

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4917432号
(P4917432)

(45) 発行日 平成24年4月18日 (2012. 4. 18)

(24) 登録日 平成24年2月3日 (2012. 2. 3)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 413/10 (2006. 01)

C O 7 D 413/10 C S P

A 6 1 K 31/454 (2006. 01)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 P 31/04 (2006. 01)

A 6 1 P 31/04

C O 7 D 491/113 (2006. 01)

C O 7 D 491/113

C O 7 D 413/14 (2006. 01)

C O 7 D 413/14

請求項の数 11 (全 128 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-526008 (P2006-526008)
 (86) (22) 出願日 平成16年9月8日 (2004. 9. 8)
 (65) 公表番号 特表2007-505102 (P2007-505102A)
 (43) 公表日 平成19年3月8日 (2007. 3. 8)
 (86) 国際出願番号 PCT/IN2004/000276
 (87) 国際公開番号 W02005/054234
 (87) 国際公開日 平成17年6月16日 (2005. 6. 16)
 審査請求日 平成19年9月10日 (2007. 9. 10)
 (31) 優先権主張番号 924/MUM/2003
 (32) 優先日 平成15年9月8日 (2003. 9. 8)
 (33) 優先権主張国 インド (IN)

(73) 特許権者 506224012
 ウォックハート リミテッド
 インド マハラシュトラ 431210
 アウランガバッド チカルタナ エムアイ
 ディーシー インダストリアル エリア
 ディー 4
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

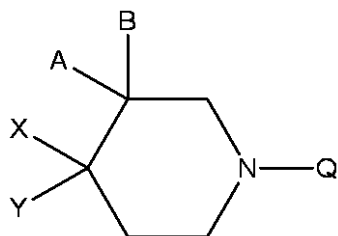
(54) 【発明の名称】 インビボ効力が改良された抗菌活性を有する置換ピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I の化合物又はその医薬的に許容しうる塩、立体異性体、若しくは多形。

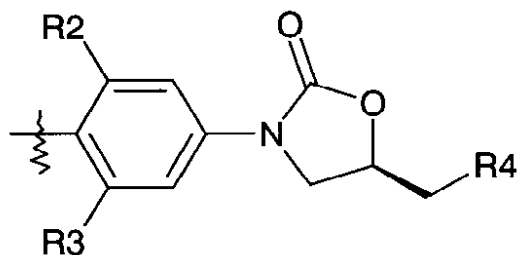
【化 1】



式 I

(式中、Q は下記式であり、

【化 2】



m は 1 であり、n は 2 であり；

X は -C N、-O H、又はハロゲンを表し；

Y は、

i) 置換 $C_1 - C_6$ アルキル (以下の基：

a. $C_1 - C_6$ アルコキシ、

b. ヒドロキシ、

c. アルキルスルホニルオキシ、

d. アルキルスルホンアミド、

e. シアノ、

f. 1 個以上のハロゲン原子、

g. アジド

から選択される 1 種以上の基で置換されている)；

ii) ハロゲン

から選択される基を表し、

A 及び B は、ハロゲンであり、

成分 Q 中、 R_2 及び R_3 は同一又は異なり、かつ水素及びハロゲンから独立的に選択される；

R_4 は、置換アミノ (アルキル、アシル、アリール、アラルキル、シアノ、アルキルオキシカルボニル、及びアリールオキシカルボニルから選択される 1 個以上の基で置換されている) である。)

【請求項 2】

X は、-O H、-F 及び -C N から選択され；

Y は、シアノ、アジド、ヒドロキシル、メタンスルホニルオキシ、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、及びヨードから選択される置換基で置換されている置換メチル基であり、

A 及び B は、水素であり；

R_2 及び R_3 は、それぞれ独立的に -H 及び -F から選択され；かつ

R_4 は、アセトアミドである、

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

以下の化合物から成る群より選択される化合物又はその医薬的に許容しうる塩、立体異性体、若しくは多形：

(S)-N-{3-[4-(4-アジドメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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-メトキシメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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-アジドメチル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド。

【請求項 4】

有効量の請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物を含んでなる医薬組成物。

【請求項 5】

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を含有する細菌感染症の治療又は予防用組成物。

【請求項 6】

請求項 1 記載の式 I のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な(4-ヒドロキシ-4-置換メチルピペリジン-1-イル)フェニルオキサゾリジノンの製造方法であって、光学的に活性な(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-イル)フェニルオキサゾリジノンを、溶媒中、0 ~ 100 の温度で 1 ~ 48時間、シアン化ナトリウム又はシアン化カリウム、ナトリウムアジド、ジメチルアミン、イミダゾール、モルフォリン、ピペラジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドと処理する工程を含む方法。

【請求項 7】

請求項 1 記載の式 I のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な(4-フルオロ-4-置換メチルピペリジン-1-イル)フェニルオキサゾリジノンの製造方法であって、光学的に活性な4-ヒドロキシ-4-(置換メチル/4-ヘテロサイクリルメチル)ピペリジノフェニルオキサゾリジノンを、溶媒中、0 ~ 100 の温度で 1 ~ 24時間、ジエチルアミノイオウトリフルライド(DAST)と処理する工程を含む方法。

【請求項 8】

請求項 1 記載の式 I のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な(4-フルオロ-4-(メタンスルホニルオキシメチル/アセチルオキシメチル)ピペリジン-1-イル)フェニルオキサゾリジノンの製造方法であって、光学的に活性な(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-イル)フェニルオキサゾリジノンを、溶媒中、0 ~ 100 の温度で 1 ~ 48時間、HF・ピリジン錯体と処理した後、該化合物を単離して、溶媒中塩基の存在下、0 ~ 80 の温度で 1 ~ 12時間、塩化メタンスルホニル、無水酢酸と処理する工程を含む方法。

【請求項 9】

請求項 1 記載の式 I のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な(4-シアノ-4-一置換又は二置換ピペリジン-1-イル)フェニルオキサゾリジノンの製造方法であって、光学的に活性な一置換又は二置換メチリジンピペリジンフェニルオキサゾリジノンを、溶媒中、0 ~ 85 の温度で 1 ~ 24時間、シアン化ナトリウム/シアン化カリウムと処理する工程を含む方法。

【請求項 10】

請求項 1 記載の式 I のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な(4-シアノ-4-置換シアノメチルフェニルオキサゾリジノンの製造方法であって、光学的に活性な(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-フェニルオキサゾリジノン化合物を、溶媒中、-78 ~ 50 の温度で塩基の存在下、適宜置換されたアセトニトリル化合物と処理した後、0 ~ 100 の温度で 3 ~ 48時間、シアン化ナトリウム又はシアン化カリウムと反応させる工程を含む方法。

【請求項 11】

請求項 1 記載の式 I のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な(4-シアノ-4-置換ヒドラジノフェニルオキサゾリジノンの製造方法であって、光学的に活性な(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-フェニルオキサゾリジノン化合物を、溶媒中、25 ~ 100 の温度で、適宜置換されたヒドラジドと処理した後、0 ~ 100 の温度で 3 ~ 48時間、シアン化ナトリウム又はシアン化カリウムと反応させる(塩化アンモニウムのような触媒の存在下であってもよい)工程を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

〔発明の分野〕

本発明は、一般的にインビボ効力が改良された抗菌活性を有する置換ピペリジノフェニルオキサゾリジノンに関する。本発明は、一般的に前記化合物の製造方法、前記化合物を含有する医薬組成物、及び前記化合物を用いて細菌感染症を治療又は予防する方法に関する。

【0002】

〔 発明の背景 〕

オキサゾリジノンは、合成抗菌薬の新規な化学分類を代表する。1980年代初期頃以来の変化に富んだ歴史的発展に続き、この分類の最初の化合物であるリネゾリドの最近の2000年代における医療用途の臨床的開発及び発表に転機事象が起こった(Slee AM, et al., *Antimicrob. Agents Chemother* (1987) 31:1791 -1797; 2nd European Congress of Chemotherapy and 7th Biennial Conference on Antiinfective Agents and Chemotherapy (Final Program), (1998): 93)。

この進歩は、この分類のメンバーはメチシリン耐性スタヒロコッカス・アウレウス(MRSA)、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)及び β -ラクタム耐性肺炎連鎖球菌(PRSP)を含む重要なグラム陽性ヒト病原体及び獣医学的病原体に対して活性を示すというこれらメンバーの独特な特徴のプロファイリングを可能にした。オキサゾリジノンは、グラム陰性好気性菌並びにグラム陽性及びグラム陰性嫌気性菌に対しても活性を示す(Diekema D J et al., *Lancet* 2001; 358: 1975-82)。

この分類のオキサゾリジノンの欠陥も浮上してきた。それらは腸内細菌科に対して不活性である(Zhanel, GG et al., *Canadian Journal of Infectious Diseases*, 2001, 12:379-390)。さらに、マイコプラズマ・ニューモニエ、マイコプラズマ・ホミニス、ウレアプラズマ・ウレアリチカム及びクラミジアクラミジア種などの非定型呼吸器病原体に対するそれらの力価は、呼吸器感染症の治療に容認できない臨床効力をもたらさうる限界範囲のものである(Diekema D.J. et al. *Lancet* 2001; 358:1975-82)。

【 0 0 0 3 〕

臨床開発研究及び開発でリネゾリドやその潜在的後継者の使用を通じて現れてきた他の限界は、この分類が結果的に血小板減少症となる骨髄抑制を誘発する性向を有することである(Kuter D J et al., *Pharmacotherapy*, 2001: 21: 1010-1030)。

オキサゾリジノンによるモノアミンオキシダーゼの阻害のため、アドレナリン作動性薬又はセロトニン作動性薬及び選択的分泌再取り込みインヒビターの使用を伴ってこの分類のメンバーを臨床用途で使用する時臨床医が慎重に行うという勧告を促した(Ament P W et al., *Am Fam Physician* 2002, 65: 663-70)。

リネゾリドは、細胞内にその阻害作用の2つの標的を有することが分かっている。リネゾリドは、23SのドメインV、つまり30Sサブユニットとの界面近傍のRNAペプチジルトランスフェラーゼ中心内の50Sサブユニットに結合し、それによってtMet-tRNA-リボソーム-mRNA三元複合体の形成を遮断する。さらに、リネゾリドは新生50S粒子と会合し、その構築プロセスを停止する(Shinabarger D, *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1999) 8:1195-1202; Champrey W S et al., *Curr. Microb.* 2002, 44: 350-356)。

【 0 0 0 4 〕

抗菌活性を有するオキサゾリジノンに関係するいくつかの特許がある。

1995年9月21日付けのWO95/25106は、置換ピペリジノフェニルオキサゾリジノンを開示している。これは米国特許第5,668,286号及びEP 0 750 618に対応する。

1996年5月9日付けのWO96/13502は、多置換アゼチジル又はピロリジニル成分を有するフェニルオキサゾリジノンを開示している。

我々の係属米国特許公開番号US 2004-0063954並びに及びPCT出願番号WO2004/007489及びWO 2004/007488は、抗菌用のピペリジニルフェニルオキサゾリジノンを開示している。

ピロリジニル/ピペリジニルフェニルオキサゾリジノン抗菌薬はKim H Y et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, (2003), 13:2227-2230にも記載されている。

以下の引用文献は、オキサゾリジノンに関係しており、環中のヘテロ原子の1つが窒素であるスピロ環式オキサゾリジノン誘導体を有する場合もある。

1) 1996年11月14日付けのWO 96/35691は、環中のヘテロ原子の1つが窒素であるスピロ環式及び二環式ジアジニル及びカルバジニルオキサゾリジノン誘導体を開示している。これは、米国特許第6,090,820号及びEP 0828,741 B1に対応する。

2) 2002年10月17日付けのWO 02/080841 A2、

3) 2001年4月7日付けのWO 02/081470 A1、

10

20

30

40

50

4) 2002年10月17日付けのWO 02/081469 A1及び

5) 2002年10月17日付けのWO 02/081468 A1、2001年11月1日付けのWO 01/81350 A1。

【 0 0 0 5 】

他の公報は以下のとおりである。

1999年5月20日付けのWO 99/24428はジアゼベノフェニルオキサゾリジノン誘導体を開示している。

2002年1月24日付けのWO 02/06278は、置換アミノピペリジノフェニルオキサゾリジノン誘導体を開示している。

我々の係属米国出願番号US 2004-0063954並びにPCT出願番号WO 2004/007488及びWO 2004/007489並びにインド国出願番号915/MUM2003は、初期に開示されたリネゾリド及び文献に記載されたオキサゾリジノンの細菌静止活性と対照的に高い力価を示し、かつ殺菌活性を取り込んだ新系列のオキサゾリジノンを開示している。リネゾリド感受性株に対してのみならず最初にはリネゾリド耐性株に対しても異常な殺菌活性が示され、ひいてはリボヌクレオタンパク質の通常部位での差次的結合性を示し、及び/又は複数のこのような受容体部位を標的にすることが分かっている。

本発明者らは、本出願で開示する発明の新規な抗菌的に有効なピペリジン置換フェニルオキサゾリジノンが有利なインビボ効力並びに薬物動態学的プロファイル及び安全性の利点を有することを見出した。

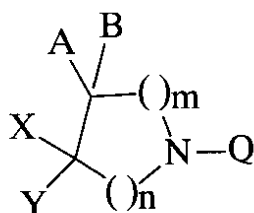
本発明の化合物は新規であり、いずれも以前に文献で報告されることがない。本化合物は、インビボで有効であることによって、先行技術の化合物を越えた進歩性がある。いかなる理論によっても拘泥されないが、インビボ効力を示すことによって、本発明の化合物は動物に対するインビボ防御を与える能力を確立し、かつ臨床的に有用であることが推量される。

【 0 0 0 6 】

〔 発 明 の 概 要 〕

本発明は、一般的に下記式 I の新規なピペリジノ置換フェニルオキサゾリジノン化合物に関する。

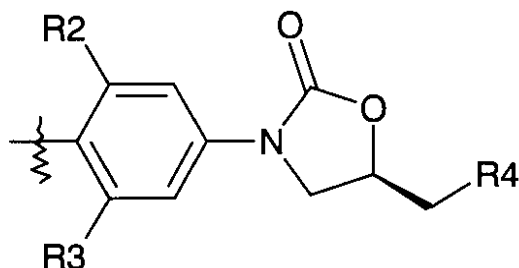
【 化 1 】



式 I

式中、Q は下記式である。

【 化 2 】



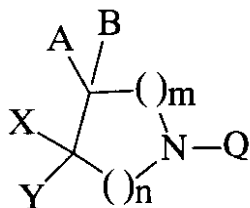
【 0 0 0 7 】

本発明は、一般的に本化合物の製造方法、本化合物を含有する医薬組成物及び本化合物を用いて細菌感染症を治療又は予防する方法にも関する。

〔発明の詳細な説明〕

本発明は、下記式 I の化合物並びにその医薬的に許容しうる塩、プロドラッグ、立体異性体、多形、及び N-オキシドを提供する。

【化 3】

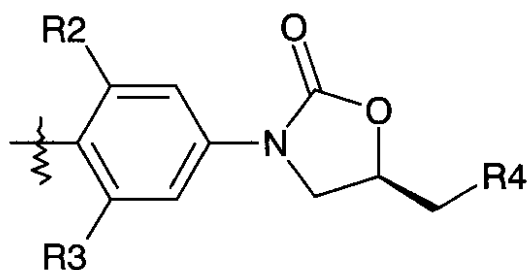


10

式 I

式中、Q は下記構造である。

【化 4】

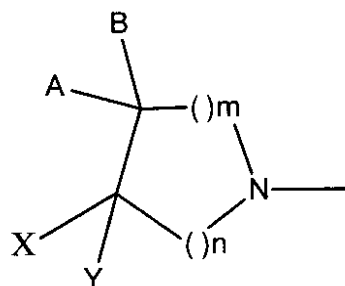


20

【0008】

式 I の置換ヘテロ環は、窒素ヘテロ環式環である下記式 II として表され、ヘテロ環の炭素原子の少なくとも 1 個は、記号 X 及び Y で示される置換基で一又は二置換されている。

【化 5】



30

式 II

【0009】

ヘテロ環式環中、m は 0 又は 1 であり、n は 1、2 又は 3 である。

40

X は -CN、-OH、又はハロゲンを表す。

Y は、

1. H (但し、Y が H の場合、X は -OH、-F 又は -CN である) ;
2. C₁-C₆アルキル ;
3. 置換 C₁-C₆アルキル (以下の基 :
 - a. C₃-C₆シクロアルキル、
 - b. C₁-C₆アルコキシ、
 - c. ヒドロキシ、
 - d. アルキルスルホニルオキシ、
 - e. アルキルスルホンアミド、

50

- f. アリールスルホニルオキシ、
- g. 置換アリールスルホニルオキシ（アルキル、アリール、ニトロ、シアノ又はカルボキサミドから選択される 1 個以上の基で置換されている）、
- h. シアノ、
- i. C_2-C_6 アルケニル、
- j. アルキニル、
- k. アミノ、

【 0 0 1 0 】

- l. 置換アミノ（アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、アリール、アラキル又はシアノから選択される 1 個以上の基で置換されている）、
- m. カルバモイルオキシ、
- n. 置換カルバモイルオキシ（アルキル、 C_1-C_6 アシル、 C_1-C_6 アルキルスルホニル、アリール、アラキル又はシアノから選択される 1 個以上の基で置換されている）、
- o. 置換アリールアミノ（アルキル、アリール、ハロゲン、シアノ、アルキルオキシカルボニル又はカルボキサミドから選択される 1 個以上の基で置換されている）、
- p. アリール、
- q. 置換アリール（ハロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、メルカプト、又はアルコキシカルボニルから選択される 1 個以上の基で置換されている）、
- r. ヘテロサイクリル、
- s. 置換ヘテロサイクリル（ C_1-C_6 アルキル、シアノ又はカルボキサミドから選択される 1 個以上の基で置換されている）、
- t. ヘテロシクロイル、
- u. ヘテロアリール、

【 0 0 1 1 】

- v. 置換ヘテロアリール（ハロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、メルカプト、又はアルコキシカルボニルから選択される 1 個以上の基で置換されている）、
- w. 1 個以上のハロゲン原子、
- x. ニトロ、
- y. アジド、
- z. メルカプト、
- aa. アルコキシカルボニル、
- bb. カルボキシ、
- cc. カルボキサミド、
- dd. ウレイド、又は
- ee. チオウレイド

から選択される 1 個以上の基で置換されている）；

【 0 0 1 2 】

- 4. C_3-C_6 シクロアルキル；
- 5. C_2-C_6 アルケニル；
- 6. C_2-C_6 アルキニル；
- 7. アリール；
- 8. ヘテロサイクリルアミノ；
- 9. ヘテロサイクリルカルボニル；
- 10. シアノ；
- 11. ハロゲン；
- 12. アミノ；
- 13. 置換アミノ（以下の基：
 - a. アルキル、
 - b. アリール、
 - c. 置換アリール（ハロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、

10

20

30

40

50

メルカプト又はアルコキシカルボニルから選択される 1 個以上の基で置換されている)、

- d. アラルキル、
- e. ヘテロアリール、

【 0 0 1 3 】

f. 置換ヘテロアリール (ハロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、メルカプト、又はアルコキシカルボニルから選択される 1 個以上の基で置換されている)、

- g. シアノ、
- h. アルキルオキシカルボニル、
- i. アリールオキシカルボニル、又は
- j. アリールスルホニル

10

から選択される 1 個以上の基で置換されている) ;

14. ヒドラジノ ;

15. 置換ヒドラジノ (以下の基 :

- a. アルキル、
- b. 置換アルキル (ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、シアノ、又はハロゲンから選択される 1 個以上の基で置換されている)、
- c. アルケニル、
- d. 置換アルケニル (ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、又はハロゲンから選択される 1 個以上の基で置換されている)、

20

【 0 0 1 4 】

- f. 置換アルキニル (シアノ又はハロゲンから選択される 1 個以上の基で置換されている)、
- g. $C_1 - C_6$ アシル、
- h. 置換 $C_1 - C_6$ アシル (シアノ又はハロゲンから選択される 1 個以上の基で置換されている)、

- i. アルコキシカルボニル、
- j. アルキルスルホニルオキシ、
- k. 置換アルキルスルホニルオキシ (ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、シアノ又はハロゲンから選択される 1 個以上の基で置換されている)、

30

- l. アリールスルホニルオキシ、
- m. 置換アリールスルホニルオキシ (アルキル、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、シアノ、又はハロゲンから選択される 1 個以上の基で置換されている)、
- n. アロイル、

【 0 0 1 5 】

o. 置換アロイル (アルコキシ、シアノ又はカルボキサミドから選択される 1 個以上の基で置換されている)、

- p. ヘテロサイクリルオキシ、
- q. ヘテロアロイル、
- r. 置換ヘテロサイクリルオキシ (アルキル、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、シアノ、又はハロゲンから選択される 1 個以上の基で置換されている)、

40

- s. ヘテロアリール、
- t. 置換ヘテロアリール (アルキル、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、シアノ、又はハロゲンから選択される 1 個以上の基で置換されている)、

- u. カルボキサミド、
- v. チオカルボキサミド、
- w. ヘテロサイクリルアミノ、
- x. 置換ヘテロサイクリルアミノ (アルキル、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、シアノ、又はハロゲンから選択される 1 個以上の基で置換されている)、

- y. ヘテロサイクリルメルカプト、又は

50

z. 置換ヘテロサイクリルメルカプト（アルキル、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、シアノ、又はハロゲンから選択される 1 個以上の基で置換されている）から選択される 1 個以上の基で置換されている）を表し；

【 0 0 1 6 】

或いは

X と Y が一緒に 3-員炭素環式環又は酸素若しくはイオウから選択されるヘテロ原子を含むヘテロ環式環（該炭素環式環又はヘテロ環式環は、以下の基：

- a. シアノ、
- b. カルボキサミド、又は
- c. アルコキシカルボニル

10

から選択される置換基で任意に置換されていてもよい）を形成しており、

或いは

X と Y が一緒に任意に置換されていてもよい不飽和若しくは飽和の 3 ~ 7 員ヘテロ環式環（窒素、酸素、イオウから選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有し、又はヘテロ環式環の一部としてスルフィニル若しくはスルホニルのような基のイオウ原子を含む）を形成しており、ここで、3 ~ 7 員ヘテロ環式環が置換されている場合、その 1 個以上の置換基は、 C_1-C_6 アルキル又は置換 C_1-C_6 アルキル（アミノ、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルホニルオキシ、シアノ、カルボキサミド若しくはオキソから選択される 1 個以上の基で置換されている）から選択され；

20

或いは

X と Y が一緒に O=を形成している。

A 及び B は、それぞれ同一又は異なり、かつ以下の基：

- a. 水素、
- b. C_1-C_6 アルキル、又は
- c. ハロゲン

から独立的に選択される。

【 0 0 1 7 】

成分 Q 中、 R_2 及び R_3 は同一又は異なり、かつ水素及びハロゲンから独立的に選択される。

30

R_4 は、以下の基：

1. C_1-C_6 アルキルスルホニルオキシ、
2. アルキルスルホニルオキシアセトアミド、
3. アミノスルホニルオキシ、
4. 置換アミノスルホニルオキシ（アルキル、アリール、アラルキル、シアノ、アルキルオキシカルボニル、又はアリールオキシカルボニルから選択される 1 個以上の基で置換されている）、
5. アルキルオキシスルホニルオキシ、
6. アリールスルホニルオキシ、
7. アミノ、
8. 置換アミノ（アルキル、アシル、アリール、アラルキル、シアノ、アルキルオキシカルボニル、又はアリールオキシカルボニルから選択される 1 個以上の基で置換されている）、

40

【 0 0 1 8 】

9. アジド、
10. アミノニトリロ、
11. イソシアナト、
12. ホルムアミド、
13. N-ヒドロキシホルムアミド、

50

14. 置換 C_1-C_6 アルカノイルオキシ (アミノ、アルキルオキシカルボニルアミノ又はアリールオキシカルボニルアミノから選択される1個以上の基で置換されている)、

15. C_1-C_6 アルキルアミド、

16. 置換 C_1-C_6 アルキルアミド (以下の基:

- a. アルキルオキシ、
- b. アリール、
- c. アリールオキシ、
- d. アラルキル、
- e. アラルキルオキシ、
- f. ハロゲン、
- g. シアノ、
- h. アルキルオキシカルボニル、又は
- i. アリールオキシカルボニル

10

から選択される1個以上の基で置換されている)

(但し、XとYが一緒にO=を形成する場合、 R_4 は C_1-C_6 アルキルアミド、又は置換 C_1-C_6 アルキルアミドでない)、

【0019】

17. C_1-C_6 アルキルチオカルボニルアミド、

18. 置換 C_1-C_6 アルキルチオカルボニルアミド (以下の基:

- a. アルキルオキシ、
- b. アリール、
- c. アリールオキシ、
- d. アラルキル、
- e. アラルキルオキシ、
- f. ハロゲン、
- g. シアノ、
- h. アルキルオキシカルボニル、又は
- i. アリールオキシカルボニル

20

から選択される1個以上の基で置換されている)、

19. C_1-C_6 アルキルスルホンアミド、

30

【0020】

20. 置換アリールスルホンアミド (以下の基:

- a. アルキルオキシ、
- b. アリールオキシ、
- c. ハロゲン、
- d. シアノ、
- e. アルキルオキシカルボニル、又は
- f. アリールオキシカルボニル

から選択される1個以上の基で置換されている)、

21. アルキルカルバメート、

40

22. 置換アルキルカルバメート (以下の基:

- a. シアノ、
- b. ハロゲン、又は
- c. アミノ

から選択される1個以上の基で置換されている)、

23. ウレイド、

【0021】

24. 置換ウレイド (以下の基:

- a. アルキル、
- b. アリール、

50

- c. ハロアルキル、又は
- d. シアノアルキル

から選択される 1 個以上の基で置換されている)、

25. 5 ~ 6 員ヘテロサイクリル環、

26. 置換 5 ~ 6 員ヘテロサイクリル環 (以下の基:

- a. アルコキシカルボニル、
- b. カルボキサミド、
- c. シアノ、
- d. ハロゲン、又は
- e. シアノアルキル

10

から選択される 1 個以上の基で置換されている)、

27. 5 ~ 6 員ヘテロアリール環、

【0022】

28. 5 ~ 6 員置換ヘテロアリール環 (以下の基:

- a. C_1-C_6 アルキル、
- b. アルコキシカルボニル、
- c. カルボキサミド、
- d. シアノ、
- e. ハロゲン、又は
- f. シアノアルキル

20

から選択される 1 個以上の基で置換されている)、

29. ヘテロアリールオキシ、

30. 置換ヘテロアリールオキシ (以下の基:

- a. C_1-C_6 アルキル、
- b. アルコキシカルボニル、
- c. カルボキサミド、
- d. シアノ、
- e. ハロゲン、又は
- f. シアノアルキル

から選択される 1 個以上の基で置換されている)、

30

【0023】

31. ヘテロアリールアミノ、

32. 置換ヘテロアリールアミノ (以下の基:

- a. C_1-C_6 アルキル、
- b. アルコキシカルボニル、
- c. カルボキサミド、
- d. シアノ、
- e. ハロゲン、又は
- f. シアノアルキル

から選択される 1 個以上の基で置換されている)、又は

40

33. 置換メルカプト (C_1-C_6 アルキル基で置換されている)

から選択される。

【0024】

本発明の非限定的態様では、式IIとして特定されている窒素ヘテロ環成分は、アジチジノ環、ピロリジノ環、ピペリジノ環又はホモピペリジノ環でよい。

本発明では、特に指定しない限り、以下の定義が適用される。

“アルキル”は、鎖内に 1 ~ 6 個の炭素原子を有する飽和炭素原子鎖を意味し、直鎖又は分岐鎖でよい。アルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、n-ペンチル、又はn-ヘキシルである。

50

“アルケニル”は、鎖内に2～6個の炭素原子を有する不飽和炭素原子鎖を意味し、直鎖又は分岐鎖でよい。アルケニル基の例は、エテン、プロペン、ブテン、ペンテン、ヘキセン、ブタジエン、又はヘキサジエンである。

“アルキニル”は、鎖内に2～6個の炭素原子を有する不飽和炭素原子鎖を意味し、直鎖又は分岐鎖でよい。アルキニル基の例は、エチン、プロピン、ブチン、ペンチン、ヘキシシン、ブタジイン、又はヘキサジインである。

“シクロアルキル”は、非芳香族 C_3 - C_6 炭素環、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルを意味する。

【0025】

“置換シクロアルキル”は、アルキル、ヒドロキシル、アミノ、置換アミノ、アルコキシカルボニル、カルボキサミド、シアノ又はハロゲンから選択される1個以上の基で置換されているシクロアルキル基を意味する。

“ C_1 - C_6 アシル”は、ホルミル、アセチルのような、OH基が除去されて有機酸を形成するための1～6個の炭素原子を意味する。

“ C_1 - C_6 アルキルアミド”は、アミン基から水素原子が除去されたアルキルアミドを意味する。アルキルアミド基の例として、 $HCO-NH-$ 、 $CH_3C(O)-NH-$ 、 $C_2H_5C(O)-NH-$ 、 $C_3H_7C(O)-NH-$ 等が挙げられる。

“ C_1 - C_6 アルキルチオカルボニルアミド”は、 $HC(S)-NH-$ 、 $CH_3C(S)-NH-$ 、 $C_2H_5C(S)-NH-$ 、 $C_3H_7C(S)-NH-$ 等のように水素が除去されたアルキルチオカルボニルアミドを意味する。

“ C_1 - C_6 アルコキシ”は、 CH_3O- 、 C_2H_5O- のような、水素原子が除去されて有機アルコールを形成するための1～6個の炭素原子を意味する。

“ C_1 - C_6 アルキルスルホニル”は、 CH_3SO_2- 、 $C_2H_5SO_2-$ のような、ヒドロキシが除去された C_{1-6} アルキルスルホン酸を意味する。

“アリールスルホニル”は、ヒドロキシが除去された無置換又は置換芳香族スルホン酸を意味する。アリールスルホニル基の例は、 $C_6H_5SO_2-$ 、 $p-CH_3-C_6H_4SO_2-$ 等である。

“ C_1 - C_6 アルキルスルホニルオキシ”は、水素が除去された C_{1-6} アルキルスルホン酸を意味する。アルキルスルホニルオキシ基の例は CH_3SO_2-O 、 $C_2H_5SO_2-O$ 等である。

“アルキルスルホニルオキシアセトアミド”は、 C_1 - C_6 アルキルスルホニルオキシ基で置換されているアセトアミド基を意味し、例えば、メタンスルホニルオキシアセトアミド、エタンスルホニルオキシアセトアミド等である。

“アリールスルホニルオキシ”は、 $C_6H_5SO_2-O$ 、 $p-CH_3-C_6H_4SO_2-O$ のような、水素が除去された無置換又は置換芳香族スルホン酸を意味する。

【0026】

“ C_1 - C_6 アルキルスルホンアミド”は、ヒドロキシが-NHで置き換えられている C_{1-6} アルキルスルホン酸を意味する。 C_1 - C_6 アルキルスルホンアミド基の例は、 CH_3SO_2-NH- 、 $C_2H_5SO_2-NH-$ 等である。

“アルキルカルバメート”又は“アルコキシカルボニルアミノ”は、カルボニル基がメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ等のアルキルエーテルで置換されている-NH-C(O)-基を意味する。

“アリールカルバメート”又は“アリールオキシカルボニルアミノ”は、カルボニル基がフェノキシ、ナフチルオキシ等のアリールオキシで置換されている-NH-C(O)-基を意味する。

“アリールスルホンアミド”は、ヒドロキシが-NHで置き換えられている無置換又は置換芳香族スルホン酸を意味する。アリールスルホンアミド基の例は $C_6H_5SO_2-NH-$ 、 $p-CH_3-C_6H_4SO_2-NH-$ 等である。

“アリール”は、フェニル、ナフチル等のような芳香族基を意味する。

“アリールアミノ”は、NH基を介して結合している芳香族基を意味し、例えば、アニ

10

20

30

40

50

リノ、ナフチルアミノ等である。

“アリアルオキシ”は、酸素原子を介して結合している芳香族基を意味し、例えば、フェノキシ、ナフチルオキシ等である。

“アロイル”は、C O基を介して結合している芳香族基を意味し、例えば、ベンゾイル、ナフトイル等である。

【0027】

“アラルキル”は、ベンジル、ベンゾヒドリル、トリチル等のような基を意味する。

“アラルキルオキシ”は、ベンジルオキシ、ベンゾヒドリルオキシ、トリチルオキシ等のような基を意味する。

“アルキルオキシカルボニル”は、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ等のようなアルキルエーテルで置換されているカルボニル基を意味する。

“アリアルオキシカルボニル”は、フェノキシ、ナフチルオキシ等のようなアリアルエーテルで置換されているカルボニル基を意味する。

“ヘテロサイクリル”は、アゼチジン、ピロリジン、モルフォリン、ピペリジン、ピペラジン等のようなヘテロ環のような基を意味する。

“ヘテロサイクロイル”は、C O基を介して結合しているヘテロ環式基を意味し、例えば、ピロリジノカルボニル、モルフォリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジノカルボニル等である。

“ヘテロサイクリルオキシ”は、酸素原子を介して結合しているヘテロサイクリル基を意味し、例えば、アゼチジニルオキシ、ピロリジニルオキシ、ピペリジニルオキシ等である。

【0028】

“ヘテロアリアル”は、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサジアゾール、イソオキサゾール、トリゾール、テトラゾール、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、トリアジン等のような基である。

“ヘテロアロイル”は、C O基を介して結合しているヘテロアリアル基を意味し、例えば、フラニルカルボニル、チオフェニルカルボニル、ピリジルカルボニル、ベンゾチオフェニルカルボニル等である。

“ヘテロアリアルアミノ”は、ロリルアミノ-、フラニルアミノ-、チオフェニルアミノ、ピラゾリルアミノ-、イミダゾリルアミノ-、イソオキサゾリルアミノ、トリゾリルアミノ、テトラゾリルアミノ、チアゾリルアミノ、ピリジニルアミノ、ピリミジニルアミノ、トリアジニルアミノ等のような、NH基を介して結合しているヘテロアリアル基を意味する。

“ヘテロアリアルオキシ”は、ピロリルオキシ-、フラニルオキシ-、チオフェニルオキシ、ピラゾリルオキシ-、イミダゾリルオキシ-、イソオキサゾリルオキシ、トリゾリルオキシ、テトラゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、ピリジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、トリアジニルオキシ等のような、酸素原子を介して結合しているヘテロアリアル基を意味する。

“ヘテロサイクリルアミノ”は、モルフォリニル-NH-、ピペリジニル-NH-、ピペラジニル-NH-等のような、NH基を介して結合しているヘテロサイクリル基を意味する。

“ヘテロサイクリルカルボニル”は、モルフォリニル-C(O)-、ピペリジニル-C(O)-、ピペラジニル-C(O)-等のような、カルボニル基を介して結合しているヘテロサイクリル基を意味する。

【0029】

“ヘテロサイクリルメルカプト”はモルフォリニル-S-、ピペリジニル-S-、ピペラジニル-S-等のような、イオウ原子を介して結合しているヘテロサイクリル基を意味する。

“カルボキシ”は-COOHである。

“シアノ”は-CNである。

“カルボキサミド”は-C(O)NH₂である。

“カルバモイルオキシ”は-O-C(O)NH₂である。

“ウレイド”は、 $-NHCO-NH_2$ である。

“チオウレイド”は $-NHCS-NH_2$ である。

“チオカルボキサミド”は $-CSNH_2$ である。

“アミノスルホニルオキシ”は $-OSO_2-NH_2$ である。

“アミの”が $-NH_2$ である。

“ヒドラジノ”は $-NHNH_2$ である。

“ニトロ”は $-NO_2$ である。

“アミノニトリロ”は $-NH-CN$ である。

“ホルムアミド”は $-NH-CO-H$ である。

“イソシアナト”は $-N=C=O$ である。

“N-ヒドロキシホルムアミド”は $-N(OH)-CO-H$ である。

“メルカプト”は $-SH$ である。

“アジド”は $-N_3$ である。

“オキシ”は $=O$ である。

“ハロゲン”は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素のような原子を意味する。

【0030】

医薬的に許容しうる塩として、式Iの化合物が形成されうる治療的に活性な無毒の塩基塩及び酸塩形態が挙げられる。塩は適切な塩基、酸、アミノ酸などで処理して形成することができる。

好ましい塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩並びに酢酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、ケイ皮酸塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩のような有機酸；リチウム、ナトリウム、マグネシウム、カルシウム及びカリウム塩、並びにアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン又はバリンのようなアミノ酸塩である。

本明細書で使用する場合、用語プロドラッグは、例えば血液中での加水分解によって、本発明の親化合物にインビボ変換する化合物形態が挙げられる。プロドラッグは、その薬理学的作用を示す前に生体内変換によって除去される基を持っている化合物である。このような基として、それを持っている化合物から容易にインビボ切断される成分が挙げられ、その切断後に化合物はそのままの状態であり、或いは薬理学的に活性になる。当業者に公知の方法で式Iの化合物のプロドラッグを調製することができる。

【0031】

本発明は、式Iの化合物のエナンチオマー及びジアステレオマー形態のようなすべての立体異性形態又はその混合物にも関する。立体特異性形態を用い、或いは立体異性体の混合物を分割して立体異性体を調製することができる。

例えば、温度、時間及び/又は特定溶媒の使用などの種々の条件下での式Iの化合物の結晶化によって式Iの化合物の多形を調製することができる。

ジクロロメタン、クロロホルムのような溶媒中、0～50の温度で1～24時間ピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物をメタクロロ過安息香酸(mPBA)と撹拌することによって式Iの化合物のN-オキシドを調製することができる。

当業者に公知の方法で式Iの化合物の水和物を調製することができる。

【0032】

式I中、非限定的態様の例は以下のとおりである。

1. 式II中、窒素含有ヘテロ環式環がピペリジン環の場合、好ましい基は以下のとおりである。

a) Xは、 $-OH$ 、 $-F$ 又は $-CN$ から選択され；

b) Yは、任意に、シアノ、アジド、ヒドロキシル、メタンスルホニルオキシ、メタンスルホンアミド、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、ヨード、トリゾリル又はテト

10

20

30

40

50

ラゾリルのような置換基から選択される置換基で置換されている置換メチル基であり、
 或いは Y は、プロペニル又はプロピニルのような基から選択され；

c) A 及び B は、それぞれ独立的に -H 又は -F から選択され；

d) R_2 及び R_3 は、それぞれ独立的に -H 又は -F から選択され；かつ

e) R_4 は、アセトアミド、メタンスルホニルオキシ、チオアセトアミドのような基、又はオキサジアゾール、トリアゾール若しくはテトラゾールから選択されるヘテロアリール基から選択される。

【 0 0 3 3 】

2．式II中、窒素含有ヘテロ環式環がピペリジン環の場合、好ましい基は以下のとおりである。

a) X と Y が一緒に結合し、シアノ及びカルボキサミドから選択される基で置換された 3 員炭素環を形成してそのジアステレオマー又はそのジアステレオマー混合物を与え；

b) A 及び B は、それぞれ独立的に -H 及び -F から選択され；

c) R_2 及び R_3 は、それぞれ独立的に -H 及び -F から選択され；かつ

d) R_4 は、アセトアミド、メタンスルホニルオキシのような基、又はオキサジアゾール、トリアゾール若しくはテトラゾールから選択されるヘテロアリール基から選択される。

3．式II中、窒素含有ヘテロ環式環がピペリジン環の場合、好ましい基は以下のとおりである。

a) X と Y が一緒に結合して、酸素、窒素、イオウから選択される 2 個のヘテロ原子又は C-1 アルキルアミノ、スルフィニル、スルホニルのような基を含有する 5 員ヘテロ環を形成し、結果として生じる 5 員環は、任意に、メチル、シアノ、又はカルボキサミドから選択される基で置換されてそのジアステレオマー又はジアステレオマー混合物を与えてもよく；

b) A 及び B は、それぞれ独立的に -H 又は -F から選択され；

c) R_2 及び R_3 は、それぞれ独立的に -H 又は -F から選択され；かつ

d) R_4 は、アセトアミド、メタンスルホニルオキシのような基又はオキサジアゾール、トリアゾール若しくはテトラゾールから選択されるヘテロアリール基から選択される。

【 0 0 3 4 】

4．式II中、窒素含有ヘテロ環式環がピペリジンの場合、好ましい基は以下のとおりである。

a) X と Y が一緒に結合して、酸素、イオウから選択される 2 個のヘテロ原子、又はスルフィニル、スルホニルのような基を含有する 6 員ヘテロ環を形成し、結果として生じる 6 員環は、任意に、メチル、シアノ又はカルボキサミドから選択される基で置換されてそのジアステレオマー又はジアステレオマー混合物を与えてもよく；

b) A 及び B は、それぞれ独立的に -H 又は -F から選択され；

c) R_2 及び R_3 は、それぞれ独立的に -H 又は -F から選択され；かつ

d) R_4 は、アセトアミド、メタンスルホニルオキシから選択される基、又はオキサジアゾール、トリアゾール若しくはテトラゾールから選択されるヘテロアリール基から選択される。

5．式II中、窒素含有ヘテロ環式環がピペリジン環の場合、好ましい基は以下のとおりである。

a) X と Y が一緒に結合して、酸素、イオウから選択される 2 個のヘテロ原子、又はスルフィニル、スルホニルのような基を含有する 7 員ヘテロ環を形成し、結果として生じる 7 員環は、任意に、メチル、シアノ又はカルボキサミドから選択される基で置換されてそのジアステレオマー又はジアステレオマー混合物を与えてもよく；

b) A 及び B は、それぞれ独立的に -H 又は -F から選択され；

c) R_2 及び R_3 は、それぞれ独立的に -H 又は -F から選択され；かつ

d) R_4 は、アセトアミド、メタンスルホニルオキシから選択される基又はオキサジアゾール、トリアゾール若しくはテトラゾールから選択されるヘテロアリール基から選択される。

【 0 0 3 5 】

6. 式II中、窒素含有ヘテロ環式環がピペリジン環の場合、好ましい基は以下のとおりである。

- a) Xは-OH、-F又は-CNから選択され；
- b) Yは水素であり；
- c) A及びBは、それぞれ独立的に-H又は-Fから選択され；
- d) R₂及びR₃は、それぞれ独立的に-H又は-Fから選択され；かつ
- e) R₄は、メタンスルホニルオキシ、アセトアミド、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノから選択される基、又はオキサジアゾール、トリアゾール若しくはテトラゾールから選択されるヘテロアリール基から選択される。

10

7. 式II中、窒素含有ヘテロ環式環がピペリジン環の場合、好ましい基は以下のとおりである。

- a) XとYが一緒に=Oを形成し；
- b) A及びBは、それぞれ独立的に-H又は-Fから選択され；
- c) R₂及びR₃は、それぞれ独立的に-H又は-Fから選択され；かつ
- d) R₄は、メタンスルホニルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノから選択される基又はオキサジアゾール、トリアゾール若しくはテトラゾールから選択されるヘテロアリール基から選択される。

【 0 0 3 6 】

一般式Iによって表されるオキサゾリジノン誘導体のいくつかの好ましい例は以下のとおりである。

20

1. (S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-メチルピペリジン-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；
2. (S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-シアノメチルピペリジン-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；
3. (S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-カルボキサミドメチルピペリジン-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；
4. (S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-アジドメチルピペリジン-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；
5. (S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-アミノメチルピペリジン-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；
6. (S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-(N-アセチルアミノ)-メチルピペリジン-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；
7. (S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-メタンスルホンアミドメチルピペリジン-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；
8. (S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-(N,N-ジメチルアミノ)-メチルピペリジン-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；
9. (S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-ヒドロキシメチルピペリジン-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；
10. (S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-メトキシメチルピペリジン-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；
11. (S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-エトキシメチルピペリジン-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；
12. (S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-メタンスルホニルオキシメチルピペリジン-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；
13. (S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-フルオロメチルピペリジン-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-[4-(4-フルオロ-4-クロロメチルピペリジン-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；
15. (S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-ヨードメチルピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]}

30

40

50

-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-[4-(4,4-ジフルオロピペリジン-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;

17. (S)-N-{3-[4-(4-メチル-4-ヒドロキシピペリジン-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;

18. (S)-N-{3-[4-(4-(プロパ-2-イン-1-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-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;

19. (S)-N-{3-[4-(4-シアノ-4-ヒドロキシピペリジン-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. (S)-N-{3-[4-(4-シアノメチル-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;

10

【 0 0 3 7 】

21. (S)-N-{3-[4-(4-シアノメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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;

22. (S)-N-{3-[4-(4-(1-シクロプロピル-1-シアノメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-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;

23. (S)-N-{3-[4-(4-アミノカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン-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;

24. (S)-N-{3-[4-(4-アミノカルボニルメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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

25. (S)-N-{3-[4-(4-アジドメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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;

26. (S)-N-{3-[4-(4-ニトロメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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;

27. (S)-N-{3-[4-(4-(N,N-ジメチルアミノ)-メチル-4-ヒドロキシピペリジン-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;

28. (S)-N-{3-[4-(4-(1-イミダゾリルメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-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;

29. (S)-N-{3-[4-(4-(1-ピペラジノメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-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

30. (S)-N-{3-[4-(4-(1-モルフォリノメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-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;

31. (S)-N-{3-[4-(4-(N,N-ジメチルピペラジノメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-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}-アセトアミドヨウ化物塩;

32. (S)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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;

33. (S)-N-{3-[4-(4-メトキシメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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;

34. (S)-N-{3-[4-(4-エトキシメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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

35. cis-(S)-N-{3-[4-(4-トリフルオロメチル-3-メチル-4-ヒドロキシピペリジン-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;

36. trans-(S)-N-{3-[4-(4-トリフルオロメチル-3-メチル-4-ヒドロキシピペリジン-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;

37. cis及びtrans混合物 (S)-N-{3-[4-(4-トリフルオロメチル-3-メチル-4-ヒドロキシピペリジン-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;

38. (S)-N-{3-[4-(3,3,4-トリメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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;

50

39. (S)-N-{3-[4-(4-シアノ-3,3-ジメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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. (S)-N-{3-[4-(4-アジドメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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}-メタンスルホンアミド;

【 0 0 3 8 】

41. (R)-{3-[4-(4-プロパ-2-エン-1-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-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}-メタンスルホネート;

42. (R)-{3-[4-(4-ヒドロキシメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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}-メタンスルホネート;

43. (R)-{3-[4-(4-(3-ヒドロキシプロパ-1-イン-1-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-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}-メタンスルホネート;

10

44. (S)-N-{3-[4-(4-アミノ-4-シアノピペリジン-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;

45. (S)-N-{3-[4-(4-フェニルアミノ-4-シアノピペリジン-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;

46. (S)-N-{3-[4-(4-(2-シアノフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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;

47. (S)-N-{3-[4-(4-(4-シアノフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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

48. (S)-N-{3-[4-(4-(3-ニトロフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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;

49. (S)-N-{3-[4-(4-(4-ニトロフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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;

50. (S)-N-{3-[4-(4-(2,3,4-トリフルオロフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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;

51. (S)-N-{3-[4-(4-(3-アミノフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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;

52. (S)-N-{3-[4-(4-(2-メルカプトフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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

53. (S)-N-{3-[4-(4-(ピリジン-3-イルアミノ)-4-シアノピペリジン-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;

54. (S)-N-{3-[4-(4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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;

55. (S)-N-{3-[4-(4-(2-メトキシフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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;

56. (S)-N-{3-[4-(4-(4-メトキシフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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;

57. (S)-N-{3-[4-(4-(4-メトキシカルボニルフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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

58. (S)-N-{3-[4-(4-(4-ニトロフェニルアミノ)-3-メチル-4-シアノピペリジン-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;

59. (S)-N-{3-[4-(4-(4-ニトロフェニルアミノ)-3,3-ジメチル-4-シアノピペリジン-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;

60. (S)-N-{3-[4-(4-(2,3,4-トリフルオロフェニルアミノ)-3,3-ジメチル-4-シアノピペリジン-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;

【 0 0 3 9 】

61. (S)-N-{3-[4-(4-(2-メトキシフェニルアミノ)-3,3-ジメチル-4-シアノピペリジン-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;

50

62. (S)-N-{3-[4-(4-(ピリジン-3-イルアミノ)-3,3-ジメチル-4-シアノピペリジン-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-[4-(4-フェニルスルホニルアミノ-4-シアノピペリジン-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;
64. (S)-N-{3-[4-(4-シアノメチル-4-シアノピペリジン-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;
65. (S)-N-{3-[4-(4-(1,1-ジシアノメチル)-4-シアノピペリジン-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;
66. (S)-N-{3-[4-(4-(1-フェニル-1-シアノメチル)-4-シアノピペリジン-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
67. (S)-N-{3-[4-(4-(1-カルボキシ-1-シアノメチル)-4-シアノピペリジン-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;
68. (S)-N-{3-[4-(4-(1-(ピリジン-3-イル)-1-シアノメチル)-4-シアノピペリジン-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;
69. (S)-N-{3-[4-(4-(1-エトキシカルボニル-1-シアノメチル)-4-シアノピペリジン-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-[4-(4-(1-(モルフォリン-1-イルカルボニル-1-シアノメチル)-4-シアノピペリジン-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;
71. (S)-N-{3-[4-(4-(4-メトキシフェニルカルボニルヒドラジノ)-4-シアノピペリジン-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
72. (S)-N-{3-[4-(4-(フラン-2-イルカルボニルヒドラジノ)-4-シアノピペリジン-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)-N-{3-[4-(4-(チオフェン-2-イルカルボニルヒドラジノ)-4-シアノピペリジン-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;
74. (S)-N-{3-[4-(4-(ピリジン-3-イルカルボニルヒドラジノ)-4-シアノピペリジン-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;
75. (S)-N-{3-[4-(4-(ベンゾチオフェン-3-イルカルボニルヒドラジノ)-4-シアノピペリジン-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
76. (S)-N-{3-[4-(4-アミノカルボニルヒドラジノ)-4-シアノピペリジン-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;
77. (S)-N-{3-[4-(4-アセチルヒドラジノ)-4-シアノピペリジン-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;
78. (S)-N-{3-[4-(4-メトキシカルボニルヒドラジノ)-4-シアノピペリジン-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;
79. (S)-N-{3-[4-(4-メタンスルホニルヒドラジノ)-4-シアノピペリジン-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;
80. (S)-N-{3-[4-(4-メチルフェニルスルホニルヒドラジノ)-4-シアノピペリジン-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
- 【 0 0 4 0 】
81. (S)-N-{3-[4-(4-アミノチオカルボニルヒドラジノ)-4-シアノピペリジン-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;
82. (S)-N-{3-[4-(4-(1,1-ジシアノメチル)-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド;
83. (S)-N-{3-[4-(4-(4-メトキシカルボニルフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド;
84. (S)-N-{3-[4-(4-(1-エトキシカルボニル-1-シアノメチル)-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド;
85. (S)-N-{3-[4-(4-(1-フェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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; 50

ニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-チオアセトアミド;

86. (S)-N-{3-[4-(4-(1-(2-シアノフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド;

87. (S)-N-{3-[4-(4-(1-(4-シアノフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド;

88. (S)-N-{3-[4-(4-(1-(2,3,4-トリフルオロフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド;

89. (S)-N-{3-[4-(4-(1-(2-メトキシフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド;

90. (S)-N-{3-[4-(4-(1-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド; 10

91. (S)-N-{3-[4-(4-(1-(3-ニトロフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド;

92. (S)-N-{3-[4-(4-(1-(4-ニトロフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド;

93. (S)-N-{3-[4-(4-アミノチオカルボニルヒドラジノ-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド;

94. (S)-N-{3-[4-(4-(ピリジン-3-イルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド;

95. (S)-N-{3-[4-(4-((1-(ピリジン-3-イル)-1-シアノメチル))-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド; 20

96. (1RS,5S)-N-{3-[4-(1-シアノ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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;

97. (1RS,5S)-N-{3-[4-(1-シアノ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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;

98. (1R,5S)-N-{3-[4-(1-シアノ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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;

99. (1S,5S)-N-{3-[4-(1-シアノ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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;

100. (S)-N-{3-[4-(1,1-ジシアノ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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

【 0 0 4 1 】

101. (S)-N-{3-[4-(1,1-ジシアノ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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;

102. (S)-N-{3-[4-(1-カルボエトキシ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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;

103. (S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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;

104. (S)-N-{3-[4-(1-オキサ-2-カルボエトキシ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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

105. (S)-N-{3-[4-(1-チア-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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;

106. (S)-N-{3-[4-(1-スルフィニル-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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;

107. (R)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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}-メタンスルホネート;

108. (S)-N-{3-[4-(1-オキサ-7-アザ-スピロ[3.5]ノン-7-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;

109. (S)-N-{3-[4-(1-チア-7-アザ-スピロ[3.5]ノン-7-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; 50

110. (S)-N-{3-[4-(4,8-ジアザ-1-オキサ-スピロ[4.5]デカ-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;
111. (S)-N-{3-[4-(4,8-ジアザ-1-チア-スピロ[4.5]デカ-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;
112. (S)-N-{3-[4-(4,8-ジアザ-1-スルフィニル-スピロ[4.5]デカ-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;
113. (S)-N-{3-[4-(8-アザ-1-チア-4-(N-メチル)-スピロ[4.5]デカ-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;
114. (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-2-メチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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;
115. (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-2-(N-アセチルアミノメチル)-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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;
116. (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-2-メタンスルホンアミドメチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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;
117. (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-2-メタンスルホニルオキシメチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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;
118. (S)-N-{3-[4-(8-アザ-1-チア-4-オキサ-スピロ[4.5]デカ-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;
119. (S)-N-{3-[4-(8-アザ-1-スルフィニル-4-オキサ-スピロ[4.5]デカ-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;
120. (S)-N-{3-[4-(8-アザ-1-スルホニル-4-オキサ-スピロ[4.5]デカ-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;
- 【 0 0 4 2 】
121. (R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-2-メチル-スピロ[4.5]デカ-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}-メタンスルホネート;
122. (S)-N-{3-[4-(1-オキサ-3,8-ジアザ-2-オキソ-スピロ[4.5]デカ-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;
123. (S)-N-{3-[4-(1-オキサ-3-(N-メチル)-3,8-ジアザ-2-オキソ-スピロ[4.5]デカ-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;
124. (S)-N-{3-[4-(1,3-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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;
125. (S)-N-{3-[4-(1,3-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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;
126. (S)-N-{3-[4-(1,3-ジオキサ-2-メチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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;
127. (S)-N-{3-[4-(1,3-ジオキサ-2,2-ジメチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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;
128. (S)-N-{3-[4-(1-オキサ-3-チア-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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;
129. (R)-N-{3-[4-(1,3-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-メタンスルホネート;
130. (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ--8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド;
131. (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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;
132. (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6-フルオロ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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;
133. (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6-フルオロ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-フル

10

20

30

40

50

- 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;
134. (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6-メチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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;
135. (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6-メチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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;
136. (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6,6-ジメチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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;
137. (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-ジクロロアセトアミド;
138. (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6,6-ジメチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-ジクロロアセトアミド;
139. (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-N-アセチルアセトアミド;
140. (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6-フルオロ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-メタンスルホンアミド;
- 【 0 0 4 3 】
141. (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-チオアセトアミド;
142. (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6,6-ジメチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-チオアセトアミド;
143. (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-メチルカーボネート;
144. (R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-N-t-ブチルオキシカルボニルアミノ}アセテート;
145. (R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート;
146. (R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート;
147. (R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6-フルオロ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-メタンスルホネート;
148. (R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6,6-ジメチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-メタンスルホネート;
149. (R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-メタンスルホネート;
150. (R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6,6-ジメチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-チオアセテート;
151. (S)-3-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-イソオキサゾール;
152. (S)-1-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-4-カルボエトキシ-1,2,3-トリアゾール;
153. (S)-1-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-4-カルボキサミド-1,2,3-トリアゾール;
154. (S)-1-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-4-シアノ-1,2,3-トリアゾール;
155. (S)-1-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-5-カルボエトキシ-1,2,3-トリアゾール;
156. (S)-1-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-5-カルボキサミド-1,2,3-トリアゾール;
157. (S)-1-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-5-シアノ-1,2,3-トリアゾール;

158. (S)-N-{3-[4-(2,4-ジオキサ-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカ-9-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;

159. (S)-N-{3-[4-(1-オキサ-4-(N-メチル)-4,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカ-9-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;

160. (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカ-9-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;

【 0 0 4 4 】

161. (S)-N-{3-[4-(1-オキサ-4-チア-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカ-9-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

162. (S)-N-{3-[4-(1-オキサ-4-スルフィニル-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカ-9-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;

163. (S)-N-{3-[4-(1,6-ジオキサ-10-アザ-スピロ[6.5]ドデカ-10-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;

164. (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-10-アザ-スピロ[6.5]ドデカ-10-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;

165. (S)-N-{3-[4-(1-オキサ-5-チア-10-アザ-スピロ[6.5]ドデカ-10-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;

166. (S)-N-{3-[4-(1,5-ジチア-10-アザ-スピロ[6.5]ドデカ-10-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

167. (S)-N-{3-[4-(1-チア-5-スルフィニル-10-アザ-スピロ[5.5]ドデカ-10-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;

168. (R)-N-{3-[4-(4-オキソ-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}-メタンスルホネート;

169. (R)-N-{3-[4-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート;

170. (R)-N-{3-[4-(4-オキソ-3-フルオロ-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}-メタンスルホネート;

171. (R)-N-{3-[4-(4-オキソ-3-フルオロ-ピペリジン-1-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート;

30

172. (R)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-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}-メタンスルホネート;

173. (R)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート;

174. (R)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-3-フルオロ-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}-メタンスルホネート;

175. (R)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート;

176. (S)-N-{3-[4-(4-シクロプロピルアミノメチル-4-ヒドロキシ-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

177. (S)-N-{3-[4-(4-メトキシメチル-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;

178. (S)-N-{3-[4-(4-アジドメチル-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;

179. (S)-N-{3-[4-(4-メタンスルホニルオキシメチル-4-ヒドロキシ-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;

180. (R)-N-{3-[4-(4-メタンスルホニルオキシメチル-4-フルオロ-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}-メタンスルホネート;

【 0 0 4 5 】

181. (R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-2-メチル-6-フルオロ-スピロ[4.5]デカ-8-イル

50

-)-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}-メタンスルホネート;
 182. (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-2-メチル-6-フルオロ-スピロ[4.5]デカ-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;
 183. (R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-2,6-ジメチル-スピロ[4.5]デカ-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}-メタンスルホネート;
 184. (S)-N-{3-[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;
 185. (S)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-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;
 186. (S)-N-{3-[4-(4-アジドメチル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3,3-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド。

10

【 0 0 4 6 】

式 I の本発明のさらに特の好ましい化合物は以下のとおりである。

- (S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-メチルピペリジン-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-[4-(4-フルオロ-4-シアノメチルピペリジン-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-[4-(4-フルオロ-4-アジドメチルピペリジン-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-[4-(4-フルオロ-4-(N-アセチルアミノ)-メチルピペリジン-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-[4-(4-フルオロ-4-メタンスルホンアミドメチルピペリジン-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-[4-(4-フルオロ-4-ヒドロキシメチルピペリジン-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-[4-(4-フルオロ-4-メトキシメチルピペリジン-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-[4-(4-フルオロ-4-エトキシメチルピペリジン-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-[4-(4-フルオロ-4-メタンスルホニルオキシメチルピペリジン-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;

20

30

【 0 0 4 7 】

- (S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-ヨードメチルピペリジン-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-[4-(4,4-ジフルオロピペリジン-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-メチル-4-ヒドロキシピペリジン-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-シアノ-4-ヒドロキシピペリジン-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-シアノメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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-アジドメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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-メトキシメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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-アジドメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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}-メタンスルホンアミド;
 (R)-{3-[4-(4-プロパ-2-エン-1-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-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}-メタンスルホネート;

40

50

(S)-N-{3-[4-(4-(1-(4-シアノフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド;
 (1RS,5S)-N-{3-[4-(1-シアノ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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;
 (1RS,5S)-N-{3-[4-(1-シアノ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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;
 (1R,5S)-N-{3-[4-(1-シアノ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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;
 (1S,5S)-N-{3-[4-(1-シアノ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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

【 0 0 4 8 】

(S)-N-{3-[4-(4,8-ジアザ-1-スルフィニル-スピロ[4.5]デカ-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-[4-(8-アザ-1-チア-4-(N-メチル)-スピロ[4.5]デカ-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-[4-(1,3-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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;
 (R)-N-{3-[4-(1,3-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-メタンスルホネート;
 (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-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-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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-(1,4-ジオキサ-6-フルオロ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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-(1,4-ジオキサ-6-フルオロ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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;
 (R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート;
 (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカ-9-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

30

【 0 0 4 9 】

(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-4-スルフィニル-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカ-9-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-(1,4-ジオキサ-10-アザ-スピロ[6.5]ドデカ-10-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;
 (R)-N-{3-[4-(4-オキソ-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}-メタンスルホネート;
 (R)-N-{3-[4-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート;
 (R)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-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}-メタンスルホネート;
 (R)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート;
 (R)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-3-フルオロ-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}-メタンスルホネート;
 (R)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート;
 (S)-N-{3-[4-(4-メトキシメチル-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;

40

50

(S)-N-{3-[4-(4-アジドメチル-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-[4-(4-メタンスルホニルオキシメチル-4-ヒドロキシ-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;

【 0 0 5 0 】

(R)-N-{3-[4-(4-メタンスルホニルオキシメチル-4-フルオロ-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}-メタンスルホネート;

(R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-2-メチル-6-フルオロ-スピロ[4.5]デカ-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}-メタンスルホネート;

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-2-メチル-6-フルオロ-スピロ[4.5]デカ-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-[4-(4-アジドメチル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3,3-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド。

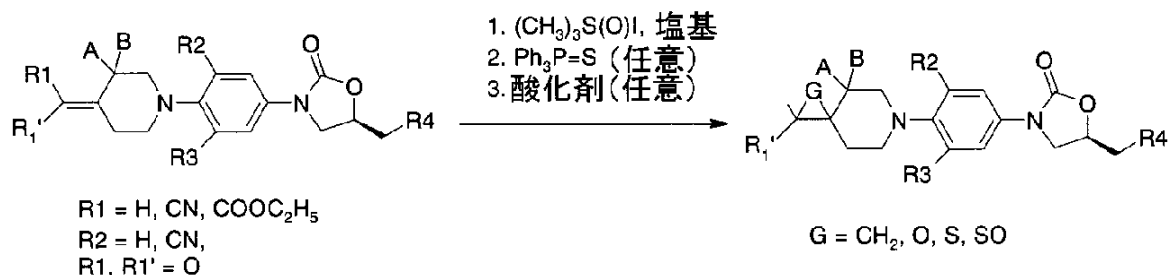
【 0 0 5 1 】

本発明のさらなる態様は、式 I の化合物の製造方法を提供することである。

以下のスキームは、式 II に示されるヘテロ環式環が 6 員環の場合の本発明の式 I の化合物の製法を示す。すべての出発原料は、米国特許第 5,668,286 号、我々の係属米国特許出願番号 US 2004-0063954 及び / 又は PCT 特許出願番号 WO 2004/007489 に記載の手順によって、或いは有機化学分野の当業者に周知の手順によって調製される。式 II に示されるヘテロ環式環が 4、5 又は 7 員環の場合の本発明の式 I のオキサゾリジノン化合物は、4-オキソ-ピペリジニル置換/無置換オキサゾリジノンの代わりに 3-オキソ-アゼチジニル-置換/無置換フェニルオキサゾリジノン / 3-オキソ-ピロリジニル-置換/無置換フェニルオキサゾリジノン / 4-オキソ-ホモピペリジニル-置換/無置換フェニルオキサゾリジノンを用いて調製することができる。以下のスキームで使用される変量については上述した。多くの不斉合成の 1 つ又は代わりにラセミ混合物からの分割によって光学的に純粋な物質を得ることができる。

【 0 0 5 2 】

【 化 6 】



スキーム-1

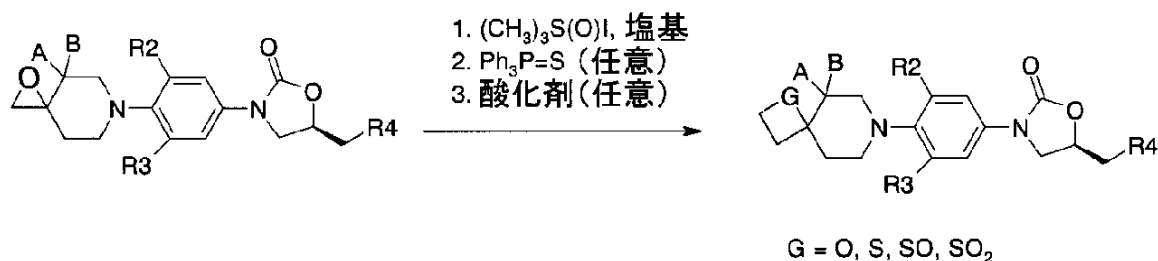
スキーム-1に従い、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、又はその混合物のような溶媒中、水酸化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミン、又はn-ブチルリチウムのような塩基の存在下、0～85の温度で1～12時間4-オキソ-ピペリジン-1-イルフェニルオキサゾリジノン(米国特許第5,668,286号、我々の係属米国特許出願番号US 2004-0063954及びPCT出願番号WO 2004/007489に記載)又は一置換/二置換メチリジンピペリジンフェニルオキサゾリジノン(我々の係属米国特許出願番号US 2004-0063954及びPCT出願番号WO 2004/007489で述べたとおりに調製)をヨウ化トリメチルオキソスルホニウムと反応させて、本発明のオキシラン含有(R₁、R₁' = Oの場合)又は炭素環含有スピロ環式フェニルオキサゾリジノン(R₁、R₁' = O以外の場合)化合物を得る。

上述したとおりに得たオキシラン含有スピロ環式フェニルオキサゾリジノンを任意にベンゼン、トルエン、又はキシレンのような溶媒中、0～140の温度で1～12時間トリフェニルホスフィンスルフィドと処理して本発明のチアラン(thiarane)含有スピロ環式フェニルオキサゾリジノンとした。

このチアラン含有スピロ環式フェニルオキサゾリジノンを任意に水性メタノール、精留酒精、ジクロロメタン、クロロホルムのような溶媒中、0～80の温度で1～48時間、過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素、tert-ブチルヒドロペルオキシド(t-BHP)、m-クロロ過安息香酸(m-CPBA)のような酸化剤で酸化して、本発明のスルフィニル又はスルホニル含有フェニルスピロ環式フェニルオキサゾリジノン化合物とした。

【0053】

【化7】



スキーム-2

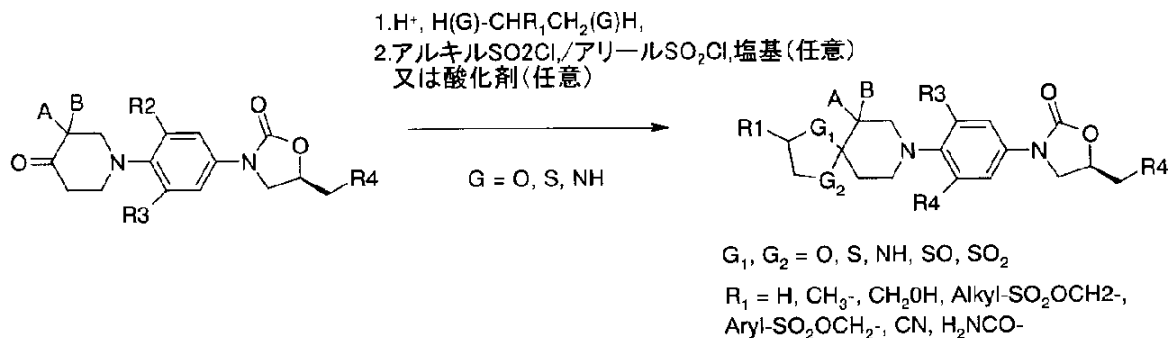
スキーム-2に従い、スキーム-1に従って調製したオキシラン含有フェニルオキサゾリジノン化合物(A、B、R₂、R₃及びR₄はスキーム-1の定義どおりである)を、メチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、又はその混合物のような溶媒中、水酸化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミン、又はn-ブチルリチウムのような塩基の存在下、0～85の温度で85～100時間ヨウ化トリメチルオキソスルホニウムと反応させて本発明のオキセタン含有スピロ環式フェニルオキサゾリジノン化合物を得る。

上述したとおりに得たオキセタン含有スピロ環式フェニルオキサゾリジノンは、任意に、ベンゼン、トルエン、又はキシレンのような溶媒中、0～140の温度で1～12時間トリフェニルホスフィンスルフィドと反応させて本発明のチアラン含有スピロ環式フェニルオキサゾリジノン化合物とした。

このチアラン含有スピロ環式フェニルオキサゾリジノンを、水性メタノール、精留酒精、ジクロロメタン、クロロホルムのような溶媒中、0～80の温度で1～48時間、過ヨウ化水素酸ナトリウム、過酸化水素、tert-ブチルヒドロペルオキシド(t-BHP)、m-クロロ過安息香酸(mCPBA)のような酸化剤で酸化して本発明のスルフィニル又はスルホニル含有スピロ環式オキサゾリジノン化合物とする。

【0054】

【化 8】



10

スキーム-3

スキーム-3に従い、4-オキソ-ピペリジン-1-イルフェニルオキサゾリジノン(これら化合物の製法は米国特許第5,668,286号、我々の係属米国特許出願番号US 2004-0063954及び/又はPCT出願番号WO 2004/007489に記載されている)を、ベンゼン、トルエン、又はキシレンのような溶媒中、p-トルエンスルホン酸/塩酸、又は硫酸のような酸触媒の存在下で適宜の無置換/置換1,2-エタンジオール/1,2-アミノエタノール/1,2-メルカプトエタノール/1,2-アミノチオール/グリセロール/又は1-アミノ-2,3-プロパンジオールと反応させ、80~150 の温度で3~48時間撹拌して本発明の無置換又は置換1,4-ジヘテロ原子保有-8-アザ-スピロ[4.5]デシルフェニルオキサゾリジノン化合物を得る。

20

【0055】

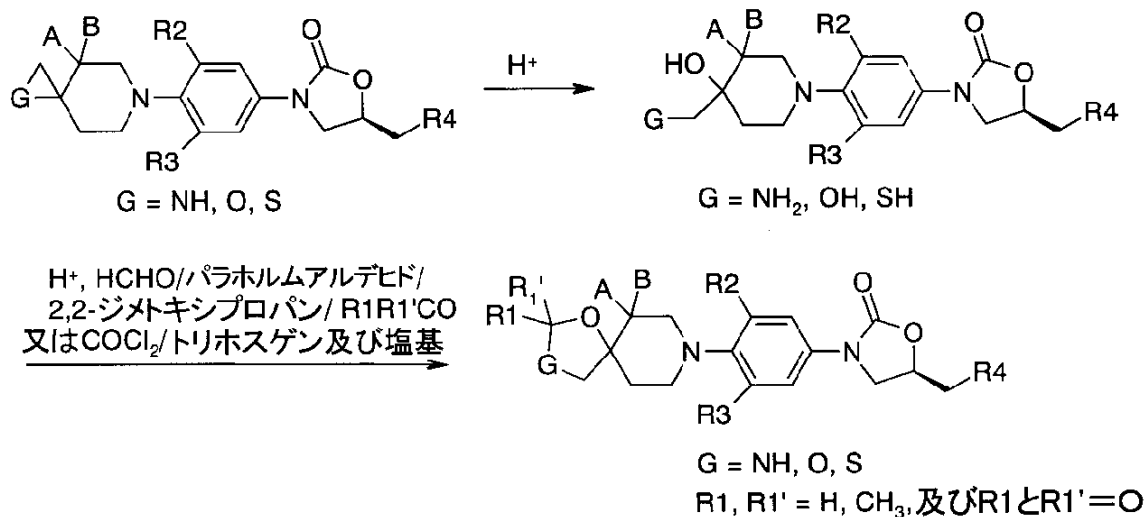
この無置換/置換1,4-ジヘテロ原子保有-8-アザ-スピロ[4.5]デシルフェニルオキサゾリジノン化合物を、任意に、テトラヒドロフラン、ジオキサン、又はジメチルホルムアミドのような溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、又はアンモニアのような塩基の存在下、0~50 の温度で1~48時間、塩化アルキルスルホニル、例えば塩化メタンスルホニル/塩化エタンスルホニル、又は塩化アリールスルホニル、例えば塩化ベンゼンスルホニル、又は置換塩化アリールスルホニル、例えば適宜置換された塩化トルエンスルホニル/塩化ニトロスルホニル/塩化カルボキサミドスルホニル/塩化シアノスルホニルと反応させて本発明のアルキルスルホネート又はアリールスルホネートフェニルオキサゾリジノン化合物を得る。

30

この1,4-ジヘテロ原子保有-8-アザ-スピロ[4.5]デシルフェニルオキサゾリジノンを、任意に、水性メタノール、精留酒精、ジクロロメタン、クロロホルムのような溶媒中、0~80 の温度で1~48時間、過ヨウ化水素酸ナトリウム、過酸化水素、tert-ブチルヒドロペルオキシド(t-BHP)、m-クロロ過安息香酸(mCPBA)のような酸化剤で酸化して本発明のスルフィニル又はスルホニル含有スピロ環式フェニルオキサゾリジノン化合物とする。

【0056】

【化 9】



10

スキーム-4

スキーム-4に従い、オキシラン / アジリジン / チアラン含有スピロ環式フェニルオキサゾリジノンを、水、メタノール若しくはテトラヒドロフラン又はその混合物のような溶媒中、0 ~ 100 の温度で1 ~ 12時間塩酸、硫酸のような水性無機酸又は有機酸、例えばp-

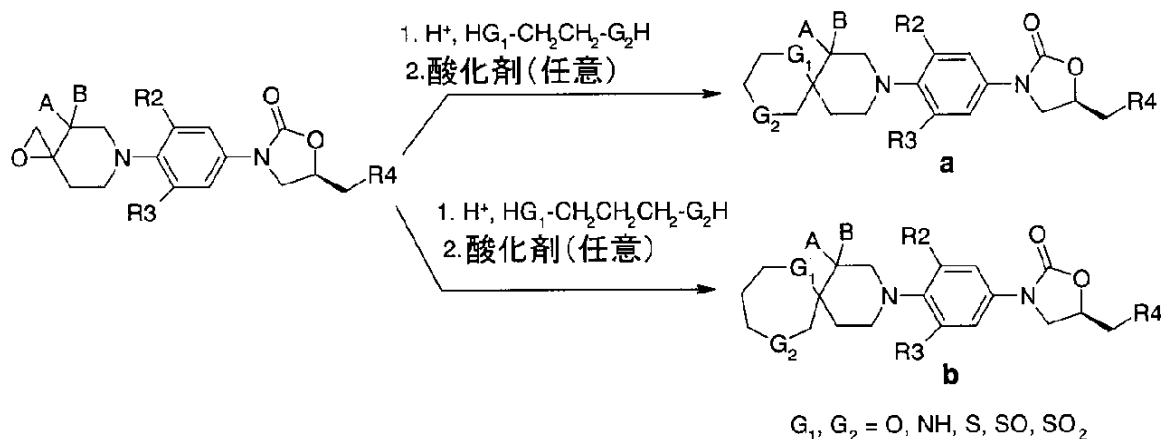
20

トルエンスルホン酸と処理して本発明の二置換フェニルオキサゾリジノン化合物を得る。
 上述したとおりに得た二置換フェニルオキサゾリジノン化合物を、任意に、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン、クロロホルム又はその混合物のような溶媒中、30 ~ 100 の温度で1 ~ 12時間、三フッ化ホウ素エーテラート、塩酸、硫酸、又はp-トルエンスルホン酸のような触媒の存在下でホルムアルデヒド / パラホルムアルデヒド / 2,2-ジメトキシプロパン / アセトンと処理し、或いはトリエチルアミン、ピリジンのような塩基の存在下でホスゲン / トリホスゲンと処理して本発明の1,3-ジヘテロ原子保有フェニルオキサゾリジノン化合物とする。

【 0 0 5 7 】

30

【化 1 0】



40

スキーム-5

スキーム-5に従い、上述したとおりに得たオキシラン含有フェニルオキサゾリジノン化合物を、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はその混合物のような溶媒中、三フッ化ホウ素エーテラート、塩酸、硫酸、又はp-トルエンスルホン酸のような酸触媒の存在下で30 ~ 100 の温度で1 ~ 12時間、無置換又は置換1,2-エタンジオール / 1,3-プロパンジオール / 1,2-エタンジチオ

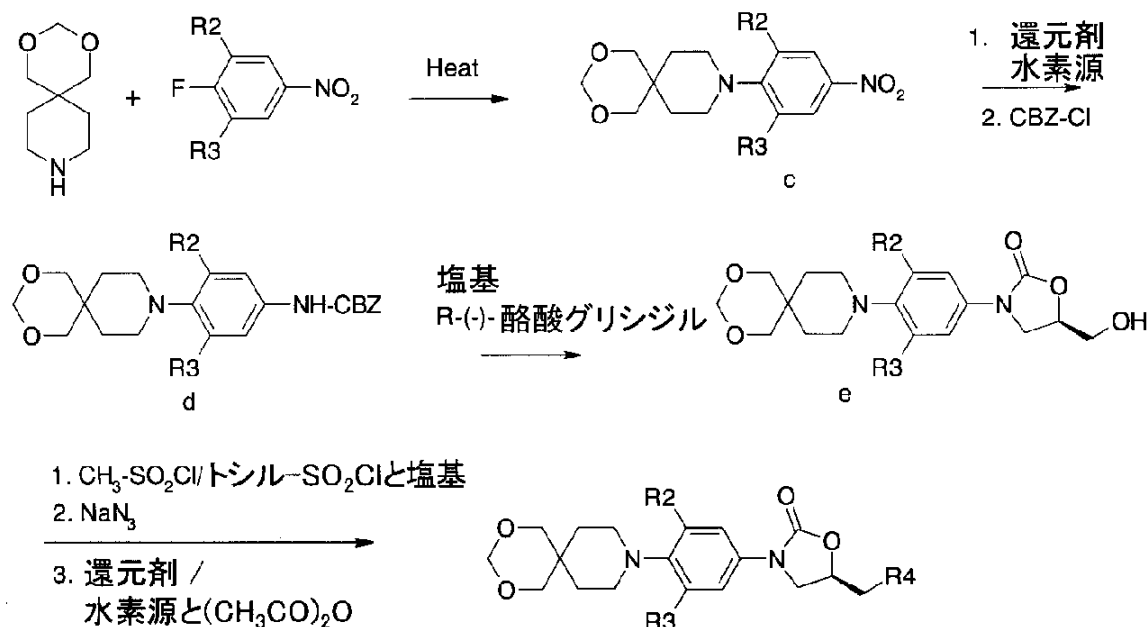
50

ール / 1,3-プロパンジチオール / 1,2-メルカプトエタノール / 1,3-メルカプトプロパノール / 1,2-メルカプトエタノール / 1,3-メルカプトプロピルアミンと反応させて本発明の式 a 又は式 b の 1,4 又は 1,5-ヘテロ原子保有フェニルオキサゾリジノン化合物を得る。

上記スピロ環式フェニルオキサゾリジノンを、任意に、水性メタノール、精留酒精、ジクロロメタン、クロロホルムのような溶媒中、0 ~ 80 の温度で 1 ~ 48 時間、過ヨウ化水素酸ナトリウム、過酸化水素、tert-ブチルヒドロペルオキシド (t-BHP)、m-クロロ過安息香酸 (mCPBA) のような酸化剤で酸化して本発明のスルフィニル又はスルホニル含有スピロ環式フェニルオキサゾリジノン化合物とする。

【 0 0 5 8 】

【 化 1 1 】



スキーム-6

【 0 0 5 9 】

スキーム-6に従い、クロロホルム、アセトニトリル、又はジクロロメタンのような溶媒中で窒素含有スピロ環を4-フルオロ / 3,4-ジフルオロ / 3,4,5-トリフルオロニトロベンゼンと反応させ、30 ~ 85 の温度で 3 ~ 48 時間撹拌してスピロ環式中間体 “ c ” を得る。

この中間体 “ c ” を、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、又はその混合物のような溶媒中、0 ~ 80 の温度で 1 ~ 12 時間、亜ジチオン酸ナトリウムと反応させ、或いは炭素上 10% パラジウム、水酸化パラジウム、炭素上白金、又はラネーニッケルのような触媒の存在下、水素ガス、ギ酸アンモニウム、又はシクロヘキセンのような水素源の存在下で還元し、アミノスピロ環式中間体を得、同じ溶媒中でクロロギ酸ベンジル (CBZ-Cl) と処理して中間体 “ d ” とする。

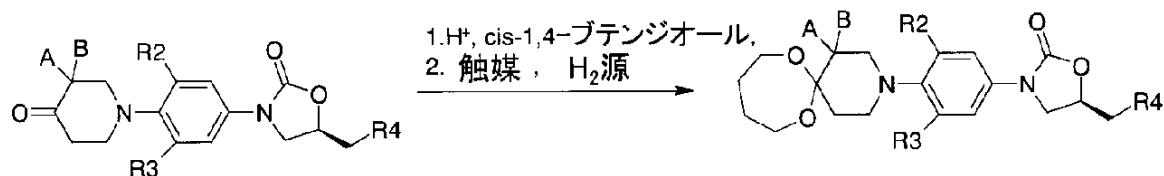
この中間体 “ d ” を、テトラヒドロフラン、ジオキサン、又はジメチルホルムアミドのような溶媒中、-78 ~ 50 の温度で 1 ~ 48 時間、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、又はカリウム tert-ブトキシドのような塩基と反応させ、次に R-(-)-グリシジルブチレートと反応させてオキサゾリジノンアルコール中間体 “ e ” を得る。

この中間体 “ e ” を、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン又はクロロホルムのような溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、又はアンモニアのような塩基の存在下、0 ~ 50 の温度で 1 ~ 48 時間塩化メタンスルホニル又は塩化パラ-トルエンスルホニルと反応させてアルキルスルホネート又はアリールスルホネートフェニルオキサゾリジノン化合物とする。ジメチルホルムアミド、又は水性ジメチルホルムアミドのような溶媒中、30 ~ 100 の温度で 1 ~ 48 時間、この化合物をナトリウムアジ

ドと反応させてアジドオキサゾリジノン化合物を得た。このアジドオキサゾリジノン化合物をメタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、又はその混合物のような溶媒中0～80の温度で1～12時間、水素ガス、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセンのような水素源の存在下で炭素上10%パラジウム、水酸化パラジウム、炭素上白金、又はラネーニッケルのような触媒と処理し、或いは無水酢酸と処理して本発明のスピロ環式フェニルオキサゾリジノン化合物を得た。

【0060】

【化12】

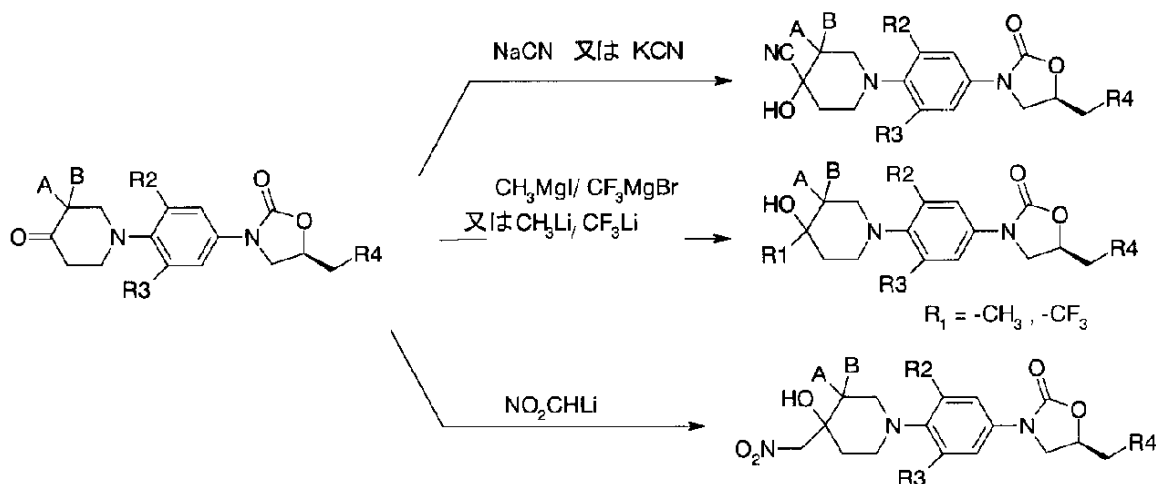


スキーム-7

スキーム-7に従い、ベンゼン、トルエン、キシレンのような溶媒中、p-トルエンスルホン酸、塩酸、又は硫酸のような酸触媒の存在下で4-オキソ-ピペリジン-1-イルフェニルオキサゾリジノン(これら化合物の製法は米国特許第5,668,286及び我々の係属米国特許出願番号US 2004-0063954及びPCT出願番号WO 2004/007489に記載されている)をcis-1,4-ブテンジオールと反応させ、80～150の温度で3～48時間撹拌して不飽和スピロヘテロ環式フェニルオキサゾリジノン化合物を得る。このスピロヘテロ環式フェニルオキサゾリジノン化合物をさらに、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、又はその混合物のような溶媒中、炭素上10%パラジウム、水素ガス、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセンのような水素源、及び無水酢酸の存在下、0～80の温度で1～12時間、水酸化パラジウム、炭素上白金、又はラネーニッケルのような触媒と反応させて本発明のスピロ環式フェニルオキサゾリジノン化合物を得た。

【0061】

【化13】



スキーム-8

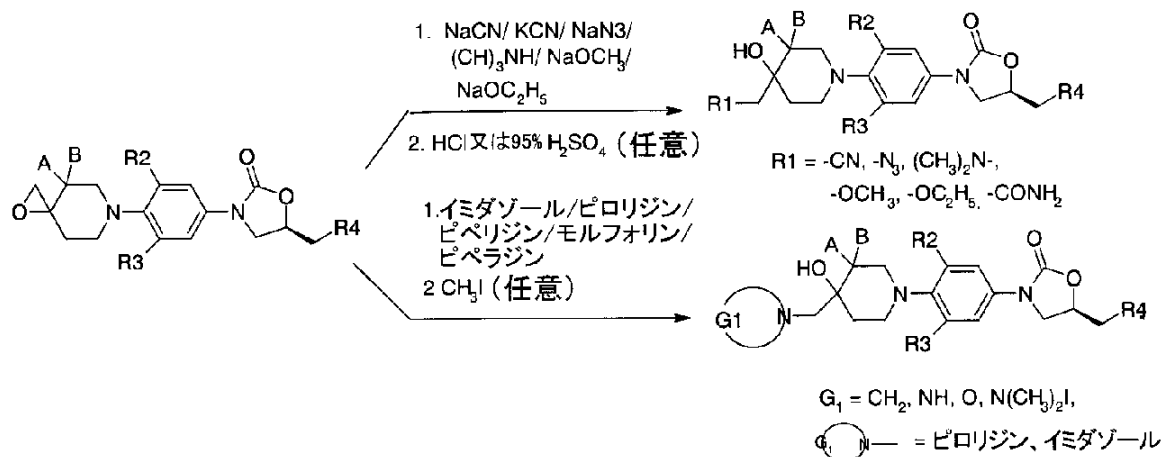
ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、酢酸のような溶媒中、4-オキソ-ピペリジン-1-イルフェニルオキサゾリジノン(これら化合物の製法は米国特許第5,668,286号及び我々の係属米国特許出願番号US 2004-0063954及びPCT出願番号WO 2004/007489に記載されている)をシアン化ナトリウム又はシアン化カリウムと反応させ、0～100の温度で3～48時間撹拌して本発明の4-シアノ-4-ヒドロキシピペリジノフェニルオキサゾリジノ

ン化合物を得る。

また、スキーム-8に従い、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンのような溶媒中、ピペリドン保有オキサゾリジノン(これら化合物の製法は米国特許第5,668,286号及び我々の係属米国特許出願番号US 2004-0063954及びPCT出願番号WO 2004/007489に記載されている)をヨウ化メチルマグネシウム/臭化トリフルオロメチルマグネシウム/メチルリチウム/トリフルオロメチルリチウム又はニトロメチルリチウムと反応させ、0～100 の温度で1～48時間攪拌して本発明の4-アルキル/置換アルキル-4-ヒドロキシピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物を得る。

【0062】

【化14】



スキーム-9

スキーム-9に従い、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノールのような溶媒中、1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]-オクチル保有フェニルオキサゾリジノンをシアン化ナトリウム又はシアン化カリウム/ナトリウムアジド/ジメチルアミン/イミダゾール/ピロリジン/モルフォリン/ピペリジン/ピペラジン/ナトリウムメトキシド又はナトリウムエトキシドと反応させ、0～100 の温度で1～48時間攪拌して本発明の4位で適宜置換されたメチル-4-ヒドロキシピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物を得る。

任意に、トリエチルアミンとヨウ化メチルのような塩基の存在下で、4-ヘテロサイクリル-4-ヒドロキシピペリジノオキサゾリジノン化合物をヨウ化メチルと反応させて本発明の4-ヘテロサイクリル-4-ヒドロキシピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物の塩とする。

任意に、0～100 の温度で塩酸水溶液、硫酸のような無機酸を用いて4-シアノメチル-4-ヒドロキシピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物を加水分解して本発明の4-カルボキサミドメチル-4-ヒドロキシピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物とする。

【0063】

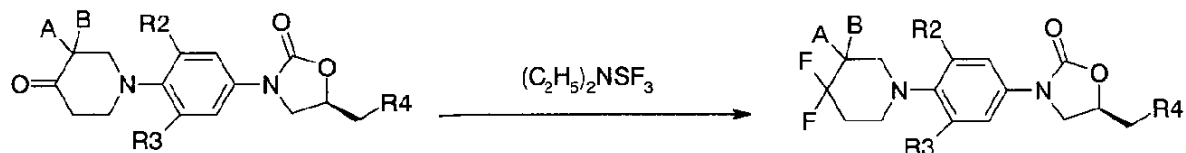
10

20

30

40

【化 1 5】

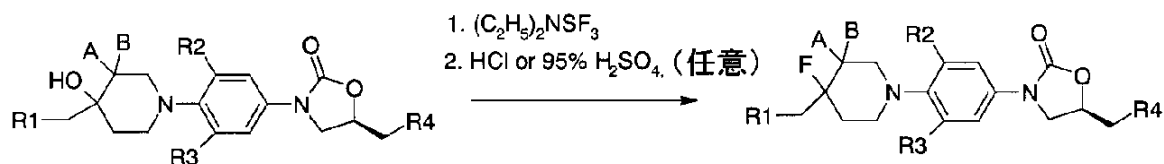


スキーム-10

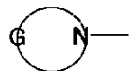
スキーム-10に従い、ジクロロメタン、クロロホルム、ジグリムのような溶媒中、4-オキソ-ピペリジン-1-イルフェニルオキサゾリジノン(これら化合物の製法は米国特許第5,668,286号及び我々の係属米国特許出願番号US 2004-0063954及びPCT出願番号WO 2004/007489に記載されている)をジエチルアミノイオウトリフルオリド(DAST)と反応させ、0～100 の温度で1～24時間攪拌して本発明の4,4-ジフルオロピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物を得る。

【 0 0 6 4】

【化 1 6】



R1 = CN, CONH₂, (CH₃)₂N, OH, Cl, I,



式中 G = CH₂, NH, O

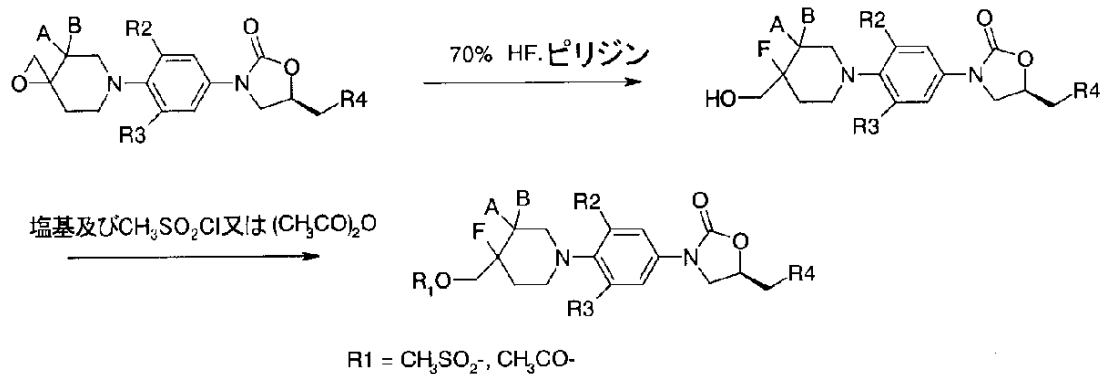
スキーム-11

スキーム-11に従い、ジクロロメタン、クロロホルム、ジグリムのような溶媒中、4-ヒドロキシ-4-(置換メチル/4-ヘテロサイクリルメチル)ピペリジノフェニルオキサゾリジノンをジエチルアミノイオウトリフルオリド(DAST)と反応させ、0～100 の温度で1～24時間攪拌して本発明の4-フルオロ-4-(置換メチル/4-ヘテロサイクリルメチル)ピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物を得る。

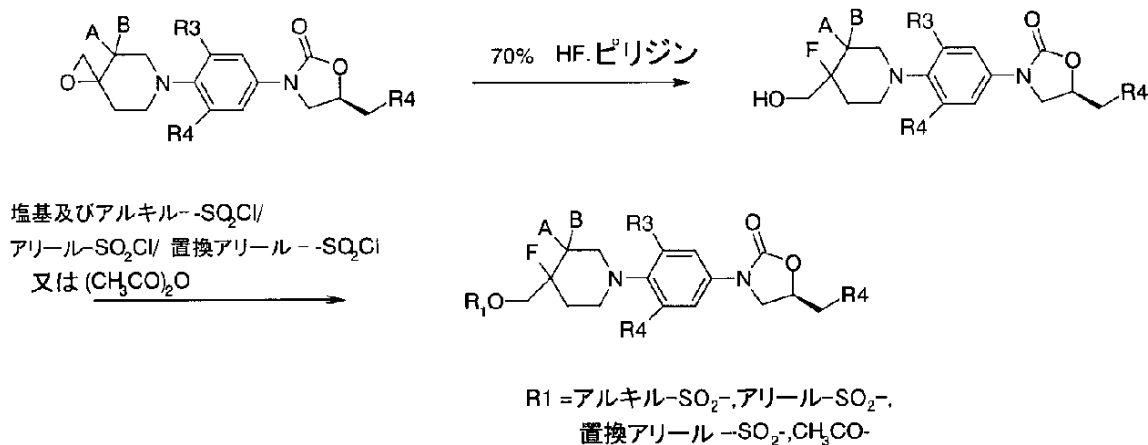
任意に、0～100 の温度で塩酸水溶液、硫酸のような無機酸を用いて4-シアノメチル-4-フルオロピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物を加水分解して本発明の4-カルボキサミドメチル-4-フルオロピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物を得る。

【 0 0 6 5】

【化 17】



10



20

スキーム-12

【0066】

スキーム-12に従い、ジクロロメタン、クロロホルムのような溶媒中、1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]-オクチル保有フェニルオキサゾリジノンをHF・ピリジン錯体と反応させ、0～100 の温度で1～48時間撹拌して本発明の4-ヒドロキシメチル-4-フルオロピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物を得る。

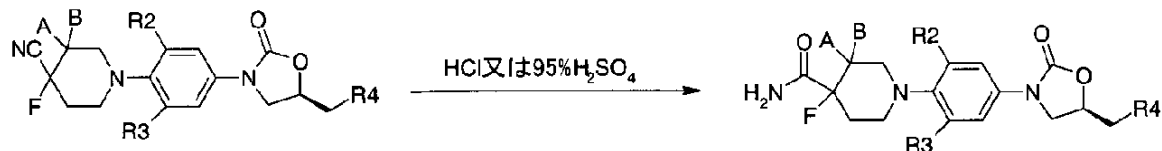
任意に、トリエチルアミン、イミダゾールのような塩基の存在下0～80 の温度で、4-ヒドロキシメチル-4-フルオロピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物を塩化アルキルスルホニル、例えば塩化メタンスルホニル/塩化エタンスルホニル又は塩化アリールスルホニル、例えば塩化ベンゼンスルホニル又は置換塩化アリールスルホニル、例えば適宜置換された塩化トルエンスルホニル/塩化ニトルスルホニル/塩化カルボキサミドスルホニル/塩化シアノスルホニル又は無水酢酸と反応させて、本発明の4-アルキルスルホニルオキシ/アリールスルホニルオキシ/置換アリールスルホニルオキシ又はアセチルオキシル-4-フルオロピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物を得る。

30

40

【0067】

【化 18】

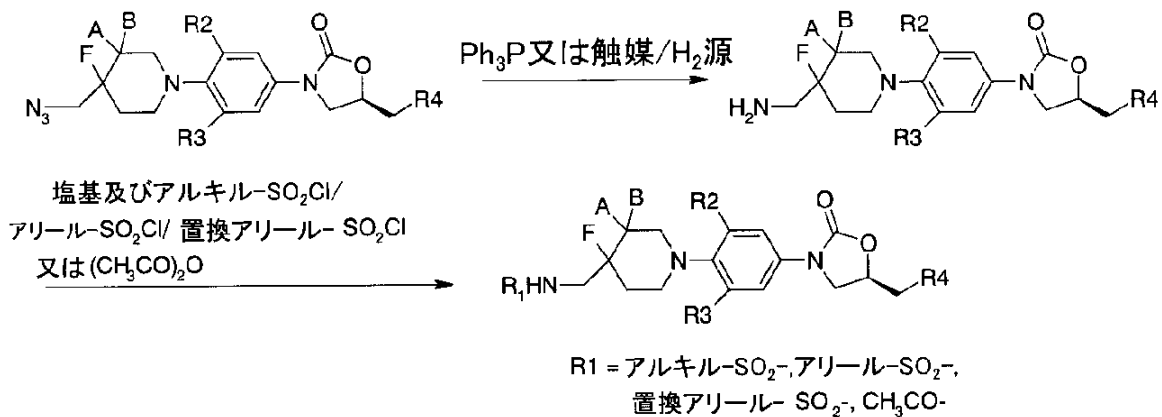


スキーム-13

スキーム-13に従い、0～100 の温度で塩酸水溶液、硫酸のような無機酸を用いて4-シアノ-4-フルオロピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物を加水分解して本発明の4-カルボキサミド-4-フルオロピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物を得る。

【0068】

【化 19】



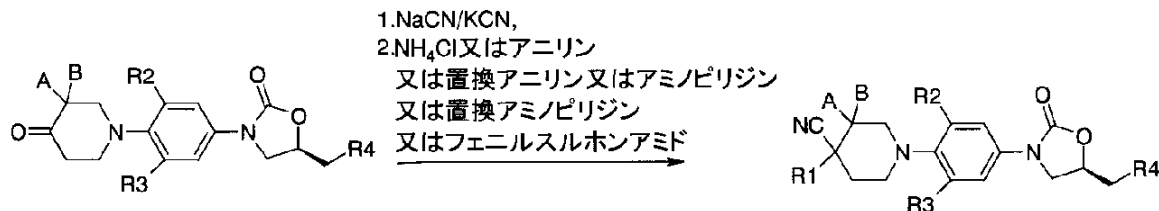
スキーム-14

スキーム-14に従い、テトラヒドロフラン、ジオキサン、又は水のような溶媒中、トリフェニルホスフィンを用いて、或いは水素ガス、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセンのような水素源の存在下で炭素上10%パラジウム、水酸化パラジウム、炭素上白金、又はラネーニッケルのような触媒と処理して、4-アジドメチル-4-フルオロピペリジノフェニルオキサゾリジノンを還元する。混合物を0～100 の温度で12～48時間攪拌して本発明の4-アミノメチル-4-フルオロピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物を得た。

任意に、トリエチルアミン又はイミダゾールのような塩基の存在下、0～80 の温度で4-アミノメチル-4-フルオロピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物を塩化アルキルスルホニル、例えば塩化メタンスルホニル/塩化エタンスルホニル又は塩化アリールスルホニル、例えば塩化ベンゼンスルホニル又は置換塩化アリールスルホニル、例えば適宜置換された塩化トルエンスルホニル/塩化ニトロスルホニル/塩化カルボキサミドスルホニル/塩化シアノスルホニル又は無水酢酸と反応させて本発明の4-アルキルスルホニルアミノメチル/アリールスルホニルアミノメチル/置換アリールスルホニルアミノメチル又はアセチルアミノメチル-4-フルオロピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物の塩とする。

【0069】

【化 2 0】



R₁ = NH₂, アニリノ、置換アニリノ、ピリジルアミノ、置換ピリジルアミノ、フェニルスルホンアミド

10

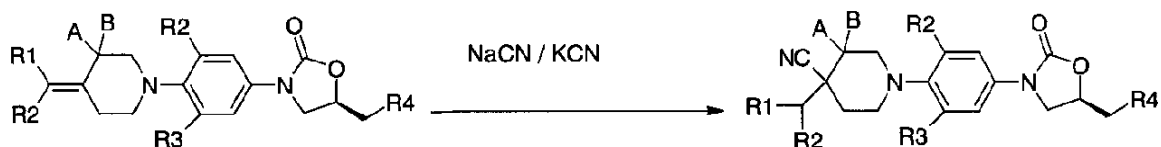
スキーム-15

スキーム-15に従い、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、酢酸のような溶媒中、4-オキソ-ピペリジン-1-イルフェニルオキサゾリジノン(これら化合物の製法は米国特許第5,668,286号及び我々の係属米国特許出願番号US 2004-0063954及びPCT出願番号W O 2004/007489に記載されている)をシアン化ナトリウム又はシアン化カリウムと反応させ、次いで塩化アンモニウム/アニリン/置換アニリン/アミノピリジン/置換アミノピリジン/フェニルスルホンアミドと反応させ、0~100 の温度で3~48時間攪拌して本発明の4-シアノ-4-アミノ/アニリノ/置換アニリノ/ピリジルアミノ/置換ピリジルアミノ/フェニルスルホンアミドピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物を得る。

20

【 0 0 7 0】

【化 2 1】



R₁, R₂ = H, CN, COOC₂H₅から

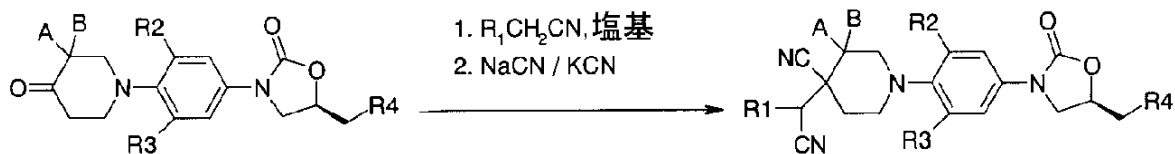
スキーム-16

30

スキーム-16に従い、メタノール、エタノール、又は酢酸のような溶媒中、0~85 の温度で1~24時間、一若しくは二置換メチルジニルピペリジノフェニルオキサゾリジノン(我々の係属PCT出願番号2004/007488に記載されているとおりに調製)をシアン化ナトリウム/シアン化カリウムと反応させて本発明の4-シアノ-4-一若しくは二置換メチルピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物を得る。

【 0 0 7 1】

【化 2 2】



R₁ = アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ

40

スキーム-17

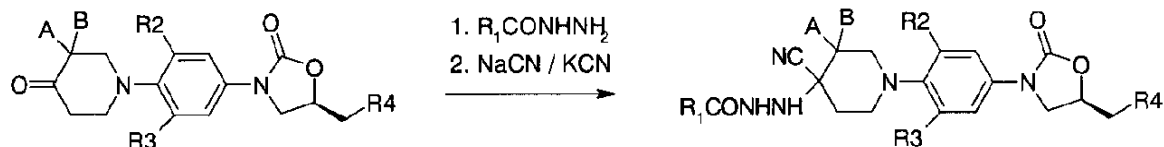
スキーム-17に従い、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエンのような溶媒中、n-ブチルリチウム、ピペリジン又は酢酸アンモニウムのような塩基の存在下、-78~50 の温度で4-オキソ-ピペリジン-1-イルフェニルオキサゾリジノン(これら化合物の製法は米

50

国特許第5,668,286号及び我々の係属米国特許出願番号US 2004-0063954及びPCT出願番号W O 2004/007489に記載されている)を適宜置換されたアルキルアセトニトリル/シクロアルキルアセトニトリル/アリールアセトニトリル/置換アリールアセトニトリル/アリールアミノアセトニトリル/ヘテロアリールアミノアセトニトリル化合物と反応させた後、結果として生じる化合物をジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、酢酸のような溶媒中でシアン化ナトリウム又はシアン化カリウムと反応させ、0～100の温度で3～48時間攪拌して本発明の4-シアノ-4-(シアノ-(アルキル/シクロアルキル/アリール/置換アリール/アリールアミノ/ヘテロアリールアミノ))-ピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物を得る。

【0072】

【化23】



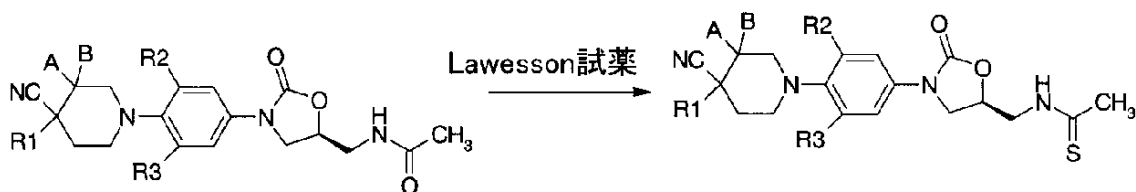
R_1 = アリール、ヘテロアリール、ベンゾチオフェニル、 NH_2 、 $CNCH_2-$ 、 CH_3O 、 CH_3

スキーム-18

スキーム-18に従い、メタノール、エタノール、イソプロパノールのような溶媒中、酢酸のような酸の存在下、25～100の温度で4-オキソ-ピペリジン-1-イルフェニルオキサゾリジノン(これら化合物の製法は米国特許第5,668,286号及び我々の係属米国特許出願番号US 2004-0063954及びPCT出願番号W O 2004/007489に記載されている)を適宜置換されたヒドラジド化合物と反応させた後、結果として生じる化合物をメタノール、エタノール、イソプロパノール、水及びその混合物のような溶媒中、酢酸又は塩化アンモニウムのような触媒の存在下でシアン化ナトリウム又はシアン化カリウムと反応させ、0～100の温度で3～48時間攪拌して本発明の4-シアノ-4-置換ヒドラジノピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物を得る。

【0073】

【化24】



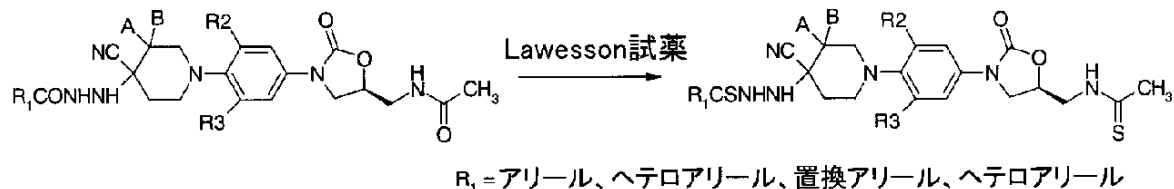
R_1 = 置換アルキル、置換アラルキル、置換ヘテロアリールアミノ、置換アリールアミノ、置換ヒドラジン

スキーム-19

スキーム-19に従い、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジフェニルエーテル、ジイソプロピルエーテルのような溶媒中、25～100の温度で1～24時間、アセトアミド含有4-シアノ-4-(置換アルキル/置換アラルキル/置換ヘテロアリールアミノ/置換アリールアミノ/置換ヒドラジノ)-ピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物をLawesson試薬と反応させて本発明のチオアセトアミド含有4-シアノ-4-(置換アルキル/置換アラルキル/置換ヘテロアリールアミノ/置換アリールアミノ/置換ヒドラジノ)-ピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物を得る。

【0074】

【化 25】



スキーム-20

10

スキーム-20に従い、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジフェニルエーテル、ジイソプロピルエーテルのような溶媒中、25～100 の温度で1～24時間、4-シアノ-4-(アリール/ヘテロアリール/置換アリール/ヘテロアリール)カルボニル含有ヒドラジノピペリジノフェニルオキサゾリジノンアセトアミド化合物をLawesson試薬と反応させて本発明の4-シアノ-4-(アリール/ヘテロアリール/置換アリール/ヘテロアリール)チオカルボニル含有ヒドラジニルピペリジノフェニルオキサゾリジノン化合物を得る。

【0075】

本発明は、以下の方法を包含する。

1. 式1のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な(1-一置換又は二置換-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-イル)-フェニルオキサゾリジノンの調製方法であって、溶媒中、塩基の存在下、0～85 の温度で1～12時間、光学的に活性な(4-一置換又は二置換メチリデンピペリジン-1-イル)-フェニルオキサゾリジノン化合物をヨウ化トリメチルオキソスルホニウムと処理する工程を含む方法。

20

2. 式1のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な(1-オキサ-2-無置換/置換-7-アザ-スピロ[3.5]ノン-7-イル)フェニルオキサゾリジノンの調製方法であって、溶媒中、塩基の存在下、0～85 の温度で85～100時間、光学的に活性な(1-オキサ-2-無置換/置換-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-イル)フェニルオキサゾリジノンをヨウ化トリメチルオキソスルホニウムと処理する工程を含む方法。

3. 式1のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な(1-チア-2-無置換/置換-7-アザ-スピロ[3.5]ノン-7-イル)フェニルオキサゾリジノンの調製方法であって、溶媒中、0～140 の温度で1～12時間、(1-オキサ-2-無置換/置換-7-アザ-スピロ[3.5]ノン-7-イル)フェニルオキサゾリジノンをトリフェニルホスフィンスルフィドと処理する工程を含む方法。

30

【0076】

4. 式1のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な無置換若しくは置換1,4-ジヘテロ原子保有-8-アザ-スピロ[4.5]デシルフェニルオキサゾリジノンの調製方法であって、溶媒中、酸の存在下、80～150 の温度で3～48時間、光学的に活性な(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-フェニルオキサゾリジノンを無置換/置換1,2-エタンジオール/1,2-アミノエタノール/1,2-メルカプトエタノール/1,2-アミノチオール/グリセロール/1-アミノ-2,3-プロパンジオールと処理する工程を含む方法。

40

5. 式1のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な[4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシ/アミノ/メルカプト)メチルピペリジン-1-イル]フェニルオキサゾリジノンの調製方法であって、溶媒中、0～100 の温度で1～12時間、光学的に活性なアジリジン/オキシラン/チアラン含有スピロ環式フェニルオキサゾリジノンを酸と処理する工程を含む方法。

6. 式1のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な1,3-ジヘテロ原子保有-8-アザ-スピロ[4.5]デシルフェニルオキサゾリジノンの調製方法であって、溶媒中、酸の存在下、30～100 の温度で1～12時間、光学的に活性な[4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシ/アミノ/メルカプト)メチルピペリジン-1-イル]フェニルオキサゾリジノンをホルムアルデヒド/パラホルムアルデヒド/2,2-ジメトキシプロパン/アセトンと処理する工程を含む方法。

50

7. 式1のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な(1,4-ジヘテロ原子含有-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカン-9-イル又は1,5-ジヘテロ原子含有-10-アザ-スピロ[6.5]/ドデカン-10-イル)フェニルオキサゾリジノンの調製方法であって、溶媒中、酸の存在下、30～100の温度で1～12時間、光学的に活性な(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-イル)フェニルオキサゾリジノンを無置換又は置換1,2-エタンジオール/1,3-プロパンジオール/1,2-エタンジチオール/1,3-プロパンジチオール/1,2-メルカプトエタノール/1,3-メルカプトプロパノール/1,2-メルカプトエタノール/1,3-メルカプトプロピルアミンと処理する工程を含む方法。

【0077】

8. 式1のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な(4-ヒドロキシ-4-置換メチルピペリジン-1-イル)フェニルオキサゾリジノンの調製方法であって、溶媒中、0～100の温度で1～48時間、光学的に活性な(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-イル)フェニルオキサゾリジノンをシアン化ナトリウム又はシアン化カリウム、ナトリウムアジド、ジメチルアミン、イミダゾール、モルフォリン、ピペラジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドと処理する工程を含む方法。

10

9. 式1のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な(4-フルオロ-4-置換メチルピペリジン-1-イル)フェニルオキサゾリジノンの調製方法であって、溶媒中、0～100の温度で1～24時間、光学的に活性な4-ヒドロキシ-4-(置換メチル/4-ヘテロサイクリルメチル)ピペリジノフェニルオキサゾリジノンをジエチルアミノイオトリフルオライド(DAST)と処理する工程を含む方法。

20

10. 式1のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な(4-フルオロ-4-(メタンスルホニルオキシメチル/アセチルオキシメチル)ピペリジン-1-イル)フェニルオキサゾリジノンの調製方法であって、溶媒中、0～100の温度で1～48時間、光学的に活性な(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-イル)フェニルオキサゾリジノンをHF・ピリジン錯体と処理した後、その化合物を単離し、溶媒中、塩基の存在下、0～80の温度で1～12時間、塩化メタンスルホニル、無水酢酸と処理する工程を含む方法。

11. 式1のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な(4-シアノ-4-一若しくは二置換ピペリジン-1-イル)フェニルオキサゾリジノンの調製方法であって、溶媒中、0～85の温度で1～24時間、光学的に活性な一若しくは二置換メチルピペリジンフェニルオキサゾリジノンをシアン化ナトリウム/シアン化カリウムと処理する工程を含む方法。

30

12. 式1のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な(4-シアノ-4-置換シアノメチルフェニルオキサゾリジノンの調製方法であって、溶媒中、塩基の存在下、-78～50の温度で、光学的に活性な(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-フェニルオキサゾリジノン化合物を適宜置換されたアセトニトリル化合物と処理後、0～100の温度で3～48時間、シアン化ナトリウムと反応させる工程を含む方法。

【0078】

13. 式1のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な(4-シアノ-4-置換ヒドラジノフェニルオキサゾリジノンの調製方法であって、溶媒中、25～100の温度で、光学的に活性な(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-フェニルオキサゾリジノン化合物を適宜置換されたヒドラジドと処理後、0～100の温度で3～48時間(任意に塩化アンモニウムのような触媒が存在してもよい)、シアン化ナトリウム又はシアン化カリウムと反応させる工程を含む方法。

40

14. 式1のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な4-シアノ-4-置換ヒドラジノフェニルオキサゾリジノンチオアセトアミドの調製方法であって溶媒中、25～100の温度で1～24時間、4-シアノ-4-置換ピペリジノオキサゾリジニルアセトアミド化合物をLowesson試薬と処理する工程を含む方法。

【0079】

本発明のオキサゾリジノン抗菌薬は、特に多耐性株を含むグラム陽性感染症の治療に有効である。先行技術の化合物と対照的に、本発明のオキサゾリジノン抗菌薬は、異なる耐性の微生物に対して、特に種々のエンテロコッカス・フェカリス株に対する抗菌活性を

50

示す。さらに、本抗菌薬は、リネゾリド耐性S. アウレウス株、リネゾリド耐性E. フェカーリス株、特にリネゾリド耐性S. ニュモニエ株に対して活性を示す。これら化合物は、非経口、経口又は局所投与によるヒト又は他の温血動物のグラム陽性又はグラム陰性細菌感染症の治療に有用である。ヒト及び他の温血動物の感染は全身でも局所でもよい。

ここで述べる化合物は、ヒト及び他の温血動物のグラム陽性又はグラム陰性細菌感染症の治療又は予防に有用である。本発明のオキサゾリジノン抗菌化合物は、多耐性株が原因の感染症を含むグラム陽性感染症の治療に役立つ。この発明の化合物は、種々のヒト病原及び獣医学的病原、特にリネゾリド耐性株に対して効力のある有用な抗菌薬である。

先行技術の化合物と対照的に、ここで述べる化合物は、異なる耐性の微生物に対し、特に種々のエンテロкокカス・フェカーリス株に対する殺菌活性を示す。さらに、本化合物は、リネゾリド耐性S. アウレウス株、リネゾリド耐性E. フェカーリス株、特にリネゾリド耐性S. ニュモニエ株に対する活性を示す。

ヒト及び他の温血動物の感染は全身でも局所でもよい。

グラム陽性又はグラム陰性細菌に起因する感染症にかかる危険のある被験者にこの発明の化合物を投与することにより、本化合物を用いてグラム陽性及びグラム陰性細菌に起因する感染症を予防することができる。感染症にかかる危険のある被験者は、ヘルスケアワーカー、外科患者、免疫-コンプライズド(comprised)等でよい。

【0080】

本発明は、特定の化合物、組成物、剤形、及び該化合物をヒト又は他の動物被験者に投与する方法を包含する。本発明の一態様では、本医薬組成物は、この明細書に記載される有効量の本発明の化合物、その誘導体、それらのプロドラッグ、塩又は水和物を医薬的に許容しうる担体、希釈剤又は賦形剤、及び任意的な他の治療成分と混合した状態で含む。投与される特定の化合物、組成物及び剤形は、医薬的に許容性しうるものでなければならない。本明細書において、このような“医薬的に許容しうる”成分とは、合理的な利益/危険比で釣り合っている、過度の副作用(毒性、刺激作用、及びアレルギー反応など)なしでヒト及び/又は動物のために使うのに適した成分である。安定かつ有効な組成物を製造するために当業者が使用する通常の手順によって医薬組成物を調製する。本剤形では、有効量の活性化化合物又は活性成分は、所望の結果をもたらすいずれの量でもよい。有効量は、求められている生物学的又は医学的応答を誘発するであろう活性化化合物又は活性成分の量でもよい。

【0081】

この発明の目的のため、医薬組成物は1種以上の本発明の活性化化合物、その誘導体、それらの塩、プロドラッグ及び/又は水和物を、単独投与の形態でもよいが、通常、意図する投与経路及び標準的な医薬プラクティスに関連して選択される医薬担体との混合投与の形態で含有する。使用可能な好適な担体は、例えば、充填剤、増量剤、結合剤、緩和剤、湿潤剤、崩壊剤、表面活性剤及び潤沢剤のような希釈剤又は賦形剤であり、剤形の種類によってこのような薬物を調製するために通常使用されるものである。

本化合物及び組成物は、いずれの適切な投与経路によってヒト又は他の動物に投与してもよく、例えば、経口、直腸、膣、非経口(皮下、筋肉内、静脈内)、経皮、局所投与などが挙げられる。剤形としては、液剤、懸濁剤、錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、分散剤、懸濁剤、乳剤、溶液剤、ペレット剤、ゲル剤、顆粒剤、カプセル剤、注射用製剤、パッチ剤、軟膏剤、クリーム剤、リニメント剤、膏薬剤(salves)、カシエ剤、エアロゾル噴霧剤、ローション剤、シャンプー剤などが挙げられる。

【0082】

感染又は疾患の予防、急性又は慢性管理における本発明の化合物、その誘導体、それらの塩、プロドラッグ又は水和物の、予防用量又は治療用量は、1つ以上の因子によって変わり、このような因子としては限定するものではないが、治療すべき状態の重症度、投与のリスクと経路が挙げられる。さらに、用量、及びおそらく投与頻度は、個々の患者の年齢、性別、体重及び反応に応じて変わるだろう。一般的に、本発明の化合物、その誘導体、塩、プロドラッグ又は水和物では、ここで述べた条件で、1日の総用量範囲は、単回

又は分割投与で約200mg～約1500mgである。非限定的態様では、1日の用量範囲は、単回又は分割投与で約400mg～1200mg、最も好ましくは、1日の用量範囲は、分割投与で約500mg～約1000mgであるべきだ。非経口投与は単回投与又は3回までの分割投与でよいが、静脈内投与は連続点滴を包含しうる。

当業者には明かなように、これら範囲外の薬用量を使用する必要がある場合もある。さらに、臨床医師又は治療医師は、個々の患者の反応又は状態或いは感染が活発であるか又は治療が予防的であるかに関連して、治療をどのようにかついつ中断し、調整し、或いは停止するかを知っていることに留意する。用語“該感染症を根絶するのに十分であるが、過度の副作用を引き起こすには不十分な量”は、上述した薬用量及び投薬頻度計画に包含される。

10

【0083】

本発明の特有の態様は、本発明の化合物の薬物動態学的プロファイルが、現在市販されている唯一のオキサゾリジノン薬ではこれまで提唱されていない投薬計画である、非常に望ましい1日1回の投与という投薬計画の投与を可能にするようなものである。

経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、例えば、カプセル剤、カシェ剤、又は錠剤、又はエアロゾル噴霧剤のような、それぞれ所定量の活性成分を粉末若しくは顆粒、又は水性液、非水性液、水中油エマルジョン、若しくは油中水エマルジョン状態の溶液若しくは懸濁液として含有する別個の単位として提供されうる。いずれの製薬方法によっても該組成物を調製できるが、すべての方法は、1種以上の必要成分を構成する担体と活性成分を会合させる工程を含む。一般に、液状担体若しくは微細固形担体又は両方と活性成分を均一かつ密接に混合してから必要ならば所望の表現に製品を成形することによって組成物を調製する。

20

【0084】

本発明の組成物として、懸濁剤、溶液剤、エリキシル剤、エアロゾル剤、及び固形剤形のような組成物が挙げられる。経口固形製剤（散剤、カプセル剤及び錠剤など）の場合、一般的に後述するような担体を通常使用する。経口固形製剤は、経口液状製剤より好ましい。最も好ましくは、経口固形製剤は錠剤及びカプセル剤である。

投与の容易さのため、錠剤及びカプセル剤は最も有利な経口剤形単位に相当し、この場合固形医薬担体を利用する。好適な担体の例として、賦形剤、例えばラクトース、白糖、塩化ナトリウム、グルコース溶液、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶性セルロース及びケイ酸、結合剤、例えば水、エタノール、プロパノール、単シロップ、グルコース、デンプン溶液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、シェラック、メチルセルロース、リン酸カリウム及びポリビニルピロリドン、崩壊剤、例えば乾燥デンプン、アルギニン酸ナトリウム、寒天粉末、昆布粉末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、Tween(ポリオキシエチレンソルビタンの脂肪酸エステル)、ドデシル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン及びラクトース、崩壊阻害剤、例えば白糖、ステアリン酸グリセリルエステル、カカオバター及び硬化油、吸収促進剤、例えば四級アンモニウム塩基及びドデシル硫酸ナトリウム、湿潤剤、例えばグリセロール及びデンプン、吸収剤、例えばデンプン、ラクトース、カオリン、ベントナイト及びコロイドケイ酸、及び潤沢剤、例えば精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸粉末、ポリエチレングリコール及び固形ポリエチレングリコールが挙げられる。

30

40

【0085】

所望により、錠剤をコーティングして糖衣錠、ゼラチンコーティング錠、腸溶性コーティング錠、フィルムコーティング錠、又は2以上の層を含む錠剤とすることができる。

所望により、標準的な水性又は非水性技術で錠剤をコーティングすることができる。医薬組成物を丸剤に成形する場合、技術的に公知の種々多様の担体を使用できる。好適な担体の例は、グルコース、ラクトース、デンプン、カカオバター、硬化植物油、カオリン及びタルクのような賦形剤、アラビアゴム粉末、トラガカントゴム粉末、ゼラチン、及びエタノールのような結合剤、昆布及び寒天のような崩壊剤である。

望ましくは、各経口剤形は、約200mg～約1500mgの活性成分を含む。最も好ましくは、

50

錠剤、カプセル剤又はカプセル剤は、3種の剤形それぞれ約200mg、約400mg、又は約600mgの活性成分を含む。

医薬組成物を座剤に成形する場合、技術的に公知の種々多様な担体を使用できる。好適な担体の例として、ポリエチレングリコール、カカオバター、高級アルコール、ゼラチン、及び半合成グリセリドが挙げられる。

第2の好ましい方法は、筋肉内、静脈内又は皮下投与のための経口的方法であり、この場合非経口剤形を利用する。利用する非経口剤形は、すぐに使える剤形でよく、或いは非経口投与用溶液を使用前に希釈してもよい。

【0086】

医薬組成物を注射用製剤に製剤化する場合、溶液又は懸濁液の状態に医薬組成物を製剤化するとき、当該技術で通例用いられているすべての希釈剤を使用することができる。好適な希釈剤の例は、水、エチルアルコール、ポリプロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、及びソルビタンエステルである。塩化ナトリウム、グルコース又はグリセロールを治療薬に組み入れてよい。

第3の好ましい投与経路は局所投与であり、この場合、クリーム剤、軟膏剤、シャンプー剤、ローション剤、散布剤などが良く適する。一般に、局所形態のこの発明の化合物の有効な量は、組成物全体の約0.1%w/w～約10%w/wである。好ましくは、本発明の化合物の有効な量は、組成物全体の1%w/wである。

局所投与では、非噴霧形態として、局所投与に適合性の担体を含み、かつ好ましくは水より高い動的粘度を有する、粘性～半固体又は固体形態が使用される。適切な製剤形態として、液剤、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、散剤、リニメント剤、膏薬剤、エアロゾル剤などが挙げられ、所望により、滅菌され、或いは補助剤、例えば保存剤、抗酸化剤、安定剤、湿潤剤、緩衝剤又は浸透圧に影響を及ぼす塩などと混合する。局所投与では、噴霧性エアロゾル製剤も適し、この場合、活性成分は、好ましくは固形又は液状の不活性担体材料と併用する。

【0087】

上述した一般的な剤形に加え、米国特許第3,845,770号；第3,916,899号；第3,536,809号；第3,598,123号及び第4,008,719号（ここに、これらの開示は、参照によって本明細書に取り込まれる）に記載されているような制御放出手段及び/又は送達デバイスによって本発明の化合物を投与することもできる。

本発明の非限定的な態様は、式1の本発明の化合物の貯蔵安定性組成物の製剤である。有利には、選択的安定剤の使用を通じてこのような安定な組成物を調製できる。医薬組成物製造の当業者には種々の安定剤が知られている。式1の本発明の化合物の貯蔵安定性組成物を製造するための特別な用途のうち、二ナトリウムエチレンジアミン四酢酸(EDTA)、トロメタミン、シクロデキストリン、例えば α -シクロデキストリン、ヒドロキシ-プロピル- β -シクロデキストリンのような安定剤が有用であることが分かった。

本抗菌医薬組成物は、さらに通常の溶解助剤、緩衝剤、痛み緩和剤、及び保存剤並びに任意的に着色剤、芳香剤、調味剤、甘味剤、及び他の薬物を含んでもよい。

この発明の利点は、化合物が好ましい安全性の利点、特に骨髄抑制を引き起こさない、或いは引き起こす可能性が低いことである。骨髄抑制は、オキサゾリジノン分類の抗菌薬の典型的な分類特異的な毒物学的特徴であることが分かっている。

【0088】

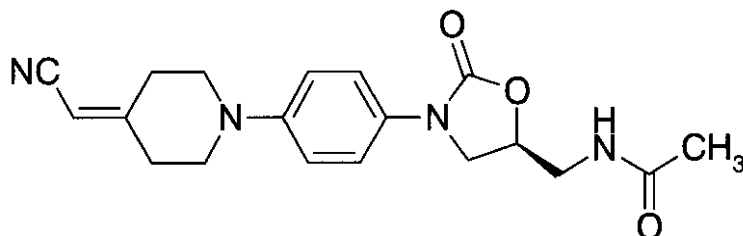
〔実施例〕

以下の実施例は、本発明の化合物の調製方法を示す。なお、これら実施例は例としてのみ提供したものであり、本発明の化合物の範囲を限定するものではない。

実施例 A

(S)-N-{3-[4-(4-シアノメチリデン-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；

【化 2 6】



【 0 0 8 9 】

25mlのテトラヒドロフラン中のトリエチルアミン(13.8mmol)、臭化リチウム(8.2mmol)及びジエチルシアノメチルホスホネート(7.2mmol)の混合物を20分間室温で撹拌した。この懸濁液に(S)-{3-[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(6.9mmol)を加えた。反応混合物を5時間撹拌した。

10

懸濁液をろ過し、ろ液を水で処理し、酢酸エチルで抽出した。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ、エバポレートして残留物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して91%の収率で表題化合物を得た。

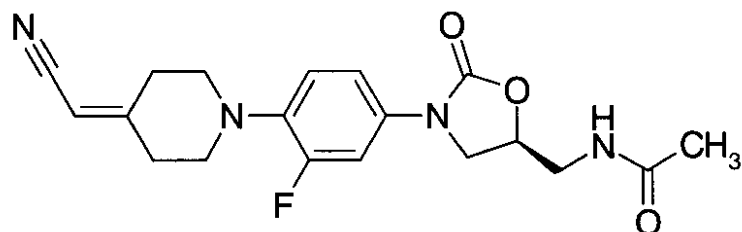
融点：168-170 及びMS (M+1) = 355 (MH⁺, 100%), M.F. = C₁₉H₂₂N₄O₃。

実施例 B

(S)-N-{3-[4-(4-シアノメチリデン-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

【化 2 7】



【 0 0 9 0 】

実施例 A に従い、(S)-{3-[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(1.0mmol)をジエチルシアノメチルホスホネートを反応させて91%の収率で表題化合物を得た。

30

融点：159-160

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 2.02 (3H, s), 2.50-2.61(2H, m), 2.71-2.82 (2H,m), 3.05-3.29 (4H, m), 3.52-3.81 (3H,m), 3.95-4.11 (1H,m), 4.69-4.85 (1H, m), 5.21(1H, s), 6.19 (1H,t, J = 5.9 Hz), 6.95 (1H,dd, J = 9.2, 9.2 Hz), 7.10 (1H,dd, J = 2.2, 2.2 Hz), 7.45 (1H,dd, J = 2.2, 14.0 Hz)。

ESMS m/z 373 (MH⁺, 100%)。

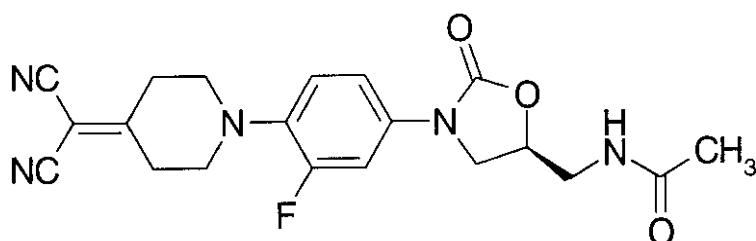
【 0 0 9 1 】

実施例 C

40

(S)-N-{3-[4-(4-(1,1-ジシアノ-メチリデン)-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 2 8】



50

【 0 0 9 2 】

100mlのトルエン中の(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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(2.86mmol)、マロノニトリル(malanonitrile)(5.73 mmol)、酢酸アンモニウム(触媒的)の混合物を5~6時間加熱還流させた。反応混合物を室温に冷まし、酢酸エチルと水の混合物で抽出し、乾燥させ、エバポレートして粗生成物を得た。粗生成物を酢酸エチルから再結晶させて79%の収率で表題化合物を得た。

融点：158-160

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 2.01(3H, s), 3.00-3.15 (4H, m), 3.21-3.41(4H, m), 3.50-3.81(3H, m), 3.92-4.10 (1H, m), 4.70-4.90 (1H, m), 5.90-6.05 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.60 (1H, m)

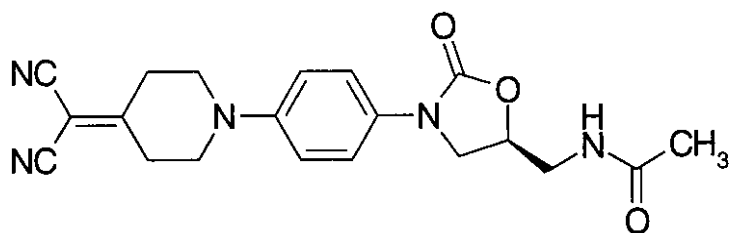
ESMS m/z 398 (MH^+ , 100%)。

【 0 0 9 3 】

実施例 D

(S)-N-{3-[4-(4-(1,1-ジシアノ-メチリデン)-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

【 化 2 9 】



【 0 0 9 4 】

実施例 C で述べた手順に従い、(S)-N-{3-[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(2.86mmol)をマロノニトリル(5.73mmol)と反応させて70%の収率で本化合物を調製した。

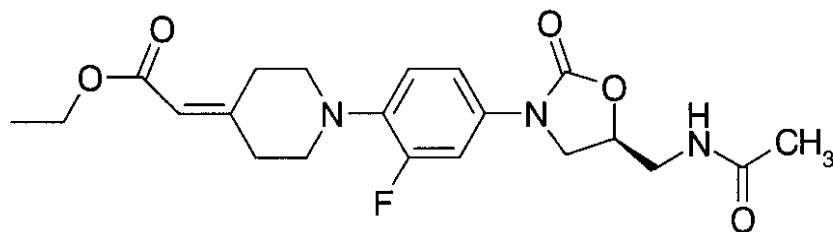
ESMS m/z 380 (MH^+ , 100%)。

【 0 0 9 5 】

実施例 E

(S)-N-{3-[4-(4-(1-カルボエトキシメチリデン)-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 3 0 】



実施例 A に従い、(S)-{3-[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(1.0mmol)をジエチル(エトキシカルボニルメチル)ホスホネートと反応させて82%の収率で表題化合物を得た。

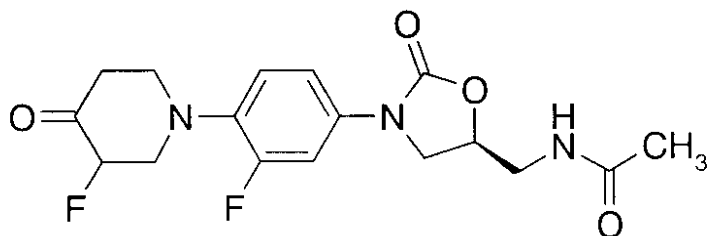
ESMS m/z 420.1 (MH^+ , 100%), M.F. = $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_5$ 。

【 0 0 9 6 】

実施例 F

(S)-{3-[4-(4-オキソ-3-フルオロピペリジン-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 3 1】



【 0 0 9 7 】

テトラヒドロフラン(50ml)中の(S)-{3-[4-(4,4-ジメトキシ-3-フルオロピペリジン-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(1.0 mmol)、新鮮な融解塩化亜鉛(3.1mmol)、硫化ジメチル(5.1mmol)、塩化アセチル(3.1mmol)の混合物を40℃で4日間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水の混合物で抽出し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を除去して得た残留物をシリカゲル上でクロマトグラフ処理して61%の収率で表題化合物を得た。

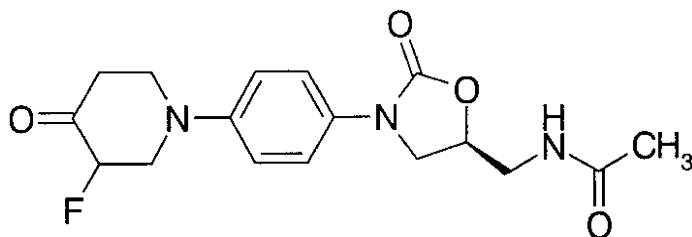
MS (M+1) = 368 (MH+, 100%), M.F. = C₁₇H₁₉F₂N₃O₄

【 0 0 9 8 】

実施例 G

(S)-{3-[4-(4-オキソ-3-フルオロピペリジン-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 3 2】



【 0 0 9 9 】

実施例 E で述べた手順に従い、(S)-{3-[4-(4,4-ジメトキシ-3-フルオロピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミドを塩化亜鉛、硫化ジメチル及び塩化アセチルと反応させて65%の収率で本化合物を調製した。

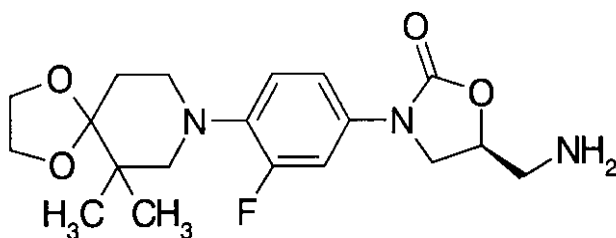
MS (M+1) = 350.1 (MH+, 100%), M.F. = C₁₇H₂₀FN₃O₄.

【 0 1 0 0 】

実施例 H

(S)-{3-[4-(4-(1,4-ジオキサ-3,3-ジメチル-8-アザ-スピロ[4.5]-デカ-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}-アミン

【化 3 3】



【 0 1 0 1 】

700mlの酢酸エチル中の(S)-{3-[4-(4-(1,4-ジオキサ-3,3-ジメチル-8-アザ-スピロ[4.5]-デカ-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}-アジド(0.153mol)、炭素上10%パラジウム(7g)の懸濁液を2.8 × 10⁶Pa(400psi)の水素ガス圧で一晩撹拌した。懸濁液をろ過した。ろ液を精製して70%の収率で表題化合物を得た。

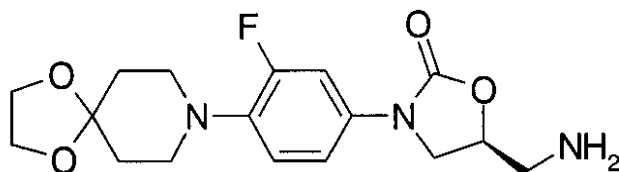
MS (M+1) = 380.1 (MH+, 100%), M.F. = C₂₀H₂₈FN₂O₄

【 0 1 0 2 】

実施例 I

(S)-N-{3-[4-(4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]-デカ-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}-アミン

【 化 3 4 】



10

【 0 1 0 3 】

700mlの酢酸エチル中の(S)-{3-[4-(4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]-デカ-8-イル)-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}-アジド(0.153mol)、炭素上10%パラジウム(7g)の懸濁液を 2.8×10^6 Pa(400psi)の水素ガス圧で一晩撹拌した。懸濁液をろ過した。ろ液を精製して70%の収率で表題化合物を得た。

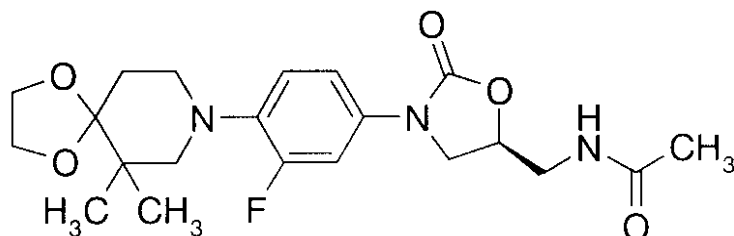
MS (M+1) = 352.1 (MH+, 100%), M.F. = C₁₇H₂₂FN₃O₄.

【 0 1 0 4 】

実施例 J

(S)-N-{3-[4-(4-(1,4-ジオキサ-3,3-ジメチル-8-アザ-スピロ[4.5]-デカ-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 3 5 】



30

【 0 1 0 5 】

700mlの酢酸エチル中の(S)-{3-[4-(4-(1,4-ジオキサ-3,3-ジメチル-8-アザ-スピロ[4.5]-デカ-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}-アジド(0.153mol)、炭素上10%パラジウム(7g)、ピリジン(0.45mol)、無水酢酸(0.18mol)の懸濁液を 2.8×10^6 Pa(400psi)の水素ガス圧で一晩撹拌した。懸濁液をろ過した。ろ液を精製して70%の収率で表題化合物を得た。

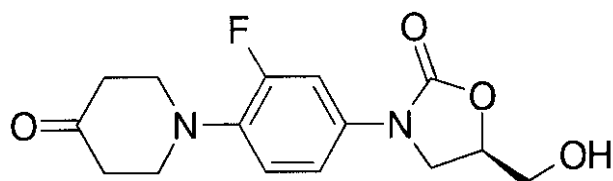
MS (M+1) = 422 (MH+, 100%), M.F. = C₂₁H₂₈FN₃O₅

【 0 1 0 6 】

実施例 K

(R)-{3-[4-(4-オキソ-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}-アルコール

【 化 3 6 】



【 0 1 0 7 】

アセトンと水の混合物(300ml, 40:60)中の(R)-{3-[4-(4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[

50

4.5]-デカ-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}-アルコール(0.016mol)、p-トルエンスルホン酸(0.032mol)の混合物を6時間還流させた。反応混合物を減圧下で濃縮し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で処理した。沈殿をろ過して78%の収率で表題化合物を得た。

MS (M+1) = 291 (MH⁺, 100%), M.F. = C₁₅H₁₈N₂O₄

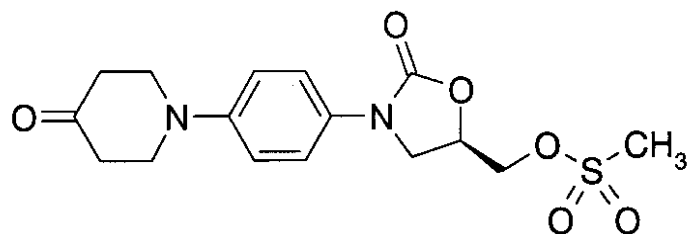
【0108】

実施例 L

(R)-{3-[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}-メタンスルホネート

【化37】

10



【0109】

700mlのジクロロメタン中の(R)-{3-[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}-アルコール(0.194mol)、トリエチルアミン(0.213mol)、及び塩化メタンスルホニル(0.232mol)の混合物を1時間撹拌した。反応混合物を1リットルの水で洗浄した。有機層を乾燥させ、減圧下エバポレートして87%の収率で表題化合物を得た。

20

MS (M+1) = 369 (MH⁺, 100%), M.F. = C₁₆H₂₀N₂O₆S

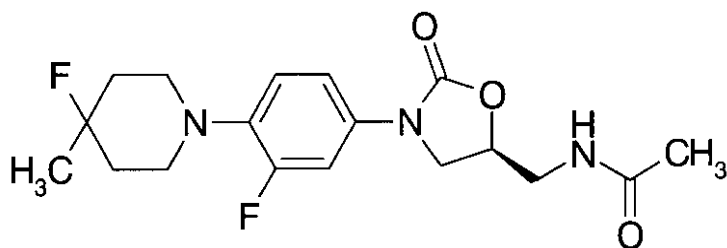
【0110】

実施例-1

(S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-メチルピペリジン-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

【化38】

30



【0111】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-メチル-4-ヒドロキシピペリジン-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(1.36mmol)をジクロロメタン(10ml)中DAST(1.64mmol)と0 で半時間撹拌し、該化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって66%の収率で調製した。

40

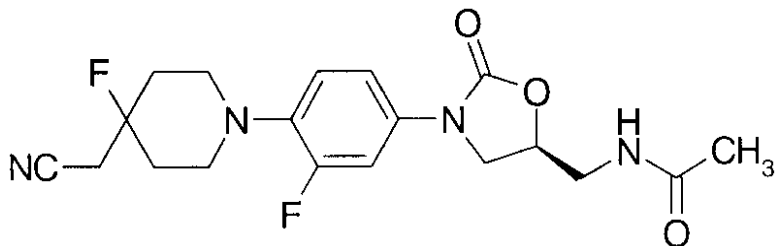
融点: 185-184 及びMS (M+1) = 368.1 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₈H₂₃F₂N₃O₃について。

【0112】

実施例-2

(S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-シアノメチルピペリジン-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

【化 3 9】



【 0 1 1 3 】

10

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-シアノメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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(2.45mmol)をジクロロメタン(10ml)中DAST(3.06mmol)と0 で1時間攪拌し、該化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって47%の収率で調製した。

融点：210-12 及びMS (M+1) = 393 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₂F₂N₄O₃について

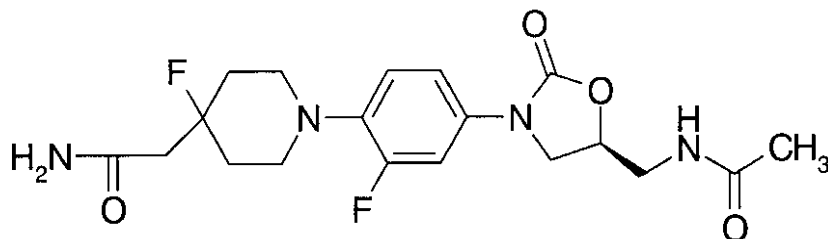
【 0 1 1 4 】

実施例-3

(S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-カルボキサミドメチルピペリジン-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

【化 4 0】

20



【 0 1 1 5 】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-シアノメチルピペリジン-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(2.4mmol)を95%硫酸水溶液と25 で12時間攪拌し、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって35%の収率で調製した。

30

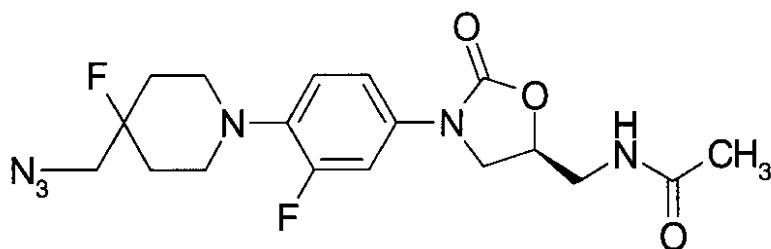
融点：200 (分解)及びMS (M+1) = 411.1 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₄F₂N₄O₄について

【 0 1 1 6 】

実施例-4

(S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-アジドメチルピペリジン-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

【化 4 1】



40

【 0 1 1 7 】

N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中の(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-フルオロ-4-メタンシルホニルオキシメチル-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(0.56mmol)の溶液にナトリウムアジド(1.7mmol)を加えた。反応混合物をさらに120 で24時間攪拌した。反応混合物を碎氷上に注いだ。固形分

50

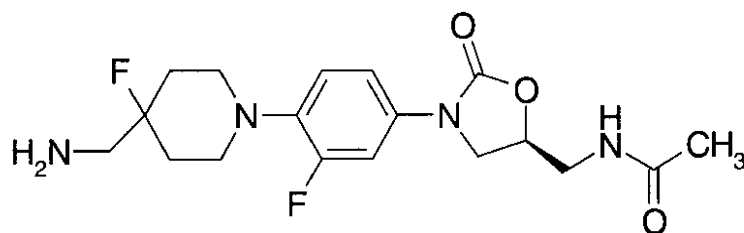
を分け、シリカゲル上カラムクロマトグラフィーで精製して白色固体を85%の収率で得た。
融点：118-119 及びMS (M+1) = 409 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₈H₂₂F₂N₆O₃について

【0118】

実施例-5

(S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-アミノメチルピペリジン-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

【化42】



10

【0119】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-アジドメチルピペリジン-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(0.73mmol)をテトラヒドロフラン(10ml)中トリフェニルホスフィン(1.27mmol)と25 の温度で6時間反応させてから水を滴下後一晩還流させた後、シリカゲルクロマトグラフィー精製することによって67%の収率で調製した。

20

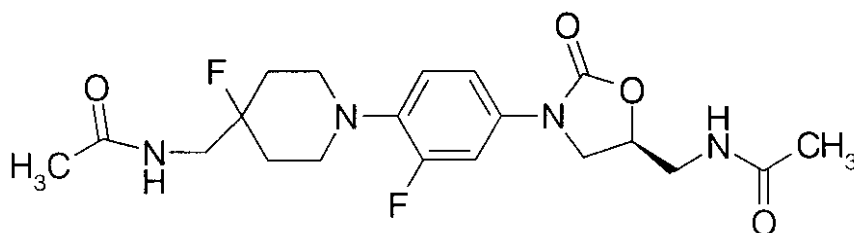
融点：152-155 及びMS (M+1) = 383.1 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₈H₂₄F₂N₄O₃について。

【0120】

実施例-6

(S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-(N-アセチルアミノ)-メチルピペリジン-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

【化43】



30

【0121】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-アミノメチルピペリジン-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(1.00mmol)をジクロロメタン(10ml)中、無水酢酸(1.2mmol)及びトリエチルアミン(1.5mmol)と0 の温度で一晩反応させた後、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって82%の収率で調製した。

融点：210-211 及びMS (M+1) = 425 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₀H₂₆F₂N₄O₄について。

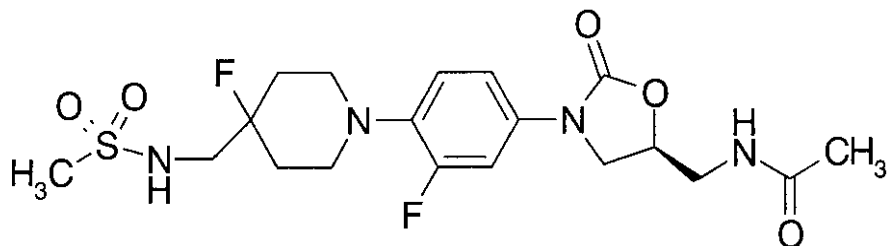
40

【0122】

実施例-7

(S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-メタンスルホンアミドメチルピペリジン-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

【化 4 4】



【 0 1 2 3 】

10

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-アミノメチルピペリジン-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(1.30mmol)をジクロロメタン(10ml)中、塩化メタンスルホニル(1.40mmol)及びトリエチルアミン(2.08mmol)と25 の温度で2時間反応させた後、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって75%の収率で調製した。

融点：170 (分解)及びMS (M+1) = 461.1 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₆F₂N₄O₅Sについて。

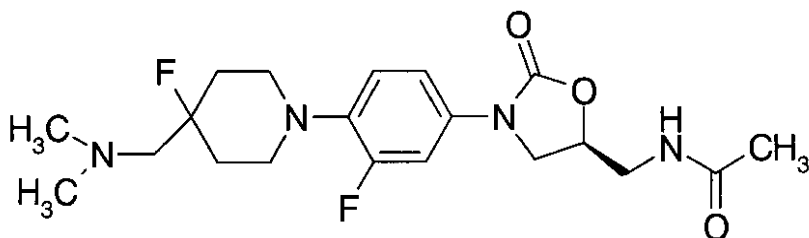
【 0 1 2 4 】

実施例-8

S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-(N,N-ジメチルアミノ)-メチルピペリジン-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

20

【化 4 5】



【 0 1 2 5 】

30

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-(N,N-ジメチルアミノ)-メチル-4-ヒドロキシピペリジン-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(1.22mmol)をジクロロメタン(10ml)中、DAST(1.53mmol)と0 の温度で1時間反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって62%の収率で調製した。

融点：168-170 (分解)及びMS (M+1) = 411.1 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₀H₂₈F₂N₄O₃について。

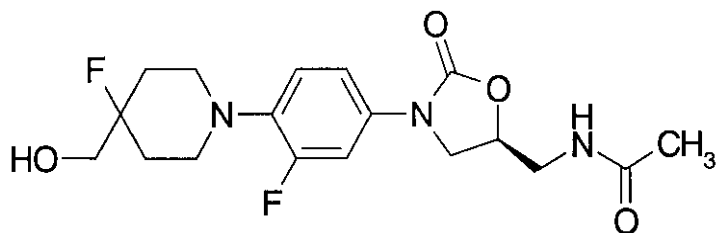
【 0 1 2 6 】

実施例-9

(S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-ヒドロキシメチルピペリジン-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

40

【化 4 6】



表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(0.72mmol)をジクロ

50

ロメタン(10ml)中で、ピリジン中70%HF(0.86mmol)と24時間25 の温度で反応させ、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって29%の収率で調製した。

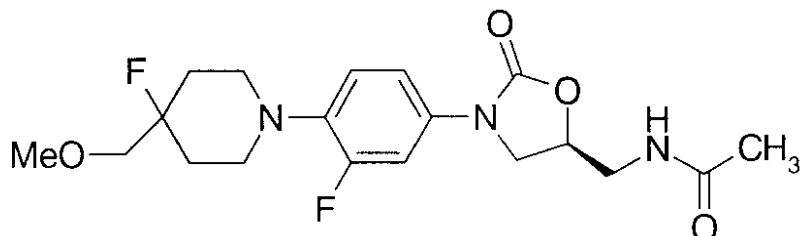
融点：154-56 及びMS (M+1) = 384 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₈H₂₃F₂N₃O₄について

【0127】

実施例-10

(S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-メトキシメチルピペリジン-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

【化47】



10

表題化合物が、((S)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-4-メトキシメチルピペリジン-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(1.37mmol)をジクロロメタン(10ml)中、DAST(4.10mmol)と0 の温度で1時間反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって68%の収率で調製した。

融点：169-171 及びMS (M+1) = 398.2 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₅F₂N₃O₄について。

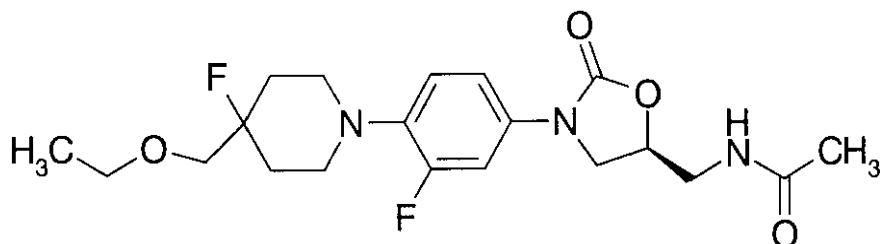
20

【0128】

実施例-11

(S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-エトキシメチルピペリジン-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

【化48】



30

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-4-エトキシメチルピペリジン-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(1.37mmol)をジクロロメタン(10ml)中、DAST(4.10mmol)と温度0 で1時間反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって65%の収率で調製した。

M.P. 109-111 and MS (M+1) = 412.1 (MH⁺, 100%) for M.F. = C₂₀H₂₇F₂N₃O₄.

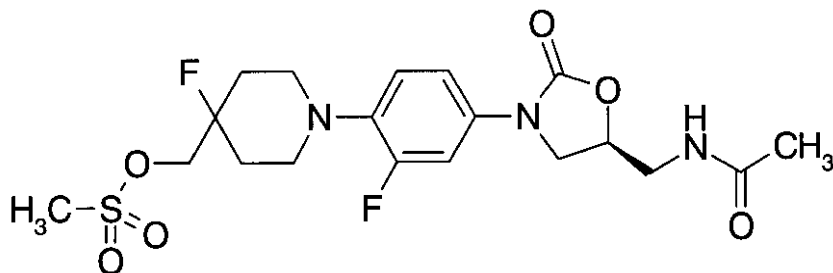
【0129】

実施例-12

(S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-メタンスルホニルオキシメチルピペリジン-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

40

【化 4 9】



【 0 1 3 0 】

10

表題化合物は、(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-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(0.76 mmol)をジクロロメタン(10ml)中、塩化メタンスルホニル(0.91mmol)と10 でトリエチルアミン(1.3mmol)の存在下で反応させた後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって、75%の収率で調製した。

M.P. 182-183 及びMS (M+1) = 462 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₅F₂N₃O₆Sについて。

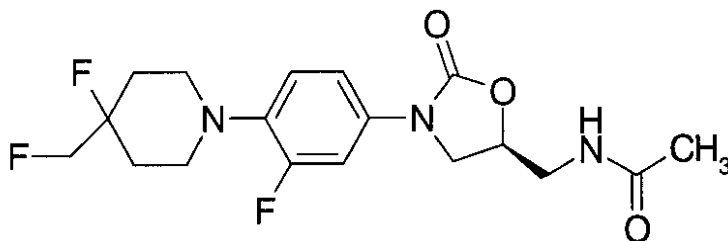
【 0 1 3 1 】

実施例-13

(S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-フルオロメチルピペリジン-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

20

【化 5 0】



【 0 1 3 2 】

30

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-ヒドロキシメチルピペリジン-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(1.0mmol)をジグリム(10ml)中DAST(1.25mmol)と温度0 で2時間反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって24%の収率で調製した。

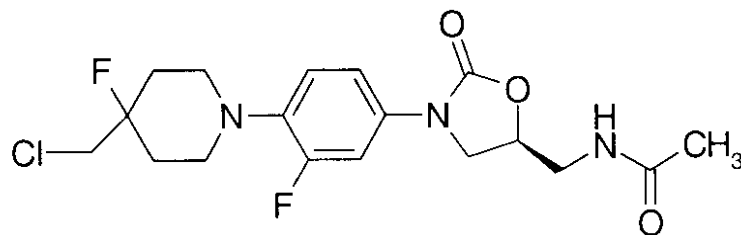
MS (M+1) = 386.1 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₈H₂₂F₃N₃O₃について。

【 0 1 3 3 】

実施例-14

(S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-クロロメチルピペリジン-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

【化 5 1】



40

【 0 1 3 4 】

工程 I

(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(18.0mmol)と塩酸水溶液の混合物を

50

温度50～60 で12時間加熱して粗製(S)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-4-クロロメチルピペリジン-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}-アセトアミドを得、シリカゲルクロマトグラフィーで精製してさらに使用した。

工程II

上述したように調製した化合物(1.25mmol)をジクロロメタン(10ml)中、DAST(1.62mmol)と温度0 で2時間反応させ、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して55%の収率で表題化合物を得た。

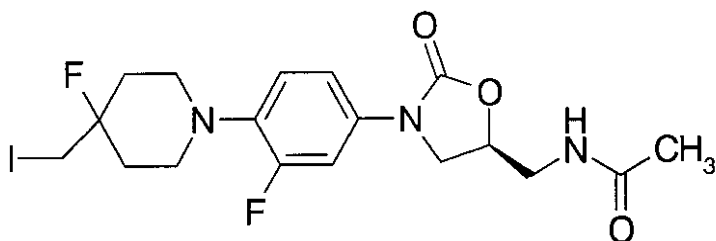
融点：158-160 及びMS (M+1) = 401.5 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₈H₂₂ClF₂N₃O₃について。

【0135】

実施例-15

(S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-ヨードメチルピペリジン-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

【化52】



【0136】

工程I

(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(10.0mmol)とヨウ化ナトリウム(11.0mmol)の混合物をジメチルホルムアミド中、触媒量のp-トルエンスルホン酸の存在下で温度50～60 で12時間反応させて粗製(S)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-4-ヨードメチルピペリジン-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}-アセトアミドを得、シリカゲルクロマトグラフィーで精製してさらに使用した。

工程II

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-4-ヨードメチルピペリジン-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(1.01mmol)をジクロロメタン(10ml)中、DAST(1.32mmol)と温度0 で1時間反応せ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって80%の収率で調製した。

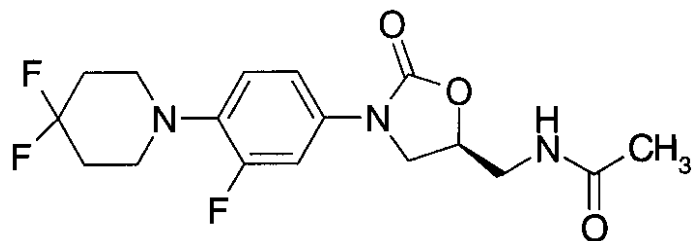
融点：166-168 及びMS (M+1) = 494.1 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₈H₂₂F₂IN₃O₃について。

【0137】

実施例-16

(S)-N-{3-[4-(4,4-ジフルオロピペリジン-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53】



【0138】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-オキサピペリジン-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(1.43mmol)とDAST(3.1mmol)をジクロロメタン(10ml)中、温度25 で18時間反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィー

ーで精製することによって48%の収率で調製した。

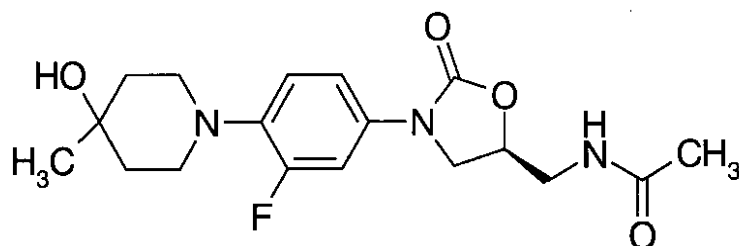
融点：192-94 及びMS (M+1) = 372 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₇H₂₀F₃N₃O₃について。

【0139】

実施例-17

(S)-N-{3-[4-(4-メチル-4-ヒドロキシピペリジン-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54】



10

【0140】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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(1.2mmol)をテトラヒドロフラン(20 ml)中、臭化メチルマグネシウム(1.32mmol)と温度0 ~ 25 で12時間反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーを精製することによって71%の収率で調製した。

融点：180-182 及びMS (M+1) = 366.1 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₈H₂₄FN₃O₄について。

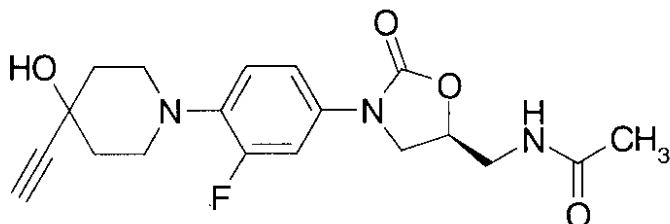
20

【0141】

実施例-18

(S)-N-{3-[4-(4-(プロパ-2-イン-1-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-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55】



30

【0142】

テトラヒドロフラン(10ml)中のリチオ(トリメチルシリル)アセチレン(1.72mmol)と(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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(1.72mmol)の混合物を温度-78 で15分間撹拌した。それを室温に戻し、さらに18時間撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液と撹拌し、反応混合物を酢酸エチル(3×40ml)で抽出した。溶媒を除去して得た残留物を炭酸カリウム(1.72mmol)のメタノール性水溶液(15ml)中で3時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物を19%の収率で得た。融点：166 -167 及びMS (M+1) = 376 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₂FN₃O₄。

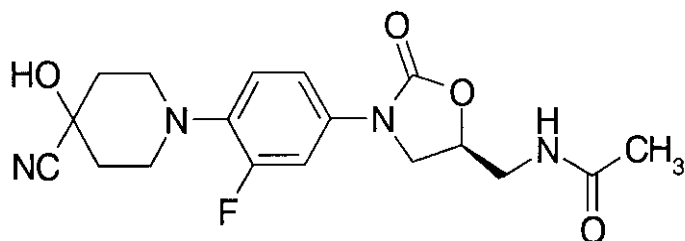
40

【0143】

実施例-19

(S)-N-{3-[4-(4-シアノ-4-ヒドロキシピペリジン-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56】



表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-オキソピペリジン-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(12.0mmol)とシアン化カリウム(18.0mmol)をジメチルホルムアミド(25ml)中、温度25℃で4時間反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって42%の収率で調製した。

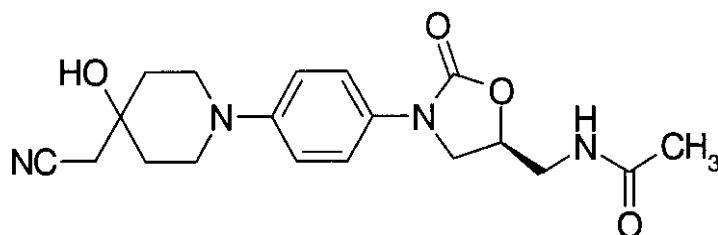
融点：99-100℃ 及びMS (M+1) = 377 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₈H₂₁FN₄O₄について。

【0144】

実施例-20

(S)-N-{3-[4-(4-シアノメチル-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

【化57】



【0145】

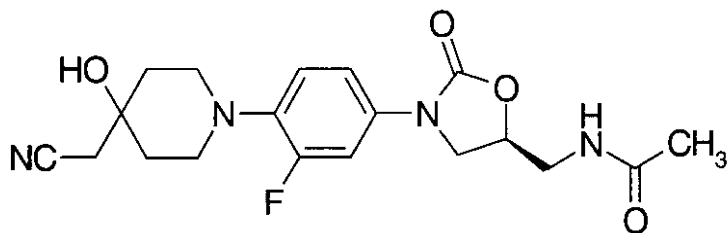
表題化合物は、シアン化カリウム(20.7mmol)と(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(13.8mmol)を60mlの5:1メタノール:ジメチルホルムアミド混合物中で撹拌しながら反応させることによって調製した。反応を12時間25℃で撹拌し、硫酸第一鉄飽和溶液でクエンチした。反応混合物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。真空下有機溶媒を蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフ精製で表題生成物を44%の収率で得た。融点：88-90℃ 及びMS (M+1) = 373 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₄N₄O₄について。

【0146】

実施例-21

(S)-N-{3-[4-(4-シアノメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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58】



【0147】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(18.0mmol)とシアン化カリウム(22.0mmol)をメタノール:ジメチルホルムアミド混合物(1:5, 20ml)中、温度25℃

で14時間反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって51%の収率で調製した。

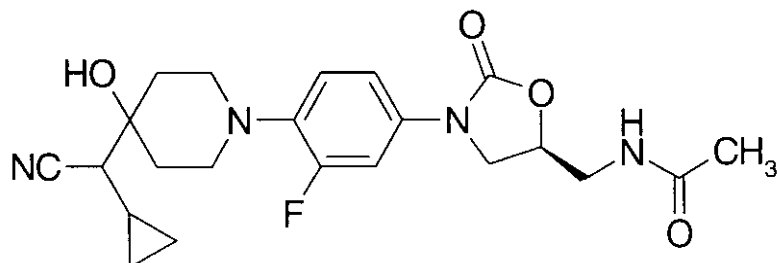
融点：162-64 及びMS (M+1) = 391 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₃FN₄O₄について。

【0148】

実施例-22

(S)-N-{3-[4-(4-(1-シクロプロピル-1-シアノメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-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59】



10

【0149】

シクロプロピルアセトニトリル(28mmol)の混合物をn-BuLi(28mmol)と-78℃にてテトラヒドロフラン中で処理し、1時間撹拌した。反応混合物に(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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(14.32mmol)を添加して一晩撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、乾燥させ、エバポレートして得た残留物をシリカゲルクロマトグラフィー上で精製して表題化合物を64%の収率で得た。融点：170-72 及びMS (M+1) = 431 (H⁺, 100%) M.F. = C₂₂H₂₇FN₄O₄について。

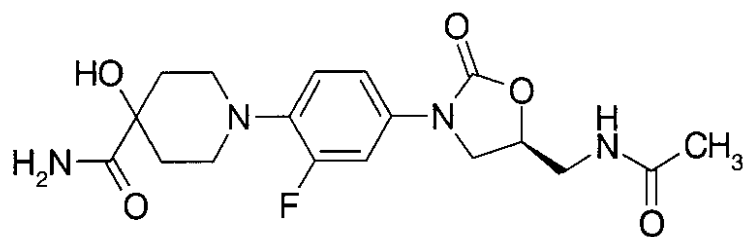
20

【0150】

実施例-23

(S)-N-{3-[4-(4-アミノカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン-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60】



30

【0151】

本化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-シアノ-4-ヒドロキシピペリジン-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(12mmol)を95%硫酸水溶液と温度25℃で14時間反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって62%の収率で得た。融点：238-40 及びMS (M+1) = 395 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₈H₂₃FN₄O₅について。

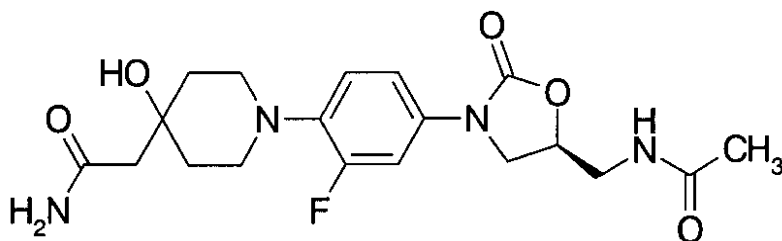
40

【0152】

実施例-24

(S)-N-{3-[4-(4-アミノカルボニルメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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 6 1】



【 0 1 5 3】

表題化合物は、(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(22mmol)を95%硫酸水溶液と反応刺

10

せた後シリカゲカラムクロマトグラフ精製することによって52%の収率で調製した。

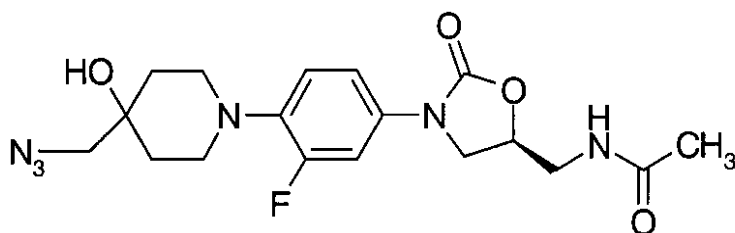
融点：208-10 及びMS (M+1) = 409 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₅FN₄O₅について。

【 0 1 5 4】

実施例-25

(S)-N-{3-[4-(4-アジドメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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 6 2】



20

【 0 1 5 5】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(1.37mmol)をナトリウムアジド(2.06mmol)及び氷酢酸(7.1mmol)とジメチルホルムアミド(15ml)中、温度40

30

で14時間反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって72

%の収率で調製した。

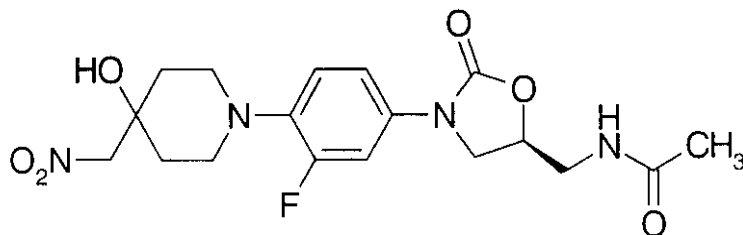
融点：146-149 及びMS (M+1) = 407.1 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₈H₂₃FN₆O₄について。

【 0 1 5 6】

実施例-26

(S)-N-{3-[4-(4-ニトロメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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 6 3】



40

【 0 1 5 7】

乾燥テトラヒドロフラン(40ml)中の水素化ナトリウム(0.72g, 17.0mmol)の攪拌溶液に0の温度でニトロメタン(12.4mmol)を加えた。それをさらに30分間攪拌してから(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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(7.2mmol)を加えた。反応混合物を65 で24時間攪拌した。反応混合物を碎氷上に注いだ。有機層を分け、水層を酢酸エチルで抽出した(2×20ml)。溶

50

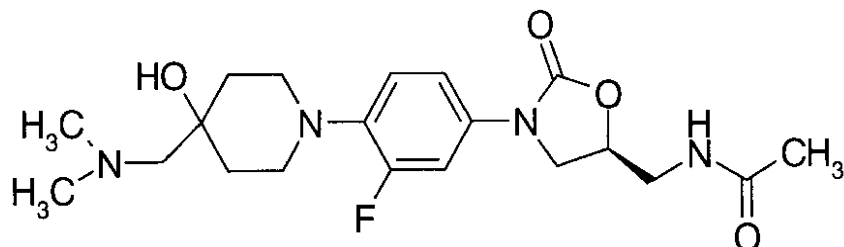
媒を除去して粗製化合物を得、シリカゲル上カラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物を17%の収率で得た。融点：186-187 及びMS (M+1) = 384 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₈H₂₃FN₄O₆。

【 0 1 5 8 】

実施例-27

(S)-N-{3-[4-(4-(N,N-ジメチルアミノ)-メチル-4-ヒドロキシピペリジン-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 6 4 】



10

【 0 1 5 9 】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(1.37mmol)をメタノール(10ml)中の40%ジメチルアミン(1.72mmol)水溶液と温度25 で14時間反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって70%の収率で調製した。融点：160-162 及びMS (M+1) = 409.1 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₀H₂₉FN₄O₄について。

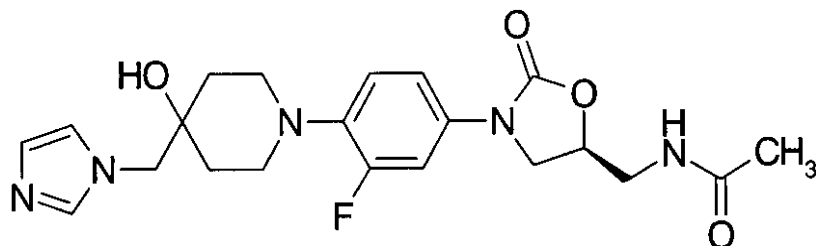
20

【 0 1 6 0 】

実施例-28

(S)-N-{3-[4-(4-(1-イミダゾリルメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-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 6 5 】



30

【 0 1 6 1 】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(1.40mmol)、BF₃エーテラート(etherate)(触媒的)及びイミダゾール(1.80mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)中80 で8時間時間反応させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフ分離によって66%の収率で得た。融点：130-132 及びMS (M+1) = 432 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₁H₂₆FN₅O₄について。

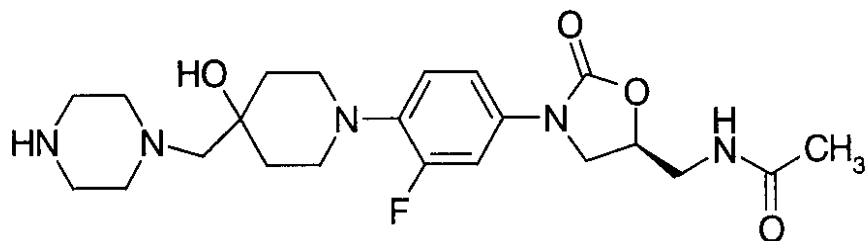
40

【 0 1 6 2 】

実施例-29

(S)-N-{3-[4-(4-(1-ピペラジノメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-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 6 6】



【 0 1 6 3】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(1.37mmol)をメタノール(10ml)中、ピペラジン(2.06mmol)と温度25℃で14時間反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって80%の収率で調製した。

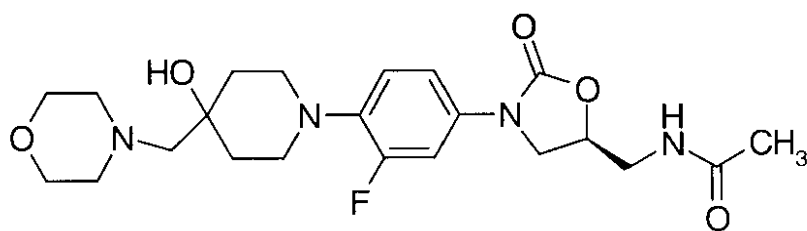
融点：175-177℃ and MS (M+1) = 450.2 (MH⁺, 100%) for M.F. = C₂₂H₃₂FN₅O₄.

【 0 1 6 4】

実施例-30

(S)-N-{3-[4-(4-(1-モルフォリノメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-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 6 7】



【 0 1 6 5】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(1.37mmol)をメタノール(15ml)中、モルフォリン(2.05mmol)と温度25℃で14時間反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって82%の収率で調製した。

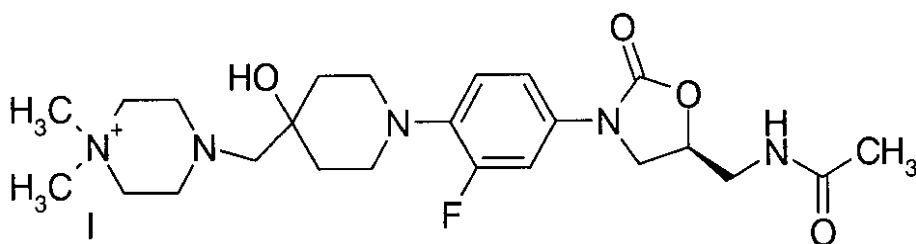
融点：184-186℃ 及びMS (M+1) = 451.2 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₂H₃₁FN₄O₅について。

【 0 1 6 6】

実施例-31

(S)-N-{3-[4-(4-(N,N-ジメチルピペラジノメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-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}-アセトアミドヨウ化物塩

【化 6 8】



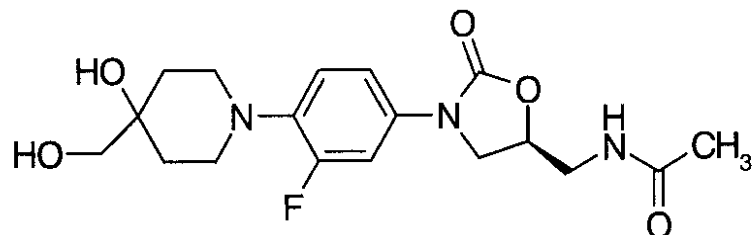
【 0 1 6 7】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-ピペラジノメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-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(0.22mmol)をジクロロメタン(10ml)中、ヨウ化メチル(0.50mmol)及びトリエチルアミン(0.45mmol)と温度25℃で8時間反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって30%の収率で調製した。

融点：170-172 及びMS (M+1) = 479.2 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₄H₃₇FN₅O₄・CH₃Iについて
【0168】

実施例-32

(S)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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69】



10

【0169】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(4.1mmol)を0.5%V/V塩酸(50ml)と温度80 で2時間反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって55%の収率で調製した。

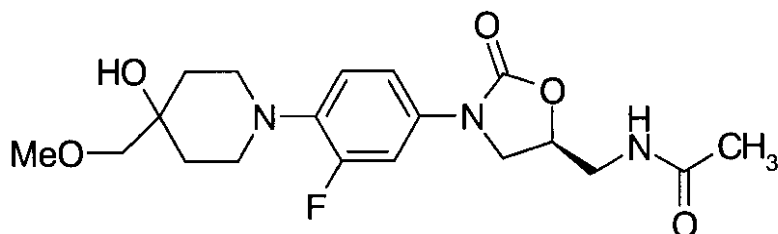
融点：98-100 及びMS (M+1) = 382.4 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₈H₂₄FN₃O₅について。

【0170】

20

実施例-33

(S)-N-{3-[4-(4-メトキシメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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70】



30

【0171】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(1.3mmol)をメタノール(10ml)中ナトリウムメトキシド(1.6mmol)と温度65 で6時間反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって82%の収率で調製した。

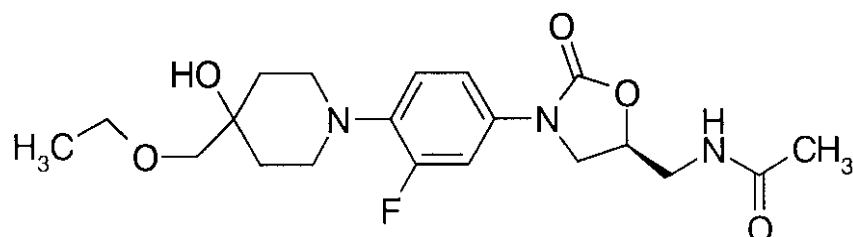
融点：80-82 及びMS (M+1) = 396.1 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₆FN₃O₅について。

【0172】

実施例-34

(S)-N-{3-[4-(4-エトキシメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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71】

40



【0173】

50

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(1.0mmol)をエタノール(10ml)中ナトリウムエトキシド(1.6mmol)と温度60 で6時間反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって55%の収率で調製した。

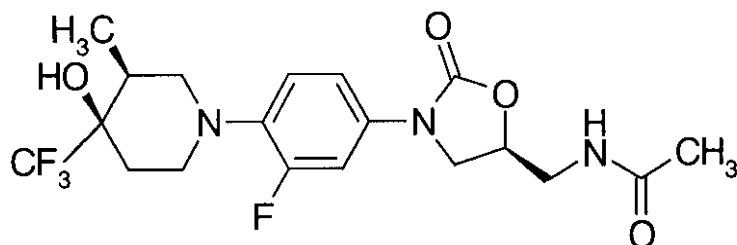
融点：76-78 及びMS (M+1) = 410.1 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₀H₂₈FN₃O₅について。

【0174】

実施例-35

cis-(S)-N-{3-[4-(4-トリフルオロメチル-3-メチル-4-ヒドロキシピペリジン-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72】



【0175】

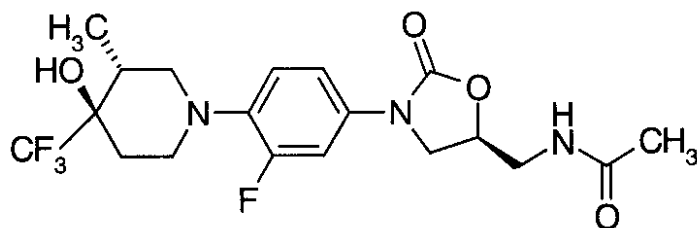
(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-3-メチル-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(1.40mmol)と臭化トリフルオロメチルマグネシウム(1.6mmol)をテトラヒドロフラン(10ml)中で反応させた後、ジアステレオマーのシリカゲルクロマトグラフ分離によって、本化合物を58%の収率で得た。融点：70-72 及びMS (M+1) = 434 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₃F₄N₃O₄について。

【0176】

実施例-36

trans-(S)-N-{3-[4-(4-トリフルオロメチル-3-メチル-4-ヒドロキシピペリジン-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73】



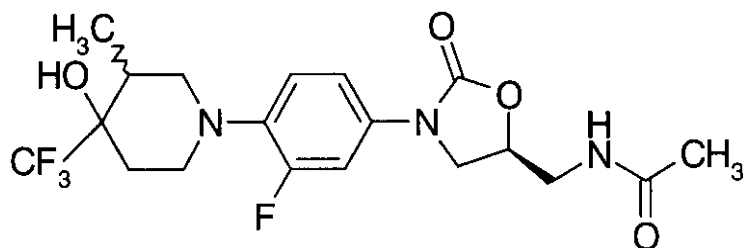
(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-3-メチル-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(1.40mmol)と臭化トリフルオロメチルマグネシウム(1.6mmol)をテトラヒドロフラン(10ml)中で反応させた後、ジアステレオマーのシリカゲルクロマトグラフ分離によって、本化合物を21%の収率で得た。融点：184-186 及びMS (M+1) = 434 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₃F₄N₃O₄について。

【0177】

実施例-37

cis及びtrans混合物(S)-N-{3-[4-(4-トリフルオロメチル-3-メチル-4-ヒドロキシピペリジン-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 7 4】



【 0 1 7 8 】

(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-3-メチル-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(2.40mmol)と臭化トリフルオロメチルマグネシウム(2.6mmol)をテトラヒドロフラン(20ml)中で反応させた後、ジアステレオマーのシリカゲルクロマトグラフ分離によって、本化合物を78%の収率で得た。融点：144-146 及びMS (M+1) = 434 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₃F₄N₃O₄について。

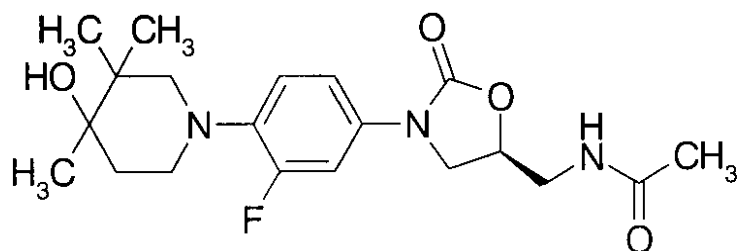
10

【 0 1 7 9 】

実施例-38

(S)-N-{3-[4-(3,3,4-トリメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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 7 5】



20

【 0 1 8 0 】

(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-3,3-ジメチル-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(2.3mmol)とメチルリチウム(2.3mmol)をテトラヒドロフラン(20ml)中で反応させた後、ジアステレオマーのシリカゲルクロマトグラフ分離によって、本化合物を69%の収率で得た。融点：114-116 及びMS (M+1) = 394 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₀H₂₈FN₃O₄について。

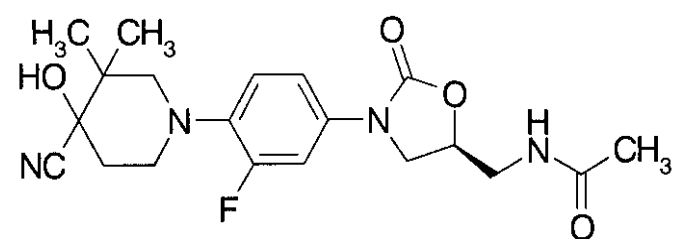
30

【 0 1 8 1 】

実施例-39

(S)-N-{3-[4-(4-シアノ-3,3-ジメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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 7 6】



40

【 0 1 8 2 】

(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-3,3-ジメチル-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(1.40mmol)とシアン化カリウム(2.6mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)中で反応させた後、ジアステレオマーのシリカゲルクロマトグラフ分離によって、本化合物を78%の収率で得た。融点：65-68 及びMS (M+1) =

50

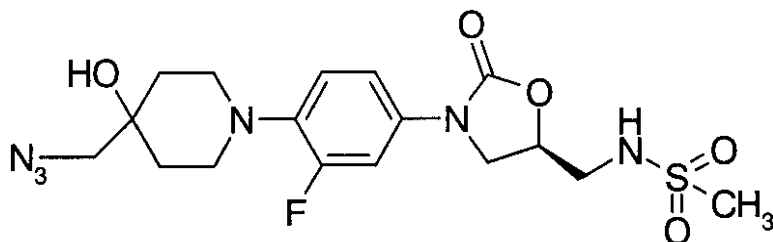
405 (MH^+ , 100%) M.F. = $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_4$ について。

【0183】

実施例-40

(S)-N-{3-[4-(4-アジドメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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}-メタンスルホンアミド

【化77】



10

【0184】

表題化合物は、(R)-N-{3-[4-(4-オキソ-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-イルメチルオキシ(methoxy)}-メタンスルホネート(1.4mmol)をナトリウムアジド(2.1mmol)及び氷酢酸(7.2mmol)とジメチルホルムアミド(15ml)中温度40 で14時間反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって70%の収率で調製した。

融点：142-144 及びMS ($\text{M}+1$) = 443.1 (MH^+ , 100%) M.F. = $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_5\text{S}$ について。

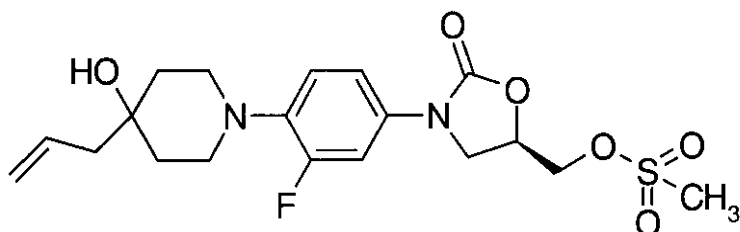
20

【0185】

実施例-41

(R)-{3-[4-(4-プロパ-2-エン-1-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-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}-メタンスルホネート

【化78】



30

【0186】

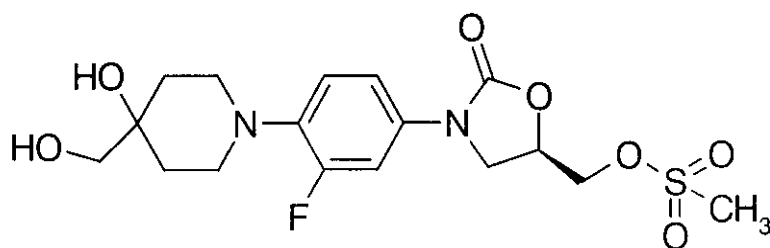
(R)-N-{3-[4-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート(2.3mmol)と臭化アリルマグネシウム(2.3mmol)をテトラヒドロフラン(20ml)中で反応させた後、ジアステレオマーのシリカゲルクロマトグラフ分離によって本化合物を72%の収率で得た。融点：130-132 及びMS ($\text{M}+1$) = 429.1 (MH^+ , 100%) M.F. = $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_6\text{S}$ について。

【0187】

実施例-42

(R)-{3-[4-(4-ヒドロキシメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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}-メタンスルホネート

【化79】



50

【 0 1 8 8 】

表題化合物は、(R)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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}-メタンスルホネート(1.22mmol)を0.5%V/V塩酸(50ml)と温度80 で2時間反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって57%の収率で調製した。

融点：105-108 MS (M+1) = 419.1 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₇H₂₃FN₂O₇Sについて。

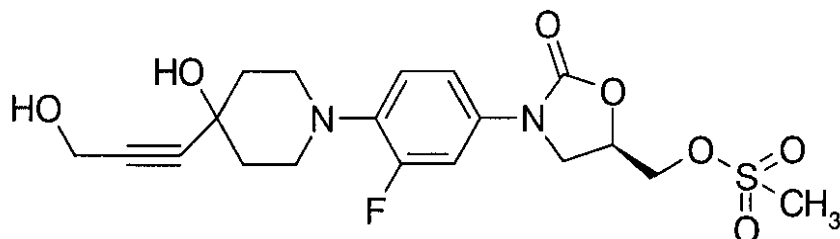
【 0 1 8 9 】

実施例-43

(R)-{3-[4-(4-(3-ヒドロキシプロパ-1-イン-1-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-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}-メタンスルホネート

10

【 化 8 0 】



【 0 1 9 0 】

テトラヒドロフラン(10ml)中、(1-トリメチルシリルオキシプロパ-2-イン-3-イル)-リチウム(1.70mmol)と(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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(1.70mmol)の混合物を温度-78 で15分間撹拌した。それを室温に戻し、さらに14時間撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液と撹拌し、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。溶媒を除去し、残留物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物を75%の収率で得た。融点：142-144 及びMS (M+1) = 443.1 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₅FN₂O₇Sについて。

20

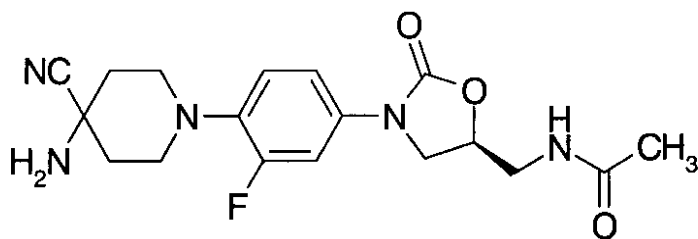
【 0 1 9 1 】

実施例-44

(S)-N-{3-[4-(4-アミノ-4-シアノピペリジン-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

【 化 8 1 】



酢酸(10ml)中(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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(1.0mmol)、シアン化カリウム(1.3mmol)及び塩化アンモニウム(10mmol)の混合物を14時間25 の温度で撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。溶媒を蒸発させ、残留物のシリカゲルクロマトグラフ精製により表題化合物を65%の収率で得た。融点：94-96 及びMS (M+1) = 375 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₈H₂₂FN₅O₃について。

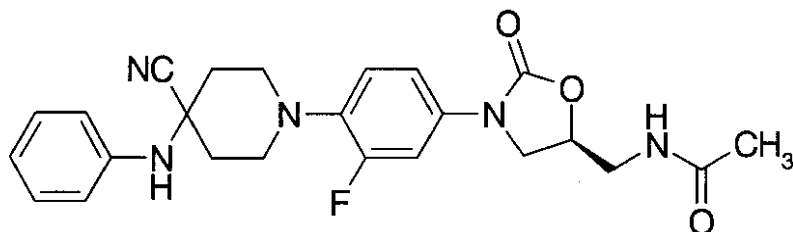
40

【 0 1 9 2 】

実施例-45

(S)-N-{3-[4-(4-フェニルアミノ-4-シアノピペリジン-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 8 2】



【 0 1 9 3 】

5mlの酢酸中(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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(0.57mmol)、シアン化ナトリウムの混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物にアニリンを加え、60 で一晩撹拌した。真空中で溶媒を除去し、残留物をクロロホルムで抽出し、水洗して乾燥させた。溶媒のエバポレーション後、シリカゲルクロマトグラフ精製により表題化合物を51%の収率で得た。融点：81-85 及びMS (M+1) = 452 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₄H₂₆FN₅O₃について。

10

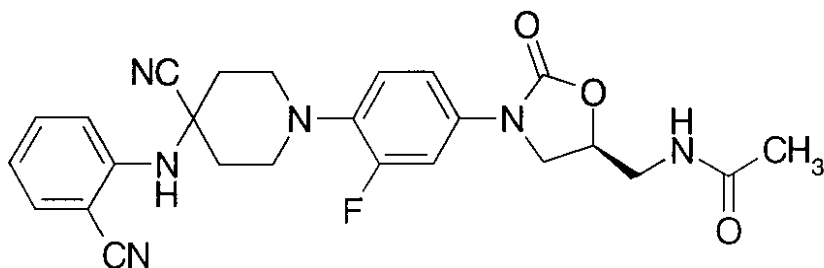
【 0 1 9 4 】

実施例-46

(S)-N-{3-[4-(4-(2-シアノフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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 8 3】

20



【 0 1 9 5 】

実施例45で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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}-アセトアミドをシアン化ナトリウム及び2-シアノアニリンと反応させることによって、47%の収率で本化合物を得た。融点：94-96 及びMS (M+1) = 477 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₅H₂₅FN₆O₃について。

30

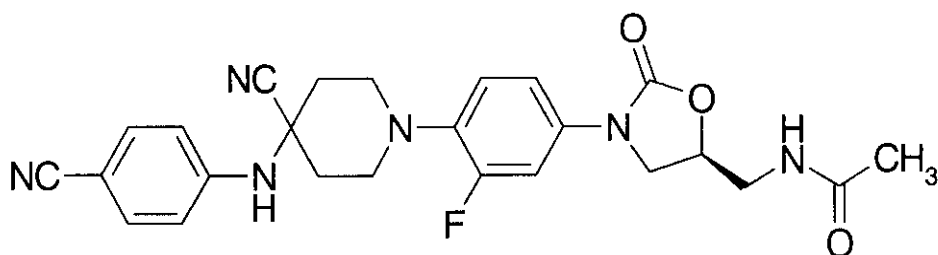
【 0 1 9 6 】

実施例-47

(S)-N-{3-[4-(4-(4-シアノフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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 8 4】

40



【 0 1 9 7 】

実施例45で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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}-アセトアミドをシアン化ナトリウム及び4-シアノアニリンと反応させることによって、55%の収率で本化合物を得た。融点

50

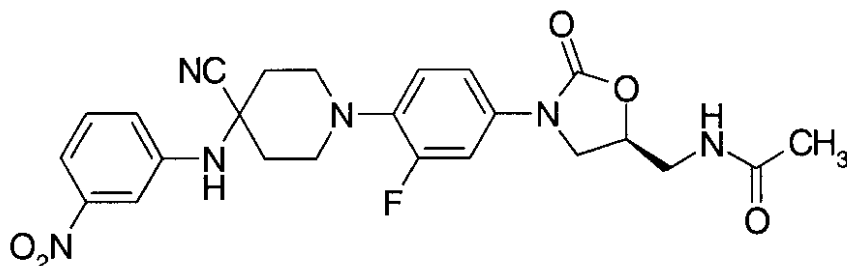
: 210-212 及びMS (M+1) = 477 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₅H₂₅FN₆O₃について。

【 0 1 9 8 】

実施例-48

(S)-N-{3-[4-(4-(3-ニトロフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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 8 5 】



10

【 0 1 9 9 】

実施例45で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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}-アセトアミドをシアン化ナトリウム及び3-ニトロアニリンと反応させることによって、52%の収率で本化合物を得た。融点: 198-200 及びMS (M+1) = 497 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₄H₂₅FN₆O₅について。

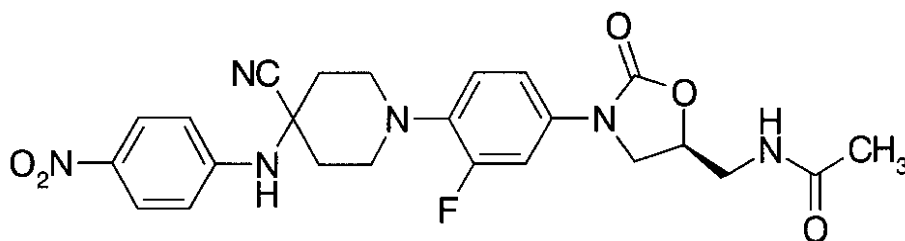
【 0 2 0 0 】

20

実施例-49

(S)-N-{3-[4-(4-(4-ニトロフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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 8 6 】



30

【 0 2 0 1 】

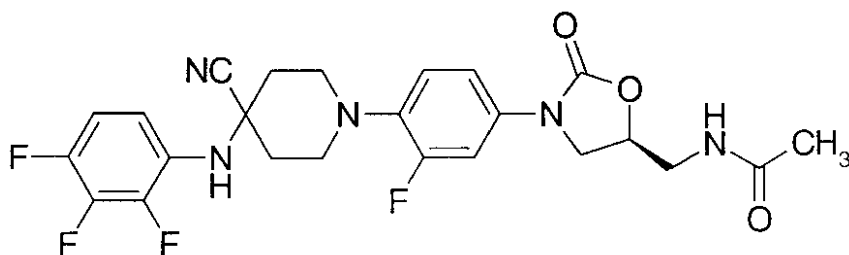
実施例45で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミドをシアン化ナトリウム及び4-ニトロアニリンと反応させることによって、61%の収率で本化合物を得た。融点: 208-210 及びMS (M+1) = 497 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₄H₂₅FN₆O₅について。

【 0 2 0 2 】

実施例-50

(S)-N-{3-[4-(4-(2,3,4-トリフルオロフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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 8 7 】



40

【 0 2 0 3 】

50

実施例45で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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}-アセトアミドをシアン化ナトリウム及び2,3,4-トリフルオロアニリンと反応させることによって、68%の収率で本化合物を得た。融点：160-164 及びMS (M+1) = 506 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₄H₂₃F₄N₅O₃について。

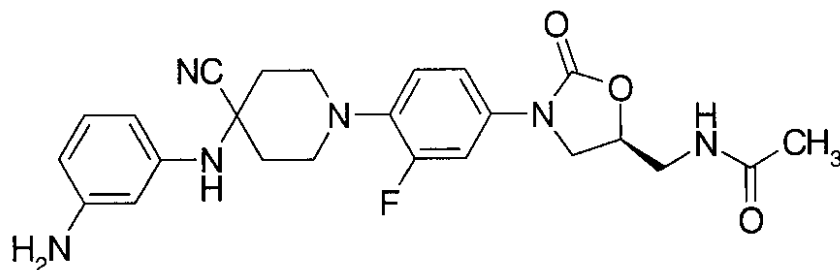
【0204】

実施例-51

(S)-N-{3-[4-(4-(3-アミノフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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88】

10



実施例45で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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}-アセトアミドをシアン化ナトリウム及び3-アミノアニリンと反応させることによって、46%の収率で本化合物を得た。融点：110-112 及びMS (M+1) = 467 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₄H₂₇FN₆O₃について。

20

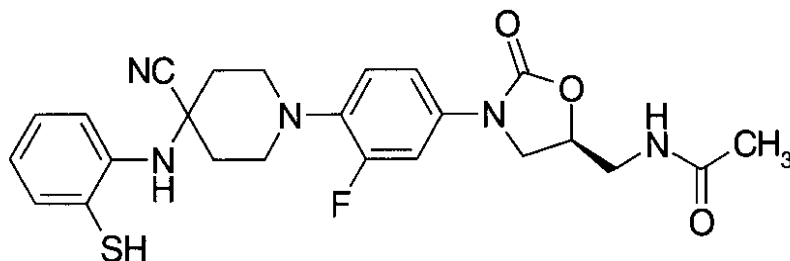
【0205】

実施例-52

(S)-N-{3-[4-(4-(2-メルカプトフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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89】

30



【0206】

実施例45で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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}-アセトアミドをシアン化ナトリウム及び2-メルカプトアニリンと反応させることによって、56%の収率で本化合物を得た。融点：108 及びMS (M+1) = 484 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₄H₂₆FN₅O₃Sについて。

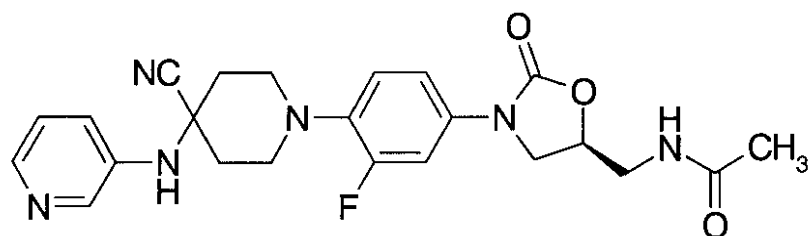
40

【0207】

実施例-53

(S)-N-{3-[4-(4-(ピリジン-3-イルアミノ)-4-シアノピペリジン-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 9 0】



【 0 2 0 8】

実施例45で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミドをシアン化ナトリウム及び3-アミノピリジンと反応させることによって、55%の収率で本化合物を得た。融点：160-162 及びMS (M+1) = 453 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₃H₂₅FN₆O₃について。

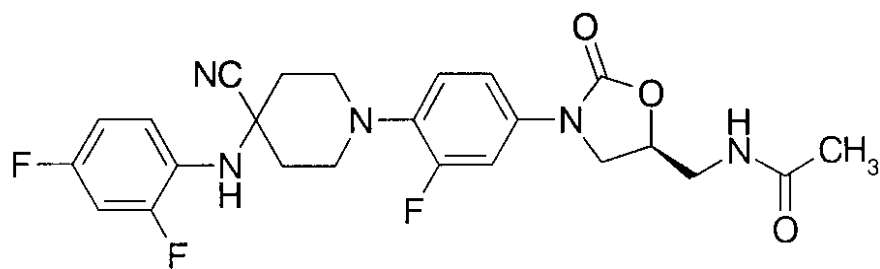
10

【 0 2 0 9】

実施例-54

(S)-N-{3-[4-(4-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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 9 1】



20

【 0 2 1 0】

実施例45で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミドをシアン化ナトリウム及び2,4-ジフルオロアニリンと反応させることによって、60%の収率で本化合物を得た。融点：158-160 及びMS (M+1) = 488 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₄H₂₄F₃N₅O₃について。

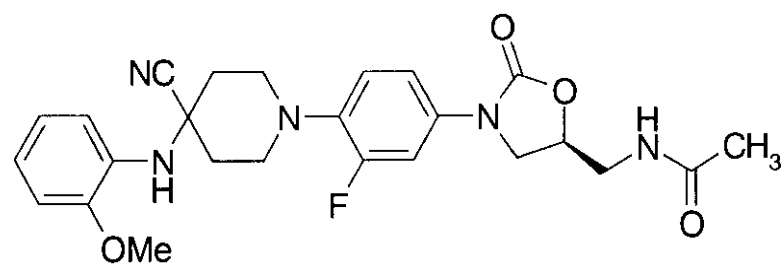
30

【 0 2 1 1】

実施例-55

(S)-N-{3-[4-(4-(2-メトキシフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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 9 2】



40

【 0 2 1 2】

実施例45で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミドをシアン化ナトリウム及び2-メトシアニリンと反応させることによって、64%の収率で本化合物を得た。融点：136-138 及びMS (M+1) = 482 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₅H₂₈FN₅O₄について。

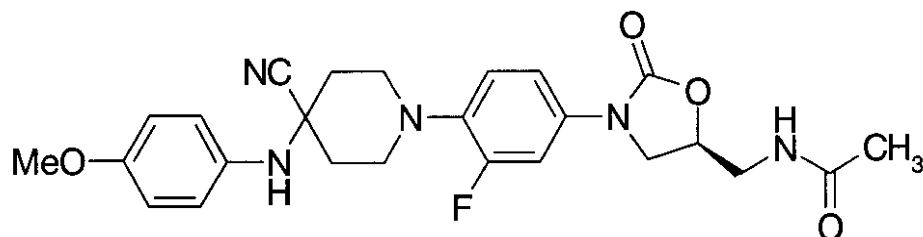
【 0 2 1 3】

50

実施例-56

(S)-N-{3-[4-(4-(4-メトキシフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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93】



10

【0214】

実施例45で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミドをシアン化ナトリウム及び4-メトキシアニリンと反応させることによって、76%の収率で本化合物を得た。

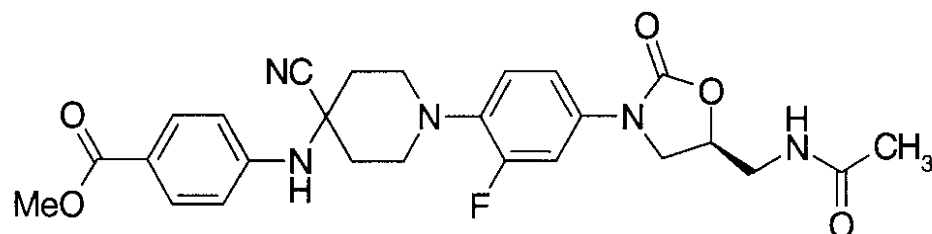
融点：168-170 及びMS (M+1) = 482 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₅H₂₈FN₅O₄について。

【0215】

実施例-57

(S)-N-{3-[4-(4-(4-メトキシカルボニルフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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94】



20

【0216】

実施例45で述べた手順を用い、(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}-アセトアミドをシアン化ナトリウム及び4-メトキシカルボニルアニリンと反応させることによって、44%の収率で本化合物を得た。融点：192-194 及びMS (M+1) = 510 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₆H₂₈FN₅O₅について。

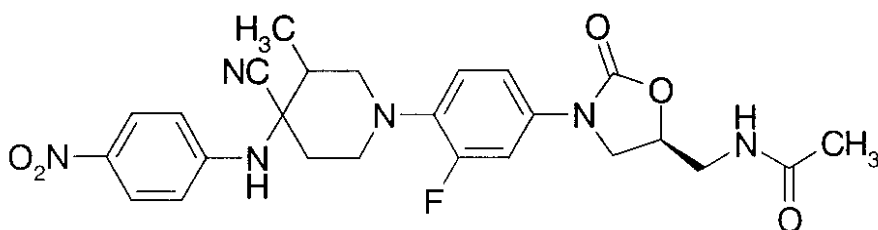
30

【0217】

実施例-58

(S)-N-{3-[4-(4-(4-ニトロフェニルアミノ)-3-メチル-4-シアノピペリジン-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95】



40

【0218】

実施例45で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-オキソ-3-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}-アセトアミドをシアン化ナトリウム及び4-ニトロアニリンと反応させることによって、49%の収率で本化合物を

50

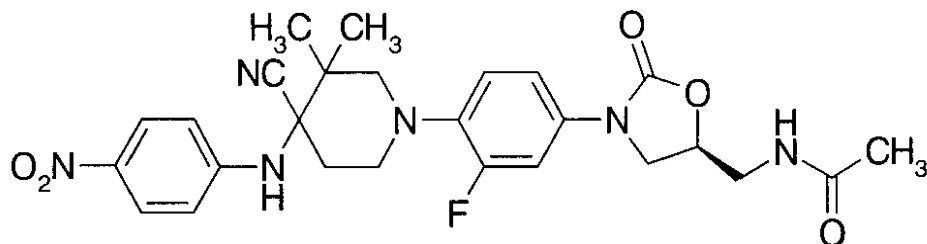
得た。融点：95-97 及びMS (M+1) = 497 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₄H₂₅FN₆O₅について。

【0219】

実施例-59

(S)-N-{3-[4-(4-(4-ニトロフェニルアミノ)-3,3-ジメチル-4-シアノピペリジン-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96】



10

【0220】

実施例45で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-オキソ-3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミドをシアン化ナトリウム及び4-ニトロアニリンと反応させることによって51%の収率で本化合物を得た。融点：124-126 及びMS (M+1) = 525 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₆H₂₉FN₆O₅について。

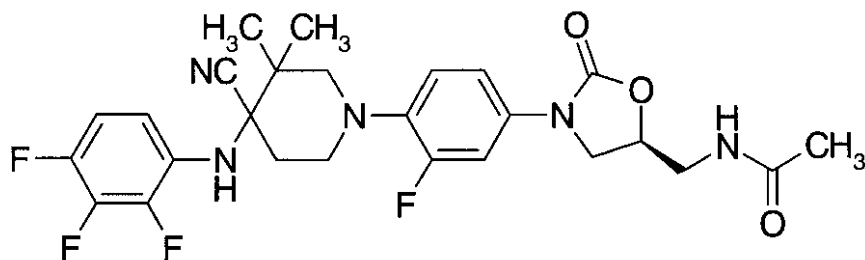
【0221】

20

実施例-60

(S)-N-{3-[4-(4-(2,3,4-トリフルオロフェニルアミノ)-3,3-ジメチル-4-シアノピペリジン-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97】



30

【0222】

実施例45で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-オキソ-3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミドをシアン化ナトリウム及び2,3,4-トリフルオロアニリンと反応させることによって、50%の収率で本化合物を得た。融点：65-67 及びMS (M+1) = 534 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₆H₂₇F₄N₅O₃について。

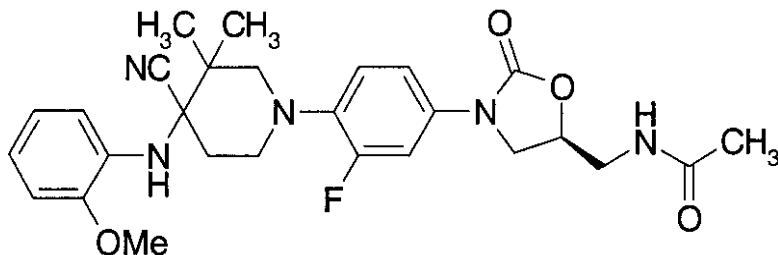
【0223】

40

実施例-61

(S)-N-{3-[4-(4-(2-メトキシフェニルアミノ)-3,3-ジメチル-4-シアノピペリジン-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 9 8】



実施例45で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-オキソ-3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミドをアン化ナトリウム及び2-メトキシアニリンと反応させることによって、64%の収率で本化合物を得た。融点：55-57 及びMS (M+1) = 510 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₇H₃₂FN₅O₄について。

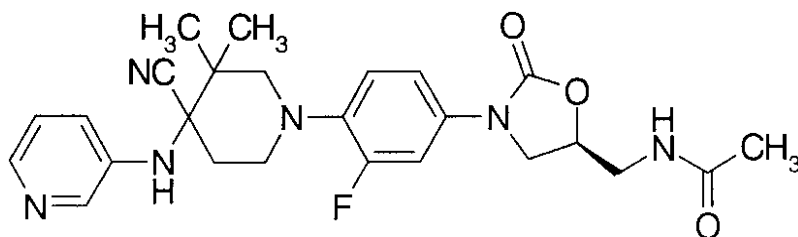
10

【 0 2 2 4】

実施例-62

(S)-N-{3-[4-(4-(ピリジン-3-イルアミノ)-3,3-ジメチル-4-シアノピペリジン-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 9 9】



20

【 0 2 2 5】

実施例45で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[3-フルオロ-4-(4-オキソ-3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミドをシアン化ナトリウム及び3-アミノピリジンと反応させることによって、48%の収率で本化合物を得た。融点：70-72 及びMS (M+1) = 482 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₅H₂₉FN₆O₃について。

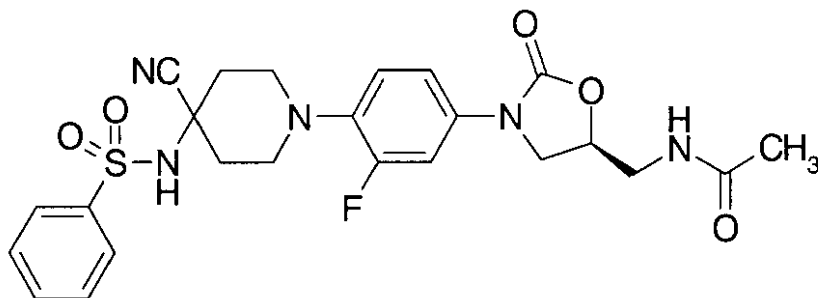
30

【 0 2 2 6】

実施例-63

(S)-N-{3-[4-(4-フェニルスルホニルアミノ-4-シアノピペリジン-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 1 0 0】



40

【 0 2 2 7】

実施例45で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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}-アセトアミドをシアン化ナトリウム及びフェニルスルホンアミドと反応させることによって、%の収率で本化合物を得た。融点：112-116 及びMS (M+1) = 516 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₄H₂₆FN₅O₅Sについて。

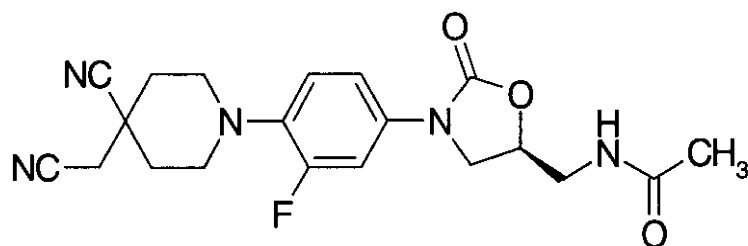
50

【 0 2 2 8 】

実施例-64

(S)-N-{3-[4-(4-シアノメチル-4-シアノピペリジン-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 1 0 1】



10

【 0 2 2 9 】

エタノール(10%, 10ml)中の(S)-N-[3-{4-[4-(シアノメチリデン- -エトキシカルボキシピペリジニル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)アセトアミド(1.13mmol)の攪拌溶液にシアン化ナトリウム(1.13mmol)を加えた。それを18時間還流させながら攪拌した。溶媒を除去し、それに水(10ml)を添加した。それを酢酸エチル(3×15 ml)で抽出し、混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させた。得られた粗製固体をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーで精製した。25%(0.140gm)の収率で表題化合物を得た。融点：222-224 及びMS (M+1) = 400 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₀H₂₂FN₅O₃。

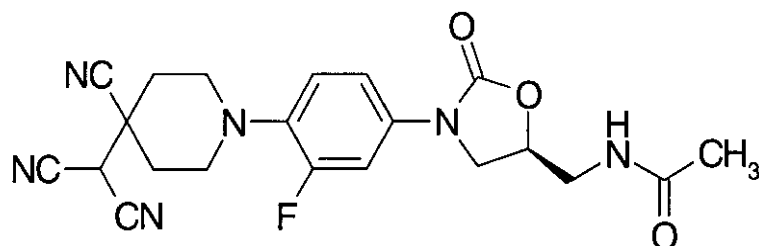
20

【 0 2 3 0 】

実施例-65

(S)-N-{3-[4-(4-(1,1-ジシアノメチル)-4-シアノピペリジン-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 1 0 2】



30

【 0 2 3 1 】

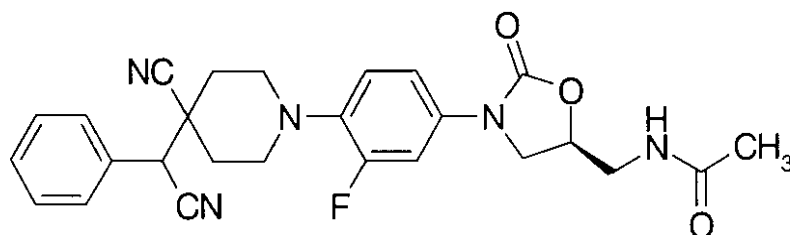
実施例64で述べた手順を用い、(S)-N-[3-{4-[4-(1,1-ジシアノメチリジン)-ピペリジン-1-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)アセトアミドとシアン化ナトリウムを反応させることによって、56%の収率で本化合物を得た。融点：156-158 及びMS (M+1) = 425 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₁H₂₁FN₆O₃について。

【 0 2 3 2 】

実施例-66

(S)-N-{3-[4-(4-(1-フェニル-1-シアノメチル)-4-シアノピペリジン-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 1 0 3】



40

【 0 2 3 3 】

50

テトラヒドロフラン(5ml)中の(S)-N-[3-{4-[(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)アセトアミド(0.5mmol)の溶液を-78のテトラヒドロフラン(5ml)中のn-BuLi(0.5mmol)とフェニルアセトニトリルの混合物に添加した。シアン化ナトリウム(0.45mmol)を反応混合物に加えた。それを35で12時間攪拌した。普通に仕上げて65%の収率で化合物を得た。融点：168-170及びMS (M+1) = 476 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₆H₂₆FN₅O₃について。

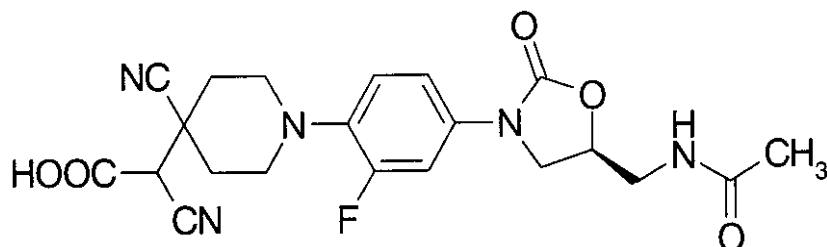
【0234】

実施例-67

(S)-N-{3-[4-((1-カルボキシ-1-シアノメチル)-4-シアノピペリジン-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

【化104】



【0235】

実施例66で述べた手順を用い、(S)-N-[3-{4-[(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)アセトアミドをシアノ酢酸、n-BuLiに代えて酢酸アンモニウム、次にシアン化ナトリウムと反応させることによって、54%の収率で本化合物を得た。融点：298-300及びMS (M+1) = 444 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₁H₂₂FN₅O₅について。

20

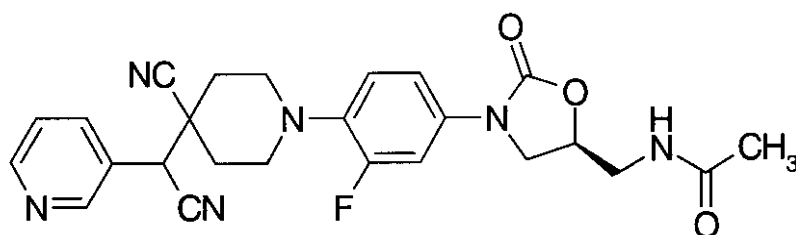
【0236】

実施例-68

(S)-N-{3-[4-(4-(1-(ピリジン-3-イル)-1-シアノメチル)-4-シアノピペリジン-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105】

30



【0237】

実施例66で述べた手順を用い、(S)-N-[3-{4-[(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)アセトアミド、ピリジン-3-イルアセトニトリル及びn-BuLi、次にシアン化ナトリウムと反応させることによって、61%の収率で本化合物を得た。融点：118-120及びMS (M+1) = 477 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₅H₂₅FN₆O₃について。

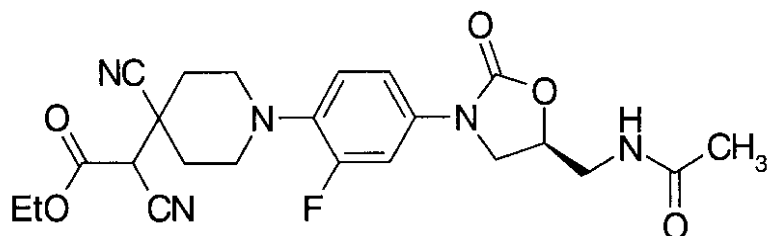
40

【0238】

実施例-69

(S)-N-{3-[4-(4-(1-エトキシカルボニル-1-シアノメチル)-4-シアノピペリジン-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 1 0 6】



【 0 2 3 9】

実施例66で述べた手順を用い、(S)-N-[3-{4-[(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)アセトアミド、エトキシカルボニルアセトニトリル及びn-BuLiに代えて酢酸アンモニウム、次にシアン化ナトリウムと反応させることによって、54%の収率で本化合物を得た。融点：96-98 及びMS (M+1) = 472 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₃H₂₆FN₅O₅について。

10

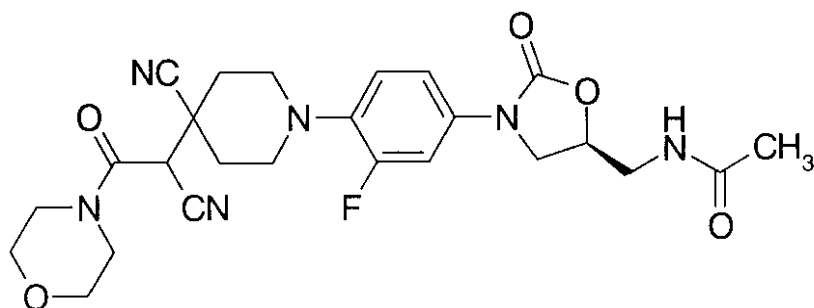
【 0 2 4 0】

実施例-70

(S)-N-{3-[4-(4-(1-(モルフォリン-1-イルカルボニル-1-シアノメチル)-4-シアノピペリジン-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 1 0 7】

20



【 0 2 4 1】

30

実施例66で述べた手順を用い、(S)-N-[3-{4-[(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)アセトアミド、モルフォリン-1-イル-アセトニトリル及びn-BuLi、次にシアン化ナトリウムを反応させることによって、64%の収率で本化合物を得た。融点：166-168 及びMS (M+1) = 513 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₅H₂₉FN₆O₅について。

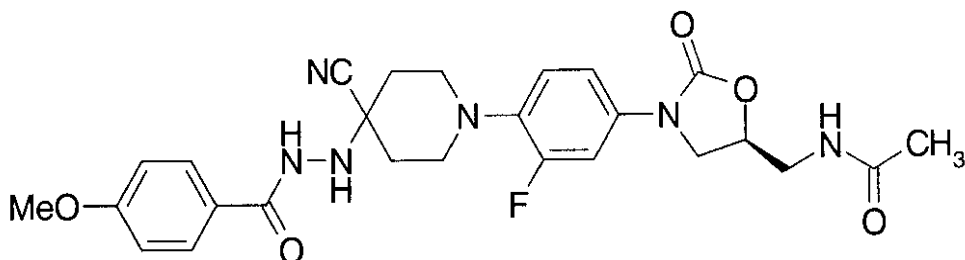
【 0 2 4 2】

実施例-71

(S)-N-{3-[4-((4-メトキシフェニルカルボニルヒドラジノ)-4-シアノピペリジン-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 1 0 8】

40



【 0 2 4 3】

(S)-N-[3-{4-[(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-1,3-オ

50

キサゾリジン-5-イル)アセトアミド(57mmol)と4-メトキシフェニルヒドラジド(57mmol)の混合物及び1滴の酢酸を5mlのメタノール中で1時間還流させた。反応混合物をエバポレートし、残留物をクロロホルムで抽出し、水洗した。有機溶媒を蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィーで精製してヒドラゾン化合物を得た。

このヒドラゾン化合物(21mmol)をメタノールと水の1:1混合物10ml中50℃で8時間シアン化ナトリウム(1.06mmol)及び塩化アンモニウム(1.06mmol)で処理した。反応混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を水洗し、乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して47%の収率で表題化合物を得た。MS (M+1) = 525 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₆H₂₉FN₆O₅について。

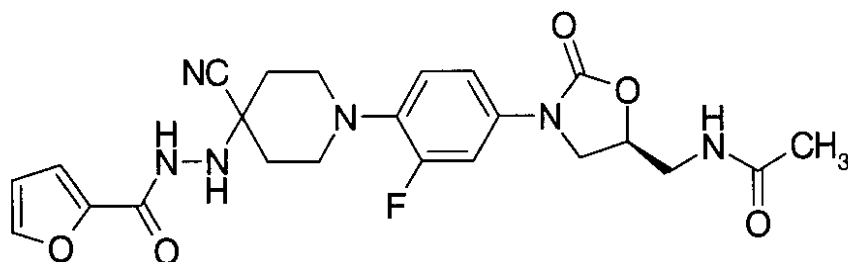
【0244】

10

実施例-72

(S)-N-{3-[4-(4-(フラン-2-イルカルボニルヒドラジノ)-4-シアノピペリジン-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109】



20

【0245】

実施例71で述べた手順を用い、(S)-N-[3-{4-[(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)アセトアミド、フラン-2-イルヒドラジド、シアン化ナトリウム及び塩化アンモニウムを反応させることによって、50%の収率で本化合物を得た。融点：>250℃ 及びMS (M+1) = 485 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₃H₂₅FN₆O₅について。

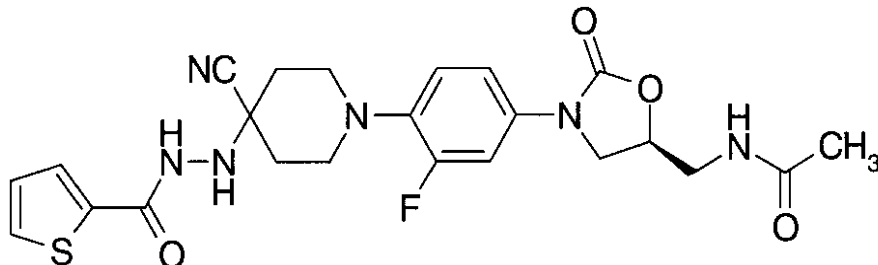
【0246】

30

実施例-73

(S)-N-{3-[4-(4-(チオフェン-2-イルカルボニルヒドラジノ)-4-シアノピペリジン-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110】



40

【0247】

実施例71で述べた手順を用い、(S)-N-[3-{4-[(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)アセトアミド、チオフェン-2-イルヒドラジド、シアン化ナトリウム及び塩化アンモニウムを反応させることによって、53%の収率で本化合物を得た。融点：226-230℃ 及びMS (M+1) = 501 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₃H₂₅FN₆O₄Sについて。

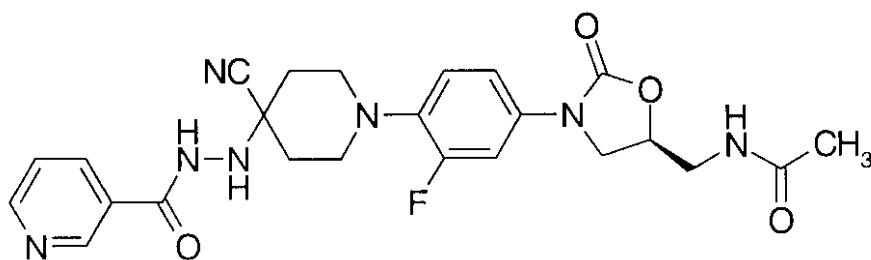
【0248】

実施例-74

(S)-N-{3-[4-(4-(ピリジン-3-イルカルボニルヒドラジノ)-4-シアノピペリジン-1-イル)-

50

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 1 1 1】



【 0 2 4 9 】

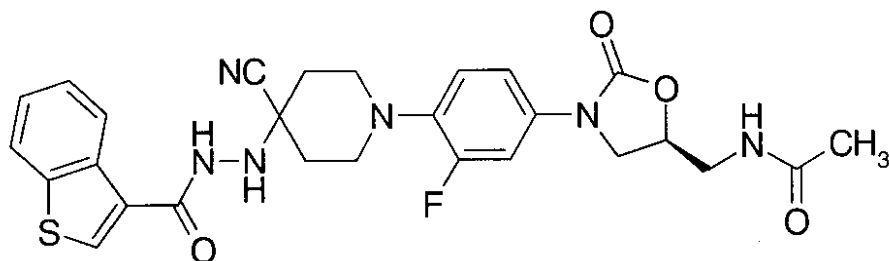
実施例71で述べた手順を用い、(S)-N-[3-{4-[(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)アセトアミド、ピリジン-3-イルヒドラジド、シアン化ナトリウム及び塩化アンモニウムを反応させることによって、55%の収率で本化合物を得た。融点：150-154 及びMS (M+1) = 496 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₄H₂₆F N₇O₄について。

【 0 2 5 0 】

実施例-75

(S)-N-[3-{4-[(4-(ベンゾチオフェン-3-イルカルボニルヒドラジノ)-4-シアノピペリジン-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 1 1 2】



【 0 2 5 1 】

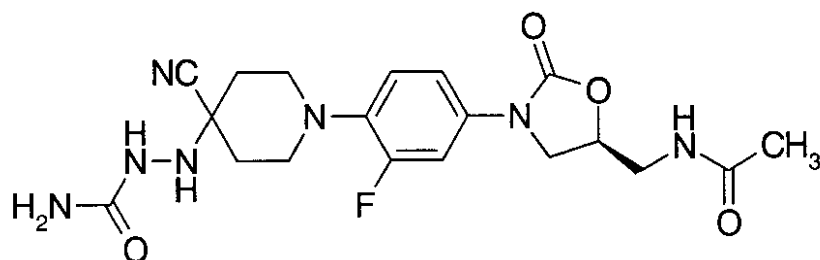
実施例71で述べた手順を用い、(S)-N-[3-{4-[(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)アセトアミド、ベンゾチオフェン-3-イルヒドラジド、シアン化ナトリウム及び塩化アンモニウムを反応させることによって、52%の収率で本化合物を得た。融点：204-206 及びMS (M+1) = 551 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₇H₂₇FN₆O₄Sについて。

【 0 2 5 2 】

実施例-76

(S)-N-[3-{4-[(4-アミノカルボニルヒドラジノ)-4-シアノピペリジン-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 1 1 3】



【 0 2 5 3 】

実施例71で述べた手順を用い、(S)-N-[3-{4-[(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)アセトアミド、アミノヒドラジド、シアン化ナトリウム及び塩化アンモニウムを反応させることによって、47%の収率で本化

10

20

30

40

50

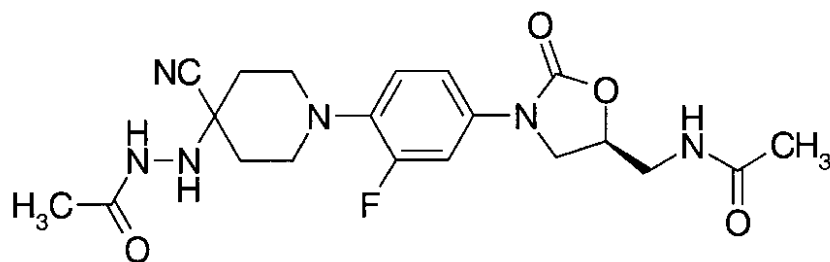
合物を得た。融点：172-174 及びMS (M+1) = 434 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₄FN₇O₄について。

【0254】

実施例-77

(S)-N-{3-[4-(4-アセチルヒドラジノ-4-シアノピペリジン-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114】



10

【0255】

実施例71で述べた手順を用い、(S)-N-[3-{4-[(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)アセトアミド、メチルヒドラジド、シアン化ナトリウム及び塩化アンモニウムを反応させることによって、45%の収率で本化合物を得た。融点：112-115 及びMS (M+1) = 433 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₀H₂₅FN₆O₄について。

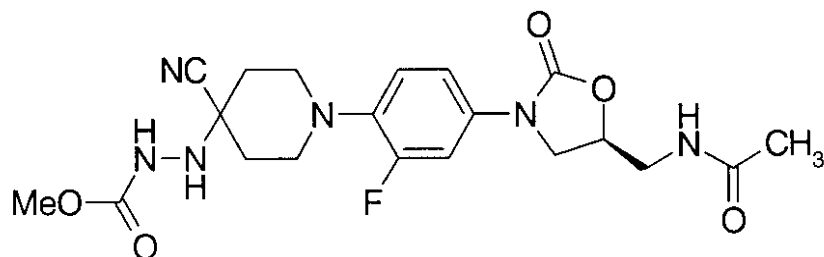
20

【0256】

実施例-78

(S)-N-{3-[4-(4-メトキシカルボニルヒドラジノ-4-シアノピペリジン-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115】



30

【0257】

実施例71で述べた手順を用い、(S)-N-[3-{4-[(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)アセトアミド、メトキシヒドラジド、シアン化ナトリウム及び塩化アンモニウムを反応させることによって、44%の収率で本化合物を得た。融点：236-140 及びMS (M+1) = 449 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₀H₂₅FN₆O₅について。

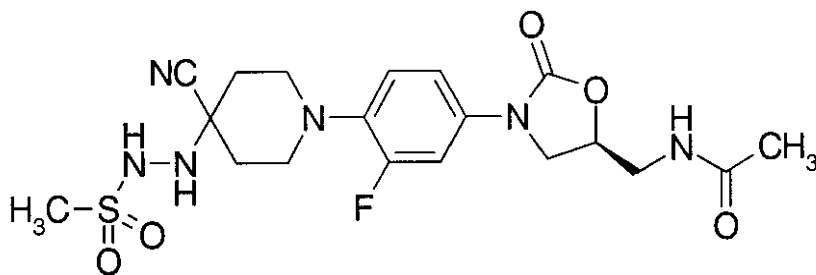
【0258】

実施例-79

(S)-N-{3-[4-(4-メタンスルホニルヒドラジノ-4-シアノピペリジン-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

【化 1 1 6】



【 0 2 5 9】

10

実施例71で述べた手順を用い、(S)-N-[3-{4-[(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)アセトアミド、メタンスルホニルヒドラジン、シアン化ナトリウム及び塩化アンモニウムを反応させることによって、50%の収率で本化合物を得た。融点：160-162 及びMS (M+1) = 469 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₅FN₆O₅Sについて。

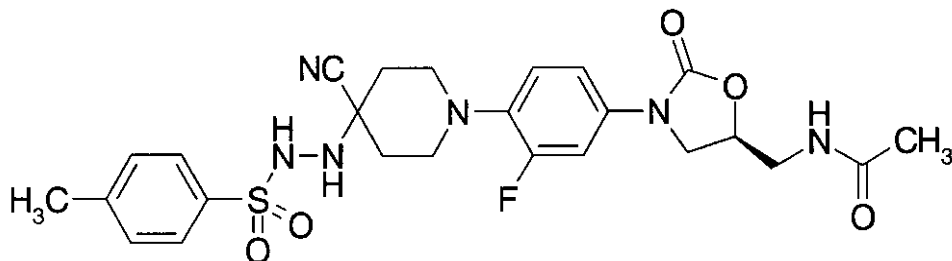
【 0 2 6 0】

実施例-80

(S)-N-{3-[4-(4-メチルフェニルスルホニルヒドラジノ-4-シアノピペリジン-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 1 1 7】

20



【 0 2 6 1】

30

実施例71で述べた手順を用い、(S)-N-[3-{4-[(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)アセトアミド、4-メチルフェニルスルホニルヒドラジン、シアン化ナトリウム及び塩化アンモニウムを反応させることによって、51%の収率で本化合物を得た。融点：136-138 及びMS (M+1) = (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₅H₂₉FN₆O₅Sについて。

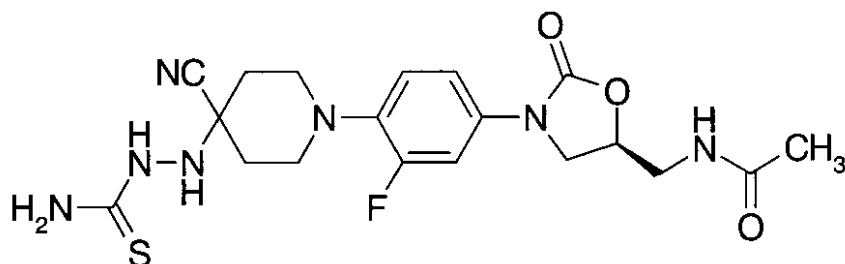
【 0 2 6 2】

実施例-81

(S)-N-{3-[4-(4-アミノチオカルボニルヒドラジノ-4-シアノピペリジン-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 1 1 8】

40



【 0 2 6 3】

実施例71で述べた手順を用い、(S)-N-[3-{4-[(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)アセトアミド、アミノチオカルボニ

50

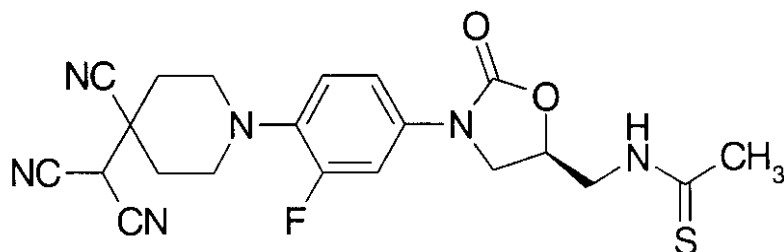
ルヒドラジン、シアン化ナトリウム及び塩化アンモニウムを反応させることによって、61%の収率で本化合物を得た。融点：190-194 及びMS (M+1) = 450 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₄FN₇O₃Sについて。

【 0 2 6 4 】

実施例-82

(S)-N-{3-[4-(4-(1,1-ジシアノメチル)-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド

【 化 1 1 9 】



10

【 0 2 6 5 】

5mlのジオキサン中(S)-N-{3-[4-(4-(1,1-ジシアノメチル)-4-シアノピペリジン-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(20.1mmol)とLawesson試薬(25.3mmol)の混合物を1時間還流させた。溶媒を蒸発させ、残留物をクロロホルムに溶かし有機層を水洗した。有機層をエバポレートし、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して65%の収率で表題化合物を得た。融点：178-180 及びMS (M+1) = 441 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₁H₂₁FN₆O₂Sについて。

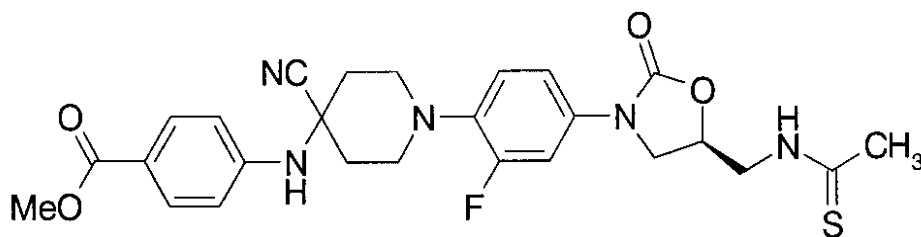
20

【 0 2 6 6 】

実施例-83

(S)-N-{3-[4-(4-(4-メトキシカルボニルフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド

【 化 1 2 0 】



30

【 0 2 6 7 】

実施例82で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[4-(4-(4-メトキシカルボニルフェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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}-アセトアミドとLawesson試薬を反応させることによって、61%の収率で本化合物を得た。融点：178-182 及びMS (M+1) = 526 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₆H₂₈FN₅O₄Sについて。

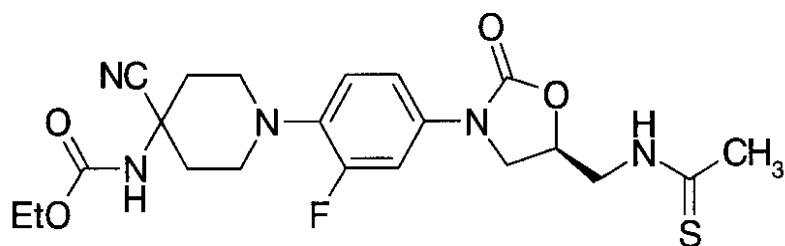
40

【 0 2 6 8 】

実施例-84

(S)-N-{3-[4-(4-(1-エトキシカルボニルアミノ-1-シアノメチル)-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド

【化 1 2 1】



【 0 2 6 9】

実施例82で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[4-(4-(1-エトキシカルボニルアミノ)-1-シアノメチル)-4-シアノピペリジン-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}-アセトアミドとLawesson試薬を反応させることによって、58%の収率で本化合物を得た。融点：126-128 及びMS (M+1) = 464 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₁H₂₆FN₅O₄Sについて。

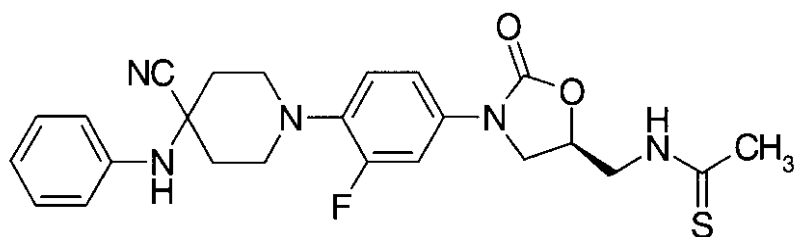
10

【 0 2 7 0】

実施例-85

(S)-N-{3-[4-(4-(1-フェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド

【化 1 2 2】



20

【 0 2 7 1】

実施例82で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[4-(4-(1-フェニルアミノ)-4-シアノピペリジン-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}-アセトアミドとLawesson試薬を反応させることによって、60%の収率で本化合物を得た。融点：158-160 及びMS (M+1) = 467 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₄H₂₆FN₅O₂Sについて。

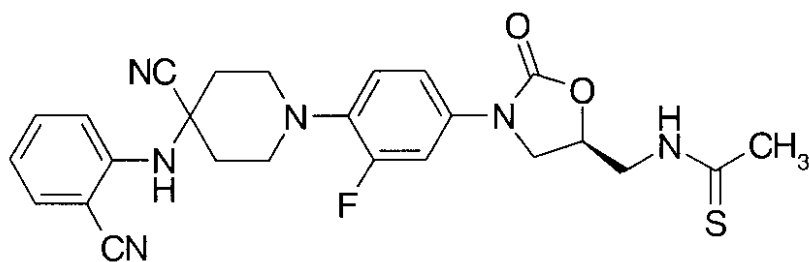
30

【 0 2 7 2】

実施例-86

(S)-N-{3-[4-(4-(1-(2-シアノフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド

【化 1 2 3】



40

【 0 2 7 3】

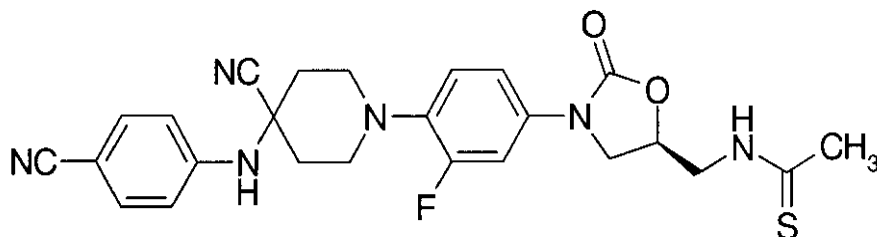
実施例82で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[4-(4-(1-(2-シアノフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミドとLawesson試薬を反応させることによって、 %の収率で本化合物を得た。融点：80-82 及びMS 493 (M+1) = (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₅H₂₅FN₆O₂Sについて。

【 0 2 7 4】

50

実施例-87

(S)-N-{3-[4-(4-(1-(4-シアノフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド
【化124】



10

【0275】

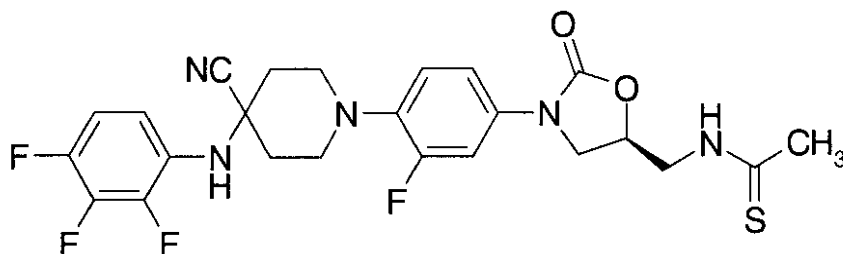
実施例82で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[4-(4-(1-(4-シアノフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミドとLawesson試薬を反応させることによって、58%の収率で本化合物を得た。融点：194-196 及びMS (M+1) = 493 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₅H₂₅FN₆O₂Sについて。

【0276】

実施例-88

(S)-N-{3-[4-(4-(1-(2,3,4-トリフルオロフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド
【化125】

20



【0277】

実施例82で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[4-(4-(1-(2,3,4-トリフルオロフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}-アセトアミドとLawesson試薬と反応させることによって、66%の収率で本化合物を得た。融点：166-168 及びMS (M+1) = 522 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₄H₂₃F₄N₅O₂Sについて。

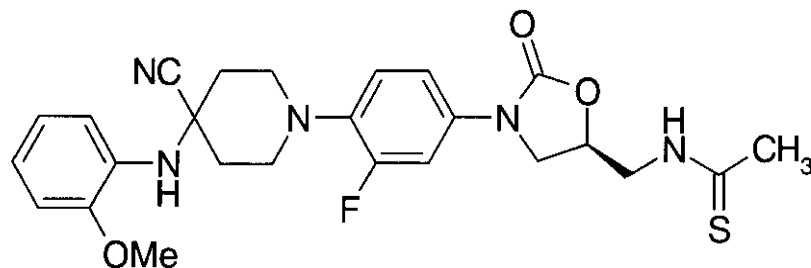
30

【0278】

実施例-89

(S)-N-{3-[4-(4-(1-(2-メトキシフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド
【化126】

40



【0279】

実施例82で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[4-(4-(1-(2-メトキシフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}

50

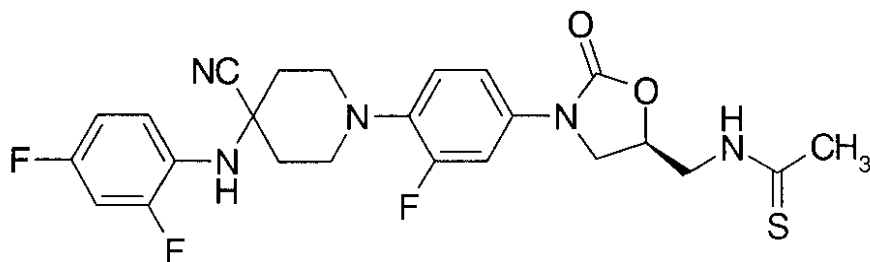
-アセトアミドとLawesson試薬を反応させることによって、62%の収率で本化合物を得た。
融点：72-74 及びMS (M+1) = 498 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₅H₂₈FN₅O₃Sについて。

【0280】

実施例-90

(S)-N-{3-[4-(4-(1-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド

【化127】



10

【0281】

実施例82で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[4-(4-(1-(2,4-ジフルオロフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}-アセトアミドとLawesson試薬を反応させることによって、58%の収率で本化合物を得た。融点：162-164 及びMS (M+1) = 504 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₄H₂₄F₃N₅O₂Sについて

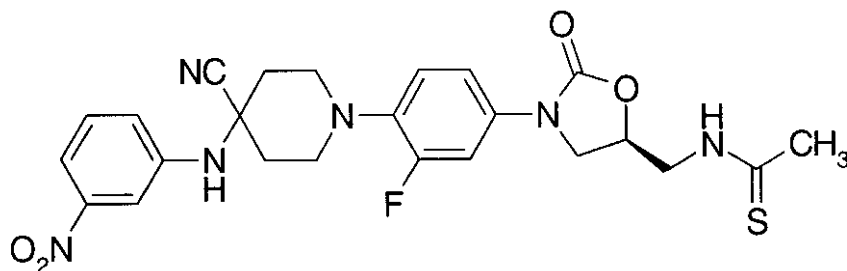
20

【0282】

実施例-91

(S)-N-{3-[4-(4-(1-(3-ニトロフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド

【化128】



30

【0283】

実施例82で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[4-(4-(1-(3-ニトロフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}-アセトアミドとLawesson試薬を反応させることによって、60%の収率で本化合物を得た。融点：172-174 及びMS (M+1) = 513 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₄H₂₅FN₆O₄Sについて。

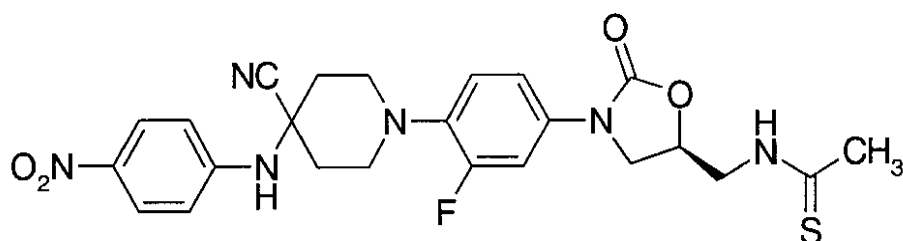
【0284】

実施例-92

(S)-N-{3-[4-(4-(1-(4-ニトロフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド

40

【化 1 2 9】



【 0 2 8 5】

実施例82で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[4-(4-(1-(4-ニトロフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}-アセトアミドとLawesson試薬を反応させることによって、59%の収率で本化合物を得た。融点：162-166 及びMS (M+1) = 513 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₄H₂₅FN₆O₄S.について。

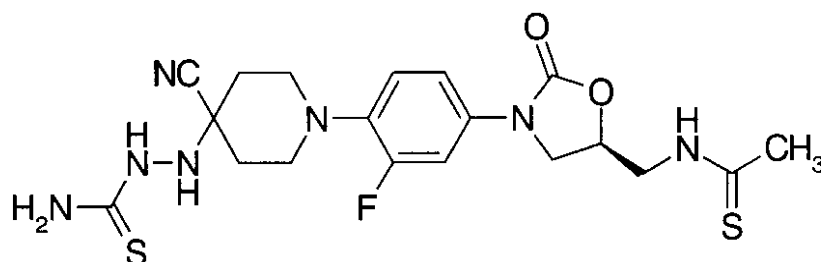
10

【 0 2 8 6】

実施例-93

(S)-N-{3-[4-(4-アミノチオカルボニルヒドラジノ-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド

【化 1 3 0】



20

【 0 2 8 7】

実施例82で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[4-(4-アミノカルボニルヒドラジノ-4-シアノピペリジン-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}-アセトアミドと過剰なLawesson試薬を反応させることによって、45%の収率で本化合物を得た。融点：190-196 及びMS (M+1) = 466 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₄FN₇O₂S₂について。

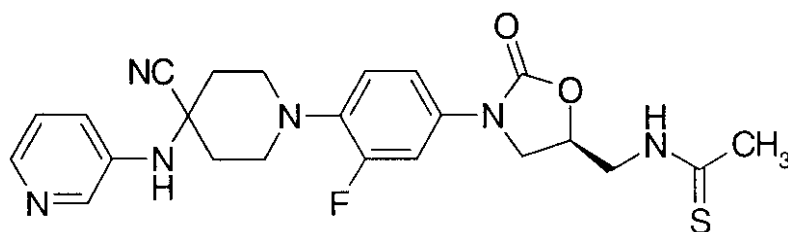
30

【 0 2 8 8】

実施例-94

(S)-N-{3-[4-(4-(ピリジン-3-イルアミノ)-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド

【化 1 3 1】



40

【 0 2 8 9】

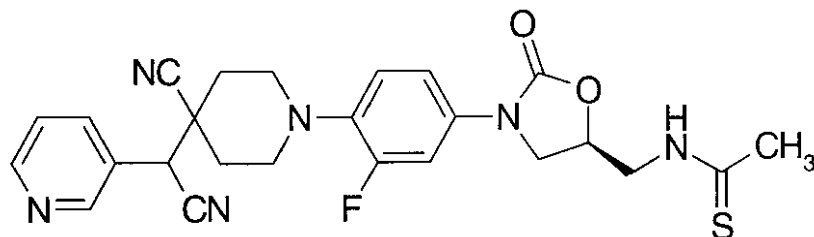
実施例82で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[4-(4-(ピリジン-3-イルアミノ)-4-シアノピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミドとLawesson試薬を反応させることによって、58%の収率で本化合物を得た。融点：218-220 及びMS (M+1) = 469 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₃H₂₅FN₆O₂Sについて。

【 0 2 9 0】

実施例-95

50

(S)-N-{3-[4-(4-((1-(ピリジン-3-イル)-1-シアノメチル)-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド
【化 1 3 2】



10

【 0 2 9 1 】

実施例82で述べた手順を用い、(S)-N-{3-[4-(4-((1-(ピリジン-3-イル)-1-シアノメチル)-4-シアノピペリジン-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}-アセトアミドとLawesson試薬を反応させることによって、55%の収率で本化合物を得た。融点：95-99 及びMS (M+1) = 493 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₅H₂₅FN₆O₂Sについて。

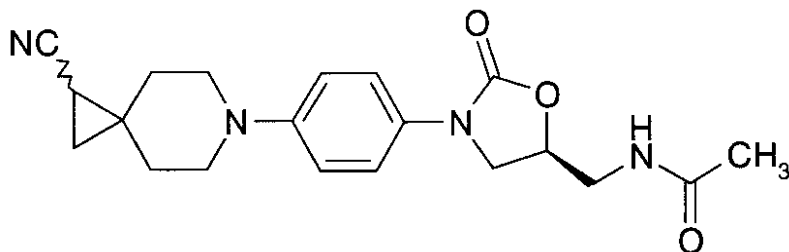
【 0 2 9 2 】

実施例-96

(1RS, 5S)-N-{3-[4-(1-シアノ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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

【化 1 3 3】



【 0 2 9 3 】

20mlのジメチルスルホキシド中、ヨウ化トリメチルオキソスルホニウム(10mol)、カリウムtert-ブトキシド(10mol)及び(S)-N-[3-{4-[4-シアノメチリデンピペリジン-1-イル]-フェニル}-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アセトアミド(8mmol, 実施例A)の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液で仕上げ、酢酸エチルで抽出した。有機相を蒸発乾固させて得た残留物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーで精製して47%の収率で固体を得た。

30

融点；140-142 、質量 m/z 369 (ES⁺, 100%) C₂₀H₂₄N₄O₃について。

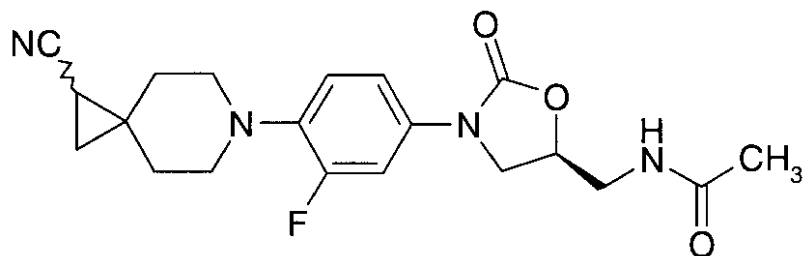
【 0 2 9 4 】

実施例-97

(1RS, 5S)-N-{3-[4-(1-シアノ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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

【化 1 3 4】



【 0 2 9 5 】

180mlのジメチルスルホキシド中、ヨウ化トリメチルオキソスルホニウム(0.208mol)、

50

カリウムtert-ブトキシド(0.208mol)及び(S)-N-[3-{4-[4-シアノメチリデンピペリジン-1-イル]-3-フルオロフェニル}-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アセトアミド(0.139mol, 実施例B)の混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液(500ml)で仕上げ、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ、蒸発乾固させて得た残留物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーで精製して57%の収率で固体を得た。

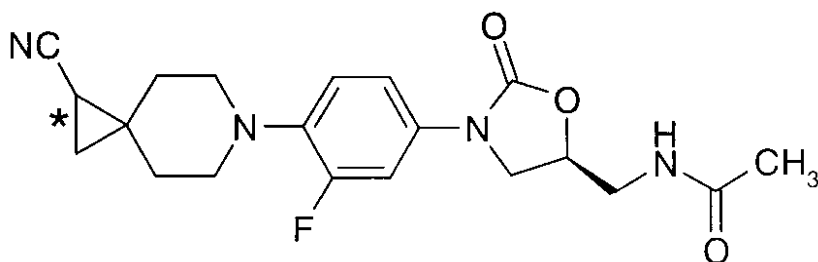
融点; 172-174、質量 m/z 387 (ES^+ , 100%) $C_{20}H_{23}FN_4O_3$ について、 $[\alpha]^{25}_D = -11.00$ (0.5, DMSO)。

【0296】

実施例-98

(1R, 5S)-N-{3-[4-(1-シアノ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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135】



上述したとおりに得た(1RS, 5S)-N-{3-[4-(1-シアノ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(18gm)を150mlの1:3のメタノール:イソプロパノール混合物中で1時間還流させた。この懸濁液を35で吸引ろ過して9gmの固体を得た。この固体を100mlのエタノールに再懸濁させ、ろ過して5.5gm量の表題化合物を得た。

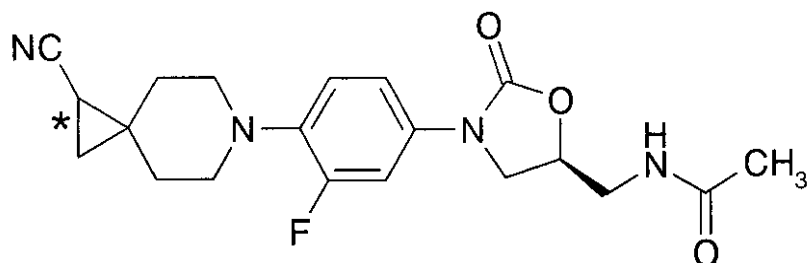
融点; 233.5 (DSCで)、質量 m/z 387 (ES^+ , 100%) $C_{20}H_{23}FN_4O_3$ について、 $[\alpha]^{25}_D = +23.84$ (0.5, DMSO)、キラル純度(HPLCで) 97.95%。

【0297】

実施例-99

(1S, 5S)-N-{3-[4-(1-シアノ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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136】



【0298】

上記実施例で得た最初のアルコール性ろ液を蒸発乾固させて9gmの残留物を得た。これを18mlの1:3のメタノール:イソプロパノール混合物中で還流させて清澄溶液を得た。この清澄溶液を一晩室温で静置し、沈殿した固体をろ過して5.1gm量の表題化合物を得た。

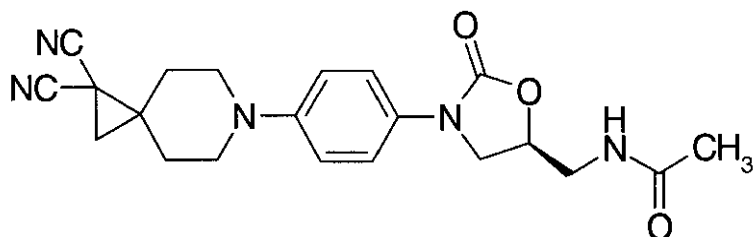
融点; 155.5 (DSCで)、質量 m/z 387 (ES^+ , 100%) $C_{20}H_{23}FN_4O_3$ について、 $[\alpha]^{25}_D = -69.72$ (0.5, DMSO)、キラル純度(HPLCで) 99.10%。

【0299】

実施例-100

(S)-N-{3-[4-(1,1-ジシアノ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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 1 3 7】



10

【 0 3 0 0 】

表題化合物は、(S)-N-[3-{4-[4-ジシアノメチリデンピペリジン-1-イル]-フェニル}-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アセトアミド(1.0mmol, 実施例 D)、ヨウ化トリメチルオキソスルホニウム(1.3mmol)、カリウムtert-ブトキシド(1.3mmol)をジメチルスルホキシド(10ml)中25 の温度で14時間反応させることによって、52%の収率で調製した。

融点 ; 172-174 、質量 m/z 394.1 (ES⁺, 100%) C₂₁H₂₃N₅O₃ について。

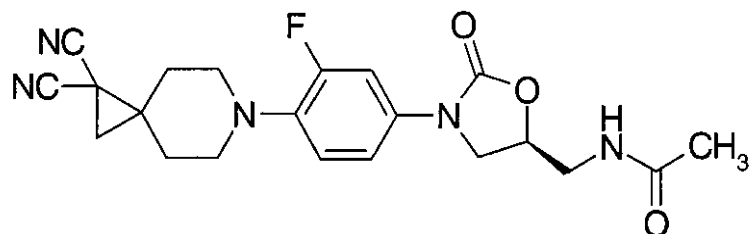
【 0 3 0 1 】

実施例-101

(S)-N-{3-[4-(1,1-ジシアノ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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

【化 1 3 8】



【 0 3 0 2 】

30

表題化合物は、(S)-N-[3-{4-[4-ジシアノメチリデンピペリジン-1-イル]-3-フルオロフェニル}-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アセトアミド(1.0mmol, 実施例 C)、ヨウ化トリメチルオキソスルホニウム(1.3mmol)、カリウムtert-ブトキシド(1.3mmol)をジメチルスルホキシド(10ml)中25 の温度で14時間反応させることによって、57%の収率で調製した。

融点 ; 188-190 、質量 m/z 412.1 (ES⁺, 100%) C₂₁H₂₂FN₅O₃ について。

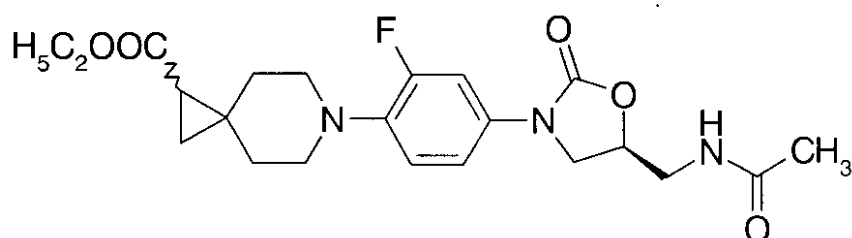
【 0 3 0 3 】

実施例-102

(S)-N-{3-[4-(1-カルボエトキシ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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

【化 1 3 9】



【 0 3 0 4 】

表題化合物は、(S)-N-[3-{4-[4-カルボエトキシメチリデンピペリジン-1-イル]-3-フル

50

オロフェニル}-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アセトアミド(1.0mmol, 実施例 E)、ヨウ化トリメチルオキソスルホニウム(1.3mmol)、カリウムtert-ブトキシド(1.3mmol)をジメチルスルホキシド(10ml)中25 の温度で14時間反応させることによって、61%の収率で調製した。

融点 ; 104-106 、質量 435.1 m/z (ES⁺, 100%) C₂₂H₂₈FN₃O₅ について。

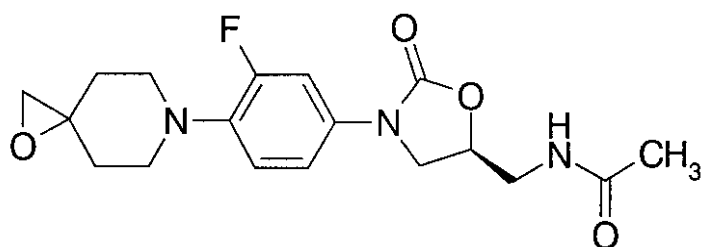
【 0 3 0 5 】

実施例-103

(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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 1 4 0 】

10



【 0 3 0 6 】

DMSO(20ml)中、60%水素化ナトリウム(6.3mmol)、ヨウ化トリメチルオキソスルホニウム(6.5mmol)及び(S)-N-{3-[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(5.72mmol)の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷水上に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ、真空中濃縮して粗製化合物を得た。粗製化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して40%の収率で表題化合物を得た。

20

融点 ; 152-154 、質量 m/z 364 (ES⁺, 100%) C₁₈H₂₂FN₃O₄ について。

NMR (CDCl₃): d 値: 1.7 (t, 2H), 2.0 (s, 3H), 2.1 (t, 2H), 2.8 (s, 2H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.6-3.8 (m, 3H), 4.0 (dd, 1H), 4.8 (m, 1H), 6.1 (t, 1H), 7.0-7.1 (dd, 2H), 7.4 (dd, 1H)。

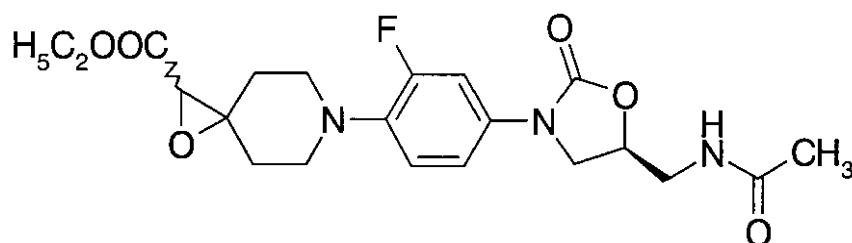
【 0 3 0 7 】

実施例-104

(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-2-カルボエトキシ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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 1 4 1 】

30



40

【 0 3 0 8 】

表題化合物は、(S)-N-[3-{4-[4-カルボエトキシメチリデンピペリジン-1-イル]-3-フルオロフェニル}-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アセトアミド(0.3mmol)とm-クロロ過安息香酸(0.31mmol)をジクロロメタン中、0 の温度で14時間反応させることによって、37%の収率で調製した。

融点 ; 110-112 、質量 m/z 436.1 (ES⁺, 100%) C₂₁H₂₆FN₃O₆ について。

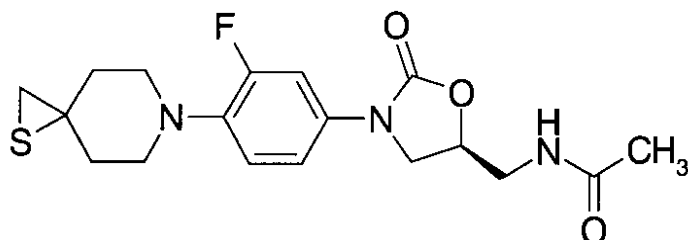
【 0 3 0 9 】

実施例-105

(S)-N-{3-[4-(1-チア-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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

50

【化 1 4 2】



【 0 3 1 0】

5mlのベンゼン中、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(0.12mmol)とトリフェニルホスフェンスルフィド(0.12mmol)の混合物を30~40 の温度で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフ処理して74%の収率で表題化合物を得た。

10

融点 ; 152-154 、質量 m/z 380 (ES^+ , 100%) $C_{18}H_{22}FN_3O_3S$ について。

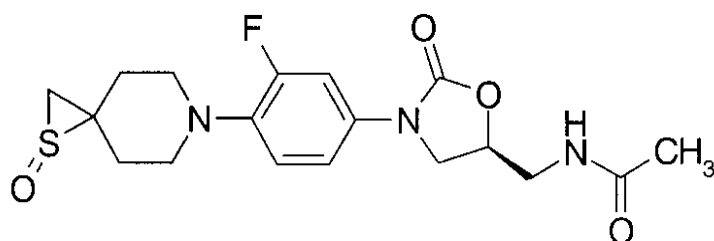
【 0 3 1 1】

実施例-106

(S)-N-{3-[4-(1-スルフィニル-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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 1 4 3】

20



【 0 3 1 2】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-チア-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(0.4mmol)と過ヨウ素酸ナトリウム(mmol)をメタノールと水の混合物(10ml)中25~30 の温度で14時間反応させることによって、57%の収率で調製した。

30

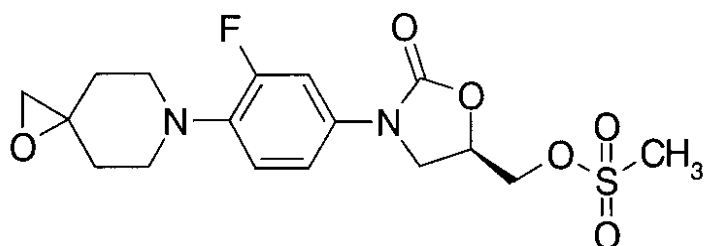
融点 ; 78-80 、質量 m/z 396.1 (ES^+ , 100%) $C_{18}H_{22}FN_3O_4S$ について。

【 0 3 1 3】

実施例-107

(R)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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}-メタンスルホネート

【化 1 4 4】



40

【 0 3 1 4】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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}-メタンスルホネート(0.12mmol)、ヨウ化トリメチルオキソスルホニウム(0.14mmol)及びカリウムtert-ブトキシド(0.14mmol)をジメチルスルホキシド(5ml)中25~30 の温度で6時間反応させることによって、62%の収率で調製し

50

た。

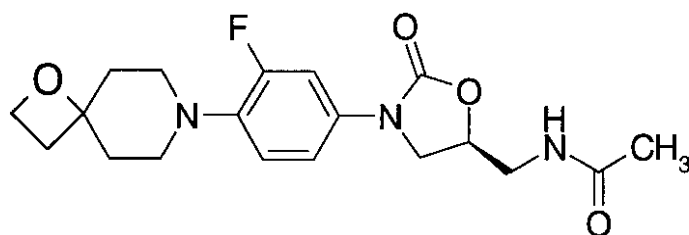
融点 ; 164-166 、質量 m/z 400.1 (ES^+ , 100%) $C_{17}H_{23}FN_2O_6S$ について。

【 0 3 1 5 】

実施例-108

(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-7-アザ-スピロ[3.5]ノン-7-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 1 4 5 】



10

【 0 3 1 6 】

60%水素化ナトリウム(6.0mmol)、ヨウ化トリメチルオキソスルホニウム(6.1mmol)の混合物を30分間攪拌し、DMSO(20ml)中の(R)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(4.80mmol)を室温で75時間攪拌した。反応混合物を氷水上に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ、真空中濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物をシリカゲル上

20

で精製して20%の収率で表題化合物を得た。

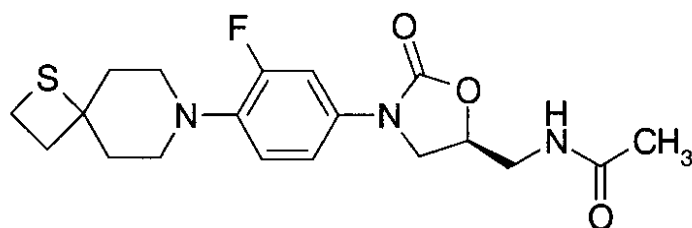
融点 ; 164-166 、質量 m/z 378 (ES^+ , 100%) $C_{19}H_{24}FN_3O_4$ について。

【 0 3 1 7 】

実施例-109

(S)-N-{3-[4-(1-チア-7-アザ-スピロ[3.5]ノン-7-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 1 4 6 】



30

【 0 3 1 8 】

5mlのベンゼン中、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-7-アザ-スピロ[3.5]ノン-7-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(0.13mmol)とトリフェニルホスフェンスルフィド(0.137mmol)の混合物を30~40 の温度で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフ処理して60%の収率で表題化合物を得た。

40

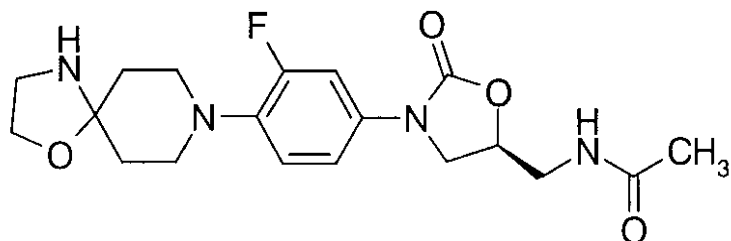
質量 m/z 394 (ES^+ , 100%) $C_{19}H_{24}FN_3O_3S$ について。

【 0 3 1 9 】

実施例-110

(S)-N-{3-[4-(4,8-ジアザ-1-オキサ-スピロ[4.5]デカ-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 1 4 7】



【 0 3 2 0】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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(1.0mmol)、2-アミノエタノール(1.0mmol)及びBF₃・エーテラート(2.0mmol)をテトラヒドロフラン(10ml)中65 の温度で6時間反応させることによって、78%の収率で調製した。

10

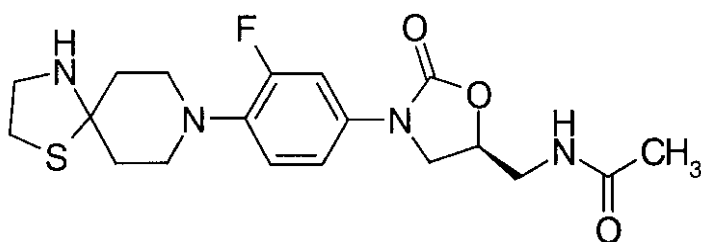
融点；138-140 、質量 m/z 393.1 (ES⁺, 100%) C₁₉H₂₅FN₄O₄について。

【 0 3 2 1】

実施例-111

(S)-N-{3-[4-(4,8-ジアザ-1-チア-スピロ[4.5]デカ-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 1 4 8】



20

【 0 3 2 2】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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(1.0mmol)、2-アミノエタンチオール(1.0mmol)及びBF₃・エーテラート(2.0mmol)をテトラヒドロフラン(10ml)中65 の温度で12時間反応させることによって、68%の収率で調製した。

30

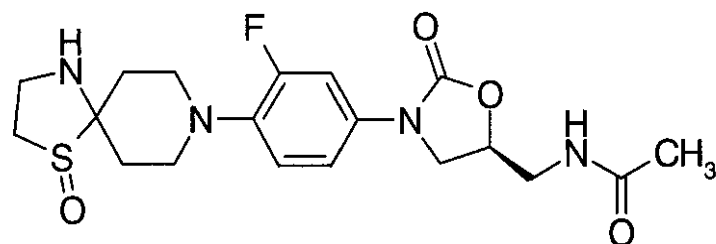
融点；150-152 、質量 409.1 m/z (ES⁺, 100%) C₁₉H₂₅FN₄O₃Sについて。

【 0 3 2 3】

実施例-112

(S)-N-{3-[4-(4,8-ジアザ-1-スルフィニル-スピロ[4.5]デカ-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 1 4 9】



40

【 0 3 2 4】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4,8-ジアザ-1-チア-スピロ[4.5]デカ-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(0.3mmol)と過ヨウ素酸ナトリウム(0.6mmol)を温度25～30 で12時間反応させることによって、55%の収率で調製した。

融点；128-130 、質量 m/z 426.1 (ES⁺, 100%) C₁₉H₂₄FN₃O₅Sについて。

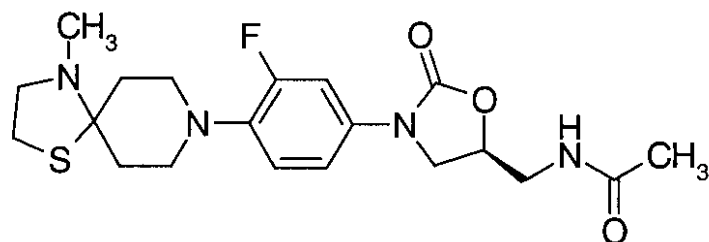
50

【 0 3 2 5 】

実施例-113

(S)-N-{3-[4-(8-アザ-1-チア-4-(N-メチル)-スピロ[4.5]デカ-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 1 5 0】



10

【 0 3 2 6 】

表題化合物は、((S)-N-{3-[4-(4,8-ジアザ-1-チア-スピロ[4.5]デカ-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(1.0mmol)、ヨウ化メチル(1.0mmol)及び炭酸カリウム(1.5mmol)をアセトン(30ml)中50~55 の温度で14時間反応させることによって、42%の収率で調製した。

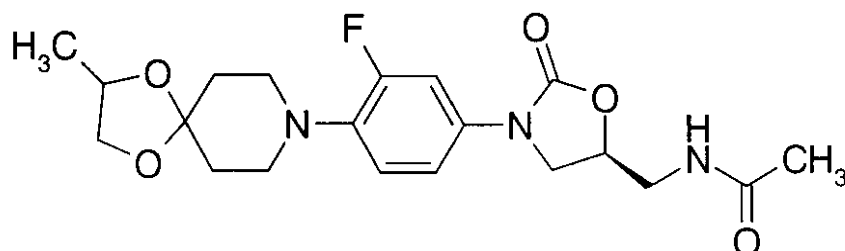
融点；128-130 、質量 m/z 423.1 (ES^+ , 100%) $C_{20}H_{27}FN_4O_3S$ について。

【 0 3 2 7 】

実施例-114

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-2-メチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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 1 5 1】



30

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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(0.5mmol)、2,3-プロパンジオール(0.6mmol)及びp-トルエンスルホン酸(0.2mmol)をトルエン中、100 の温度で14時間反応させることによって、58%の収率で調製した。

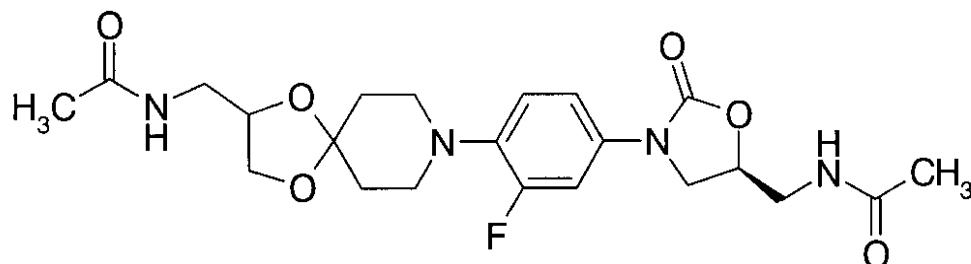
融点；165-168 、質量 m/z 406.1 (ES^+ , 100%) $C_{21}H_{28}FN_3O_4$ について。

【 0 3 2 8 】

実施例-115

(S)-N-{3-[4-[1,4-ジオキサ-2-(N-アセチルアミノメチル)-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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 1 5 2】



表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(2-アミノメチル-1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-

50

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(0.5mmol)、無水酢酸(0.6mmol)をピリジン(5ml)中、0 の温度で14時間反応させることによって、75%の収率で調製した。

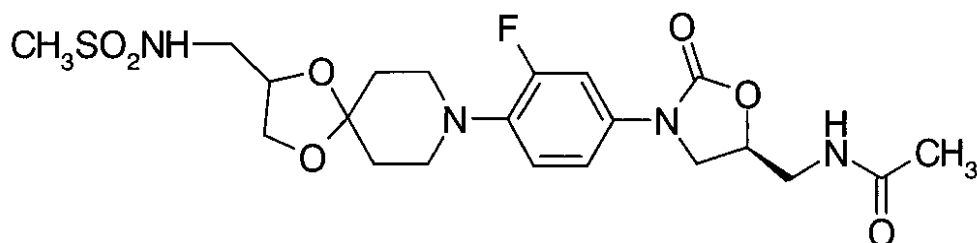
融点：72-75 及びMS (M+1) = 502 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₂H₂₉FN₄O₆。

【0329】

実施例-116

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-2-メタンスルホンアミドメチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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153】



【0330】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(2-アミノメチル-1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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(0.7mmol)、塩化メタンスルホニル(0.7mmol)及びトリエチルアミン(1.0mmol)をジクロロメタン(15ml)中0 の温度で14時間反応させることによって、65%の収率で調製した。

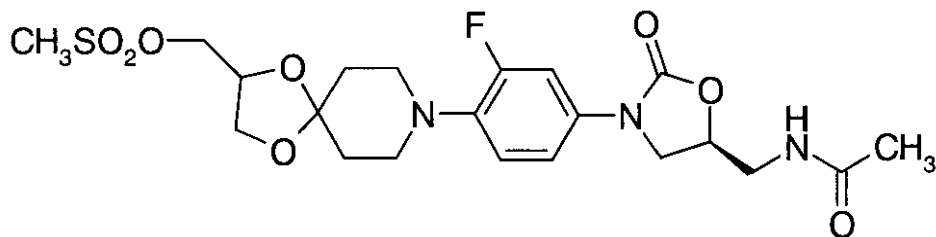
融点：65-67 、質量 m/z 502.1 (ES⁺, 100%) C₂₁H₂₈FN₃O₈Sについて。

【0331】

実施例-117

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-2-メタンスルホニルオキシメチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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154】



【0332】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(2-ヒドロキシメチル-1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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(0.65mmol)、塩化メタンスルホニル(0.70mmol)及びトリエチルアミン(1.0mmol)をジクロロメタン(10ml)中、0 の温度で14時間反応させることによって、80%の収率で調製した。

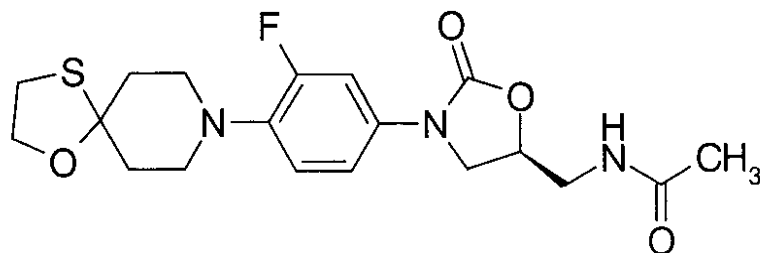
融点：65-67 及びMS (M+1) = 502 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₁H₂₈FN₃O₈S。

【0333】

実施例-118

(S)-N-{3-[4-(8-アザ-1-チア-4-オキサ-スピロ[4.5]デカ-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 1 5 5】



【 0 3 3 4】

10mlのテトラヒドロフラン中の(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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(2.86mmol)、メルカプトエタノール(3.15mmol)及びBF₃エーテラート(5.14mmol)の混合物を6時間加熱還流させた。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチルと水の混合物で抽出し、有機層を濃縮して粗製残留物をシリカゲルカラムで精製して85%の収率で表題化合物を得た。

10

融点；160-164、質量 m/z 410 (ES⁺, 100%) C₁₉H₂₄FN₃O₄Sについて。

NMR (CDCl₃): δ 値: 2.0 (s, 3H), 1.9 (t, 4H), 2.15 (t, 4H), 2.9-3.15 (m, 4H), 3.2-3.35 (m, 2H), 3.60-3.80 (m, 3H), 3.85 (s, 2H), 4.0 (t, 1H), 4.2 (t, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.30 (t, 1H), 6.9-7.1 (dd, 2H), 7.3-7.4 (dd, 1H)。

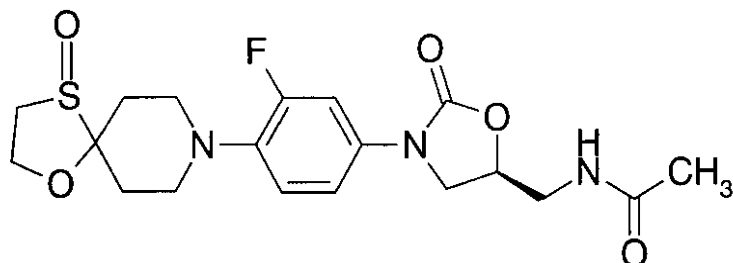
【 0 3 3 5】

実施例-119

20

(S)-N-{3-[4-(8-アザ-4-オキサ-1-スルフィニル-スピロ[4.5]デカ-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 1 5 6】



30

【 0 3 3 6】

水性メタノール(15ml)中の(S)-N-{3-[4-(8-アザ-4-オキサ-1-チア-スピロ[4.5]デカ-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(0.49mmol)、過ヨウ素酸ナトリウム(0.64mmol)の混合物を10 で12時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物をクロロホルムと水の混合物で抽出して得た残留物をシリカゲルカラムで精製して56%の収率で表題化合物を得た。

融点；118-120、質量 m/z 426 (ES⁺, 100%) for C₁₉H₂₄FN₃O₅S。

NMR (CDCl₃): δ 値: 1.9-2.4 (m, 7H), 2.1 3.0-3.35 (m, 6H), 3.4-3.8 (m, 3H), 4.0 (t, 1H), 4.2-4.6 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.0 (t, 1H), 6.85-7.0 (m, 2H), 7.4-7.5 (dd, 1H)。

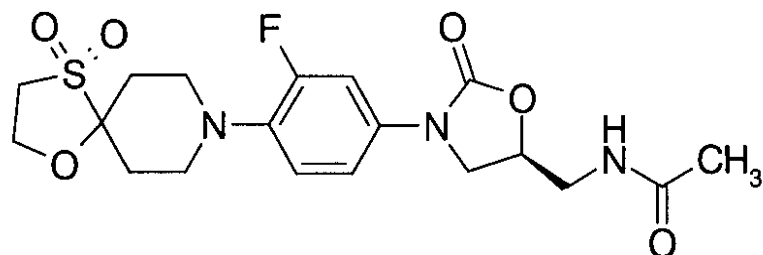
40

【 0 3 3 7】

実施例-120

(S)-N-{3-[4-(8-アザ-1-スルホニル-4-オキサ-スピロ[4.5]デカ-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157】



【0338】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(8-アザ-1-チア-4-オキサ-スピロ[4.5]デカ-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(1.0mmol)、過酸化水素(5.0mmol)、硫酸マンガン(触媒的)及び炭酸水素ナトリウム(0.5mmol)をアセトニトリルと水の混合物(15ml)中25~30 の温度で1時間反応させることによって、55%の収率で調製した。

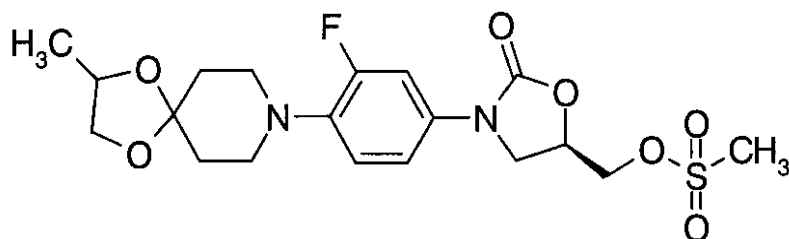
(吸湿性)、質量 m/z 442.1 (ES^+ , 100%) $C_{19}H_{24}FN_3O_6S$ について。

【0339】

実施例-121

(R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-2-メチル-スピロ[4.5]デカ-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}-メタンスルホネート

【化158】



【0340】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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}-メタンスルホネート(1.0mmol)、2,3-プロパンジオール(1.2mmol)及びp-トルエンスルホン酸(0.5mmol)をトルエン中100 の温度で14時間反応させることによって、66%の収率で調製した。

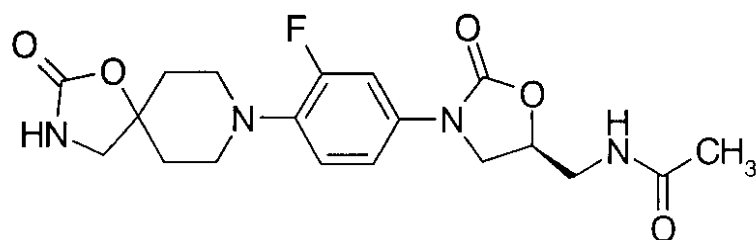
融点; 99-101 、質量 m/z 445.1 (ES^+ , 100%) $C_{19}H_{25}FN_2O_7S$ について。

【0341】

実施例-122

(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-3,8-ジアザ-2-オキソ-スピロ[4.5]デカ-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159】



【0342】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(0.5mmol)を30%アンモニア水とメタノール(10ml)中25~30 で12時間反応させた後、単離した乾燥化合物をジクロロメタン中、0~10 にて3時間トリエチルアミンの存在下でトリホスゲンと処理する

ことによって調製した。シリカゲルカラム精製して56%の収率で表題化合物を得た。

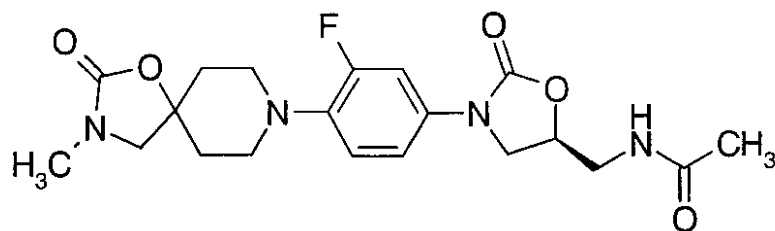
融点：122-124 及びMS (M+1) = 411 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₃FN₄O₅。

【0343】

実施例-123

(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-3-(N-メチル)-3,8-ジアザ-2-オキソ-スピロ[4.5]デカ-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160】



10

【0344】

本化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(0.5mmol)をメタノール(10ml)中、25~30℃で12時間40%メチルアミン水溶液と反応させた後、単離した乾燥化合物をジクロロメタン中、0~10℃にて3時間トリエチルアミンの存在下でトリホスゲンと処理することによって調製した。シリカゲルカラム精製して56%の収率で表題化合物を得た。

20

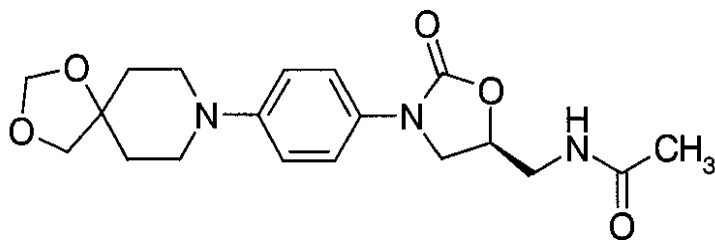
融点：132-134℃、質量 m/z 421.1 (ES⁺, 100%) C₂₀H₂₅FN₄O₅について。

【0345】

実施例-124

(S)-N-{3-[4-(1,3-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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161】



30

【0346】

ベンゼン(20ml)中の(S)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-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(0.209mmol)、パラホルムアルデヒド(0.233mmol)、p-トルエンスルホン酸(0.248mmol)、4-分子ふるい(0.160g)の混合物を2~3時間撹拌しながら加熱還流させた。真空下で溶媒を除去して残留物を得た。残留物を酢酸エチルと水の混合物で抽出した。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィーにより57%の収率で表題化合物を得た。

40

融点：134-138℃、質量 m/z 375 (ES⁺, 100%) C₁₉H₂₅N₃O₅について。

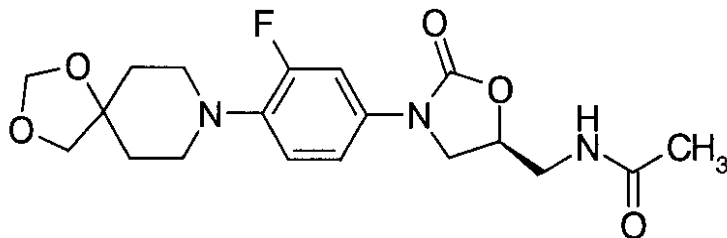
NMR (CDCl₃): δ 値: 1.8-2.1 (m, 7H), 3.2-3.3 (m, 4H), 3.6-3.8 (m, 5H), 3.9-4.05- (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.0 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.4 (dd, 1H)。

【0347】

実施例-125

(S)-N-{3-[4-(1,3-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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 1 6 2】



【 0 3 4 8】

本化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-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(0.3mmol)、パラホルムアルデヒド(0.3mmol)、p-トルエンスルホン酸(0.3mmol)、4 分子ふるい(0.5g)をベンゼン(10ml)中で反応させ、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって、57%の収率で調製した。

融点；142-144 °C、質量 m/z 394 (ES^+ , 100%) $C_{19}H_{24}FN_3O_5$ について。

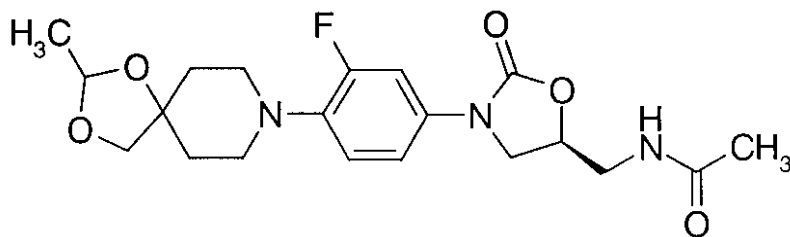
NMR (CDCl₃): δ 値: 1.9 (t, 4H), 2.1 (s, 3H), 3.1 (t, 4H), 3.5-3.8 (m, 5H), 4.05- (t, 1H), 4.8 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.0 (t, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.4 (dd, 1H).

【 0 3 4 9】

実施例-126

(S)-N-{3-[4-(1,3-ジオキサ-2-メチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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 1 6 3】



【 0 3 5 0】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-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(0.6mmol)をアセトアルデヒド(0.6mmol)及び触媒量のp-トルエンスルホン酸とベンゼン中80 °Cの温度で反応させることによって調製し、次いでシリカゲルクロマトグラフ精製して56%の収率で表題化合物を得た。

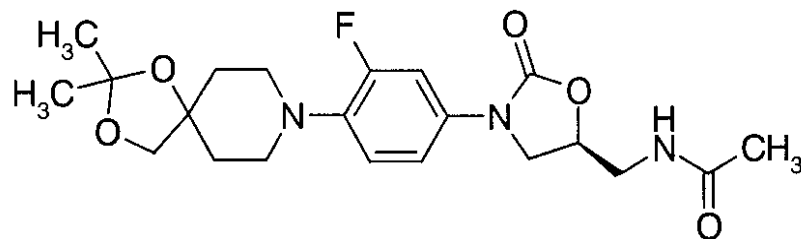
融点；170-172 °C、質量 m/z 408 (ES^+ , 100%) $C_{22}H_{26}FN_3O_5$ について。

【 0 3 5 1】

実施例-127

(S)-N-{3-[4-(1,3-ジオキサ-2,2-ジメチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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 1 6 4】



【 0 3 5 2】

アセトン(10ml)中、(S)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-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(0.262 mmol)、p-トルエンスルホン酸(0.315mmol)及び2,2-ジメトキシプロパン(0.288mmol)の混合物を3時間還流させながら撹拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウムで中和し、有機混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を酢酸エチルと水の混合物で抽出した。有機層を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して64%の収率で表題化合物を得た。

融点；118-120 、質量 m/z 422 (ES^+ , 100%) $C_{19}H_{24}FN_3O_5$ について。

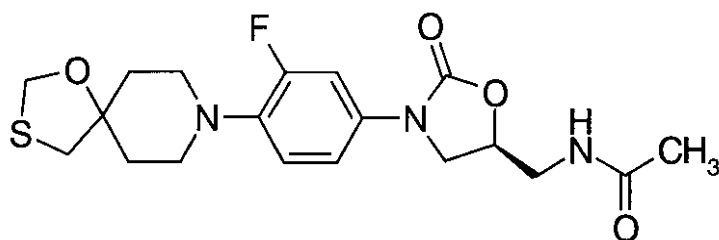
NMR ($CDCl_3$): δ 値: 1.4 (s, 6H), 1.9 (t, 4H), 2.1 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 4.9 (t, 4H), 3.60-3.80 (m, 3H), 3.85 (s, 2H), 4.0 (t, 1H), 6.2 (t, 1H), 6.9-7.1 (dd, 2H), 7.4 (dd, 1H)。

【0353】

実施例-128

(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-3-チア-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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165】



【0354】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(0.275mmol)と3-ヒドロキシプロパンチオール(mmol)を温度 で 時間反応させることによって、 %の収率で調製した。

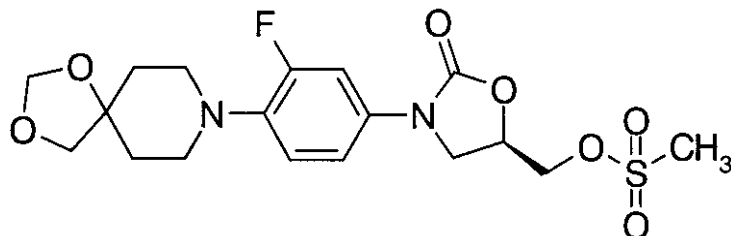
融点；114-116 、質量 m/z 424.1 (ES^+ , 100%) $C_{20}H_{26}FN_3O_4S$ について。

【0355】

実施例-129

(R)-N-{3-[4-(1,3-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-メタンスルホネート

【化166】



【0356】

本化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-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}-メタンスルホネート(0.5mmol)、パラホルムアルデヒド(0.5mmol)、p-トルエンスルホン酸(0.3mmol)、4 分子ふるい(0.5g)をベンゼン(10ml)中で反応させることによって調製し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して62%の収率で表題化合物を得た。

融点；126-128 、質量 m/z 431.1 (ES^+ , 100%) $C_{18}H_{23}FN_2O_7S$ について。

【0357】

実施例-130

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ--8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-3,5-ジフルオロフェニル

10

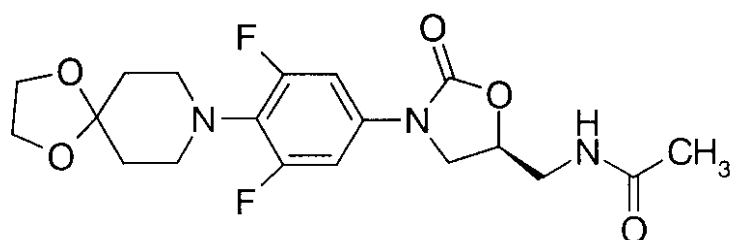
20

30

40

50

] -2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド
【化167】



【0358】

10

本化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(0.5mmol)、エチレングリコール(0.5mmol)、p-トルエンスルホン酸(0.3mmol)をトルエン中で反応させることによって調製し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して77%の収率で表題化合物を得た。

質量 412.1 m/z (ES⁺, 100%) C₁₉H₂₃F₂N₃O₅について。

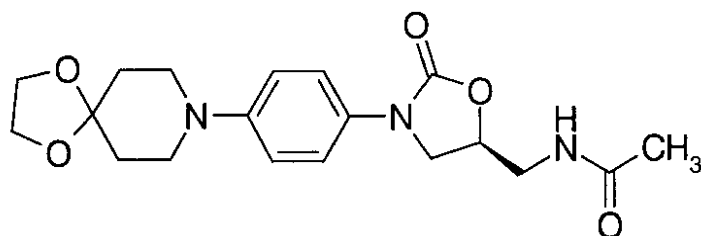
【0359】

実施例-131

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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168】

20



【0360】

本化合物は、(S)-N-{3-[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(0.5mmol)、エチレングリコール(0.5mmol)、p-トルエンスルホン酸(0.3mmol)をトルエン中で反応させることによって調製し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して69%の収率で表題化合物を得た。

30

融点; 140-142、質量 m/z 376.1 (ES⁺, 100%) C₁₉H₂₅N₃O₅について。

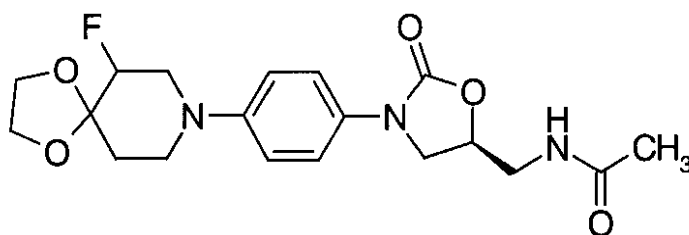
【0361】

実施例-132

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6-フルオロ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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169】

40



【0362】

本化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-3-フルオロ-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(0.5mmol, 実施例G)、エチレングリコール(0.5mmol)、p-トルエンスルホン酸(0.3mmol)をトルエン中で反応させることによって調製し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して55%の収率で表題化合物を得た。

50

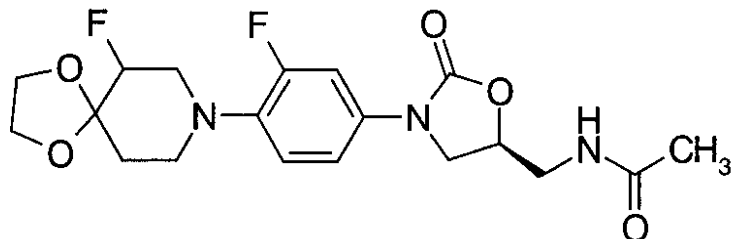
融点 ; 163-165 、質量 m/z 394.1 (ES^+ , 100%) $C_{19}H_{24}FN_3O_5$ について。

【 0 3 6 3 】

実施例-133

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6-フルオロ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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 1 7 0 】



10

【 0 3 6 4 】

本化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-3-フルオロ-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(0.7mmol, 実施例 F)、エチレングリコール(0.7mmol)、p-トルエンスルホン酸(0.4mmol)をトルエン中で反応させることによって調製し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して60%の収率で表題化合物を得た。

質量 m/z 412 (ES^+ , 100%) $C_{19}H_{23}F_2N_3O_5$ について。

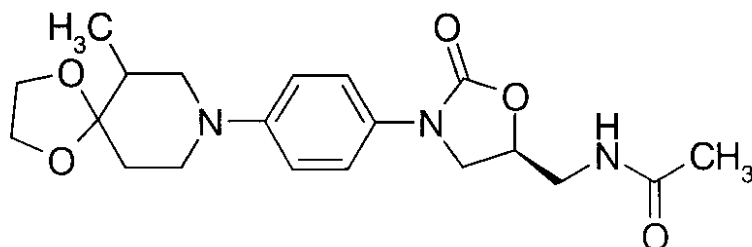
20

【 0 3 6 5 】

実施例-134

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6-メチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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 1 7 1 】



30

【 0 3 6 6 】

本化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-3-メチル-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(0.7mmol)、エチレングリコール(0.7mmol)、p-トルエンスルホン酸(0.4mmol)をトルエン中で反応させることによって調製し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して60%の収率で表題化合物を得た。

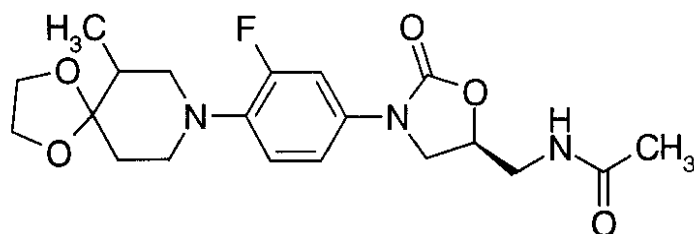
融点 ; <50 、質量 m/z 390.1 (ES^+ , 100%) $C_{20}H_{27}N_3O_5$ について。

【 0 3 6 7 】

実施例-135

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6-メチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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 1 7 2 】



40

50

【 0 3 6 8 】

本化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-3-メチル-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}-アセトアミドとエチレングリコールを用いて65%の収率で調製した。

融点 ; < 50 、質量 m/z 408 (ES^+ , 100%) $C_{20}H_{26}FN_3O_5$ について。

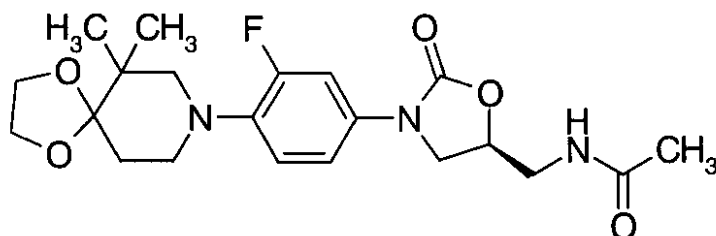
【 0 3 6 9 】

実施例-136

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6,6-ジメチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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 1 7 3 】

10



700mlの酢酸エチル中の(S)-{3-[4-(4-(1,4-ジオキサ-3,3-ジメチル-8-アザ-スピロ[4.5]-デカ-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}-アジド(0.153mol)、炭素上10%パラジウム(7g)、ピリジン(0.45mol)、無水酢酸(0.18mol)の懸濁液を 2.8×10^6 Pa(400psi)の水素ガス圧で一晩撹拌した。この懸濁液をろ過した。ろ液を精製して70%の収率で表題化合物を得た。

20

融点 ; 131-133 、質量 m/z 422.1 (ES^+ , 100%) $C_{21}H_{28}FN_3O_5$ について。

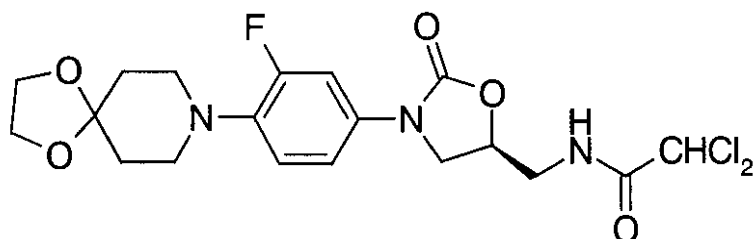
【 0 3 7 0 】

実施例-137

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-ジクロロアセトアミド

【 化 1 7 4 】

30



【 0 3 7 1 】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-アミン(0.2mmol, 実施例H)をジクロロメタン(10ml)中0~25 の温度で3時間ジクロロ酢酸(2.1mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(2.1mmol)と反応させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製することによって52%の収率で調製した。

40

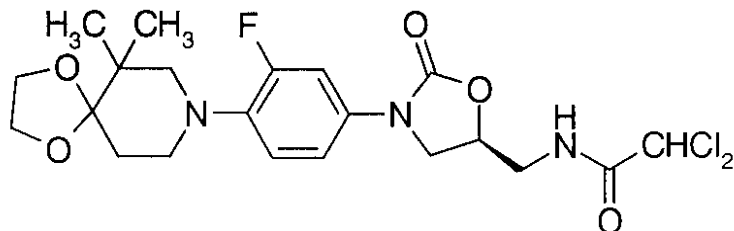
融点 ; 175-178 、質量 m/z 463.1 (ES^+ , 100%) $C_{19}H_{22}FN_3O_5Cl_2$ について。

【 0 3 7 2 】

実施例-138

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6,6-ジメチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-ジクロロアセトアミド

【化 1 7 5】



【 0 3 7 3】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6,6-ジメチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-アミン(0.25mmol, 実施例 H)をジクロロメタン(10ml)中0~25 の温度で3時間ジクロロ酢酸(2.3mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(2.3mmol)と反応させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製することによって58%の収率で調製した。

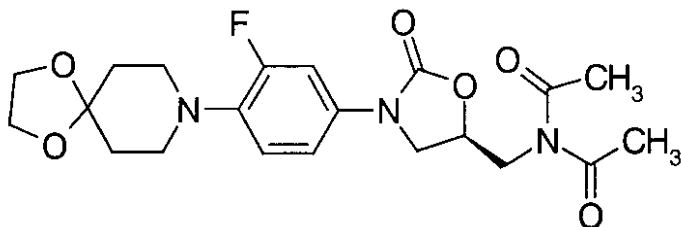
融点 ; 131-133 、質量 m/z 491.1 (ES^+ , 100%) $C_{21}H_{26}FN_3O_5Cl_2$ について。

【 0 3 7 4】

実施例-139

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-N-アセチルアセトアミド

【化 1 7 6】



【 0 3 7 5】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-アミン(0.2mmol, 実施例 I)をテトラヒドロフラン中0~25 の温度で3時間塩化アセチル(2.1mmol)、n-ブチルリチウム(0.2mmol)と反応させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製することによって、 %の収率で調製した。

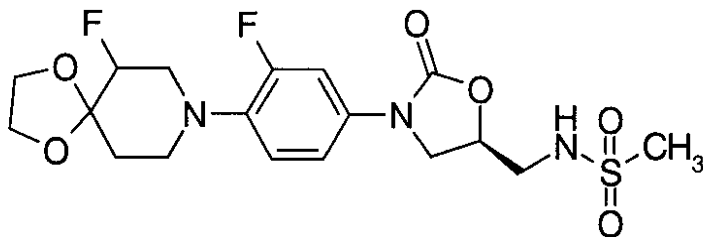
融点 ; 200-202 、質量 m/z 435.1 (ES^+ , 100%) $C_{22}H_{25}FN_3O_7$ について。

【 0 3 7 6】

実施例-140

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6-フルオロ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-メタンスルホンアミド

【化 1 7 7】



【 0 3 7 7】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-3-フルオロ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}メチルアミン(1.0mmol)をジクロロメタン(10ml)中0~25 の温度で3時間塩化メタンスルホニル(1.1mmol)、トリエチ

10

20

30

40

50

ルアミン(1.3mmol)と反応させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製することによって78%の収率で調製した。

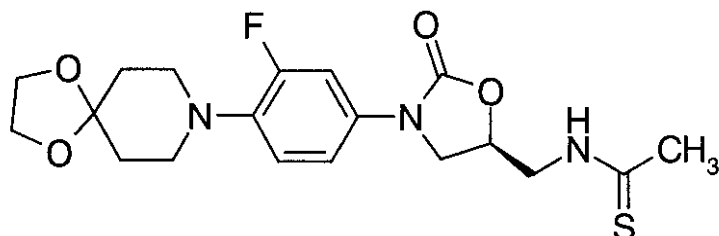
融点 ; 130-132 、質量 m/z 448.1 (ES^+ , 100%) $C_{18}H_{23}F_2N_3O_6S$ について。

【 0 3 7 8 】

実施例-141

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-チオアセトアミド

【 化 1 7 8 】



10

【 0 3 7 9 】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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(1.0mmol, 米国特許第5,668,286号に記載されている手順に従って調製した)をジオキサン(10ml)中65 の温度で12時間Lawesson試薬(1.1mmol)と反応させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製することによって55%の収率で調製した。

20

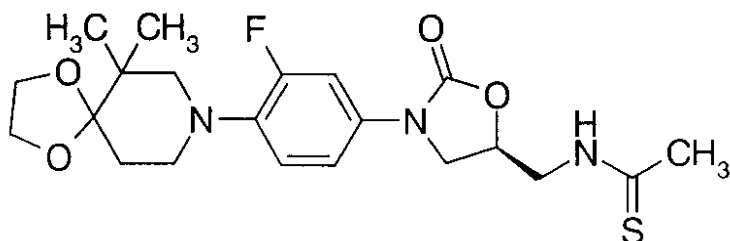
融点 ; 141-143 、質量 m/z 410.1 (ES^+ , 100%) $C_{19}H_{24}FN_3O_4S$ について。

【 0 3 8 0 】

実施例-142

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6,6-ジメチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-チオアセトアミド

【 化 1 7 9 】



30

【 0 3 8 1 】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6,6-ジメチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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(1.0 mmol, 実施例 J)をLawesson試薬(1.1mmol)、ジオキサン(10ml)中、温度65 で12時間反応させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製することによって、47%の収率で調製した。

40

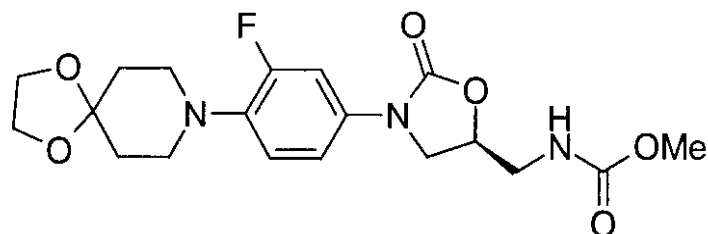
融点 ; 139-141 、質量 m/z 438.1 (ES^+ , 100%) $C_{21}H_{28}FN_3O_4S$ について。

【 0 3 8 2 】

実施例-143

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-メチルカーボネート

【化 1 8 0】



【 0 3 8 3】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-メチルアミン(1.2mmol, 実施例 I)をジ

10

オキサン(10ml)中80 の温度で12時間炭酸ジメチル(1.4mmol)と反応させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製することによって62%の収率で調製した。

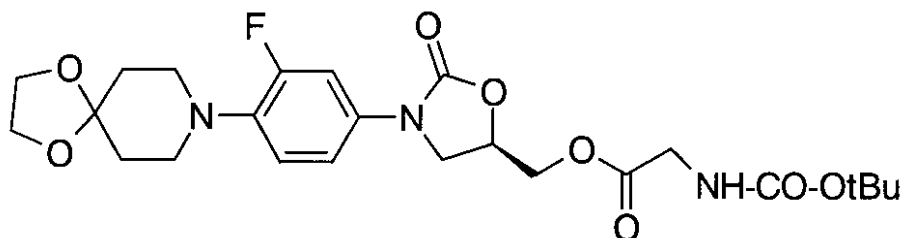
融点：148-150 及びMS (M+1) = 411 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₃FN₂O₇。

【 0 3 8 4】

実施例-144

(R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-N-t-ブチルオキシカルボニルアミノ}アセテート

【化 1 8 1】



20

【 0 3 8 5】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-メチルアルコール(1.25mmol, 実施例 K)をジクロロメタン(10ml)中0~25 の温度で3時間N-(t-ブチルオキシカルボニルアミノ)-グリシン(1.3mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.3mmol)と反応させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製することによって48%の収率で調製した。

30

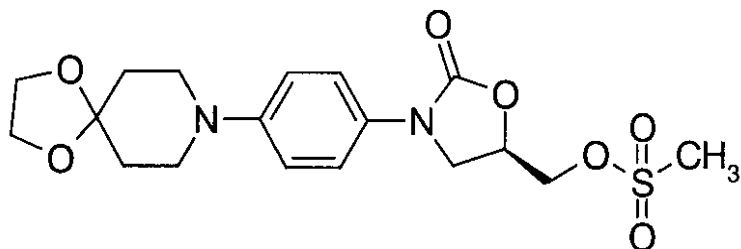
融点；48-50 、質量 m/z 537.1(ES⁺, 100%) C₂₆H₃₆FN₃O₈について。

【 0 3 8 6】

実施例-145

(R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート

【化 1 8 2】



40

【 0 3 8 7】

本化合物は、(S)-N-{3-[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}-メタンスルホネート(実施例 L)とエチレングリコールを用いて、65%の収率で調製した。

融点；110-112 、質量 m/z 413.1 (ES⁺, 100%) C₁₈H₂₄N₂O₇Sについて。

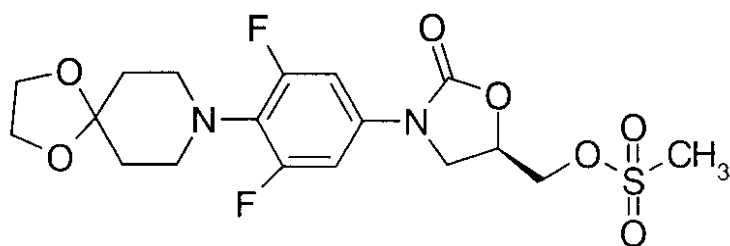
50

【 0 3 8 8 】

実施例-146

(R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート

【化 1 8 3】



10

【 0 3 8 9 】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イル}-メチルアルコール(0.25mmol)をジクロロメタン(10ml)中0~25℃の温度で12時間塩化メタンスルホニル(0.27mmol)、トリエチルアミン(0.3mmol)と反応させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製することによって68%の収率で調製した。

質量 m/z 449.1 (ES⁺, 100%) C₁₈H₂₁F₂N₃O₇Sについて。

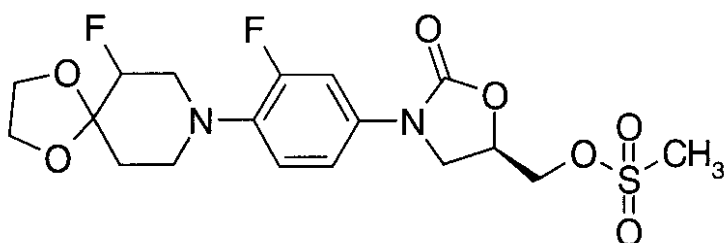
【 0 3 9 0 】

20

実施例-147

(R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6-フルオロ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-メタンスルホネート

【化 1 8 4】



30

【 0 3 9 1 】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6-フルオロ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イル}-メチルアルコール(1.0 mmol)をジクロロメタン(10ml)中0~25℃の温度で12時間塩化メタンスルホニル(1.1mmol)、トリエチルアミン(1.5mmol)と反応させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製することによって、71%の収率で調製した。

融点 ; 110-112℃、質量 m/z 449.1 (ES⁺, 100%) C₁₈H₂₂F₂N₃O₇Sについて。

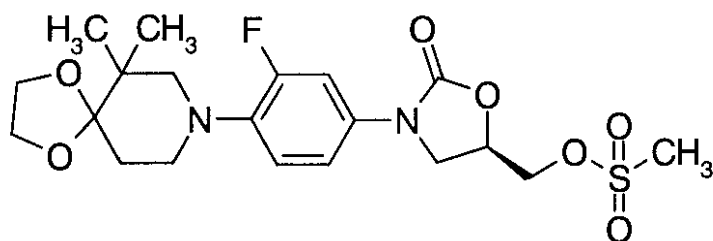
【 0 3 9 2 】

実施例-148

40

(R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6,6-ジメチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-メタンスルホネート

【化 1 8 5】



50

【0393】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6,6-ジメチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イル}-メチルアルコール(1.5mmol)をジクロロメタン(10ml)中0~25 の温度で12時間塩化メタンスルホニル(1.6mmol)、トリエチルアミン(2.0mmol)と反応させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製することによって70%の収率で調製した。

融点；66-68 、質量 m/z 459.1 (ES^+ , 100%) $C_{20}H_{26}FN_2O_7S$ について。

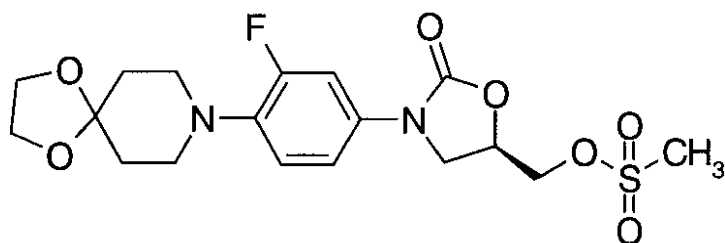
【0394】

実施例-149

(R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-メタンスルホネート

10

【化186】



【0395】

20

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イル}-メチルアルコール(0.25mmol)をジクロロメタン(10ml)中0~25 の温度で12時間塩化メタンスルホニル(0.27mmol)、トリエチルアミン(0.3mmol)と反応させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製することによって69%の収率で調製した。

融点；120-122 、質量 m/z 431.1 (ES^+ , 100%) $C_{18}H_{23}FN_2O_7S$ について。

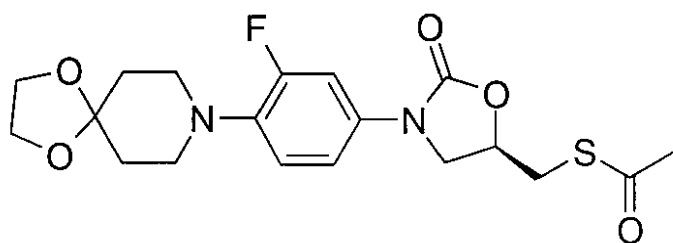
【0396】

実施例-150

(R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-6,6-ジメチル-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-チオアセテート

30

【化187】



【0397】

40

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート(0.25mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)中60~70 の温度で12時間チオ酢酸カリウム(0.27mmol)と反応させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製することによって70%の収率で調製した。

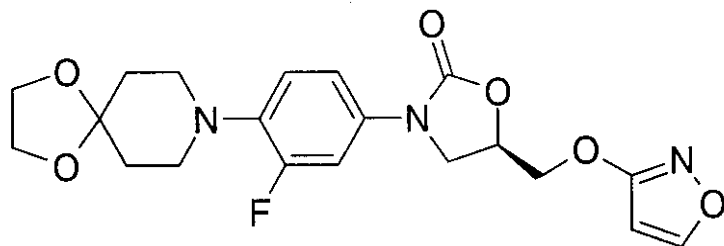
融点；76-78 、質量 m/z 411.1 (ES^+ , 100%) $C_{19}H_{23}FN_2O_5S$ について。

【0398】

実施例-151

(R)-3-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-イソオキサゾール

【化 1 8 8】



【 0 3 9 9】

10

表題化合物は、(R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-メチルアルコール(1.0mmol)と3-ヒドロキシイソオキサゾール(1.1mmol)、トリフェニルホスフィン(1.1mmol)及びジイソプロピルアザジカルボキシレート(1.1mmol)をテトラヒドロフラン(10ml)中25~30 の温度で14時間反応させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製することによって53%の収率で調製した。

融点：120-122 及びMS (M+1) = 420 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₀H₂₂FN₃O₆。

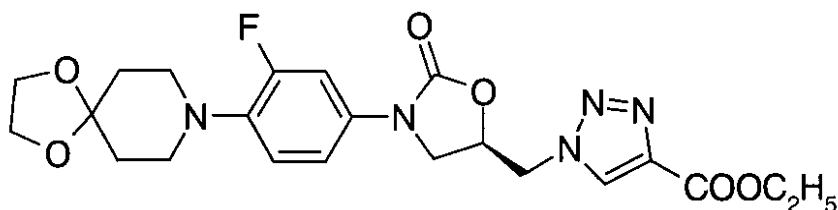
【 0 4 0 0】

実施例-152

(S)-1-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-4-カルボエトキシ-1,2,3-トリアゾール

20

【化 1 8 9】



【 0 4 0 1】

30

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-アジド(1.0mmol)及びプロピオール酸エチル(1.3 mmol)から、トルエン(10ml)中110 の温度で3時間後、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製によって40%の収率で調製した。

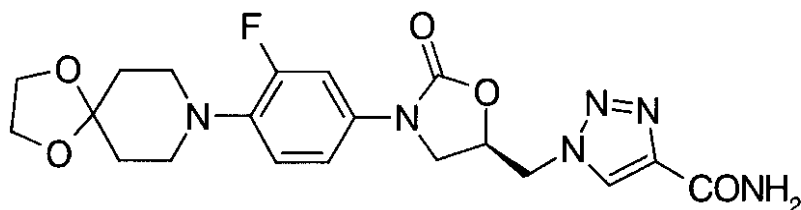
融点：168-170 及びMS (M+1) = 476 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₂H₂₆FN₅O₆。

【 0 4 0 2】

実施例-153

(S)-1-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-4-カルボキサミド-1,2,3-トリアゾール

【化 1 9 0】



40

【 0 4 0 3】

表題化合物は、(R)-1-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-4-カルボエトキシ-1,2,3-トリアゾール(0.5mmol)及び25%アンモニア水溶液をアセトニトリル(10ml)中50 の温度で2時間反応させた後、シリカゲルクロマトグラフィーで化合物を精製することによって35%の

50

収率で調製した。

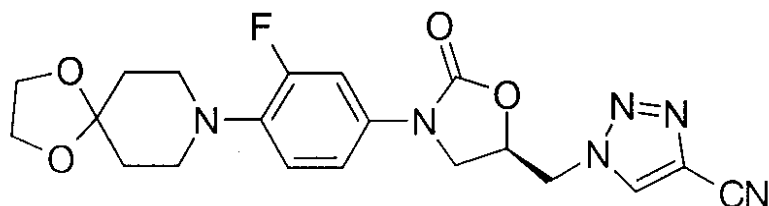
融点：252-254 及びMS (M+1) = 447 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₀H₂₃FN₆O₅。

【0404】

実施例-154

(S)-1-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-4-シアノ-1,2,3-トリアゾール

【化191】



10

【0405】

表題化合物は、(R)-1-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-4-カルボキサミド-1,2,3-トリアゾール(0.25mmol)及びトリフルオロ酢酸(0.25mmol)、ピリジン(0.5mmol)をジクロロメタン(10ml)中20~25 14時間反応させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製することによって38%の収率で調製した。

融点：158-160 及びMS (M+1) = 429 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₀H₂₁FN₆O₄。

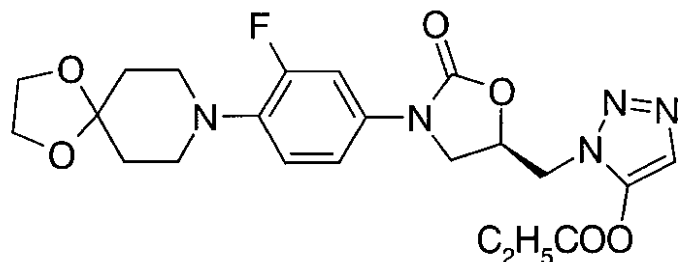
20

【0406】

実施例-155

(S)-1-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-5-カルボエトキシ-1,2,3-トリアゾール

【化192】



30

【0407】

混合物から分取カラムクロマトグラフィーによって、30%の収率で表題化合物を分離した。

融点：58-60 及びMS (M+1) = 476 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₂H₂₆FN₅O₆。

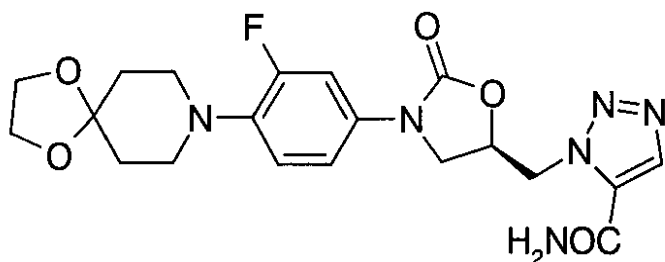
【0408】

実施例-156

(S)-1-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-5-カルボキサミド-1,2,3-トリアゾール

40

【化193】



50

【 0 4 0 9 】

混合物から分取カラムクロマトグラフィーによって、35%の収率で表題化合物を分離した。

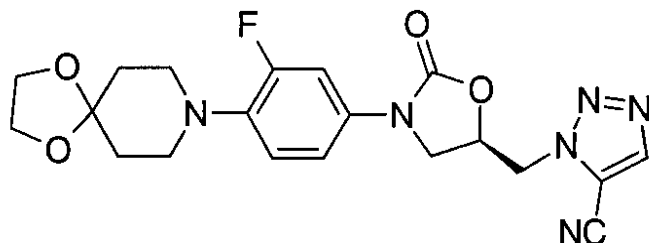
融点：118-120 及びMS (M+1) = 447 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₀H₂₃FN₆O₅。

【 0 4 1 0 】

実施例-157

(S)-1-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-5-シアノ-1,2,3-トリアゾール

【 化 1 9 4 】



10

【 0 4 1 1 】

混合物から分取カラムクロマトグラフィーによって、38%の収率で表題化合物を分離した。

融点：166-168 及びMS (M+1) = 429 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₀H₂₁FN₆O₄。

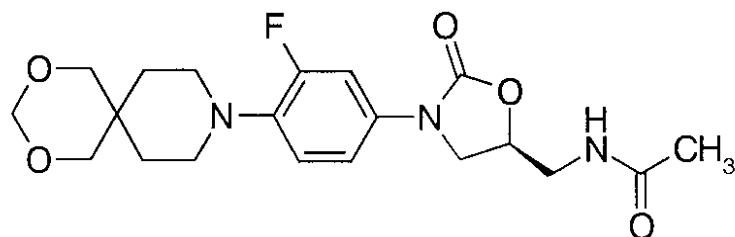
20

【 0 4 1 2 】

実施例-158

(S)-N-{3-[4-(2,4-ジオキサ-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカ-9-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 1 9 5 】



30

【 0 4 1 3 】

本化合物は、アセトニトリル中、還流温度でジエタノールアミン(20mmol)を3,4-ジフルオロニトロベンゼン(20mmol)と縮合させてジオール置換ニトロベンゼン誘導体を得、25～30 で溶媒として塩化チオニルと反応させてジクロロニトロベンゼン誘導体とした。このジクロロニトロベンゼン誘導体をメタノール中、ナトリウムメトキシドの存在下でマロン酸ジエチルと縮合させてジエステルピペリジン化合物とした。この化合物をテトラヒドロフラン中の水素化アルミニウムリチウム還元で供するとジオールピペリジン化合物が生じた。このジオールピペリジン化合物をベンゼン中でジメトキシメタン及び触媒的p-トルエンスルホン酸で処理して2,4-ジオキサ-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカン化合物とした。これを水素雰囲気下で木炭上10%パラジウム還元してアニリノ化合物とし、クロロギ酸ベンジルで処理してCBZ保護アニリノ化合物とした。

40

n-ブチルリチウムの存在下、(R)-(-)-グリシジルブチラートによる処理が2-オキサゾリジノン-5-イルメチルアルコール化合物を与えた。ジクロロメタン中、トリエチルアミンの存在下での塩化メタンスルホン酸による処理、次いでジメチルホルムアミド中70 でのナトリウムアジドによる処理がアジド化合物を生成した。無水酢酸とピリジンの存在下、水素雰囲気下での木炭上10%パラジウム還元により表題化合物を与えた。シリカゲルカラムクロマトグラフ精製後の全体的な収率は2%だった。

融点；168-170 、質量 m/z 408.1 (ES⁺, 100%) C₂₀H₂₆FN₃O₅について。

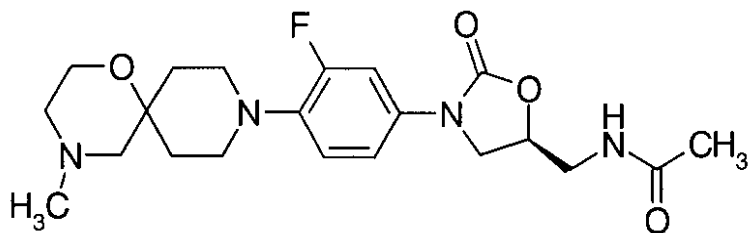
50

【 0 4 1 4 】

実施例-159

(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-4-(N-メチル)-4,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカ-9-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 1 9 6】



10

【 0 4 1 5 】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-4,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカ-9-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(0.3mmol)をジクロロメタン(10ml)中25~30℃で8時間ヨウ化メチル(0.31mmol)、トリエチルアミン(0.35mmol)と反応させることによって調製し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフ精製により75%の収率で表題化合物を得た。

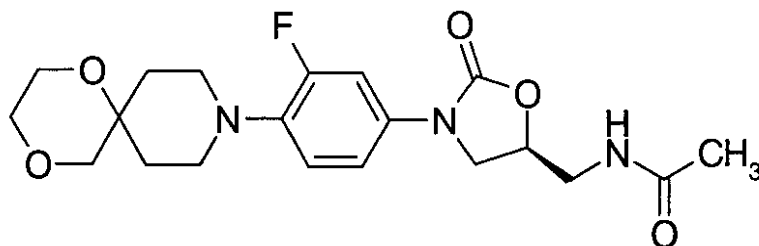
融点；136-138℃、質量 m/z 435.1 (ES⁺, 100%) C₂₂H₃₁FN₄O₄について。

【 0 4 1 6 】

実施例-160

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカ-9-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 1 9 7】



30

【 0 4 1 7 】

10mlのテトラヒドロフラン中の(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(0.275mmol)エチレングリコール(0.330mmol)と触媒量のBF₃・エーテラートの混合物を還流させながら2時間攪拌した。反応混合物を真空下で蒸発乾固させた。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して44%の収率で表題化合物を得た。

融点；114-116℃、質量 m/z 424 (ES⁺, 100%) C₁₉H₂₄FN₃O₅について。

NMR (CDCl₃): δ 値: 1.8 (m, 4H), 2.0 (s, 3H), 2.9 (t, 2H), 3.0 (m, 4H), 3.60-3.80 (m, 3H), 3.9 (t, 2H), 4.0 (t, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.9 (d, 1H), 6.1 (t, 1H), 6.9-7.0 (dd, 2H), 7.4 (dd, 1H)。

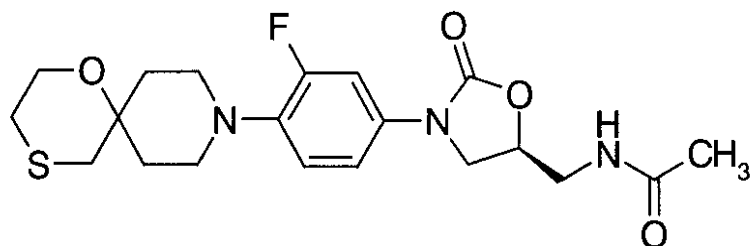
40

【 0 4 1 8 】

実施例-161

(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-4-チア-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカ-9-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198】



【0419】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(1.0mmol)をテトラヒドロフラン(10ml)中70~80℃で14時間2-メルカプトエタノール(1.2mmol)、BF₃・エーテラート(触媒的)と反応させることによって調製した後、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製により52%の収率で表題化合物を得た。

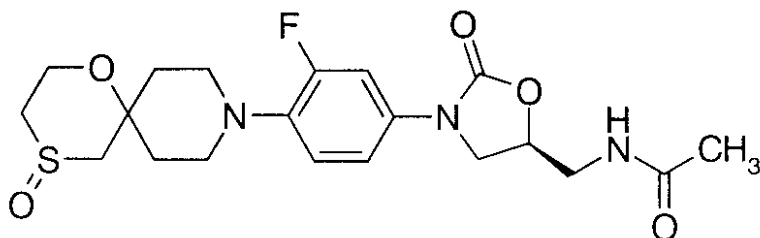
融点；215-217℃、質量 m/z 408.1 (ES⁺, 100%) C₂₀H₂₆FN₃O₅。

【0420】

実施例-162

(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-4-スルフィニル-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカ-9-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199】



表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-4-チア-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカ-9-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(1.0mmol)、及び過ヨウ素酸ナトリウム(1.5mmol)をメタノールと水の混合物中30~35℃の温度で14時間攪拌することによって、66%の収率で調製した。

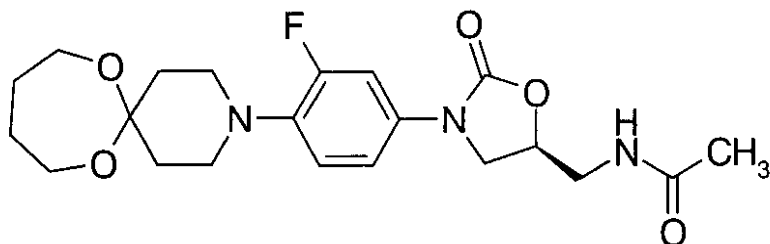
融点；96-98℃、質量 m/z 454.1 (ES⁺, 100%) C₂₁H₂₈FN₃O₃Sについて。

【0421】

実施例-163

(S)-N-{3-[4-(1,6-ジオキサ-10-アザ-スピロ[6.5]ドデカ-10-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200】



【0422】

工程-1:

25mlのテトラヒドロフラン中の(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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(10.0mmol)、cis-1,4-ブテンジオール(15mmol)及びp-トルエンスルホン酸(触媒的)の混合物を12時間加熱還流させた。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチルと水の混合物で抽出し、有機層を濃縮し

10

20

30

40

50

、粗製残留物をシリカゲルカラムで精製して(S)-N-{3-[4-(1,6-ジオキサ-10-アザ-8-フルオロ-スピロ[6.5]ドデカ-3-エン-10-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミドを58%の収率で得た。

融点；188-190 、質量 m/z 420 (ES^+ , 100%) $C_{21}H_{26}FN_3O_5$ について。

工程-2：

(S)-N-{3-[4-(1,6-ジオキサ-10-アザ-8-フルオロ-スピロ[6.5]ドデカ-3-エン-10-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミドを水素ガスの存在下、かつ触媒として炭素上10%パラジウムを用いて還元することによって58%の収率で表題化合物を得た。

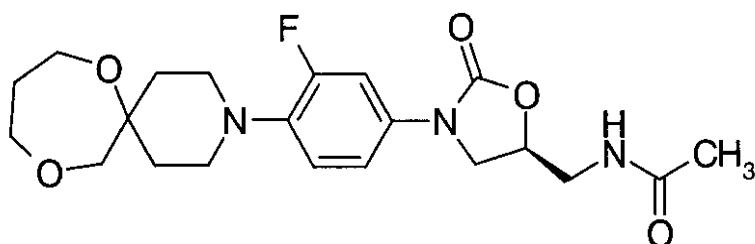
質量 m/z 422 (ES^+ , 100%) $C_{21}H_{28}FN_3O_5$ について。

【0423】

実施例-164

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-10-アザ-スピロ[6.5]ドデカ-10-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201】



【0424】

10mlのテトラヒドロフラン中の(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(0.275mmol)、1,3-プロパンジオール(0.330mmol)及び触媒量の BF_3 ・エーテラートの混合物を2時間還流させながら攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させた。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して51%の収率で表題化合物を得た。

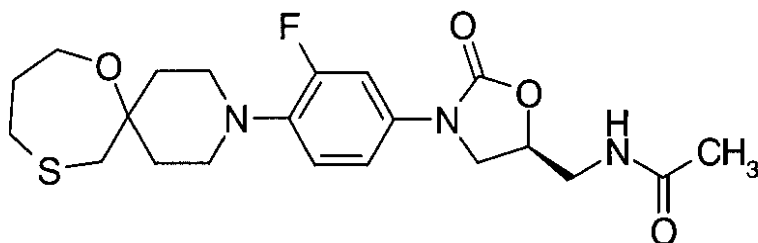
融点；182-184 、質量 m/z 422 (ES^+ , 100%) $C_{21}H_{28}FN_3O_5$ について。

【0425】

実施例-165

(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-5-チア-10-アザ-スピロ[6.5]ドデカ-10-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202】



【0426】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(0.3mmol)をテトラヒドロフラン(10ml)中70~80 で14時間3-メルカプトプロパノール(0.36mmol)、 BF_3 ・エーテラート(触媒量)を反応させることによって調製し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフ精製により48%の収率で表題化合物を得た。

融点；174-176 、質量 m/z 438.1 (ES^+ , 100%) $C_{21}H_{20}FN_3O_4S$ について。

【0427】

実施例-166

10

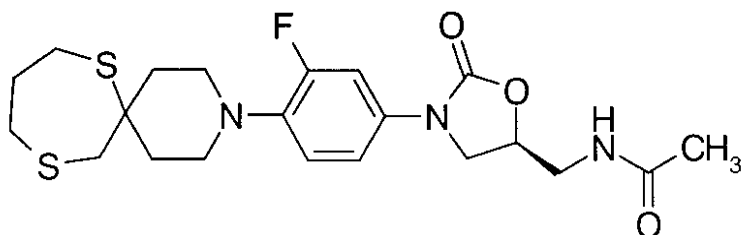
20

30

40

50

(S)-N-{3-[4-(1,5-ジチア-10-アザ-スピロ[6.5]ドデカ-10-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203】



10

【0428】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(0.3mmol)をテトラヒドロフラン(10ml)中70~80℃で14時間1,3-プロパンジオール(0.330mmol)、BF₃・エーテラート(触媒量)と反応させることによって調製し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフ精製により50%の収率で表題化合物を得た。

融点； 197-200℃、質量 m/z 454 (ES⁺, 100%) C₂₁H₂₈FN₃O₃S₂について。

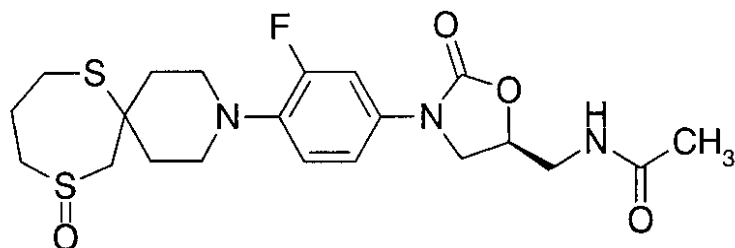
【0429】

実施例-167

(S)-N-{3-[4-(1-チア-5-スルフィニル-10-アザ-スピロ[5.5]ドデカ-10-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

【化204】



【0430】

30

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1,5-ジチア-10-アザ-スピロ[5.5]ドデカ-10-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(0.275mmol)、及び過ヨウ素酸ナトリウム(0.550mmol)をメタノールと水の混合物中30~35℃の温度で12時間攪拌することによって66%の収率で調製した。

融点； 118-120℃、質量 m/z 470 (ES⁺, 100%) C₂₁H₂₈FN₃O₄S₂について。

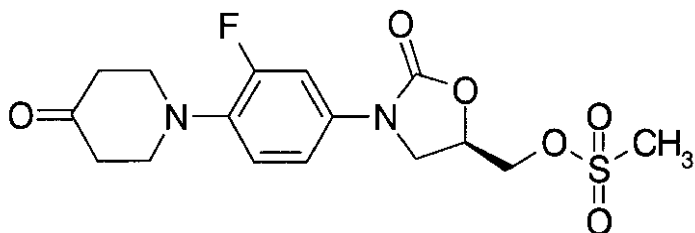
【0431】

実施例-168

(R)-N-{3-[4-(4-オキソ-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}-メタンスルホネート

【化205】

40



【0432】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-メタンスルホネート(10mmol)、

50

及びp-トルエンスルホン酸(10mmol)をアセトンと水の混合物中50 の温度で4時間攪拌することによって62%の収率で調製した。

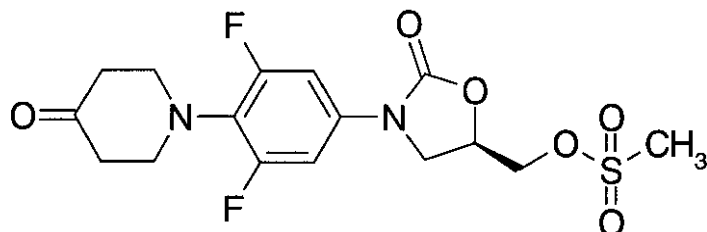
質量 m/z 387 (ES^+ , 100%) $C_{16}H_{19}FN_2O_6S$ について。

【0433】

実施例-169

(R)-N-{3-[4-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート

【化206】



10

【0434】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート(10mmol)、及びp-トルエンスルホン酸(10mmol)をアセトンと水の混合物中50 の温度で4時間攪拌することによって55%の収率で調製した。

20

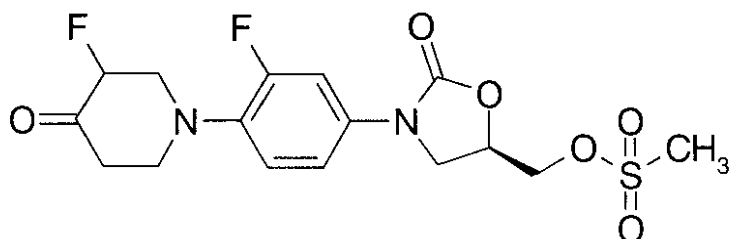
質量 m/z 405 (ES^+ , 100%) $C_{16}H_{18}F_2N_2O_6S$ について。

【0435】

実施例-170

(R)-N-{3-[4-(4-オキソ-3-フルオロ-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}-メタンスルホネート

【化207】



30

【0436】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4,4-ジメトキシ-3-フルオロ-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}-メタンスルホネート(5mmol)、及びメタンスルホン酸(5mmol)をアセトンと水の混合物中45 の温度で2時間攪拌することによって52%の収率で調製した。

質量 m/z 405 (ES^+ , 100%) $C_{16}H_{18}F_2N_2O_6S$ について

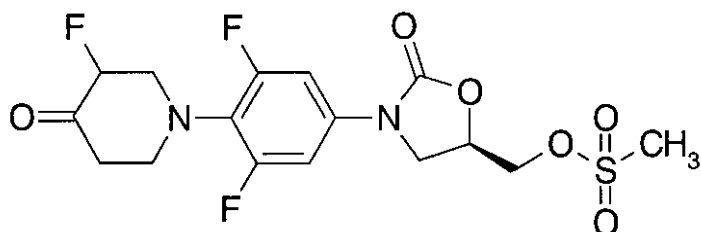
【0437】

実施例-171

(R)-N-{3-[4-(4-オキソ-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート

40

【化 2 0 8】



【 0 4 3 8】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4,4-ジメトキシ-3-フルオロ-ピペリジン-1-イル)-3,5-difluorフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート(8mmol)、及びメタンスルホン酸(8mmol)をアセトンと水の混合物中50℃の温度で6時間撹拌することによって57%の収率で調製した。

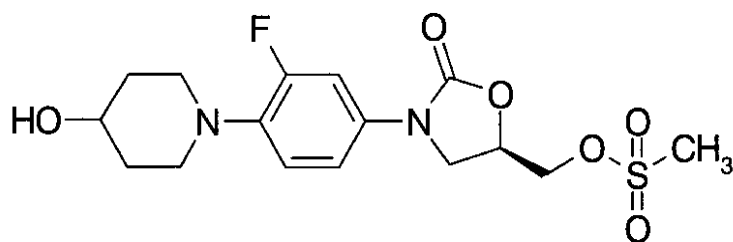
質量 m/z 423 (ES⁺, 100%) C₁₆H₁₇F₃N₂O₆Sについて。

【 0 4 3 9】

実施例-172

(R)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-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}-メタンスルホネート

【化 2 0 9】



【 0 4 4 0】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-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}-メタンスルホネート(10mmol)、及び水素化ホウ素ナトリウム(10mmol)をメタノール中0~25℃の温度で5時間撹拌することによって75%の収率で調製した。

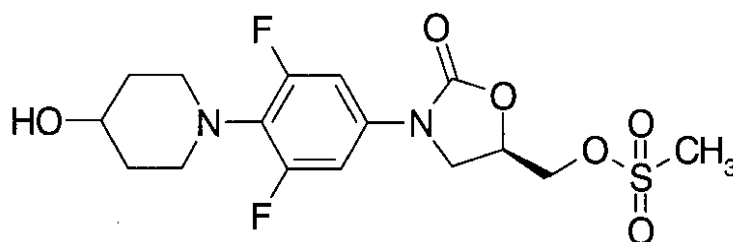
融点；136-138℃、質量 m/z 389.1 (ES⁺, 100%) C₁₆H₂₁FN₂O₆Sについて。

【 0 4 4 1】

実施例-173

(R)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート

【化 2 1 0】



【 0 4 4 2】

表題化合物は、((S)-N-{3-[4-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート(10mmol)、及び水素化ホウ素ナトリウム(10mmol)をメタノール中0~25℃の温度で6時間撹拌することによって80%の収率で調製した。

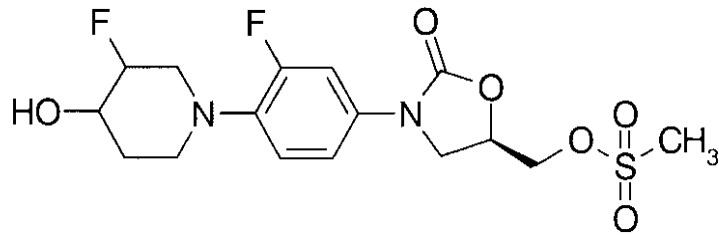
融点；128-130℃、質量 m/z 407.1 (ES⁺, 100%) C₁₆H₂₀F₂N₂O₆Sについて。

【 0 4 4 3 】

実施例-174

(R)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-3-フルオロ-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}-メタンスルホネート

【化 2 1 1】



10

【 0 4 4 4 】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-3-フルオロ-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}-メタンスルホネート(5mmol)、及び水素ホウ素ナトリウム(5mmol)をメタノール中0~25 の温度で5時間撹拌することによって68%の収率で調製した。

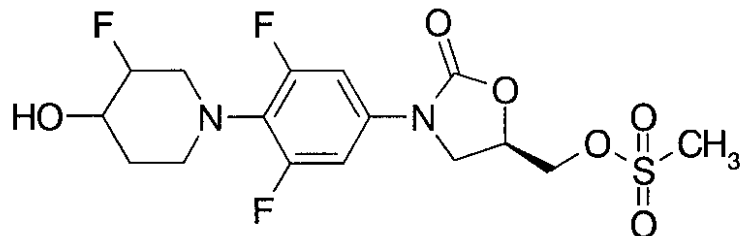
質量 m/z 407.1 (ES^+ , 100%) $C_{16}H_{20}F_2N_2O_6S$ について。

【 0 4 4 5 】

実施例-175

(R)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート

【化 2 1 2】



30

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-3-フルオロ-ピペリジン-1-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート(1mmol)、及び水素ホウ素ナトリウム(1mmol)をメタノール中0~25 の温度で6時間撹拌することによって72%の収率で調製した。

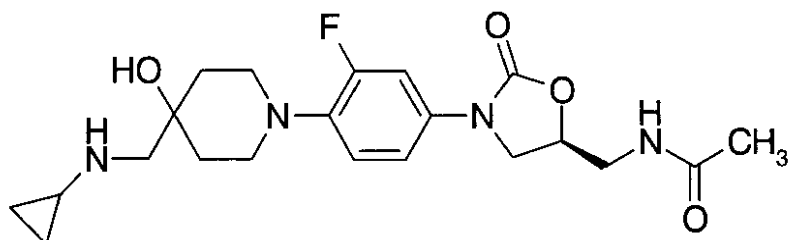
質量 m/z 425.1 (ES^+ , 100%) $C_{16}H_{19}F_3N_2O_6S$ について。

【 0 4 4 6 】

実施例-176

(S)-N-{3-[4-(4-シクロプロピルアミノメチル-4-ヒドロキシ-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 2 1 3】



40

【 0 4 4 7 】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(1.37mmol)をメタノ

50

ール(10ml)中25 の温度で14時間シクロプロピルアミン(2.06mmol)と反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって73%の収率で調製した。

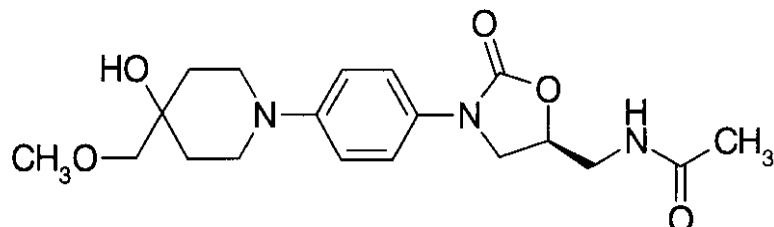
融点：160-162 及びMS (M+1) = 421.1 (MH⁺, 100%) M.F. = C₂₁H₂₉N₄O₄について。

【 0 4 4 8 】

実施例-177

(S)-N-{3-[4-(4-メトキシメチル-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

【 化 2 1 4 】



10

【 0 4 4 9 】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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(1.0mmol)をエタノール(10ml)中60 の温度で6時間ナトリウムエトキシド(1.6mmol)と反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって50%の収率で調製した。

20

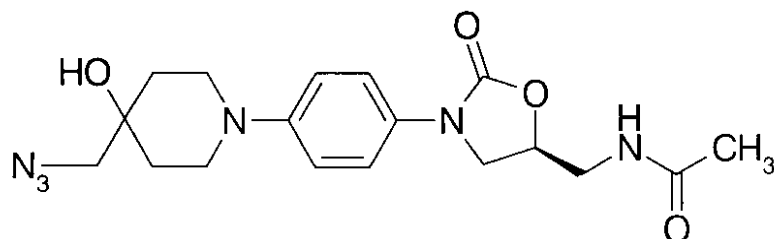
融点：152-154 及びMS (M+1) = 378.1 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₇N₃O₅について。

【 0 4 5 0 】

実施例-178

(S)-N-{3-[4-(4-アジドメチル-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

【 化 2 1 5 】



30

【 0 4 5 1 】

表題化合物は、(R)-N-{3-[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-イルメチルオキシ(methoxy)-アセトアミド(1.4mmol)をジメチルホルムアミド(15ml)中40 の温度で14時間ナトリウムアジド(2.1mmol)及び氷酢酸(7.2mmol)と反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって68%の収率で調製した。

融点：134-136 及びMS (M+1) = 389.1 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₈H₂₄N₆O₄について。

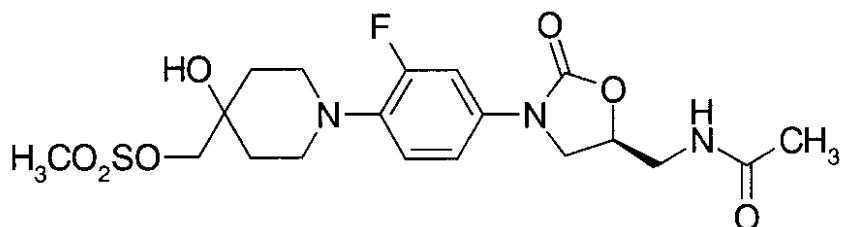
40

【 0 4 5 2 】

実施例-179

(S)-N-{3-[4-(4-メタンスルホニルオキシメチル-4-ヒドロキシ-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 2 1 6】



【 0 4 5 3】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシメチル-4-ヒドロキシ-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(1.00mmol)をジクロロメタン(15ml)中0~10 の温度で4時間塩化メタンスルホニル(1.20mmol)及びトリエチルアミン(1.50mmol)と反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって80%の収率で調製した。

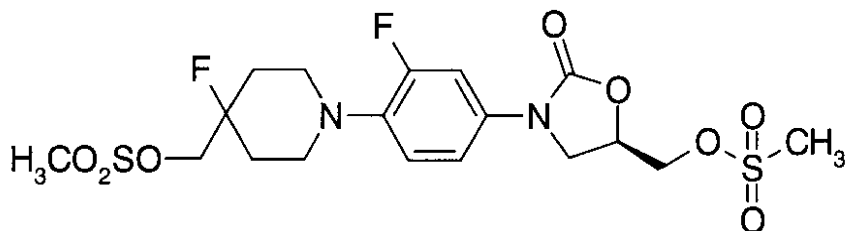
融点：136-138 及びMS (M+1) = 460.1 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₉H₂₆FN₃O₇Sについて。

【 0 4 5 4】

実施例-180

(R)-N-{3-[4-(4-メタンスルホニルオキシメチル-4-フルオロ-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}-メタンスルホネート

【化 2 1 7】



【 0 4 5 5】

表題化合物は、(R)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシメチル-4-フルオロ-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}-メタンスルホネート(1.00mmol)をジクロロメタン(15ml)中0~10 の温度で4時間塩化メタンスルホニル(1.20mmol)及びトリエチルアミン(1.50mmol)と反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって45%の収率で調製した。

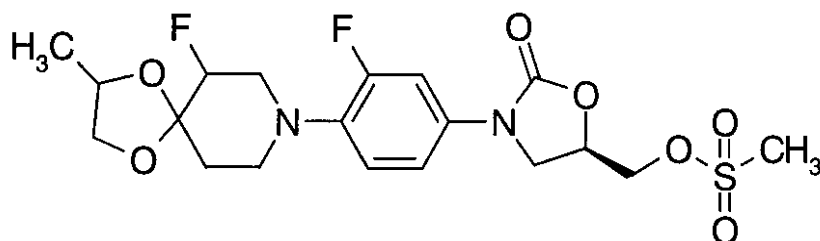
融点：154-156 及びMS (M+1) = 419.1 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₈H₂₄F₂N₂O₅Sについて。

【 0 4 5 6】

実施例-181

(R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-2-メチル-6-フルオロ-スピロ[4.5]デカ-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}-メタンスルホネート

【化 2 1 8】



【 0 4 5 7】

表題化合物は、(R)-N-{3-[4-(4-オキソ-3-フルオロ-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}-メタンスルホネート(1.0mmol)、2,3-プロパンジオール(1.2mmol)及びp-トルエンスルホン酸(0.5mmol)をトルエン中100 の温

度で14時間反応させることによって、57%の収率で調製した。

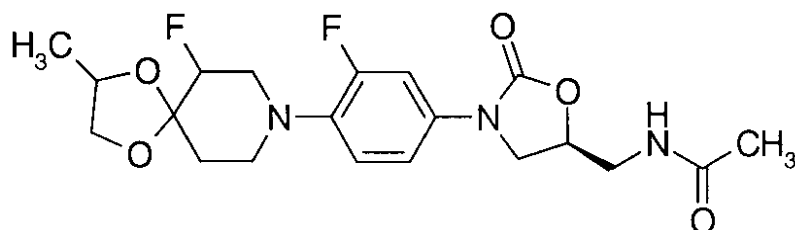
融点；105-106 、質量 m/z 463.1 (ES^+ , 100%) $C_{19}H_{24}F_2N_2O_7S$ について。

【0458】

実施例-182

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-2-メチル-6-フルオロ-スピロ[4.5]デカ-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219】



10

【0459】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-3-フルオロ-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(1.0mmol)、2,3-プロパンジオール(1.2mmol)及びp-トルエンスルホン酸(0.5mmol)をトルエン中100 の温度で14時間反応させることによって、62%の収率で調製した。

融点；130-132 、質量 m/z 426.1 (ES^+ , 100%) $C_{20}H_{25}F_2N_3O_5$ について。

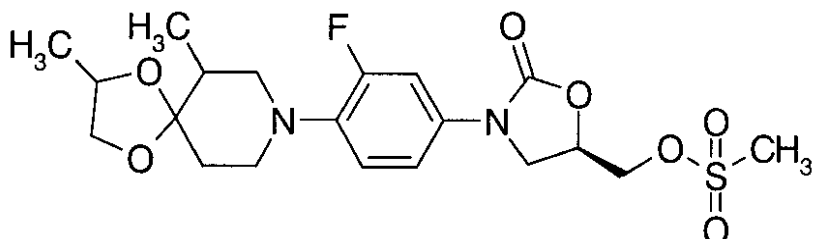
20

【0460】

実施例-183

(R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-2,6-ジメチル-スピロ[4.5]デカ-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}-メタンスルホネート

【化220】



30

【0461】

表題化合物は、(R)-N-{3-[4-(4-オキソ-3-メチル-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}-メタンスルホネート(1.0mmol)、2,3-プロパンジオール(1.2mmol)及びp-トルエンスルホン酸(0.5mmol)をトルエン中100 の温度で14時間反応させることによって、57%の収率で調製した。

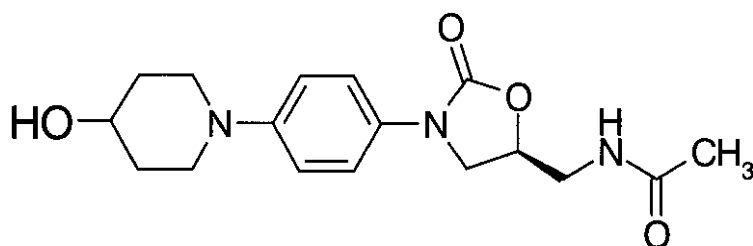
融点；98-100 、質量 m/z 422.1 (ES^+ , 100%) $C_{21}H_{28}FN_3O_5$ について。

【0462】

実施例-184

(S)-N-{3-[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

【化221】



50

【 0 4 6 3 】

表題化合物は、(S)-N-{3-[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(1.0mmol)をメタノール(10ml)中0~25 の温度で2時間水素化ホウ素ナトリウム(1.2mmol)と反応させることによって、85%の収率で調製した。

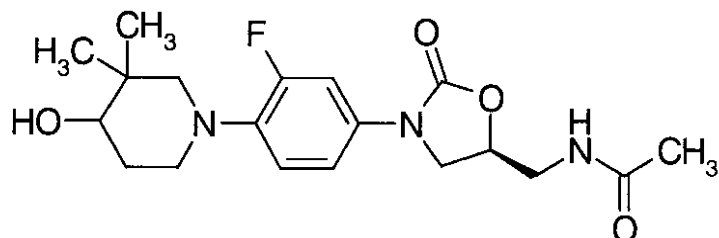
融点 ; 64-66 、質量 m/z 366.1 (ES⁺, 100%) C₁₈H₂₄FN₃O₄について。

【 0 4 6 4 】

実施例-185

(S)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-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

【 化 2 2 2 】



【 0 4 6 5 】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(4-オキソ-3,3-ジメチル-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(1.0mmol)をメタノール(10ml)中0~25 の温度で2時間水素化ホウ素ナトリウム(1.2mmol)と反応させることによって、78%の収率で調製した。

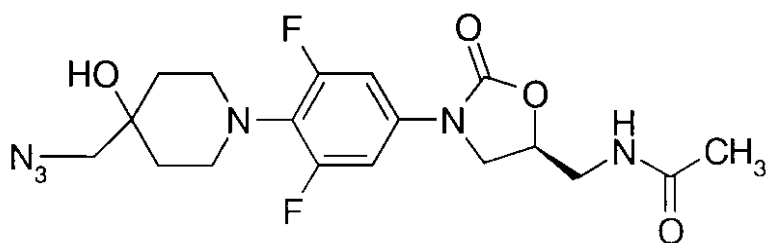
融点 ; 70-72 、質量 m/z 380.1 (ES⁺, 100%) C₁₉H₂₆FN₃O₄について。

【 0 4 6 6 】

実施例-186

(S)-N-{3-[4-(4-アジドメチル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3,3-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド

【 化 2 2 3 】



【 0 4 6 7 】

表題化合物は、(S)-N-{3-[4-(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド(1.30mmol)をジメチルホルムアミド(15ml)中40 の温度で14時間ナトリウムアジド(2.10mmol)及び氷酢酸(7.0mmol)と反応させ、該化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって65%の収率で調製した。

MS (M+1) = 425.1 (MH⁺, 100%) M.F. = C₁₈H₂₂F₂N₆O₄について。

【 0 4 6 8 】

〔生物学的活性〕

〔抗菌活性及びインビボ効力〕

この発明の化合物は、多耐性ブドウ球菌及び連鎖球菌、並びにバクテロイデスやクロストリジウム種などの嫌気性生物、及びヒト型結核菌や鳥型結核菌などの酸耐性生物を含む種々のヒト病原及び獣医病原に対して効力のある有用な抗菌薬である。

【 0 4 6 9 】

〔試験例〕

〔試験例 1〕

最小阻害濃度 (MIC) 決定

トリプシンソーダ (Tryptic Soya) プロス中のメチシリン耐性スタヒロコッカス・アウレウス 32 (MRSA 32)、メチシリン耐性スタヒロコッカスエピデルミディス 118 (MRSE 118)、バンコマイシン耐性腸球菌 303 (VRE 303) の終夜成長培地をミュラー・ヒントン (Mueller Hinton) プロスに希釈してマクファーランド (McFarland) 管 0.5 規格と光学密度を整合させた。培養をミュラー・ヒントンプロスでさらに 1:10 に希釈した。Denley の多点接種器を用いて、2 倍希釈範囲の試験化合物を含有するミュラー・ヒントニアガー (Difco) 上に 10^4 個の細胞を沈着させた。これらプレート を 24 時間 35℃ でインキュベートし、MIC 結果を記録した。MIC は、試験生物を阻害する最小薬物濃度として定義される。肺炎連鎖球菌 49619 (SPN 49619) 及び化膿性連鎖球菌 801 (SPY 801) に対する試験化合物の MIC を決定するため、5% のヒツジ血液を含有するミュラー・ヒントニアガーを利用した。

10

結果：本発明の化合物の MIC 値を表-1 に示す。後述するように、マウスアッセイ手順 (インビボ) でこの発明の抗菌作用も検証した。

【0470】

〔試験例 2〕

マウスアッセイ手順

入院患者から得た臨床分離株である、MRSA 32 と称する多薬物耐性、メチシリン耐性スタヒロコッカス・アウレウスによって引き起こされるマウスの感染症におけるオキサゾリジノンの新規な化学エンティティー (new chemical entities) (NCEs) のインビボ効力について評価した。このマウスアッセイで用いた手順は、以下のとおりである。

20

4 週齢の体重が 18 ~ 22 gm のスイスマウスを、5% 胃ムチンに懸濁させた MRSA 32 株に感染させた。細菌の感染用量は $1 \sim 2 \times 10^8$ CFU/動物に定めた。0.5 ml 体積でこの感染用量をマウスの腹腔腔に注射して投与した。感染 1 時間後、経口胃管栄養で 5% Tween 80 中のオキサゾリジノン化合物の懸濁液 100 ~ 200 μ l を投与することによって、オキサゾリジノン NCEs による処理を開始した。3 時間後に同様に反復用量を投与した。2.5 mg/kg ~ 20 mg/kg の範囲で 2 ~ 3 種の異なる薬用量で各オキサゾリジノン NCE を試験した。各用量群には 6 匹のマウスが含まれた。感染対照群として 12 匹のマウスを如何なる処理も施さない MRSA 32 株に感染させた。MRSA 感染マウスの防御を与える化合物に関し、感染後 7 日目に生存している割合に基づいて ED_{50} 薬用量を計算した。

30

結果：本発明の化合物の ED_{50} 値を表-1 に示す。

【0471】

表-1

実施例 番号	MIC (μ g/ml)					効力 MRSA 32 ED50 (mg/kg)
	MRSA 32	MRSE 118	VRE 303	SPN 4961 9	SPY 801	
1	4	2	4	2	2	10
2	1	0.5	1	0.5	1	2.5
4	2	1	2	2	2	10
6	8	2	8	2	2	10
7	1	0.5	2	1	1	5
9	2	0.5	4	2	2	5
10	2	1	1	2	2	5
11	1	0.5	4	2	4	10
12	1	0.5	2	0.25	0.25	2.5
15	1	1	2	1	1	10
16	2	1	2	2	2	5
17	8	>32	>32	>16	>16	10
19	4	0.5	4	4	8	5

10

表 1 (続き)

20

21	4	1	4	1	1	2.5
25	4	1	2	2	2	5
33	8	4	4	2	2	10
40	8	8	>16	>8	>8	10
41	8	8	8	16	16	10
87	1	0.5	0.4	0.8	0.8	10
96	4	2	8	4	4	5
97	4	1	2	2	2	5
98	2	1	2	1	1	5
99	2	1	2	0.5	0.5	5
112	4	1	2	2	2	10
113	4	1	4	2	2	10
125	4	2	4	2	2	10
129	8	4	16	8	8	5
130	4	2	4	2	2	5
133	4	2	4	2	2	5
146	4	2	4	4	4	2.5
160	4	1	8	4	4	10
162	8	—	—	4	4	10
164	4	2	8	4	4	10
168	4	2	4	4	4	10
169	0.5	0.25	1	0.5	2	10
172	8	8	16	>8	>8	10
173	2	2	4	2	4	5
177	8	4	8	—	—	10
178	4	2	8	4	4	10
186	2	1	2	1	1	5
米国特許第5,668,286 号の化合物番号30	4	2	4	8	8	10
リネゾリド	2	1	2	2	2	5

10

20

30

次に、本発明の別の好ましい態様を示す。

1. 式 I の塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩；有機酸の塩；リチウム、ナトリウム、マグネシウム、カルシウム及びカリウム塩及びアミノ酸から成る群より選択される、式 I の化合物。

2. 式 I の塩が、酢酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、ケイ皮酸塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩から成る群より選択される、式 I の化合物。

40

3. 式 I のアミノ酸塩が、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン及びバリンから成る群より選択される、式 I の化合物。

4. 前記式 II の構造がピペリジン環であり、かつ

a) X と Y が一緒に結合し、シアノ及びカルボキサミドから選択される基で置換された3員炭素環を形成してそのジアステレオマー又はそのジアステレオマー混合物を与え；

b) A 及び B は、それぞれ独立的に -H 及び -F から選択され；

c) R₂ 及び R₃ は、それぞれ独立的に -H 及び -F から選択され；かつ

d) R₄ は、アセトアミド、メタンスルホニルオキシのような基、又はオキサジアゾール

50

、トリアゾール若しくはテトラゾールから選択されるヘテロアリール基から選択される、式 I の化合物。

5. 前記式 II の構造がピペリジン環であり、かつ

a) X と Y が一緒に結合して、酸素、窒素、イオウから選択される 2 個のヘテロ原子又は C-1 アルキルアミノ、スルフィニル、スルホニルのような基を含有する 5 員ヘテロ環を形成し、結果として生じる 5 員環は、任意に、メチル、シアノ、又はカルボキサミドから選択される基で置換されてそのジアステレオマー又はジアステレオマー混合物を与えてもよく；

b) A 及び B は、それぞれ独立的に -H 又は -F から選択され；

c) R₂ 及び R₃ は、それぞれ独立的に -H 又は -F から選択され；かつ

d) R₄ は、アセトアミド、メタンスルホニルオキシのような基又はオキサジアゾール、トリアゾール若しくはテトラゾールから選択されるヘテロアリール基から選択される、式 I の化合物。

6. 前記式 II の構造がピペリジン環であり、かつ

a) X と Y が一緒に結合して、酸素、イオウから選択される 2 個のヘテロ原子、又はスルフィニル、スルホニルのような基を含有する 6 員ヘテロ環を形成し、結果として生じる 6 員環は、任意に、メチル、シアノ又はカルボキサミドから選択される基で置換されてそのジアステレオマー又はジアステレオマー混合物を与えてもよく；

b) A 及び B は、それぞれ独立的に -H 又は -F から選択され；

c) R₂ 及び R₃ は、それぞれ独立的に -H 又は -F から選択され；かつ

d) R₄ は、アセトアミド、メタンスルホニルオキシから選択される基、又はオキサジアゾール、トリアゾール若しくはテトラゾールから選択されるヘテロアリール基から選択される、式 I の化合物。

7. 前記式 II の構造がピペリジン環であり、かつ

a) X と Y が一緒に結合して、酸素、イオウから選択される 2 個のヘテロ原子、又はスルフィニル、スルホニルのような基を含有する 7 員ヘテロ環を形成し、結果として生じる 7 員環は、任意に、メチル、シアノ又はカルボキサミドから選択される基で置換されてそのジアステレオマー又はジアステレオマー混合物を与えてもよく；

b) A 及び B は、それぞれ独立的に -H 又は -F から選択され；

c) R₂ 及び R₃ は、それぞれ独立的に -H 又は -F から選択され；かつ

d) R₄ は、アセトアミド、メタンスルホニルオキシから選択される基又はオキサジアゾール、トリアゾール若しくはテトラゾールから選択されるヘテロアリール基から選択される、式 I の化合物。

8. 前記式 II の構造がピペリジン環であり、かつ

a) X と Y が一緒に=O を形成し；

b) A 及び B は、それぞれ独立的に -H 又は -F から選択され；

c) R₂ 及び R₃ は、それぞれ独立的に -H 又は -F から選択され；かつ

d) R₄ は、メタンスルホニルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノから選択される基又はオキサジアゾール、トリアゾール若しくはテトラゾールから選択されるヘテロアリール基から選択される、式 I の化合物。

9. 以下の化合物から成る群より選択される、式 I の化合物：

(S)-N-{3-[4-(4-フルオロ-4-メチルピペリジン-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-[4-(4-フルオロ-4-シアノメチルピペリジン-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-[4-(4-フルオロ-4-アジドメチルピペリジン-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-[4-(4-フルオロ-4-(N-アセチルアミノ)-メチルピペリジン-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-[4-(4-フルオロ-4-メタンスルホンアミドメチルピペリジン-1-イル)-3-フルオ

10

20

30

40

50

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-フルオロ-4-ヒドロキシメチルピペリジン-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-[4-(4-フルオロ-4-メトキシメチルピペリジン-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-[4-(4-フルオロ-4-エトキシメチルピペリジン-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-[4-(4-フルオロ-4-メタンシルホニルオキシメチルピペリジン-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-[4-(4-フルオロ-4-ヨードメチルピペリジン-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-[4-(4,4-ジフルオロピペリジン-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-メチル-4-ヒドロキシピペリジン-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-シアノ-4-ヒドロキシピペリジン-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-シアノメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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-アジドメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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-メトキシメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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-アジドメチル-4-ヒドロキシピペリジン-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}-メタンシルホンアミド;
 (R)-{3-[4-(4-プロパ-2-エン-1-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-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}-メタンシルホネート;
 (S)-N-{3-[4-(4-(1-(4-シアノフェニルアミノ))-4-シアノピペリジン-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}-チオアセトアミド;
 (1RS,5S)-N-{3-[4-(1-シアノ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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;
 (1RS,5S)-N-{3-[4-(1-シアノ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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;
 (1R,5S)-N-{3-[4-(1-シアノ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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;
 (1S,5S)-N-{3-[4-(1-シアノ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-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-(4,8-ジアザ-1-スルフィニル-スピロ[4.5]デカ-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-[4-(8-アザ-1-チア-4-(N-メチル)-スピロ[4.5]デカ-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-[4-(1,3-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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;
 (R)-N-{3-[4-(1,3-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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}-メタンシルホネート;
 (S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-3,5-ジフルオロフェニル
]-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-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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-(1,4-ジオキサ-6-フルオロ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-フェニル]-2-

10

20

30

40

50

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-6-フルオロ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-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;

(R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート;

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカ-9-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-(1-オキサ-4-スルフィニル-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカ-9-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-(1,4-ジオキサ-10-アザ-スピロ[6.5]ドデカ-10-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;

(R)-N-{3-[4-(4-オキソ-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}-メタンスルホネート;

(R)-N-{3-[4-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート;

(R)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-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}-メタンスルホネート;

(R)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート;

(R)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-3-フルオロ-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}-メタンスルホネート;

(R)-N-{3-[4-(4-ヒドロキシ-3-フルオロ-ピペリジン-1-イル)-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-メタンスルホネート;

(S)-N-{3-[4-(4-メトキシメチル-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-[4-(4-アジドメチル-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-[4-(4-メタンスルホニルオキシメチル-4-ヒドロキシ-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;

(R)-N-{3-[4-(4-メタンスルホニルオキシメチル-4-フルオロ-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}-メタンスルホネート;

(R)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-2-メチル-6-フルオロ-スピロ[4.5]デカ-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}-メタンスルホネート;

(S)-N-{3-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-2-メチル-6-フルオロ-スピロ[4.5]デカ-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-[4-(4-アジドメチル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-3,3-ジフルオロフェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド。

10. 上記式 I の化合物を含んでなる組成物。

11. 式 I のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な(1-チア-2-無置換/置換-7-アザ-スピロ[3.5]ノン-7-イル)フェニルオキサゾリジノンの製造方法であって、(1-オキサ-2-無置換/置換-7-アザ-スピロ[3.5]ノン-7-イル)フェニルオキサゾリジノンを、溶媒中、0 ~ 140 の温度で 1 ~ 12時間、トリフェニルホスフィンスルフィドと処理する工程を含む方法。

12. 式 I のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な無置換又は置換1,4-ジヘテロ原子保有-8-アザ-スピロ[4.5]デシルフェニルオキサゾリジノンの製造方法であって、光学的に活性な(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-フェニルオキサゾリジノンを、溶媒中、80 ~ 150 の温度で 3 ~ 48時間、酸の存在下で無置換/置換1,2-エタンジオール/1,2-アミノエタノール/1,2-メルカプトエタノール/1,2-アミノチオール/グリセロール/1-アミノ-2,3-プロパンジオールと処理する工程を含む方法。

13. 式 I のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な[4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシ/ア

10

20

30

40

50

ミノ/メルカプト)メチルピペリジン-1-イル]フェニルオキサゾリジノンの製造方法であって、光学的に活性なアジリジン/オキシラン/チアラン含有スピロ環式フェニルオキサゾリジノンを、溶媒中、0～100 の温度で1～12時間、酸と処理する工程を含む方法。

14. 式 I のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な1,3-ジヘテロ原子保有-8-アザ-スピロ[4.5]デシルフェニルオキサゾリジノンの製造方法であって、光学的に活性な[4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシ/アミノ/メルカプト)メチルピペリジン-1-イル]フェニルオキサゾリジノンを、溶媒中、30～100 の温度で1～12時間、酸の存在下でホルムアルデヒド/パラホルムアルデヒド/2,2-ジメトキシプロパン/アセトンと処理する工程を含む方法。

15. 式 I のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な(1,4-ジヘテロ原子含有-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカン-9-イル又は1,5-ジヘテロ原子含有-10-アザ-スピロ[6.5]/ドデカン-10-イル)フェニルオキサゾリジノンの製造方法であって、光学的に活性な(1-オキサ-6-アザ-スピロ[2.5]オクタ-6-イル)フェニルオキサゾリジノンを、溶媒中、30～100 の温度で1～12時間、酸の存在下で無置換又は置換1,2-エタンジオール/1,3-プロパンジオール/1,2-エタンジチオール/1,3-プロパンジチオール/1,2-メルカプトエタノール/1,3-メルカプトプロパノール/1,2-メルカプトエタノール/1,3-メルカプトプロピルアミンと処理する工程を含む方法。

16. 式 I のジアステレオマー混合物又は光学的に純粋な4-シアノ-4-置換ヒドラジノフェニルオキサゾリジノンチオアセトアミドの製造方法であって、4-シアノ-4-置換ピペリジノオキサゾリジニルアセトアミド化合物を、溶媒中、25～100 の温度で1～24時間、Loweson試薬と処理する工程を含む方法。

17. 細菌感染症の予防方法であって、細菌感染症にかかる危険な状態のヒト又は動物に、有効量の式 I の化合物を投与することを含む方法。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 491/107	(2006.01)	C 0 7 D 491/107	
C 0 7 D 495/10	(2006.01)	C 0 7 D 495/10	
C 0 7 D 498/10	(2006.01)	C 0 7 D 498/10	J
C 0 7 D 513/10	(2006.01)	C 0 7 D 513/10	
C 0 7 D 497/10	(2006.01)	C 0 7 D 497/10	
A 6 1 K 31/438	(2006.01)	C 0 7 D 498/10	A
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	C 0 7 D 498/10	S
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/438	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/553	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/39	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
		A 6 1 K 31/553	
		A 6 1 K 31/39	

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 デシュバンデ プラサッド ケシャヴ

インド マハラシュトラ 4 3 1 2 1 0 アウランガバッド チカルタナ エムアイディーシー
エリア ディー - 4 ウォックハート リサーチ センター

(72)発明者 シンドケドカー ミリンド ダッタトラヤ

インド マハラシュトラ 4 3 1 2 1 0 アウランガバッド チカルタナ エムアイディーシー
エリア ディー - 4 ウォックハート リサーチ センター

(72)発明者 ファンサルカー マヘッシュ シュリラム

インド マハラシュトラ 4 3 1 2 1 0 アウランガバッド チカルタナ エムアイディーシー
エリア ディー - 4 ウォックハート リサーチ センター

(72)発明者 イェオーレ ラヴィンドラ ダッタトリア

インド マハラシュトラ 4 3 1 2 1 0 アウランガバッド チカルタナ エムアイディーシー
エリア ディー - 4 ウォックハート リサーチ センター

(72)発明者 グプテ シュリカント ヴィナヤック

インド マハラシュトラ 4 3 1 2 1 0 アウランガバッド チカルタナ エムアイディーシー
エリア ディー - 4 ウォックハート リサーチ センター

(72)発明者 チュー ヤディー

インド マハラシュトラ 4 3 1 2 1 0 アウランガバッド チカルタナ エムアイディーシー
エリア ディー - 4 ウォックハート リサーチ センター

(72)発明者 シェッティー ニティン

インド マハラシュトラ 4 3 1 2 1 0 アウランガバッド チカルタナ エムアイディーシー
エリア ディー - 4 ウォックハート リサーチ センター

(72)発明者 ブハグワット サチン スプハッシュ

インド マハラシュトラ 4 3 1 2 1 0 アウランガバッド チカルタナ エムアイディーシー
エリア ディー - 4 ウォックハート リサーチ センター

(72)発明者 デ ソーザ ノエル ジョン

インド マハラシュトラ 4 0 0 0 5 4 ムンバイ サンタ クルーズ(ウエスト) エスヴィー
ロード スニタ ニヴァス 1 1

(72)発明者 パテル マヘッシュ ヴィタルブハイ

インド マハラシュトラ 4 3 1 2 1 0 アウランガバッド チカルタナ エムアイディーシー
エリア ディー - 4 ウォックハート リサーチ センター

審査官 熊谷 祥平

- (56)参考文献 特表2002-517498(JP,A)
特表平09-512785(JP,A)
特表平10-508017(JP,A)
国際公開第01/081350(WO,A1)
特表平11-512429(JP,A)
特表2002-501530(JP,A)
特表平11-506430(JP,A)
国際公開第03/000256(WO,A1)
国際公開第00/027830(WO,A1)
国際公開第03/064415(WO,A1)
特表平09-502436(JP,A)
Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003年 7月 7日, vol.13, no.13, p.2227-2230

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 413/10
A61K 31/454
A61P 31/04
A61K 31/39
A61K 31/438
A61K 31/4439
A61K 31/496
A61K 31/5377
A61K 31/553
C07D 413/14
C07D 491/107
C07D 491/113
C07D 495/10
C07D 497/10
C07D 498/10
C07D 513/10
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)