2	02-11-2006		
EP 1349853 A2	08-10-2003		
ES 2256331 T3	16-07-2006		
JP 2004518677 T	24-06-2004		
US 4461773 A	24-07-1984	NONE	
SU 1156597 A3	15-05-1985	NONE	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
C 0 7 F 9/6558 (2006.01)	C 0 7 F 9/6558	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 クリスチャン ハブシューベレン
フランス共和国 F - 6 8 4 8 0 ダームナッハ, ルー デ ラ ゲンダーメリエ 1 5

(72) 発明者 フィリップ パンチャード
スイス連邦共和国 C H - 4 1 2 3 アルシュヴィル, スピッツバルデストラーセ 1 4 3 d

(72) 発明者 ジーン - ラック スペックリン
フランス共和国 F - 6 8 6 8 0 ケンブス, ルー デス ファイサンス 2

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB06 CC52 DD10 DD14 EE01
4C065 AA04 BB09 CC01 DD02 EE02 HH02 HH08 JJ04 LL02 PP03
PP16 QQ05
4C086 AA01 AA02 AA03 BC69 CB09 DA44 MA01 MA04 NA14 ZB35
4H050 AA01 AB29

【要約の続き】

化合物は、感染症（例、細菌感染症）の治療のための医薬の製造に有用である。

【選択図】 なし