

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3558088号
(P3558088)

(45) 発行日 平成16年8月25日(2004.8.25)

(24) 登録日 平成16年5月28日(2004.5.28)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C O 7 D 263/38

C O 7 D 263/38

C O 7 D 413/10

C O 7 D 413/10

// A 6 1 K 31/42

A 6 1 K 31/42

A 6 1 K 31/435

A 6 1 K 31/435

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 31/445

請求項の数 22 (全 49 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-514138
 (86) (22) 出願日 平成5年10月14日(1993.10.14)
 (65) 公表番号 特表平8-504205
 (43) 公表日 平成8年5月7日(1996.5.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1993/009589
 (87) 国際公開番号 W01994/013649
 (87) 国際公開日 平成6年6月23日(1994.6.23)
 審査請求日 平成12年10月4日(2000.10.4)
 (31) 優先権主張番号 07/988.589
 (32) 優先日 平成4年12月8日(1992.12.8)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 08/003,778
 (32) 優先日 平成5年1月13日(1993.1.13)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 397006612
 ファルマシア・アンド・アップジョン・カ
 ンパニー
 PHARMACIA & UPJOHN
 COMPANY
 アメリカ合衆国49001ミシガン州カラ
 マズー、ヘンリエッタ・ストリート301
 番
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100106231
 弁理士 矢野 正樹

最終頁に続く

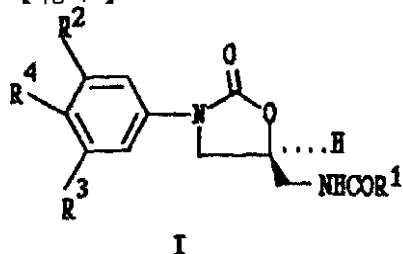
(54) 【発明の名称】 トロポンー置換のフェニルオキサゾリジノン抗菌剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】

[式中、R₁は、

(a) 水素

(b) 所望により以下の1個またはそれ以上により置換されていてもよい(C₁ - C₈)アルキル; F、Cl、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ;(c) (C₃ - C₆)シクロアルキル、

(d) アミノ、

(e) (C₁ - C₈)アルキルアミノ、(f) (C₁ - C₈)ジアルキルアミノ、(g) (C₁ - C₈)アルコキシ、

R_2 および R_3 は同一または異なり、

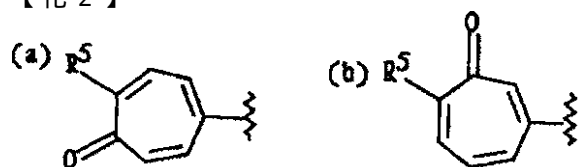
- (a) 水素、
- (b) フルオロ
- (c) クロロ、
- (d) ($C_1 - C_8$) アルキル、
- (e) トリフルオロメチル、
- (f) ヒドロキシ、
- (g) ($C_1 - C_8$) アルコキシ、
- (h) ニトロ
- (i) アミノ

10

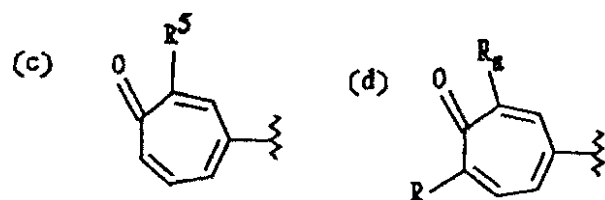
よりなる群から選択され、ただし R_2 および R_3 が共に水素以外である場合、
 R_2 および R_3 は同一であり；

R_4 は、

【化 2】



20



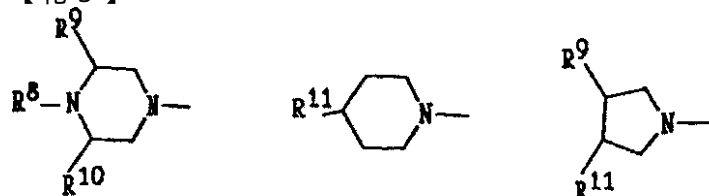
よりなる群から選択され、

ここに、 R および R_a は同一または異なり、所望によりクロロ、フルオロ、ヒドロキシ、($C_1 - C_8$) アルコキシ、アミノ、($C_1 - C_8$) アルキルアミノ、($C_1 - C_8$) ジアルキルアミノで置換されていてもよい ($C_1 - C_8$) アルキルよりなる群から選択され；

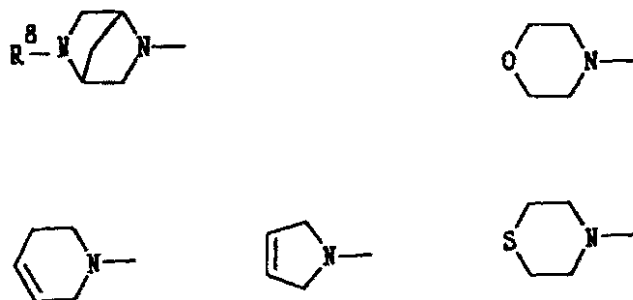
30

R_5 は OR^6 、 SR^6 、 NHR^7 、

【化 3】



40



および NR^7R^{12} よりなる群から選択され、

R_6 は、

50

- (a) 水素、
 (b) 所望により 1 個またはそれ以上のハロゲンで置換されていてもよい ($C_1 - C_8$) アルキル
 (c) 所望によりアミノ、 $C_1 - C_8$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_8$ ジアルキルアミノで置換されていてもよい ($C_1 - C_8$) アルキル
 (d) 所望により 1 個又はそれ以上のヒドロキシル、およびアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノで置換されていてもよい ($C_1 - C_8$) アルキル
 (e) 所望により 1 個またはそれ以上の $C_1 - C_8$ アルコキシルで置換されていてもよい ($C_1 - C_8$) アルキル
 (f) 所望によりアミノ、($C_1 - C_8$) アルキルアミノ、($C_1 - C_8$) ジアルキルアミノで置換されていてもよい ($C_2 - C_8$) アルケニル ($C_1 - C_8$) アルキル 10
 (g) 所望によりアミノ、($C_1 - C_4$) アルキルアミノ、($C_1 - C_8$) ジアルキルアミノで置換されていてもよい ($C_2 - C_8$) アルキニル ($C_1 - C_8$) アルキル
 (h) 所望によりヒドロキシル、アミノ、($C_1 - C_8$) アルキルアミノ、($C_1 - C_4$) ジアルキルアミノで置換されていてもよい ($C_2 - C_8$) アシル
 (i) 所望によりフェニル上でアミノ、($C_1 - C_8$) アルキルアミノ、($C_1 - C_8$) ジアルキルアミノで置換されていてもよいフェニル ($C_1 - C_8$) アルキル
 (j) 所望によりピリジル上でアミノ、($C_1 - C_8$) アルキルアミノ、($C_1 - C_8$) ジアルキルアミノで置換されていてもよいピリジル ($C_1 - C_8$) アルキル
 (k) 所望により 1 個または 2 個の ($C_1 - C_6$) アルキルで置換されていてもよいアミノ 20
 R_7 は、

- (a) 水素
 (b) 所望により 1 個またはそれ以上のクロロ、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ ($C_1 - C_8$) アルキルアミノ、($C_1 - C_8$) ジアルキルアミノ、フェニル、ピリジル、($C_1 - C_8$) アルコキシル、($C_1 - C_8$) アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい ($C_1 - C_8$) アルキル
 (c) 所望によりアミノ、($C_1 - C_8$) アルキルアミノまたは ($C_1 - C_8$) ジアルキルアミノで置換されていてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキル
 (d) アミノ
 (e) ($C_1 - C_8$) アルキルアミノ 30
 (f) ($C_1 - C_8$) ジアルキルアミノ
 (g) ヒドロキシル
 (h) ($C_1 - C_8$) アルコキシル
 (i) 所望によりアミノ、($C_1 - C_4$) アルキルアミノ、($C_1 - C_4$) ジアルキルアミノで置換されていてもよい ($C_2 - C_8$) アルケニル ($C_1 - C_{10}$) アルキル
 (j) 所望によりアミノ、($C_1 - C_4$) アルキルアミノ、($C_1 - C_4$) ジアルキルアミノで置換されていてもよい ($C_2 - C_8$) アルキニル

R_8 は、

- (a) 水素
 (b) ($C_1 - C_8$) アルキル 40
 (c) ($C_3 - C_8$) シクロアルキル
 (d) ($C_1 - C_8$) アシル
 (e) ($C_1 - C_8$) アルコキシカルボニル
 (f) ($C_1 - C_8$) アルキルスルホニル

R_9 および R_{10} はおそらく同一または異なり、

- (a) 水素
 (b) ($C_1 - C_8$) アルキル

R^{11} は、

- (a) 水素
 (b) ヒドロキシ 50

(c) (C₁ - C₈) アルコキシ

(d) アミノ

(e) アルキルアミノ

(f) (C₁ - C₈) ジアルキルアミノ

(g) 所望によりアミノ (C₁ - C₄) アルキルアミノおよび (C₁ - C₄) ジアルキルアミノで置換されていてもよい (C₁ - C₈) アルキル ;

R₁₂ は (C₁ - C₈) アルキル]

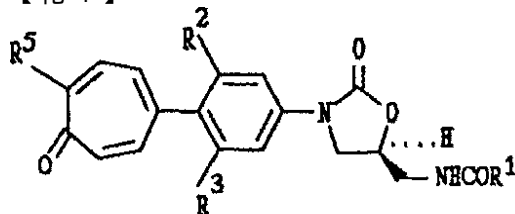
で示される化合物およびその医薬上許容される塩ならびにその水和物。

【請求項 2】

式：

10

【化 4】



Ia

[式中、R¹、R²、R³およびR⁵は請求項 1 に同じ]

20

で示される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

(±) - N - [[3 - [4 - (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - イル) フェニル] - 2 - オキサゾリジニル] メチル - アセトアミド

(±) - N - [[3 - (4 - ジエチルアミノ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル - アセトアミド

(±) - N - [[2 - オキソ - 3 - [4 - [5 - オキソ - 4 - [(フェニルメチル) アミノ] - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

(±) - N - [[3 - [4 - [4 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル - アセトアミド

30

(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (4 - モルホリノ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

(±) - N - [[3 - [4 - (4 - シクロプロピルアミノ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル - アセトアミド

(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (4 - ホルミル - 1 - ピペラジニル) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

40

(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (2 - プロペニルアミノ) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (1 - ピロリジニル) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル]] フェニル - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

50

(±) - N - [[3 - [4 - (4 - シクルペンチルアミノ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロ
ヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル) メチル -
アセトアミド

(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (1 - ピペラジニル) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロ
ヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル]
- アセトアミド

(±) - N - [[3 - [4 - (4 - ブチルアミノ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタト
リエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセト
アミド

(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (シス - 3,5 - ジメチル - 1 - ピペラジニル) - 5 - 10
オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキ
サゾリジニル] メチル] - アセトアミド

(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (1 - ピペリジニル) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロ
ヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル]
- アセトアミド

(±) - N - [[3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シク
ロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル
] - アセトアミド

(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (3 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 5 - オキソ - 1,
3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニ 20
ル] メチル] - アセトアミド

(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル) - 5 - オキソ
- 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリ
ジニル] メチル] - アセトアミド

(S) - N - [[3 - フルオロ - 4 - (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプ
タトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - ア
セトアミド

(±) - N - [[3 - [4 - (4 - エトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエ
ン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミ 30
ド

(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (3 - アミノ - 1 - ピロリジニル) - 5 - オキソ - 1,
3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニ
ル] メチル] - アセトアミド

(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (1 - メチルエトキシ) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シク
ロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル
] - アセトアミド

(S) - N - [[3 - [4 - [4 - (4 - モルホリノ) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘ
プタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] -
アセトアミド

(S) - N - [[3 - [4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - イ 40
ル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

(±) - N - [[3 - [4 - (4 - プロポキシ) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタト
リエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセト
アミド

(±) - N - [[3 - [4 - [- [[(メトキシカルボニル) メチル] アミノ] - - 5 -
オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキ
サゾリジニル] メチル] - アセトアミド

(±) - N - [[3 - [4 - (4 - メチルアミノ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタト
リエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセト
アミド

(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル) - 5 - オキソ - 1,3,6-シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (2-プロペニルオキシ) - 5 - オキシ - 1,3,6-シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

(S) - N - [[3 - [3 - フルオロ - 4 - [(2-プロピニルアミノ) - 5 - オキソ - 1,3,6-シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジニル) - 5 - オキソ - 1,3,6-シクロヘプタトリエン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド 10

(I) - N - [[3 - [4 - [4 - (2-メトキシエトキシ) - 5 - オキソ - 1,3,6-シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

(S) - N - [[3 - [3 - フルオロ - 4 - [(4-モルホリノ) - 5 - オキソ - 1,3,6-シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

(±) - N - [[3 - [3,5-ジフルオロ - 4 - [4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6-シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル) メチル] - アセトアミド 20

(S) - N - [[3 - [4 - (4-メチルアミン - 5 - オキソ - 1,3,6-シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル - アセトアミド

(S) - N - [[3 - フルオロ - 4 - (メチルアミノ - 5 - オキソ - 1,3,6-シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル - アセトアミド

(S) - N - [[3 - (4 - (4-シクロプロピル)アミノ - 5 - オキソ - 1,3,6-シクロヘプタトリエン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド 30

(S) - N - [[3 - [4 - [4 - [(2-ヒドロキシエチル)アミノ] - 5 - オキソ - 1,3,6-シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル) メチル - アセトアミド、および

(S) - N - [[2 - オキソ - 3 - [3 - フルオロ - 4 - [5 - オキソ - 4 - (フェニルメトキシ) - 1,3,6-シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 5 - オキサゾリジニル] メチル - アセトアミド

よりなる群から選択される請求項2記載の化合物。

【請求項4】

R₂およびR₃が水素およびフルオロからなる群より選択される請求項2記載の化合物。

【請求項5】

(±) - N - [[3 - [3 - フルオロ - 4 - (4-メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6-シクロヘプタトリエン - 1 - イル)フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド 40

(S) - N - [[3 - [3 - フルオロ - 4 - (4-メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6-シクロヘプタトリエン - 1 - イル)フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

(S) - N - [[3 - [3 - フルオロ - 4 - [(2-プロピニルアミノ) - 5 - オキソ - 1,3,6-シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

(S) - N - [[3 - [3 - フルオロ - 4 - [(4-モルホリノ) - 5 - オキソ - 1,3,6 50

- シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル]
メチル] - アセトアミド

(±) - N - [[3 - [3,5 - ジフルオロ - 4 - (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル) メチル] - アセトアミド

(S) - N - [[3 - フルオロ - 4 - (4 - メチルアミノ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル - アセトアミド、および

(S) - N - [[2 - オキソ - 3 - [3 - フルオロ - 4 - [5 - オキソ - 4 - (フェニルメトキシ) - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 5 - オキサゾリジニル] メチル - アセトアミド 10

(S) - N - [[3 - [4 - (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) - 3,5 - ジフルオロフェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド、および

(±) - N - [[3 - [4 - (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) - 3,5 - ジフルオロフェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル) メチル] - アセトアミド。

【請求項 6】

(±) - N - [[3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド 20

である請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

(S) - N - [[3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

である請求項 5 記載の化合物。

【請求項 8】

(S) - N - [[3 - [3 - フルオロ - 4 - [(2 - プロピニルアミノ) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド 30

である請求項 5 記載の化合物。

【請求項 9】

(S) - N - [[3 - [3 - フルオロ - 4 - [(4 - モルホリノ) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

である請求項 5 記載の化合物。

【請求項 10】

(±) - N - [[3 - [3,5 - ジフルオロ - 4 - [4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル) メチル] - アセトアミド 40

である請求項 5 記載の化合物。

【請求項 11】

(S) - N - [[3 - フルオロ - 4 - (4 - メチルアミノ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル - アセトアミド

である請求項 5 記載の化合物。

【請求項 12】

(S) - N - [[2 - オキソ - 3 - [3 - フルオロ - 4 - [5 - オキソ - 4 - (フェニルメトキシ) - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 5 - オキサゾリジ 50

ニル]メチル - アセトアミド
である請求項5記載の化合物。

【請求項13】

(S) - N - [[3 - [4 - (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエ
ン - 1 - イル) - 3,5 - ジフルオロフェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メ
チル] - アセトアミド

である請求項5記載の化合物。

【請求項14】

(±) - N - [[3 - [4 - (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエ
ン - 1 - イル) - 3,5 - ジフルオロフェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メ
チル] - アセトアミド

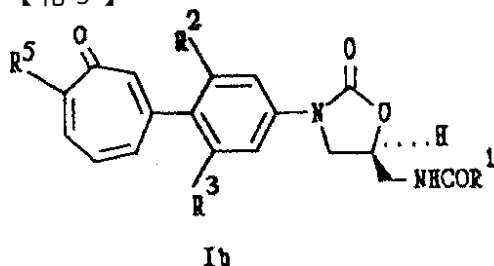
10

である請求項5記載の化合物。

【請求項15】

式：

【化5】



20

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^5 は請求項1に同じ]

で示される請求項1記載の化合物。

【請求項16】

(±) - N - [[3 - [4 - [4 - メトキシ - 3 - オキソ - 1,4,6 - シクロヘプタトリエ
ン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミ
ド

(±) - N - [[3 - [4 - [- (2 - プロペニルアミノ) - 3 - オキソ - 1,4,6 - シク
ロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキソ - 5 - オキサゾリジ
ニル] メチル] - アセトアミド

30

(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (4 - モルホリニル) - 3 - オキソ - 1,4,6 - シクロ
ヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル]
- アセトアミド、および

(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (2 - プロピニルアミノ) - 3 - オキソ - 1,4,6 - シ
クロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチ
ル] - アセトアミド

よりなる群から選択される請求項5記載の化合物。

【請求項17】

(±) - N - [[3 - [4 - (4 - メトキシ - 3 - オキソ - 1,4,6 - シクロヘプタトリエ
ン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミ
ド

40

である請求項16記載の化合物。

【請求項18】

(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (2 - プロペニルアミノ) - 3 - オキソ - 1,4,6 - シ
クロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチ
ル] - アセトアミド

である請求項16記載の化合物。

【請求項19】

(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (4 - モルホリノ) - 3 - オキソ - 1,4,6 - シクロヘ

50

ブタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド , および

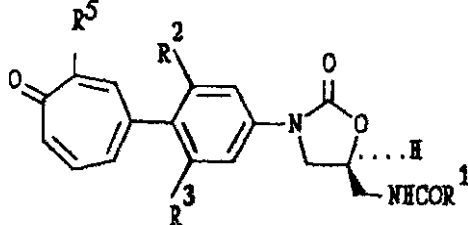
(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (2 - プロピニルアミノ) - 3 - オキソ - 1,4,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

よりなる群から選択される請求項16記載の化合物。

【請求項 20】

式：

【化 6】



Ic

[式中、R¹、R²、R³およびR⁵は請求項 1 に同じ]

で示される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 21】

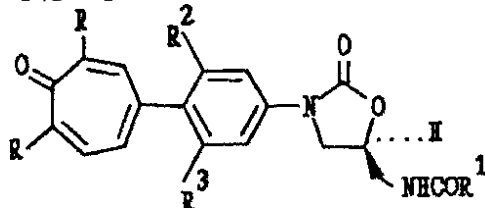
(±) - N - [[3 - [4 - (6 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

である請求項20記載の化合物。

【請求項 22】

式：

【化 7】



Id

[式中、R、R¹、R²、R³およびR_aは請求項 1 に同じ]

で示される請求項 1 記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明は抗菌剤として有用な新規なトロポン置換のフェニルオキサゾリジノン化合物に関する。

発明の背景

オキサゾリジノン類は経口活性の、合成抗菌剤の 1 個のクラスであって、種々のオキサゾリジノン誘導体を開示する多くの参考文献が当該分野に存在する。例えば、フェニル環上に 1、2 または 3 個の置換を有する 3 - フェニル - 2 - オキサゾリジノン化合物に関する多くの参考文献がある。フェニル環に対する 1 置換を開示する参考文献は米国特許第 4,948,801 号 ; 第 4,461,773 号 ; 第 4,340,606 号 ; 第 4,476,136 号 ; 第 4,250,318 号 ; 4,128,654 号、および米国再発行特許 29,607 号を含む。3 - [(モノ置換) フェニル] - 2 - オキサゾリジノン類に関する付加的な参考文献は欧州特許出願公開第 0,312,000 号、グレゴリー (Gregory) らの、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 32:1673

10

20

30

40

50

(1989)、グレゴリー (Gregory) らの、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 33:2569 (1990)、パーク (Park) らの、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 35:1156 (1992) およびワン (Wang) らの、テトラヘドロン (Tetrahedron) 45:1323 (1989) に見い出される。この型の化合物は抗菌性 DuP721 も含む。

3 - [(ジ - 、トリ - または縮合環置換の) フェニル] - 2 - オキサゾリジノン類は米国特許第4,977,173号、第4,921,869号、および4,801,600号；欧州特許出願公開第0,316,594号、第0,184,170号、および第0,127,902号；および PCT/US89/03548、PCT/US90/06220、PCT/US92/08267 および、1992年5月8日に出願された米国特許出願第07/880,492号において報告されている。

10

本発明者らは、抗菌剤として有用な 3 - [(モノ - 、ジ - 、およびトリ置換の) フェニル] - 2 - オキサゾリジノン類を見い出した。本発明の化合物はフェニル環の p の位置にトロポンまたは置換トロポン環を有し、所望によりフェニル環の m の位置で種々のラジカルによって置換されていてもよい 3 - フェニル - 2 - オキサゾリジノン類によって特徴付けられる。

情報の開示

以下の参考文献はフェニル環上の 1 置換の 3 - フェニル - 2 - オキサゾリジノン類を開示する。

米国特許第4,948,801号には、抗菌活性を有する 3 - [(アリールまたはヘテロアリール) フェニル] - 2 - オキサゾリジノン類が開示されている。

20

米国特許第4,476,136号には、抗菌活性を有する 3 - [(p - アリールアルキル、アリールアルケニル、およびアリールアセチレン置換の) フェニル] - 5 - (アミノメチル) - 2 - オキサゾリジノン類が開示されている。

米国特許第4,461,735号には、抗菌活性を有する置換 3 - フェニル - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキサゾリジノン類が開示されている。

米国特許第4,340,606号には、哺乳動物において抗菌活性を有する置換 3 - [(p - アルキルスルホニル) フェニル] - 5 - (ヒドロキシメチル) - または (アシルオキシメチル) - 2 - オキサゾリジノン類が開示されている。

米国特許第4,250,318号には、抑鬱作用のある、置換 3 - フェニル - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキサゾリジノン類が開示されている。

30

米国特許第4,128,654号には、植物におけるカビおよび細菌の病気を抑制する際に有用な置換 3 - フェニル - 5 - (ハロメチル) - 2 - オキサゾリジノン類が開示されている。

米国再発行特許第29,607号には、抗 - 抑鬱の効用、心を落ち着かせる効用、及び鎮静の効用のある、置換 3 - フェニル - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキサゾリジノン類が開示されている。

ベルギー特許第892,270号には、上記でリストした米国特許第4,476,136号に関連する 3 - [(アリールアルキル、アリールアルケニル、またはアリールアセチレン置換の) フェニル] - 5 - (アミノメチル) - 2 - オキサゾリジノン類が開示されている。

欧州特許出願公開第0,352,781号には、上記でリストした米国特許第4,948,801号に関連するアリールおよびヘテロアリール置換の 3 - フェニル - 2 - オキサゾリジノン類が開示されている。

40

欧州特許出願公開第0,312,000号には、ダーウェント (Derwent) 89 - 116142/16に報告されているごとく、フェニルメチルおよびピリジニルメチル置換の 3 - フェニル - 2 - オキサゾリジノン類が開示されている。

シー・エイチ・パーク (C. - H. Park) らの、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 35:1156 (1992)、ダブリュー・エイ・グレゴリー (W. A. Gregory) らの、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 33:2569 (1990) およびジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 32:1673 (1989)；シー・ジェイ・ワン (C. J. Wang) らの、テトラヘドロン (Tetrahedron) 45:1323 (1989) およびエー・エム・スリー (A. M. Slee) らの、抗 - 微生物薬剤と化学療法 (Antimicrob

50

ial Agents and Chemotherapy) 31:1791 (1987) およびディ・シー・ユースティス (D.C. Eustice) らの、抗 - 微生物薬剤と化学療法 (Antimicrobial Agents and Chemotherapy) 32:1218 (1981) は、3 - [(モノ - 置換の) フェニル] - 2 - オキサゾリジノン類を開示する付加的な最近の参考文献である。

以下の文献には3 - [(ジ - 置換の) フェニル] - 、3 - [(トリ - 置換の) フェニル] - または3 - [(縮合環置換の) フェニル] - 2 - オキサゾリジノン類が開示されている：米国特許第4,977,173号には、p - の位置にラクタムを有し、フェニル環のm - の位置にフッ素を有する3 - フェニル - 2 - オキサゾリジノン類が開示されている。(式XIII) 米国特許第4,921,869号および第4,801,600号には、6' - インドリニル - またはアルカノン オキサゾリジノン類 (ここにインドリニル窒素はオキサゾリジノン窒素に対しメタである) が開示されている。

米国特許第4,705,799号には、抗菌活性を有するスルフィド、スルホキシド、スルホンおよびスルホンアミドを含む置換アミノメチルオキソオキサゾリジニルベンゼンが開示されている。

シー・エイチ・パーク (C. - H. Park) らの、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 35:1156は、3 - [(二 - 置換の) フェニル] - および3 - [(三 - 置換の) フェニル] - 2 - オキサゾリジノン類を開示する付加的な最大の参考文献である。

欧州特許出願公開第0,316,594号には、上記でリストされた米国特許第4,977,173号に関連する置換3 - (スチリル) - 2 - オキサゾリジノン類が開示されている。

欧州特許出願公開第0,184,170号および第0,127,902号は、上で論じた米国特許第4,705,799号に関する。

PCT/US89/03548およびPCT/US90/0620には、抗菌剤として有用な3 - [(縮合環置換の) フェニル] - 2 - オキサゾリジノン類が開示されている。

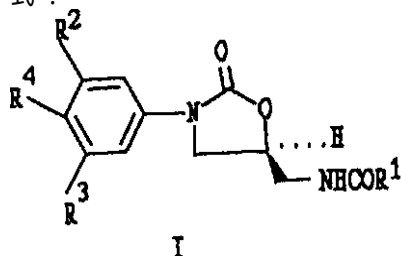
PCT/US92/08267には抗菌剤として有用な置換アリール - およびヘテロアリール - フェニル オキサゾリジノン類が開示されている。

1992年5月8日に出願された米国特許出願第07/880,492号には、置換ジアジン部分を含むフェニルオキサゾリジノン類が開示されている。

上記で引用した文献のいずれにも本発明のトロポン置換のフェニルオキサゾリジノン類は開示されていない。

発明の概要

式：



[式中、R₁ は、

(a) 水素

(b) 所望により以下の1またはそれ以上により置換されていてもよい (C₁ - C₈) アルキル：F、Cl、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ；

(c) (C₃ - C₆) シクロアルキル、

(d) アミノ、

(e) (C₁ - C₈) アルキルアミノ、

(f) (C₁ - C₈) ジアルキルアミノ、

(g) (C₁ - C₈) アルコキシ、

R₂ および R₃ は同一または異なり、

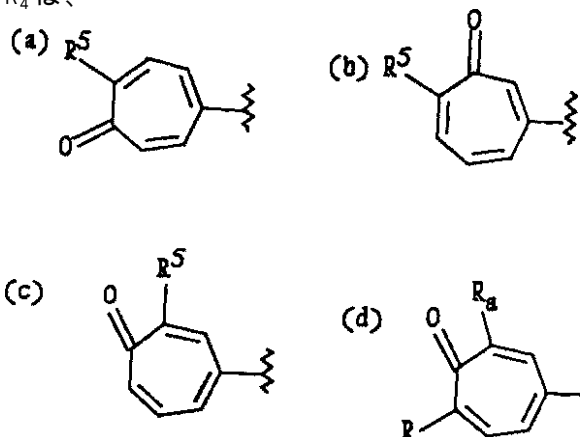
(a) 水素、

- (b) フルオロ、
- (c) クロロ、
- (d) ($C_1 - C_8$) アルキル、
- (e) トリフルオロメチル、
- (f) ヒドロキシ、
- (g) ($C_1 - C_8$) アルコキシ、
- (h) ニトロ
- (i) アミノ

よりなる群から選択され、ただし R_2 および R_3 が共に水素以外である場合、 R_2 および R_3 は同一であり；

10

R_4 は、

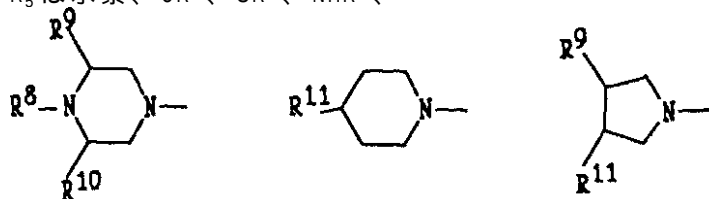


20

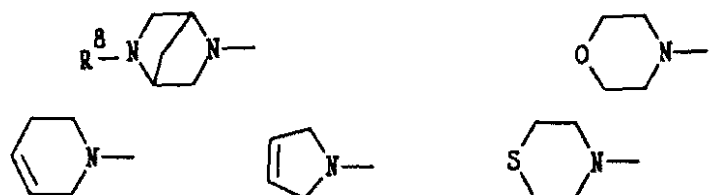
よりなる群から選択され、

ここに、 R および R_a は同一または異なり、所望によりクロロ、フルオロ、ヒドロキシ、($C_1 - C_8$) アルコキシ、アミノ、($C_1 - C_8$) アルキルアミノ、($C_1 - C_8$) ジアルキルアミノで置換されていてもよい ($C_1 \sim C_8$) アルキルよりなる群から選択され；

R_5 は水素、 OR^6 、 SR^6 、 NHR^7 、



30



40

および NR^7R^{12} よりなる群から選択され、

R_6 は、

- (a) 水素、
- (b) 所望により 1 個またはそれ以上のハロゲンで置換されていてもよい ($C_1 - C_8$) アルキル
- (c) 所望によりアミノ、 $C_1 - C_8$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_8$ ジアルキルアミノで置換されていてもよい ($C_1 - C_8$) アルキル
- (d) 所望により 1 個またはそれ以上のヒドロキシル、およびアミノ、アルキルアミノ、

50

ジアルキルアミノで置換されていてもよい ($C_1 - C_8$) アルキル

(e) 所望により 1 個またはそれ以上の $C_1 - C_8$ アルコキシルで置換されていてもよい ($C_1 - C_8$) アルキル

(f) 所望によりアミノ、($C_1 - C_8$) アルキルアミノ、($C_1 - C_8$) ジアルキルアミノで置換されていてもよい ($C_2 - C_8$) アルケニル ($C_1 - C_8$) アルキル

(g) 所望によりアミノ、($C_1 - C_4$) アルキルアミノ、($C_1 - C_8$) ジアルキルアミノで置換されていてもよい ($C_2 - C_8$) アルキニル ($C_1 - C_8$) アルキル

(g) 所望によりヒドロキシル、アミノ、($C_1 - C_8$) アルキルアミノ、($C_1 - C_4$) ジアルキルアミノで置換されていてもよい ($C_2 - C_8$) アシル

(i) 所望によりフェニル上でアミノ、($C_1 - C_8$) アルキルアミノ、($C_1 - C_8$) ジアルキルアミノで置換されていてもよいフェニル ($C_1 - C_8$) アルキル 10

(j) 所望によりピリジル上でアミノ、($C_1 - C_8$) アルキルアミノ、($C_1 - C_8$) ジアルキルアミノで置換されていてもよいピリジル ($C_1 - C_8$) アルキル

(k) 所望により 1 個または 2 個の ($C_1 - C_6$) アルキルで置換されていてもよいアミノ R_7 は、

(a) 水素

(b) 所望により 1 個またはそれ以上のクロロ、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ ($C_1 - C_8$) アルキルアミノ、($C_1 - C_8$) ジアルキルアミノ、フェニル、ピリジル、($C_1 - C_8$) アルコキシル、($C_1 - C_8$) アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい ($C_1 - C_8$) アルキル 20

(c) 所望によりアミノ、($C_1 - C_8$) アルキルアミノまたは ($C_1 - C_8$) ジアルキルアミノで置換されていてもよい ($C_3 - C_8$) シクロアルキル

(d) アミノ

(e) ($C_1 - C_8$) アルキルアミノ

(f) ($C_1 - C_8$) ジアルキルアミノ

(g) ヒドロキシル

(h) ($C_1 - C_8$) アルコキシル

(i) 所望によりアミノ、($C_1 - C_4$) アルキルアミノ、($C_1 - C_4$) ジアルキルアミノで置換されていてもよい ($C_2 - C_8$) アルケニル ($C_1 - C_{10}$) アルキル

(j) 所望によりアミノ、($C_1 - C_4$) アルキルアミノ、($C_1 - C_4$) ジアルキルアミノで置換されていてもよい ($C_2 - C_8$) アルキニル 30

R_8 は、

(a) 水素

(b) ($C_1 - C_8$) アルキル

(c) ($C_3 - C_8$) シクロアルキル

(d) ($C_1 - C_8$) アシル

(e) ($C_1 - C_8$) アルコキシカルボニル

(f) ($C_1 - C_8$) アルキルスルホニル

R_9 および R_{10} はおそらく同一または異なり、

(a) 水素 40

(b) ($C_1 - C_8$) アルキル

R^{11} は、

(a) 水素

(b) ヒドロキシ

(c) ($C_1 - C_8$) アルコキシ

(d) アミノ

(e) アルキルアミノ

(f) ($C_1 - C_8$) ジアルキルアミノ

(g) 所望によりアミノ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノおよび ($C_1 - C_4$) ジアルキルアミノで置換されていてもよい ($C_1 - C_8$) アルキル ; 50

R_{12} は ($C_1 - C_8$) アルキル]

で示される化合物およびその医薬上許容される塩ならびにその水和物。

トロポン - 置換のフェニルオキサゾリジノン類 I a、I b、I c および I d は少なくとも 1 つのキラル中心を有する。当業者には、1 つのキラル中心が存在すれば、化合物は 2 つの可能な光学異性体 [(R) - および (S) - エナンチオマー] のうち的一方または双方のラセミ混合物として存在し得ることが明らかであろう。個々の (R) - および (S) - エナンチオマーの双方が、その混合物と同様に、本発明のトロポン置換フェニルオキサゾリジノン類の範囲内にある。もしキラル中心がさらに存在する場合には、ラセミ型およびエナンチオマー的に豊富な型の得られたジアステレオマーも、本発明で請求される抗菌剤 I a、I b、I c および I d の範囲内にある。

10

本発明のオキサゾリジノン類の好ましい絶対配置は一般構造式 I a - I d で表される。この絶対配置はカーン - インゴールド - プレローグ (Cahn - Ingold - Prelog) 命名システムのもとでは (S) と呼ばれる。抗菌的に活性な光学異性体はこの (S) - エナンチオマーである。ラセミ混合物は純粋な (S) - エナンチオマーと同じ方法で同じ目的のために有用である；違いは、(S) - エナンチオマーと同じ抗菌効果を得るのに 2 倍のラセミ物質を用いなければならないことである。

本発明の好ましい具体例は一般式 I a および I b で表されるオキサゾリジノン類である。

より好ましい化合物は I a および I b であって、ここに R_2 は水素で R_3 は水素またはフルオロである。最も好ましい化合物は化合物 I a および I b であって、 R_2 と R_3 の双方がフルオロで R^1 はメチルである。

20

発明の詳細な記述

種々の炭化水素含有基の炭素原子含有量は該基の炭素原子の最小の数および最大の数を示す接頭辞により示唆される；接頭辞 ($C_1 - C_8$) は整数「i」から整数「j」の炭素原子の基を包括した基を示唆する。それゆえ ($C_1 - C_8$) アルキルは 1 ないし 4 炭素原子のアルキル、すなわちメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびそれらの異性体を意味する。

「($C_1 - C_8$) アルキルアミノ」なる用語は 1 ないし 8 の炭素原子を含むアルキル基を意味する。例えば、プロピルアミノおよびジプロピルアミノがそれぞれ含まれる。

「所望により置換される」なる用語は該基が 1 ないし 4 の列挙された置換基により置換することができることを意味する。例えば、所望によりクロロ、フルオロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、アミノ、($C_1 - C_8$) アルキルアミノ、($C_1 - C_8$) ジアルキルアミノで置換されていてもよい ($C_1 - C_8$) アルキルは 1 - クロロプロピル、1 - フルオロプロピル、3 - クロロプロピル、3 - フルオロプロピル、1 - ヒドロキシブチル、2 - ヒドロキシブチル、1 - メトキシプロピル、1 - オクチルオキシプロピル、1 - アミノプロピル、1 - アミノオクチル；1 - ブチルアミノプロピル；1 - ジブチルアミノプロピルのごときものを含む。

30

式 I a の化合物の調製

本発明の化合物の調製の代表的な方法はチャート 1 - 7 に略述されている。チャート 1 - 4 はエナンチオマー的に豊富なトロポン置換のオキサゾリジノン類の調製を示す。チャート 5 - 7 はラセミ中間体およびアナログへの経路を示す。当該分野の当業者にとって、これらは単なる代表的な方法であって、与えられた合成方法を少し変形したものがトロポン置換のフェニルオキサゾリジノン類のさらなる実施例の調製を可能にするであろうことが明らかであろう。

40

チャート 1

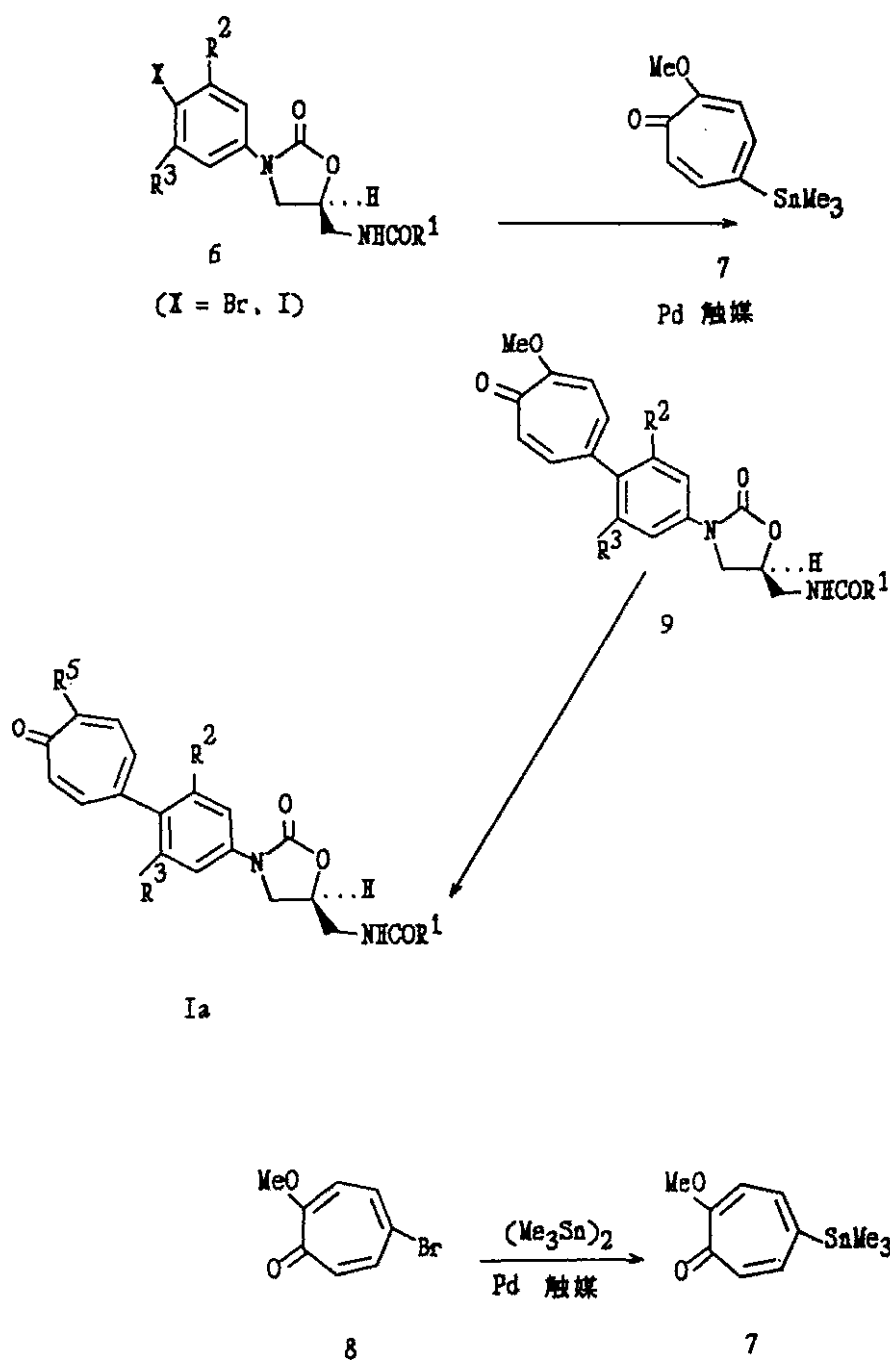


チャート 1 に示されるように、(チャート 3 および 4 に示されるように調製される) 中間体 6 は (公知なプロモトロポン 8 から、バンウェル (Banwell) ら、オルグ・プレブ・プロク (Org. Prep. Proc.) (1988) 393; バンウェル (Banwell) ら、テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.) (1985) 26, 4543、チャート 1 の下部に示されるように調製される) 新規なトロポン 7 と、適当な温度 (典型的には 70 - 100) において N,N - ジメチルホルムアミド (DMF) または 1,4 - ジオキサンのごとき適当な溶媒中、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムまたは塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム

10

20

30

40

50

のごとき適当なパラジウム触媒と反応し、カップルした生成物 9 を得る。化合物 9 は構造式 I a のトロポン置換のフェニルオキサゾリジノン類の例であり、もし望むならば、さらに 9 を、適当な温度（還流温度に対し周囲の）においてトルエンまたはテトラヒドロフラン / 水のごとき適当な溶媒系中でアミンのごとき適当な求核試薬と、反応させることによってさらに加工し、I a の付加的な実施例を与えることができる。化合物 9 のメトキシ基も 9 を望むアルコールと、通常過剰量で、例えば水酸化ナトリウムのごとき塩基触媒量の存在下で反応させることにより、他のアルコキシ残基に置換することもでき、標的とする付加物（例として実験の部分を参照）を得る。当該分野の当業者にとっては、パラジウムにより媒介されるカップリングステップより前に、望む R^1 基はトロポン 7 上に既に存在し得ることが明らかであろう。用いられるプロモトロピン中の変化（上記の文献、タカヤ（Takaya）ら、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイアティ（J. Am. Chem. Soc.）、（1978）、100、1778等）と種々の中間体の置換基において、他のエナンチオマー的に豊富なトロポン置換の式 I a - d のフェニルオキサゾリジノン類の調製を可能とし、これは本発明の目的である。

チャート2

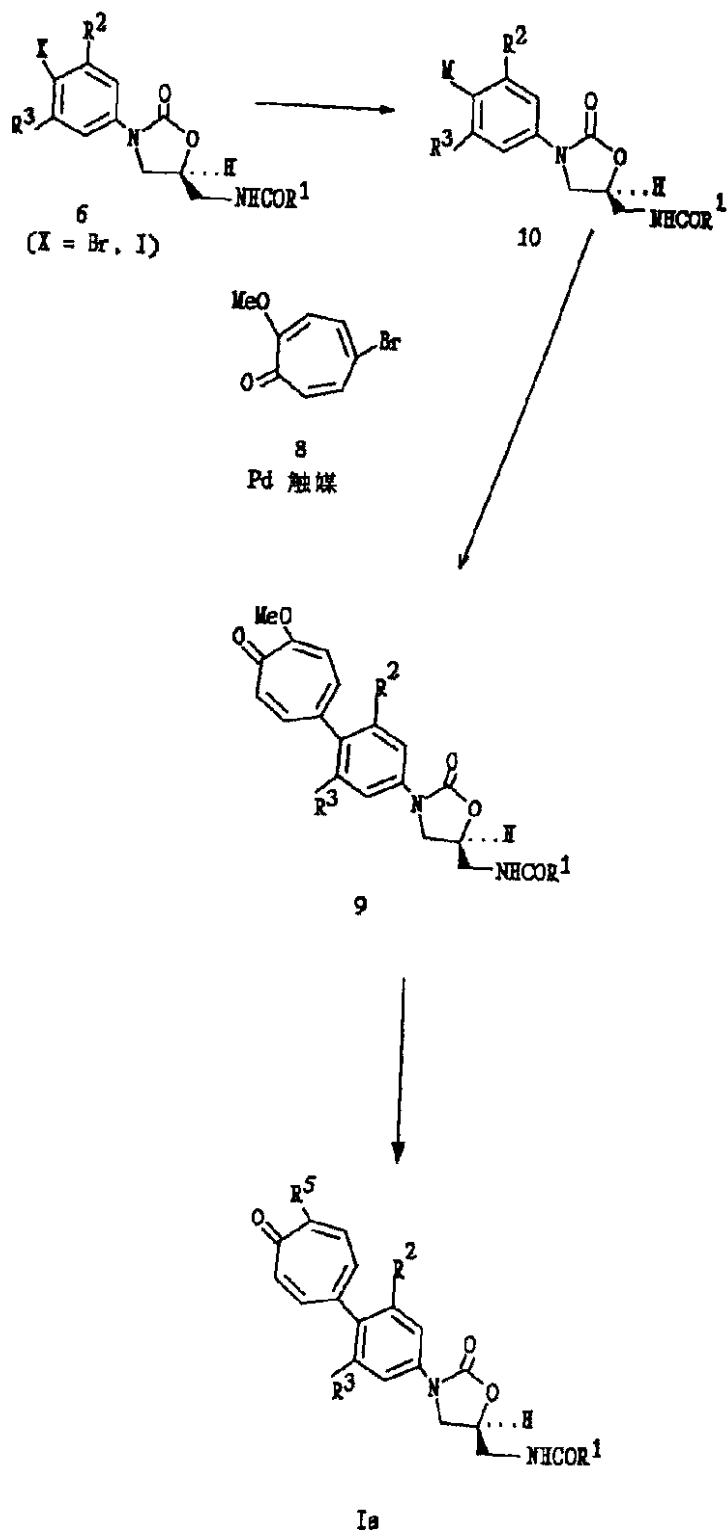


チャート2においてもう一つの合成の選択枝が示されており、そこにおいて中間体6（チャート3および4において示唆されるように調製される）の臭素またはヨウ素はハロゲン-金属交換反応を経験し、金属化された誘導体10（ $\text{M} = \text{Me}_3\text{Sn}$ または ZnX ）を与え、次いでこれは適当な温度（典型的には70 - 100 ）においてN,N - ジメチルホルムアミド（DMF）または1,4 - ジオキサンのごとき適当な溶媒中、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムまたは塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムのごとき適当なパラジ

10

20

30

40

50

ウム触媒の存在下カップリング反応し、カップルした生成物 9 を得る。もし望むなら、化合物 9 は次いでさらに上記の如く加工することができる。

チャート 3

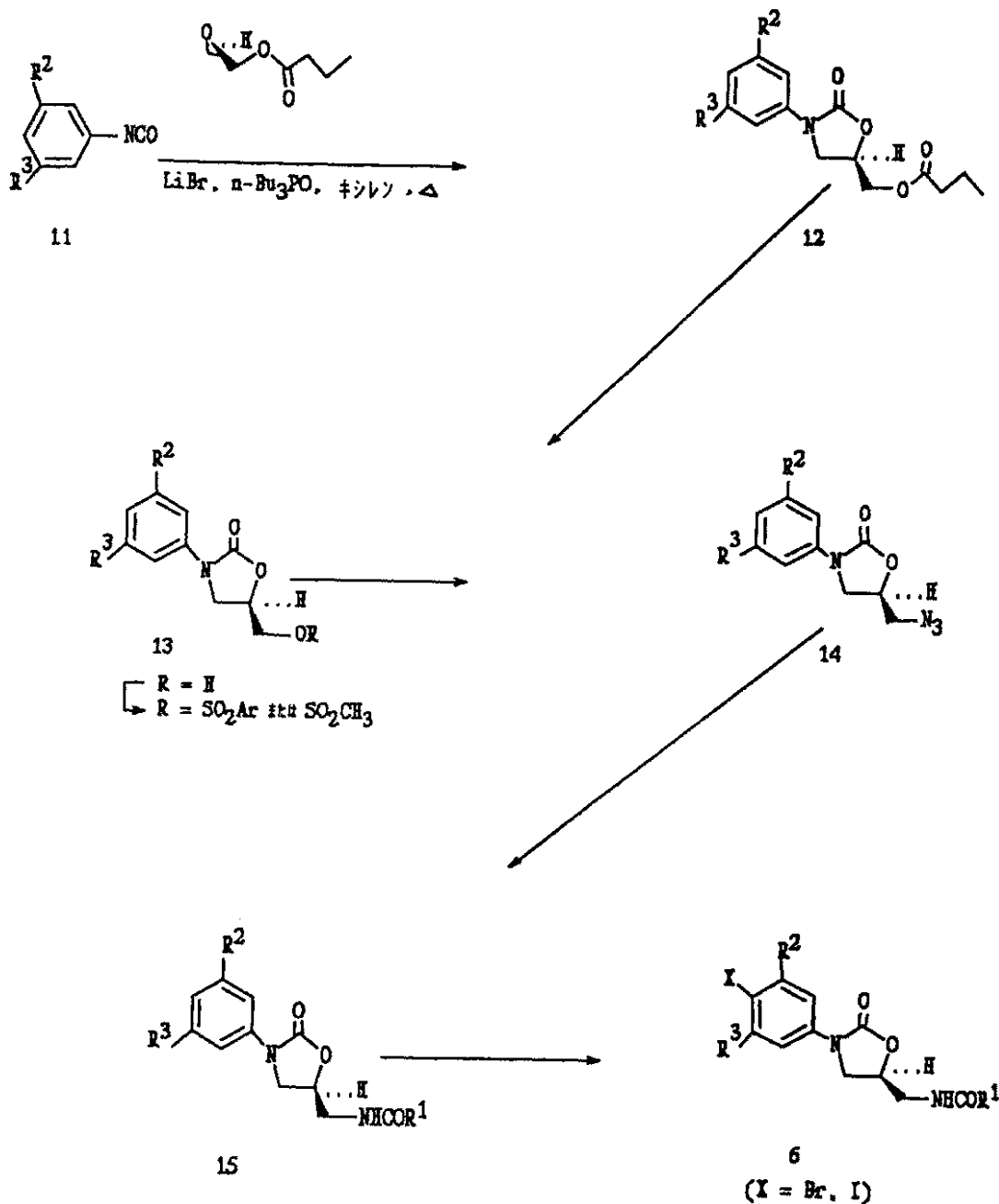


チャート 3 は、本発明の目的である光学的に活性なトロポン - 置換フェニルオキサゾリジノン I a (チャート 1 および 2 参照) のために必要な (上記参照) 構造式 6 のエナンチオマー的に豊富な中間体の調製を略述する。この工程の鍵となる最初のステップは、所望により、商業上入手可能な (-) - (R) - 酪酸グリシジルによって置換されていてもよいフェニルイソシアナート (11) の反応を含有してもよく、これはハーバー (Herweh) らの

10

20

30

40

50

、テトラヘドロ・レターズ (Tetrahedron Lett.) (1971)、809により最初に用いられた条件を使用し、フェニルオキサゾリジノン中間体12を得る。このような反応における酞酸グリシジルの使用は米国特許第4,705,799号に開示されている。公開された文献の発行も現れている、例えば、グレゴリー (Gregory) らの、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) (1989)、32、1673がある。ブチリル基を次いで、好ましくはメタノール中メトキシドのナトリウム塩による、アルコキシドとの反応により除去し、アルコール13 ($R = H$) を得る。化合物13を次いで塩化メタンスルホニル/ピリジンまたは塩化メタンスルホニル/トリエチルアミン/ジクロロメタンまたは塩化 *p*-トルエンスルホニル/ピリジンの作用により、対応するメチルスルホナート ($R = SO_2CH_3$) またはアリルスルホナート ($R = SO_2Ar$) 誘導体、好ましくはメシラートまたはトシラートに変換する。得られたスルホナートを次いでDMFまたは1-メチル-2-ピロリジノンのごとき非プロトン性溶媒中、所望により18-クラウン-6が存在していてもよく、50ないし90の温度で、アジ化ナトリウムまたはアジ化カリウムのごときアジドと反応させる。アジド14を次いで酢酸エチルまたはメタノールのごとき適当な溶媒中で、炭素またはプラチナ触媒上パラジウムで水素化することにより還元する。代わりに、アジドを、水の存在下、およびテトラヒドロフラン (THF) のごとき適当な溶媒中において、トリフェニルホスフィンのごとき三価のリン化合物による処理によって還元することができる。アジド14の還元により得られるアミノメチル化合物は次いで当該分野の当業者にとって公知の反応によりアシル化され、構造式15の中間体を与える。例えば、アミンは-30から50まで変化する温度においてピリジンのごとき塩基性溶媒中で酸塩化物または酸無水物と反応することができ、 $R^1 =$ 所望により置換されてもよいアルキルである中間体15を得る。当業者にとっては、本発明の他のアシル基を、当業者にとって公知の標準化アシル化の方法により、容易にアミノメチル中間体に付加できることが明らかであろう。中間体15を0から70までの温度において酢酸エチル/トリフルオロ酢酸中の一塩化ヨウ素によって、またはヨウ素およびトリフルオロ酢酸銀によってヨウ素化し、エナンチオマー的に豊富なヨードフェニルオキサゾリジノン中間体6 ($X = I$) を得る。代わりに、15はN-プロモサクシンイミドにより臭素化され、臭素化された同族体6 ($X = Br$) を得る。

10

20

チャート4



チャート4はチャート3に記載された合成プロトコールの変化したものを示し、ここに、構造式6のヨウ素または臭素部分(X)は、連続の第一段階におけるアリールイソシアナート16中に既に存在している。チャート3に記載される反応を用い(上記参照)、該アリールイソシアナート16は最初にオキサゾリジノン17に変換され、次いで誘導体18および19に変換される。アジド19を、次いで、トリフェニルホスフィンのごとき3価のリン化合物と、水の存在下で、およびTHFのごとき適当な溶媒中で反応させることにより還元する。得られたアミノメチル中間体をアシル化することにより、次いでエナンチオマー的に豊富な化合物6を得る。

チャート 4 a

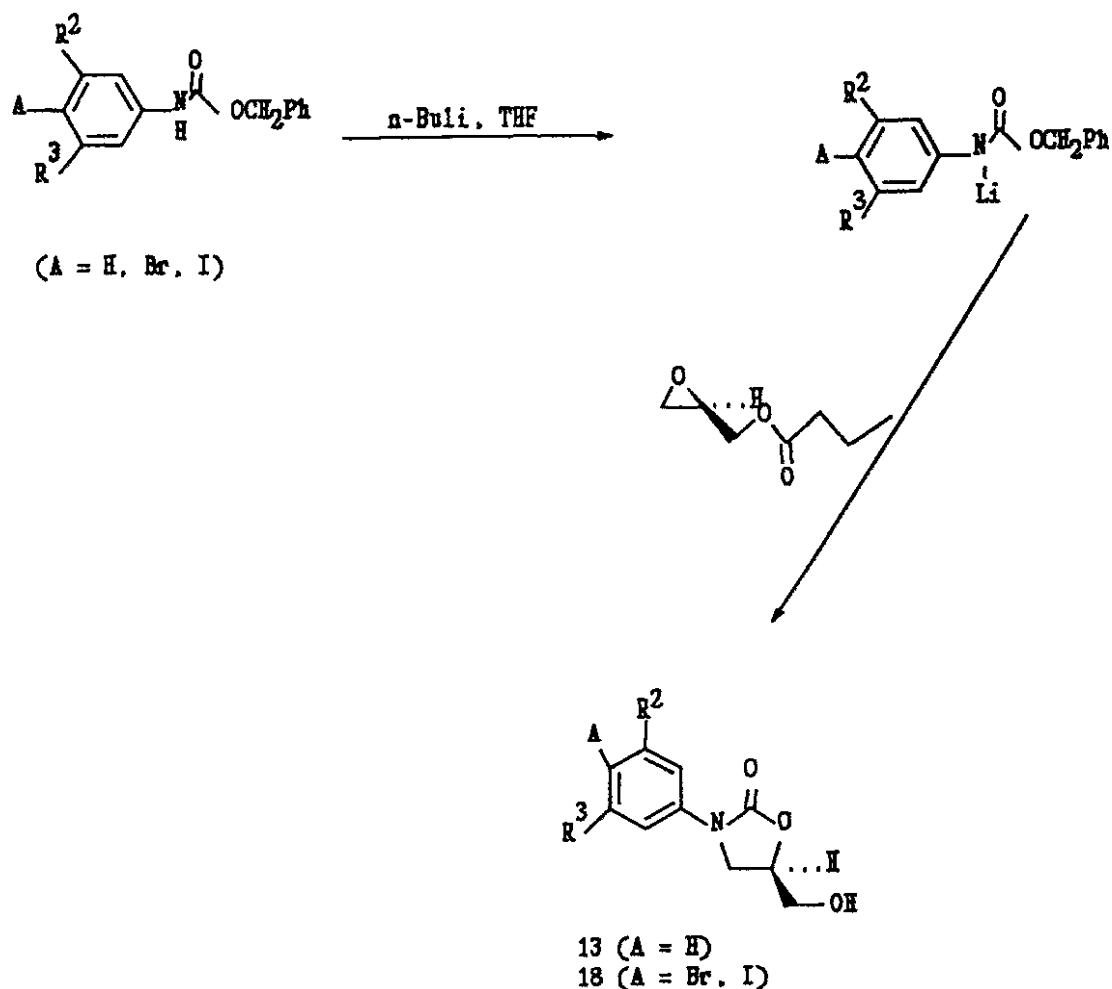


チャート4aには、エナンチオマー的に豊富な構造式13（チャート3参照）および18（チャート4参照）中間体の他の調製法を示す。この連続において、標準的なシュッテン - バウマン条件（Shotten - Baumann condition）または当業者に公知の他の変法により容易に調製される、適当なCbzで保護されたアニリンは、テトラヒドロフランのごとき適当な溶媒中、 -78°C から -68°C までの適当な温度において、*n* - ブチルリチウムにより脱プロトンされる。商業的に入手可能な（ $-$ ） - （*R*） - 略酸グリシジルの添加に続き、室温まで加温し、ついで直接ヒドロキシメチル - 置換のフェニルオキサゾリジノン中間体13（*A* = *H*）および18（*A* = *Br*, *I*）を得る。化合物13および18は、チャート1 - 4に略述される方法を用いて、式I aからI bまでのエナンチオマー的に豊富なトロポン - 置換のフェニルオキサゾリジノン類に容易に変換することができる。

40

チャート5

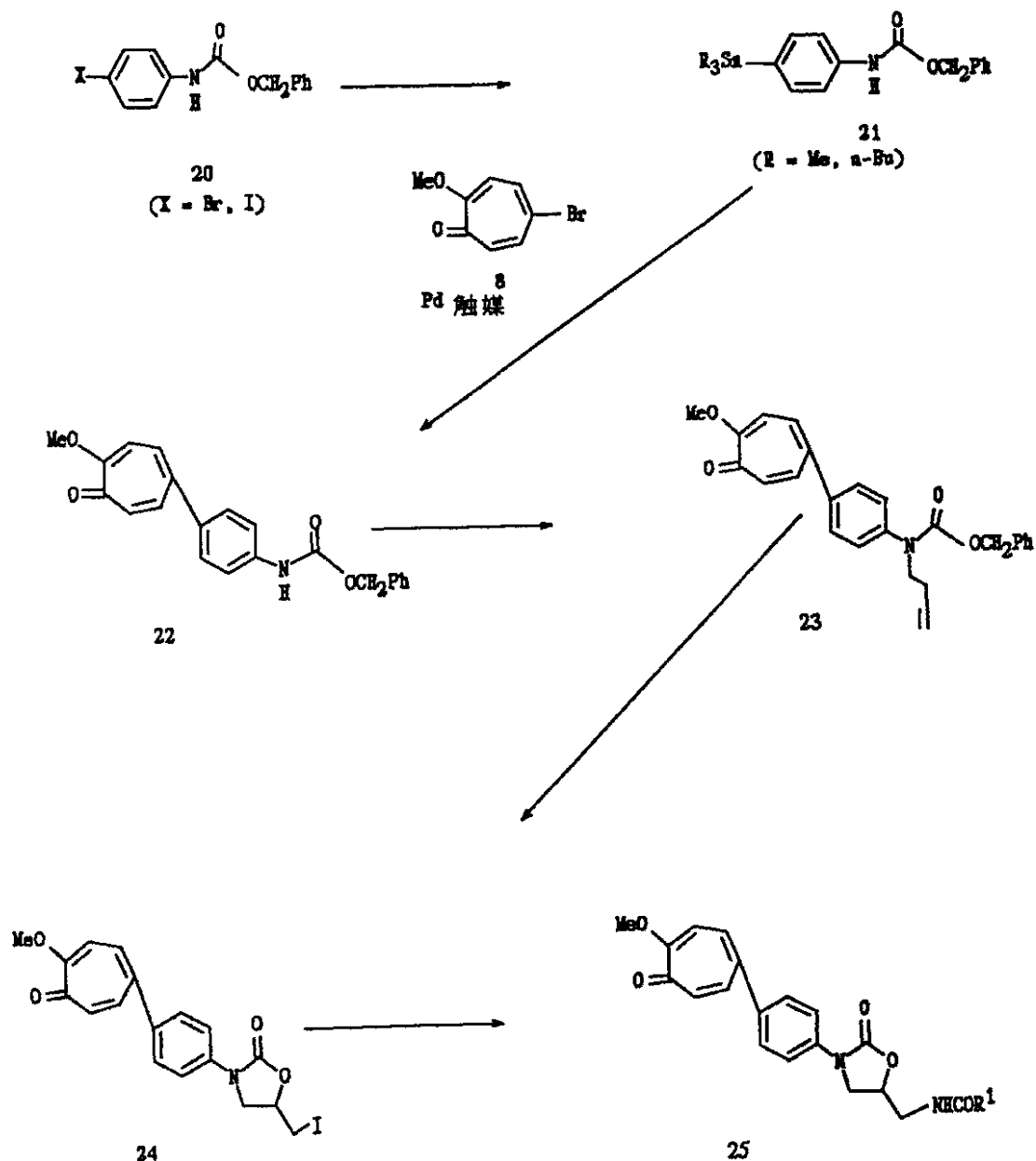


チャート5に、ラセミ体のトロポン - 置換オキサゾリジノン抗菌剤への経路を示す。代表的な実施例において、標準的なシュッテン - バウマン条件下で、4 - ブロモアニリンから調製されたCBz誘導体20 (X = Br) を、 -78°C から -40°C において、THF中 *n* - ブチルリチウムの2倍量で処理し、次いで、塩化トリブチルスズで冷却し、スズ誘導体21 (R = *n* - Bu) を得る。化合物21を、適当な温度 (典型的には $70 - 100^{\circ}\text{C}$) で、*N,N* - ジメチルホルムアミド (DMF) または1,4 - ジオキサンのごとき適当な溶媒中で、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムまたは塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムのごとき適当なパラジウム触媒の存在下、プロモトロポン8と反応させ、カップルした生成物22を得た。22のアリル化はTHFのごとき適当な溶媒中の水酸化ナトリウムのごとき適当な塩

10

20

30

40

50

基による脱プロトンによって達成され、次いで還流温度に近い温度で、所望によりヨウ化テトラブチルアンモニウムのごとき触媒となるヨウ素源が存在してもよい臭化アリルで反応混合物を処理し、23を得る。中間体23を、適当な温度、典型的には室温で、クロロホルムのごとき適当な溶媒中のヨウ素での処理を含めた、カルジロ - オーノ (Cardillo - Ohno) の環カルバモイル化に付し、カルジロ (Cardillo) らの、テトラヘドロン (Tetrahedron) (1987)、43、2505、オーノ (Ohno) らの、テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.) (1987)、28、3123のヨードメチルオキサゾリジノン24を得る。化合物24を次いで25に変換し、これは3つの反応の連続によっており、構造式I aのアナログの例である。これらはアジド置換、対応するアミノメチルオキサゾリジノンへの還元、およびアシル化を含有し、これら全てが上記のごとく遂行される。当業者にとっては、種々の残基の置換基における合理的な変化が、I a - d のラセミ型のトロポン - 置換のフェニルオキサゾリジノン類の調製を可能とし、これは本発明の目的である。

チャート6

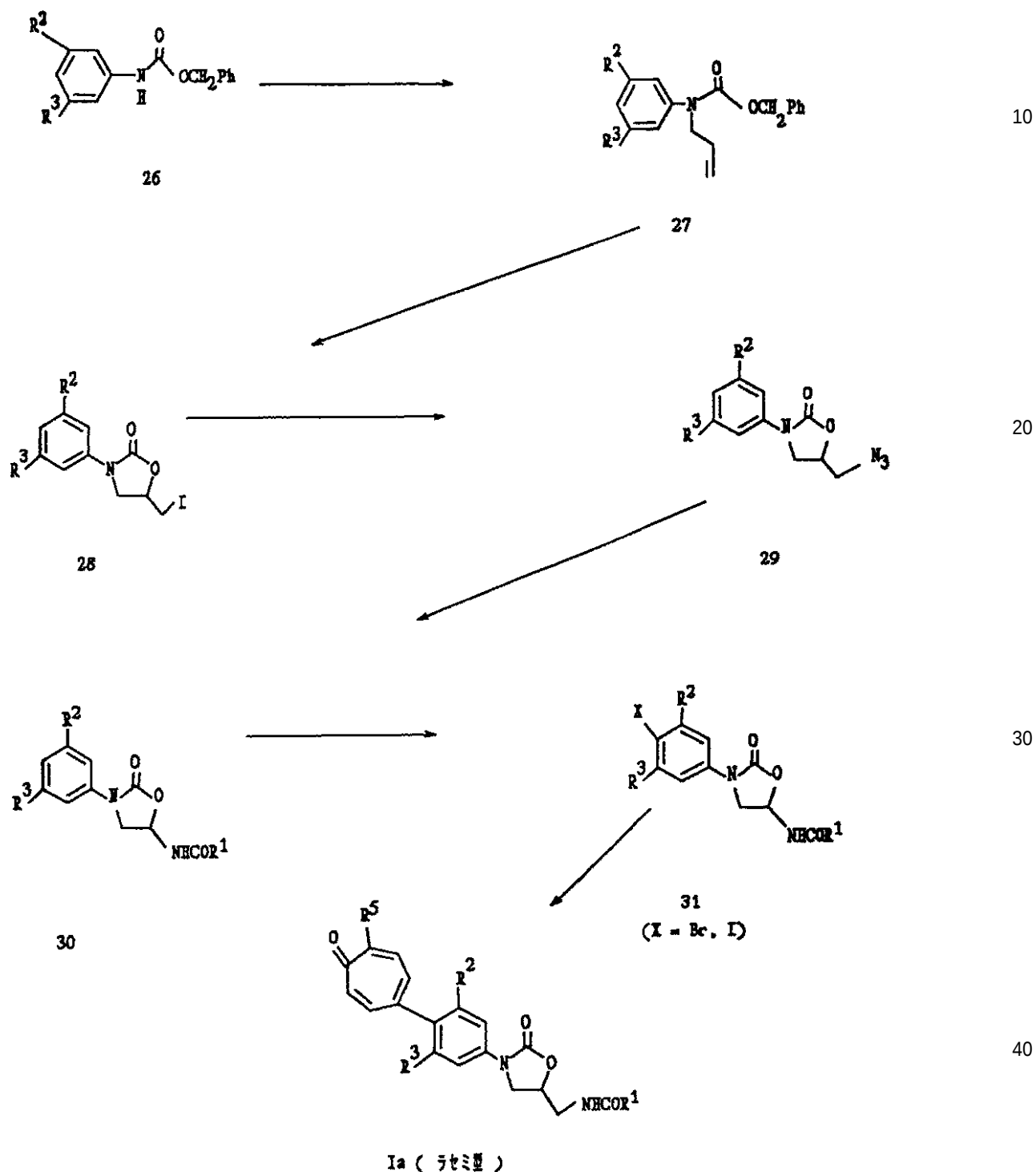


チャート6は、クラス1、2および5のハイブリッドとして見なすことができる、構造式Iaのラセミ体オキサゾリジノンへの、他の合成アプローチを略述する。標準的なショッテン-バウマン条件によって対応するアニリンから調製されるCbz誘導体26は、THFのごとき適当な溶媒中、水酸化ナトリウムのごとき適当な塩基による脱プロトンによって最初

により27を得る。中間体27を次いでクロロホルムのごとき適当な溶媒中、適当な温度、典型的には室温において、27のヨウ素による処理を含めたカルジロ - オーノ (Cardillo - Ohno) 環カルバモイル化反応に付し、ヨードメチルオキサゾリジノン28を得る。ヨーダイド28を、次いで、所望により18 - クラウン - 6のごとき触媒が存在してもよいが、DMFまたは1 - メチル - 2 - ピロリジノンのごとき非プロトン性の溶媒中、50 から90 までの温度においてアジ化ナトリウムまたはアジ化カリウムのごときアジドの源と反応させ、アジド29を得る。アジド29を次いで酢酸エチルまたはメタノールのごとき適当な溶媒中、炭素またはプラチナ触媒上のパラジウムによる水素化により還元する。他の方法として、アジドを、水の存在下のトリフェニルホスフィンのごとき3価のリン化合物による、テトラヒドロフラン (THF) のごとき適当な溶媒中での処理により還元してもよい。アジド29から得られたアミノメチル化合物は次いで当業者に公知の反応混合物によりアシル化され、構造30の中間体を得る。光学的に活性な中間体6の調製のために上記した条件を用いて30のフェニル環を臭素化またはヨウ素化し、次いでラセミ化合物31を得る。構造31の中間体は、構造6のエナンチオマー的に豊富な中間体をI aに変換するために同じ方法で用いる (チャート1および2参照)。種々の残基における置換基の合理的な変化が、式I a - dの他のラセミ体のトロポン - 置換のフェニルオキサゾリジノンの調製を可能とすることは、当業者には公知であり、これは本発明の目的である。

チャート7

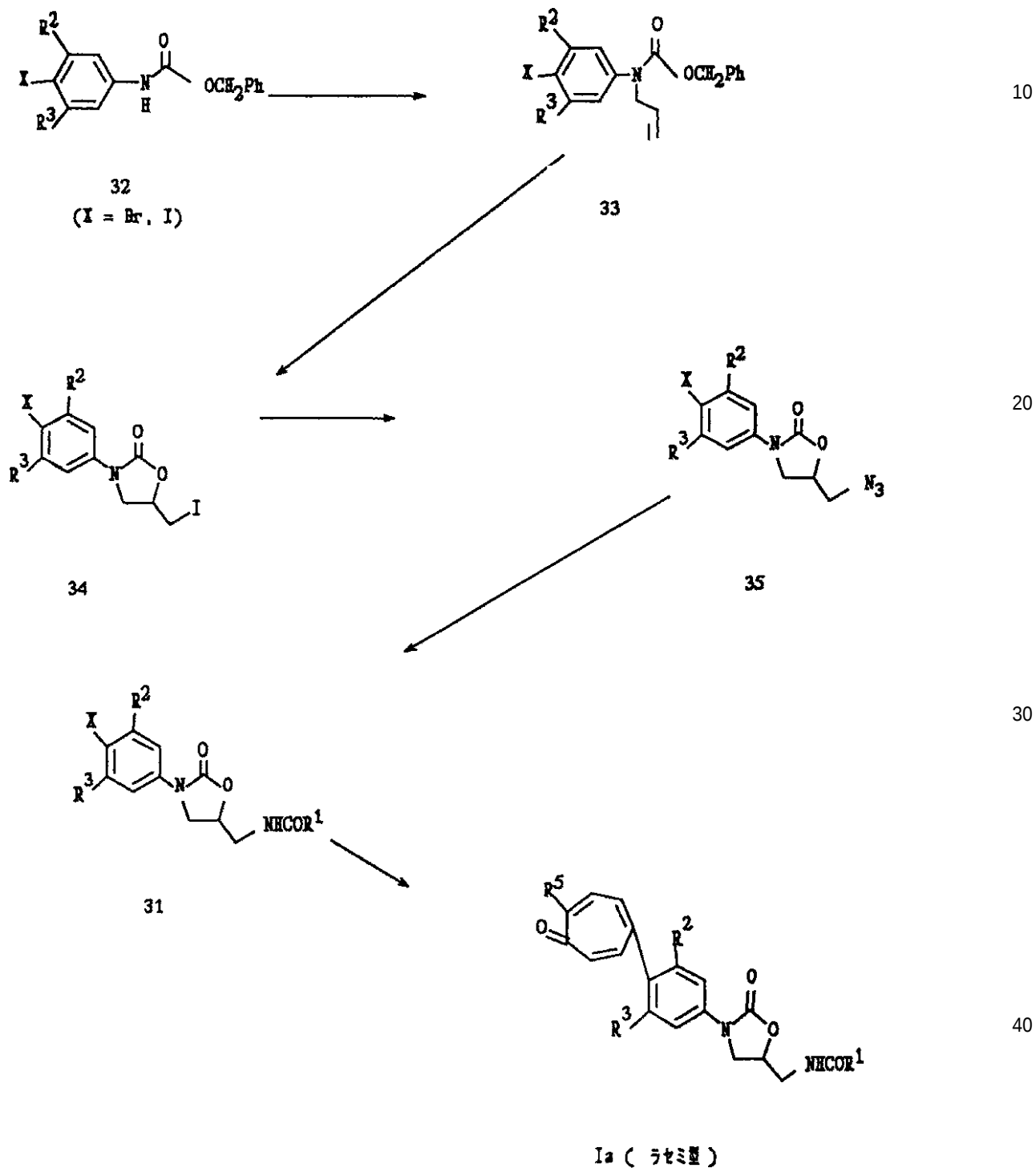


チャート7は、チャート6に示されるスキームの変法であり、構造31の臭素原子またはヨウ素原子はCbz-置換の出発物質32に既に存在する。上記の32のアリル化により付加物33を得る。通常のカルジロ-オーノ (Cardillo-Ohno) 条件下のヨードシクロカルバメーションに次いでヨードメチルオキサゾリジノン中間体34を得る。アジド置換によりアジドメチルオキサゾリジノン35が得られ、これを、水の存在下、トリフェニルホスフィンのごと

10

20

30

40

50

き 3 価のリン化合物と、THFのごとき適当な溶媒の存在下反応させることによって還元する。得られたアミノメチル中間体のアシル化により、次いでラセミ化合物31が得られ、これは容易にラセミ型のI aに変換できる。このプロトコールの少しの修飾によって、当業者は、オキサゾリジノン類I a - dの付加的な実施例を調製することが可能となるであろう。

。チャート1から7のプロセスにおいて使用される出発物質は、すべて、どれも商業的に入手可能であり、当該分野で公知の方法により、容易に合成することができる。

本発明は、アミノ酸残基のごとき塩基性部分が存在する場合には、式Iの化合物の医薬上許容される酸付加塩を含む。特に好ましいのは、これらの塩が鉱酸（HCl、HBr、 H_3PO_4 、 H_2SO_4 等）、有機スルホン酸（メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、等）、および有機カルボキシル酸（酢酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、マレイン酸、シュウ酸、等であって；アミノ酸が；グルコン酸およびガラクトuron酸の炭水化物酸等）の塩からつくられることである。カルボキシル酸のごとき酸性の基が存在する場合、または R_1 がヒドロキシル基である場合には、式Iの化合物の医薬上許容される塩基付加塩も含まれる。このような塩は以下のカチオンを含有するが、これらに限定されるわけではない：カリウム、ナトリウム、リチウムのごときアルカリ金属イオン；マグネシウムまたはカルシウムのごときアルカリ土類金属；アンモニウム、テトラブチルアンモニウムおよびピリジニウムのごときアンモニウムイオン。

本発明の化合物は経口、局所的または非経口で投与可能である。一般的に、このような有効成分の抗菌の有効量は、約0.1ないし100の範囲内であり、より好ましくは約3ないし約50mg/kg体重/日であって、患者の体重、年齢および状態に依存する。この用量は好ましくは分けた用量で投与され、一日当たり2から4回投与される。非経口または経口経路の具体的な用量形態と同様に、好ましい投与の経路は感染の性質（含有される具体的な微生物、その毒性、感染の拡大および患者の年齢、体重、性別、および一般的な身体の状態）を含有する具体的な状態の事実 に依存する。非経口投与のために適切な通常の医薬上用量形態（溶液、油中懸濁液）および経口投与のために適切な医薬上用量形態（錠剤、カプセル剤、シロップ、懸濁液等）は当業者に公知であって、式Iのトロポン - 置換のフェニルオキサゾリジノンにこれらの用量を用いることに関して普通でないことは何もない。

本発明の化合物のスタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）に対するイン・ピトロの抗菌活性が、当該分野で公知の方法によって決定され、表1に示される。これらはグラム陽性および嫌気性生物によって引き起こされる哺乳類（ヒトおよびウシ、ウマ、ヒツジ、イヌ、ネコ等）における感染の治療に対し有効である。式Iのトロポン置換フェニルオキサゾリジノン類は1またはそれ以上のマイコバクテリウム・スピーシーズ（*Mycobacterium* spp.）に感染した患者を治療する際においても有効である。特に興味あることには、本発明のI a - I dの化合物はエム・チューバークーロシス（*M. tuberculosis*）およびエム・アビウム（*M. avium*）に感染した患者にを治療する際に有効である。

式Iのトロポン置換フェニルオキサゾリジノン類は単独でも、当業者に公知の他の抗菌または非抗菌剤と組み合わせて用いることもできる。

発明の具体例

調製例 1

トリ - n - ブチル [4 - (カルボベンジルオキシアミノ) フェニル] スズ

N - Cbz - 4 - プロモアニリン (3.08g、11.2ミリモル)] を、50mlの無水THFに溶解し、溶液を、ドライアイス / アセトン浴を用いて - 78 °Cまで冷却した。次いで、n - ブチルリチウム（ヘキサン中1.6M、アルドリッチ（Aldrich）、23.52ミリモル）の溶液を5分間にわたり添加した。溶液は深い黄色に変化した。溶液を10分間攪拌し、塩化トリ - n - ブチルスズ (3.83g、11.76ミリモル) で冷却した。黄色のスラリーは無色の溶液となった。30分間攪拌し - 20 °Cまで加温した後、反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (50ml) で冷却した。反応混合物を250mlのエーテルおよび100mlの水と共に分液漏斗に注ぎ込んだ。該混合物を振盪し、有機層が分離し、これを無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し濃縮して油を得、これをシリカゲル上のクロマトグラフィー (20:1ヘキサン / エーテルで溶出) で精製した。標題の化

10

20

30

40

50

合物2.99gを無色の油として得た。

MS (EI) : m/z (相対強度) : 460 (25)、404 (5)、227、91 (100)

¹HNMR (CDCl₃) : δ 7.48 - 7.31 (m, 9H) , 5.19 (s, 2H) , 1.55 - 1.47 (m, 6H) , 1.38 - 1.26 (m, 6H) , 1.03 (t, 6H, J = 8.33Hz) , 0.877 (t, 9H, J = 7.26Hz)

調製例 2 N - (カルボベンジルオキシ) - 4 - (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) アニリン

トリ - n - ブチル [4 - (カルボベンジルオキシアミノ) フェニル] スズ (726mg、1.4ミリモル) を10mlの1,4 - ジオキサソに溶解し、5 - プロモ - 2 - メトキシシクロヘプタ - 2,4,6 - トリエン - 1 - オン (215mg、1.0ミリモル) を添加した。得られたスラリーを真空排気により脱気し、N₂で還流 (3回) した。塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) を添加し、混合物をN₂存在下加熱還流した。進行をTLCによりモニターした。反応が2時間で完結したことが示された。反応物を室温にまで冷却し、減圧下濃縮した。残渣を75mlのCH₂Cl₂で懸濁し、飽和KF水溶液 (75ml) と共に15分間攪拌した。有機層が分離し、水 (50ml) および食塩水 (50ml) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し濃縮して黄色固体を得、これを円形クロマトグラフィー (1 % MeOHを含む1:1のCHCl₃ / EtOAcで溶出) により精製した。これにより標題の化合物の361mgを黄色固体として得た。

融点 193 ~ 195

HRMS (EI) : [M⁺]、C₂₂H₁₉N₂O₄として計算値 = 361.1314; 実測値 = 361.1311

¹HNMR (CDCl₃) : δ 7.54 - 7.23 (m, 6H) , 6.84 (d, 2H) , 5.23 (s, 1H) , 3.98 (s, 3H)

調製例 3 N - (2 - プロペニル) - N - (カルボベンジルオキシ) - 4 - (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) アニリン

N - (カルボベンジルオキシ) - 4 - (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) アニリン (195mg、0.54ミリモル) を5mlの乾燥THF中に懸濁し、N aHの50%油性懸濁液を添加した。気体の発生がみられた。混合物をN₂存在下20分間室温にし、ヨウ化テトラ - n - ブチルアンモニウムと共に臭化アリルを添加した。混合物を室温でN₂存在下攪拌した。3.5時間後、TLCは6が消費されたことを示した。pH7のりん酸緩衝液を添加することにより、過剰のNaHが消費された。混合物を、25mlの水と共に分液漏斗に注ぎ込み、水層をCH₂Cl₂ (2 × 25ml) で抽出した。合した有機層を無水NaSO₄で精製した。有機層濃縮後に得られた油を円形クロマトグラフィー (1 % MeOH/CHCl₃ { 300ml } および 2 % MeOH/CHCl₃ { 100ml } で溶出) により精製した。これにより標題の化合物198mgを油として得、これを放置して固体とした。

HRMS (EI) : [M⁺]、C₂₅H₂₃NO₄として計算値 = 401.1627; 実測値 401.1630

¹HNMR (CDCl₃) : δ 7.52 (dd, 1H, J = 12.6Hz) , 7.46 - 7.42 (m, 2H) , 7.34 - 7.33 (m, 8H) , 7.26 (dd, 1H, J = 10.6Hz) , 6.845 (d, 1H, J = 10.6Hz) , 5.93 (m, 1H) , 5.20 - 5.18 (bs, 3H) , 5.15 - 5.14 (m, 1H) , 4.32 (d, 2H, J + 5.6Hz, 3.99 (s, 3H)

調製例 4 (±) - 5 - (ヨードメチル) - 3 - [4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキサゾリジノン

N - (2 - プロペニル) - N - (カルボベンジルオキシ) - 4 - (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) アニリン (180mg、0.449ミリモル) を8 mlのクロロホルムに溶解し、I₂ (258mg、1.12ミリモル) を添加した。混合物は葡萄紫色になり、室温においてN₂下攪拌した。反応時間20時間後、TLCは7が新しい低いR_f値の生成物の形成により消費されたことを示した。反応混合物を50mlのCHCl₃と共に分液漏斗に注ぎ込み、溶液を20%チオ硫酸塩ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層が分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し濃縮して標題の化合物をオレンジ色固体として得、これを円形クロマトグラフィー (200mlの 1 % MeOH/CHCl₃ および 200mlの 2 % MeOH/CHCl₃ で溶出) により精製した。標題の化合物139mgが明るい黄色の固体として単離された。

融点 : 194 ~ 196

元素分析 : C₁₈H₁₆NO₄Iとして計算値 : C, 49.45; H, 3.69; N, 3.20, 実測値 : C, 49.03; H, 3.62; N, 3.0

HRMS: $C_{18}H_{16}INO_4$ として計算値 = 437.0126、実測値 = 437.0110

1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.65 (d, 2H, J = 8.8Hz) , 7.55 (dd, 1H, J = 11.5, 12.6Hz) , 7.52 (d, 2H, J = 8.8Hz) , 7.34 (d, 1H, J = 10.4Hz) , 7.28 (d, 1H, J = 11.5Hz) , 6.88 (d, 1H, J = 10.6Hz) , 4.79 (m, 1H, 4.24) , 4.24 (t, 1H, J = 8.9Hz) , 4.00 (s, 3H) , 3.855 (dd, 1H, J = 9.2Hz) , 3.505 (dd, 1H, J = 14.5Hz) , 3.395 (dd, 1H, J = 10.4Hz)

調製例 5 ($\pm$) - 5 - (アジドメチル) - 3 - [4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル - 2 - オキサゾリジノン

($\pm$) - 5 - (ヨードメチル) - 3 - [4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキサゾリジノンを 6ml の乾燥 DMF に溶解し、アジ化ナトリウム (93mg、1.43ミリモル) を 18 - Cr - 6 (10mg) と共に添加した。混合物を N_2 存在下 60 にまで加熱し、進行を TLC よりモニターした。2 時間後 TLC は 8 が消費されたことを示した。反応物を室温にまで冷却し、減圧下 DMF を除去した。残った残渣を $CHCl_3$ (75ml) 中に懸濁し、水 ($2 \times 30ml$) で洗浄することにより塩を除去した。有機層を分離し、食塩水 (30ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し濃縮して 105mg の標題の化合物を黄色固体として得た。該物質はさらに精製せずに続行するのに十分なほど純粋であった。

融点 : 170 ~ 171

元素分析、 $C_{18}H_{16}N_4O_4$ として計算値 : C, 61.36; H, 4.58; N, 15.90、実測値 : C, 61.08; H, 4.52; N, 15.75

HRMS: $C_{18}H_{16}N_4O_4$ として、計算値 : 352.1171、実測値 : 352.1169

1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.645 (d, 2H, J = 8.8Hz) , 7.545 (dd, 1H, J = 16, 12.5Hz) , 7.515 (d, 2H, J = 8.8Hz) , 7.34 (d, 1H, J = 12.5Hz) , 7.285 (dd, 1H, J = 10.6Hz) , 6.88 (d, 1H, J = 10.6Hz) , 4.84 - 4.85 (m, 1H) , 4.16 (t, 1H, J = 8.9Hz) , 4.00 (s, 3H) , 3.91 (dd, 1H, J = 8.9Hz) , 3.755 (dd, 1H, J = 13.2Hz) , 3.625 (dd, 1H, J = 13.2Hz)

調製例 6 トリメチル (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) スズ

ヘキサメチルジチン (305mg、0.930ミリモル) を 5ml の 1,4 - ジオキサンに溶解し、溶液を真空排気により脱気し、 N_2 で還流 (3 回) した。プロモトモボン 8 (200mg、0.930ミリモル) を、触媒である塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (16.3mg、2.5モル %) と共に添加した。混合物に最後の脱気をし、 N_2 存在下加熱還流した。反応を TLC によりモニターした。反応混合物は加温するに従い色が暗くなった。1.5 時間後 TLC は 3 が消費されたことを示した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。これにより黒色油が得られ、これをシリカゲル上のクロマトグラフィー (1 % MeOH を含んだ 1:1 の EtOAc / $CHCl_3$ で溶出) により精製した。これにより標題の化合物 (239mg) を油として得、これを冷凍庫で放置して固体とした。

融点 : 60 ~ 61

HRMS: $C_{11}H_{16}O_2Sn$ として計算値 = 300.0170、実測値 = 300.0159

1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.36 (d, 1H, J = 11.8Hz) , 7.23 (d, 1H, J = 9.6Hz) , 7.15 (d, 1H, J = 11.8Hz) , 6.725 (d, 1H, J = 9.6Hz) , 3.94 (s, 3H) , 0.32 (s, 9H, ^{119}Sn J = 129.3Hz, ^{117}Sn J = 55.2Hz, ^{115}Sn J = 52.9Hz)

調製例 7 (R) - [3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチルブチラート

臭化リチウム (0.181g、2.08ミリモル)、トリ - n - ブチルホスフィンオキシド (0.454g、2.08ミリモル)、および乾燥 o - キシレンの混合物を 1 時間共沸的に乾燥した。還流点以下に冷却後、乾燥 o - キシレン (10ml) 中の (R) - グリシジルブチラート (5.000g、34.68ミリモル) の混合物および 3 - フルオロフェニルイソシアナート (4.755g または 3.96ml、34.68ミリモル) の溶液を、10 分間にわたり、熱い溶液に添加した (添加の際にいくらか還流がみられた)。添加が完結した際に、溶液を 2 時間加熱還流し、次いで室温まで冷却した。溶液を減圧下除去し、残渣をシリカゲル上、ヘキサン / 酢酸エチル (6:1、4:1、次いで 2:1) で溶出するクロマトグラフィーに付し、標題の化合物 8.758g (90%) を、

10

20

30

40

50

以下の特性を有する無色のシロップとして得た：

$[\alpha]^{25}_D = -16.7^\circ$ (c 1.0, CHCl_3)

IR (鉱油、マル) 1758, 1615, 1591, 1498, 1229, 1197, 1169cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.44 ("dt", J = 11.2, 2.3Hz, 1H), 7.34 ("dt", J = 8.3, 6.5Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 8.3, 2.1, 0.09Hz, 1H), 6.86 (dddd, J = 8.2, 8.2, 2.5, 0.9Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.39 (dd, J = 12.3, 3.8Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 12.3, 4.7Hz, 1H), 4.13 ("t", J = 9.0Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 9.0, 6.1Hz, 1H), 2.33 (t, J = 7.3Hz, 2H), 1.63 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4Hz, 3H)

MS m/z (相対強度) 281 (33.1, M^+), 193 (9.9), 180 (3.3), 150 (28.7), 148 (68.6), 137 (59.3), 123 (41.7), 95 (38.3), 43 (100)

HRMS m/z 281.1068 ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FNO}_4$ として、計算値:281.1063)

元素分析、 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FNO}_4$ として、計算値:C, 59.78; H, 5.73; N, 4.98; 実測値:C, 59.98; H, 5.72; N, 4.88

調製例 8 (R) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソオキサゾリジン

メタノール (10ml) 中の、(R) - [3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチルブチラート (2.789g, 9.91ミリモル) の溶液を、室温において、メタノール中のメトキシドナトリウムの25重量%の水溶液で処理した。45分後にTLC (5% MeOH/ CHCl_3) は、出発物質が消費されたことを示した。反応混合物を、注意深く1N HCl (0.99ml, 0.99ミリモル) の添加により冷却し、次いで減圧下濃縮した。シリカゲル上の粗生成物のクロマトグラフィーで、初めに1:1ヘキサン/酢酸エチルで溶出し、次いで酢酸エチルで溶出して標題の化合物の1.903g (91%) を、以下の特性を有する白色固体として得た：

融点 106.5 ~ 107.5

$[\alpha]^{25}_D = -66.8^\circ$ (c 1.1, CH_3CN)

IR (鉱油、マル) 3520, 1724, 1612, 1590, 1496, 1428, 1420, 1232, 1199cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.44 ("dt", J = 11.3, 2.3Hz, 1H), 7.32 ("dt", J = 8.3, 6.5Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 8.3, 2.1, 1.0Hz, 1H), 6.84 (dddd, J = 8.2, 8.2, 2.5, 1.0Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 3H), 3.76 (dd, J = 12.7, 3.9Hz, 1H)

MS m/z (相対強度) 211 (100, M^+), 180 (6.8), 136 (34.3), 124 (84.7), 95 (71.6)

HRMS m/z 211.0641 ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$ として、計算値:211.0645)

元素分析、 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$ として、計算値:C, 56.87; H, 4.77; N, 6.63; 実測値:C, 56.85; H, 4.94; N, 6.56

オキサゾリジノンアルコールのエナンチオマー的過剰量は、それを(R) - (+) - α - メトキシ - α - (トリフルオロメチル) フェニル酢酸 (DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , rt) と反応させ、得られたモースハー (Mosher) エステルの $^1\text{H NMR}$ スペクトルを試験した。%eeは 95% と見積もられた。

調製例 9 (R) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソオキサゾリジン

乾燥テトラヒドロフラン (10ml) 中の N - (カルボベンジルオキシ) - 3 - フルオロアニリン (1.000g, 4.08ミリモル) の溶液をドライアイス/アセトンで約 - 78 にまで冷却し、次いで n - ブチルリチウム (ヘキサン中1.6M溶液の1.87ml, 2.91ミリモル) を添加した。(R) - グリシジルブチラート (0.420gまたは0.413ml, 2.91ミリモル) を、次いでシリンジを介して添加し、冷却浴を一晩かけて消散させ、反応混合物を室温にした。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液の注意深い添加により冷却し、混合物全体を、ジクロロメタンで洗浄することによって、分液漏斗に移し、混合物をジクロロメタンで抽出した。合した有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し減圧下濃縮して油を得、これを、1%メタノールを含有する10%アセトニトリル/クロロホルムで溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物0.555g (グリシジルブチラートに基づき90%) を、以前の実験方法に記載したごとく得られた標準試料に全ての点で同一な白

10

20

30

40

50

い固体として得た。

調製例10 (R) - [3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル - 4 - メチルベンゼンスルホナート

乾燥ピリジン (10ml) 中の (R) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソオキサゾリジン (1.800g、8.52ミリモル) の溶液を、約 5 にまで冷却し、次いで塩化 p - トルエンスルホニル (1.706g、8.95ミリモル) で処理した。溶液を該温度で一晩放置し、TLC (5 % メタノール / クロロホルムまたは 1:1 ヘキサン / 酢酸エチル) は、出発物質が消費されたことを示した。反応混合物を氷水 (30ml) に入れ、得られた沈澱を中程度の多孔度焼結のガラスの漏斗をとおして、減圧濾過により収集した。収集した固体を徹底的に冷水で洗浄し、真空乾燥し、酢酸エチル / ヘキサンから再結晶して、
10 標題の化合物 2.743g (88 %) を、以下の特性を有する白色の固体として得た：

融点 114 ~ 115

[α]_D²⁵ = 62.6 (c 1.0, CH₃CN)

IR (鉱油、マル) 1751, 1617, 1591, 1499, 1415, 1362, 1227, 1202, 1191, 1172, 1093, 967 cm⁻³

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.78 ("d", J = 8.4Hz, 2H), 7.38 ("dt", J = 11.2, 2.3Hz, 1H), 7.36 ("d", J = 7.8Hz, 2H), 7.33 ("dt", J = 8.3, 6.6Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 8.3, 2.2, 1.0Hz, 1H), 6.86 (dddd, J = 8.2, 8.2, 2.5, 1.0Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 11.1, 4.1Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 11.1, 4.1Hz, 1H), 4.10 ("t", J = 9.1Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 9.2, 6.0Hz, 1H), 2.46 (s, 3H)

MS m/z (相対強度) 365 (70.6, M⁺), 149 (100), 122 (32.8), 91 (52.8)

HRMS m/z 365.0738 (C₁₇H₁₆FN₅O₅S として、計算値 : 365.0733)

元素分析、C₁₇H₁₆FN₅O₅S として、計算値 : C, 55.88; H, 4.41; N, 3.83、実測値 : C, 55.96, H, 4.38; N, 3.80

調製例11 (R) - [3 - (3 - フルオロフェニル - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチルアジド

乾燥DMF (60ml) 中の (R) - [3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル - 4 - メチルベンゼンスルホナート (2.340g、6.40ミリモル) の溶液を、室温において、固体のアジ化ナトリウム (3.331g、51.23ミリモル) で処理した。得られたスラリーを 4.5 時間かけて 65 にまで加温し、一晩放置した。反応混合物を、次いで酢酸エチルおよび水で希釈し、分液漏斗に移し、酢酸エチルで抽出した。合した酢酸エチル抽出物を徹底的に水で洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して標題の化合物を、実質的に純粋な白色固体として得た。以下の特性が認められた：

融点 81 ~ 82

[α]_D²⁵ = - 136.5° (c 0.9, CHCl₃)

IR (鉱油、マル) 2115, 1736, 1614, 1591, 1586, 1497, 1422, 1233, 1199, 1049 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.45 ("dt", J = 11.2, 2.3Hz, 1H), 7.34 ("dt", J = 8.3, 6.4Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 8.1, 2.1, 1.0Hz, 1H), 6.86 (dddd, J = 8.2, 8.2, 2.5, 1.0Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.09 ("t", J = 8.9Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 9.0, 6.2Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 13.2, 4.5Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 13.2, 4.4Hz, 1H)

MS m/z (相対強度) 236 (59.0, M⁺), 179 (94.9), 136 (59.5), 122 (62.4), 109 (71.8), 95 (100), 75 (40.7)

HRMS m/z 236.0708 (C₁₀H₉FN₄O₂ として、計算値 : 236.0709)

元素分析、C₁₀H₉FN₄O₂ として、計算値 : C, 50.85, H, 3.84; N, 23.72、実測値 : 50.74; H, 3.76; N, 23.71

調製例12 (S) - N - [[3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド

酢酸エチル (100ml) 中の (R) - [[3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチルアジド (8.200g、34.71ミリモル) の溶液を、窒素雰囲気下、炭素上の 10 % パラジウム (0.820g) で処理した。大気を、次いで繰り返す真空排気と充填により水素 (バルーン) で置換した。水素雰囲気下 17 時間の攪拌後、TLC (5 % メタノー

10

20

30

40

50

ルノクロロホルム)は、アジドが消費されたことを示した。大気は窒素で置換され、次いでピリジン(6ml)および無水酢酸(4.1ml、43.40ミリモル)を反応混合物に添加した。反応混合物を室温において1時間攪拌し、セライトを通して濾過し、パッドを酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解した。ジエチルエーテルの添加により沈殿が得られた。冷凍庫に一晩放置し、固体を減圧濾過で収集し、冷ヘキサンで洗浄し、減圧下乾燥して標題の化合物の4.270gを白色固体として得た。他方で3.700gが母液から全体として91%の収率で得られた。該ランにおいて、粗生成物は、5%メタノールノクロロホルムで溶出する、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製した。以下の特性が認められた:

融点140.0~140.5

$[\alpha]_D^{25} = -6.6^\circ$ (C 1.0, CHCl₃)

調製例13 (S)-N-[3-(3-フルオロフェニル)-2-オキソ-5-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド

(S)-N-[3-(3-フルオロフェニル)-2-オキソ-5-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド(0.280g、1.11ミリモル)を、酢酸エチル(20ml)とトリフルオロ酢酸(5ml)の混合物に溶解し、次いで室温において一塩化ヨウ素(2.343g、14.43ミリモル)で処理した。暗い赤茶色の混合物を窒素雰囲気下室温で攪拌した。オレンジ色の沈殿が次第に形成した。約24時間後で、反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、Et₂Oで洗浄しながら、中程度の多孔率の焼結ガラス漏斗を通して減圧濾過により集めた。粗い固体を熱クロロホルムに溶解し(少量のメタノールを、溶解を助けるために添加した)、分液漏斗に移し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、20%チオ硫酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し減圧下濃縮して標題の化合物0.295g(70%)を白色固体として得た。以下の特性が気付かれた:

融点185.5~186.5

$[\alpha]_D^{25} = -37.6^\circ$ (c 1.0, DMF)

調製例14 (±)-5-アセトアミドメチル-3-(4'-トリメチルスズフェニル)オキサゾリジン-2-オン

23mlのジオキサン中のヘキサメチルジチン(1.772g、5.41ミリモル)および(±)-5-アセトアミドメチル-3-(4'-ヨードフェニル)オキサゾリジン-2-オン(1.840g、5.11ミリモル)の溶液を交互に真空に引き、窒素で3回満たした。次いで塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.155g、0.22ミリモル)を添加し系を再び真空排気し窒素で3回満たし、系を一晩96で加熱した。溶媒を蒸発させ、粗製物質を中圧シリカゲルカラム(40×63μ、2.5cm×25cm、1%メタノールノクロロホルムで充填し、塩化メチレンでロードし、メタノールノクロロホルムの勾配で溶出)上で精製し、望む物質1.148g(56.5%)を、融点130-132の白色固体として、0.537g(26.5%)の少し純度の低い物質として得た。

¹HNMR(CDCl₃, 300MHz) δ 7.48(s, 4H), 6.71(bt, J=6.0Hz, 1H), 4.77(ddd, J=13.2Hz, J'=8.7Hz, J''=4.5Hz, 1H), 4.05(t, J=9.0Hz, 1H), 3.80(dd, J=9.0Hz, J'=6.6Hz, 1H), 3.63(dd, J=6.0Hz, J'=4.5Hz, 2H), 2.01(s, 3H), 0.28(t, J=27.0Hz, 9H)

IR(鉱油、マル、cm⁻¹): 3356(m), 1746(s), 1665(s) マススペクトル:m/e(相対存在率): 398(8.8, M⁺), 383(100), 382(36.9), 381(75.3), 380(29.0), 379(42.7), 43(23.1), 29(27.5); C₁₅H₂₂N₂O₃Snとして、質量の正確な計算値: 398.0650、計算値: 398.662

C₁₅H₂₂N₂O₃Snとして、計算値: C, 45.37; H, 5.58; N, 7.06、実測値: C, 45.28; H, 5.51; N, 6.87
TLC: 5%メタノールノクロロホルム: R_f = 0.34

調製例15 (R)-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-オキソ-5-オキサゾリジニル]メタノール

乾燥THF(250ml)中のN-カルボベンジルオキシ-3,5-ジフルオロアニリン(10.9g, 30.01ミリモル)の溶液を、-78まで冷却し、次いで15分間にわたりn-BuLi(19.7ml, 31.51ミリモル)の滴下添加で処理した。反応物を-78において1時間攪拌し、次いで10

10

20

30

40

50

分間にわたり (R) - (-) - グリシジルブチラート (4.67ml, 33.01ミリモル) で滴下処理した。反応物を - 78 においてさらに2時間攪拌し、一晚 (17時間) かけてゆっくり室温まで加温した。この時点で、反応物を酢酸エチル (300ml) で希釈し、次いで NH_4Cl (300ml) およびブライン (300ml) の双方で洗浄した。有機層を無水 NaSO_4 上で乾燥し、濾過し次いで減圧下濃縮して金色の油を得た。油をシリカゲル (SG250g、10% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ 中の0 - 3% メタノール勾配で溶出) 上でクロマトグラフィーに付し、標題の化合物6.82g (99%) を、融点が84~85 で、 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3\text{F}_2$ として、HRMS (M^+) の計算値が229.0550であって、実測値が229.0552である蠟のような白色固体として得た。

調製例16 (R) - [[3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - p - トルエンスルホナート

10

ピリジン (35) ml 中に (R) - [3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メタノール (4.68g, 20.42ミリモル) を溶解し、次いで0 まで冷却した (氷浴)。反応混合物を低温の部屋で一晩攪拌した (17時間)。次の日、生成物を、反応物を氷水 (100ml) 中で冷却することにより沈澱させた。該物質を、吸引濾過により単離し、高度の真空の下で一晩乾燥させた (20時間)。該反応により、標題の化合物7.46g (95%) を、融点110.5~111.5 で、 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{F}_2\text{S}$ として、HRMS (M^+) の計算値が380.0639、実測値が383.0639である白色粉状固体として得た。

調製例17 (R) - [[3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アジド

乾燥DMF (50ml) 中に、(R) - [[3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - p - トルエンスルホナートを溶解し、次いで固体の NaN_3 (3.73g, 57.44ミリモル) で処理した。反応物を2.5時間かけて60 まで加温し、次いで一晚 (17時間) かけて室温まで冷却した。この時点で、TLC (6% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ 、UV短波長) により、反応が完結したことが見いだされた。反応物を減圧下濃縮し、オフホワイトの固体を得た。粗生成物を EtOAc (1リットル) 中に溶解し、次いで水 (400ml) で洗浄した。水性部分をさらなる EtOAc (5 × 100ml) で逆抽出した。合した有機抽出物を水 (400ml) で再び洗浄し、もう一度ブライン (400ml) で洗浄した。有機層を次いで無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し次いで減圧下濃縮して標題の化合物4.45g (91%) を、融点が96.5~98 で、 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_2$ として、HRMS (M^+) の計算値が254.0615、実測値が254.0609であるオフホワイトの結晶固体として得た。

20

30

調製例18 (S) - N - [[3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド

(R) - [[3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アジド (6.8g, 26.75ミリモル) を乾燥THF (50ml) に溶解し、次いで30分間にわたりトリフェニルホスフィン (10.52g, 40.13ミリモル) の段階的な添加により処理した。2時間後、TLC (10% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 、UV短波長) により、反応が完結したことが見いだされた。次いで、水 (11.57ml、642ミリモル) を添加し、反応物を4時間にわたり50 にまで加熱した。冷却中、TLC (10% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 、UV短波長) により反応が不完全であることが見いだされたので、さらに水 (2.9ml) を添加した。さらに4時間加熱 (50) した後、反応が完結したことが決定された。反応物を次いで CH_2Cl_2 (300ml) で希釈し、生成物を2 N HCl (3 × 150ml) で抽出した。酸性層を、50重量%の NaOH の pH14 になるまでの注意深い添加によって注意深く中和した。塩基性にされた水層を次いで CH_2Cl_2 (3 × 150ml) で抽出した。合した有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し減圧下濃縮して4.53g (74%) の白色結晶を得た。粗アミン (4.53g) を CH_2Cl_2 (100ml) とピリジン (10ml) に溶解した。溶液を0 (氷浴) にまで冷却し、次いで付加した漏斗を通して無水酢酸 (5.05ml、53.5ミリモル) を滴下添加した。反応を、 N_2 存在下、室温において一晚 (20時間) 攪拌した。次の朝、TLC (5% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 、UV短波長) により反応が完結したことが見いだされた。反応混合物を、 EtOAc (200ml) で希釈し、2N HCl (200ml)、飽和 NaHCO_3 (200ml)、およびブラインによって洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し減圧下濃縮して標題の化合物4.61g (全体として64%) を、融点が145~148 で $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_2$ としてHRM

40

50

S (M^+) の計算値が270.0816、実測値が270.0815である白色固体として得た。

調製例19 (S) - N - [[3 - (4 - ヨード - 3,5 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド

(S) - N - [[3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド (1.25g, 4.64ミリモル) を氷酢酸 (12ml) およびトリフルオロ酢酸 (3ml) に溶解し、次いで固体の I_2 (4.52g, 27.84ミリモル) で処理した。得られた深紫色の溶液を室温で一晩 (20時間) 攪拌した。オレンジ色の固体が溶液からほとんど直ちに騒々しく飛び出し始めた。次の朝、反応物をエーテル (100ml) で希釈し、次いでフリットで濾過した。該オレンジ色固体をさらなるエーテル (3 × 50ml) ですすぎ、ついで10% 温 MeOH/CHCl₃ に溶解した。MeOH/CHCl₃ 溶液を20% Na₂SO₃ (100ml)、飽和 NaHCO₃ (100ml)、およびブライン (100ml) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し減圧下濃縮して標題の化合物1.31g (71%) を、融点が192~193 で、C₁₂H₁₁N₂O₃F₂I として、HRMS (M^+) の計算値が395.9784、実測値が395.9779であるオフホワイトの固体として得た。

10

調製例20 N - カルボベンジルオキシ - 3,5 - ジフルオロアニリン

3,5 - ジフルオロニトロアニリン (10g, 77.45ミリモル) を、乾燥 THF (200ml) 中の NaHCO₃ (13.01g, 154.9ミリモル) のスラリーにゆっくり添加した。この溶液を 0 (氷浴) にまで冷却し、次いでベンジルククロホルマート (22.11ml, 154.9ミリモル) で滴下処理した。添加の完結時に、氷浴を除去し、反応物を N₂ 存在下 4 時間攪拌した。この時点の後、TLC (15% EtOAc/ヘキサン、UV短波長) により、反応が完結したことが決定された。反応混合物を、飽和 NaHCO₃ (300ml) で冷却し、CH₂Cl₂ (3 × 200ml) で抽出した。合した有機層を次いで水 (400ml) およびブライン (400ml) の双方で洗浄した。有機層を次いで無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し減圧濃縮して、琥珀色の油で包まれた結晶物質を得た。この物質を 5 および 10% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲル (SG312g) 上クロマトグラフィーに付し、標題の化合物20.6g (100%) を、融点が86~87 で、C₁₄H₁₁F₂NO₂ として、MS (M^+) の計算値が263、実測値が263である白色固体として得た。

20

調製例21 N - アリル - N - カルボベンジルオキシ - 3,5 - ジフルオロアニリン

N - カルボベンジルオキシ - 3,5 - ジフルオロアニリン (THFの最少量に溶解した10g、37.99ミリモル) を、乾燥 THF (150ml) 中の NaH (油中60%、2.28g、56.99ミリモル) の予冷したスラリー (0、氷浴) に滴下添加した。添加の完結にあたり、反応混合物を 0 において N₂ 存在下 30 分間攪拌した。この時点で、(n - Bu)₄NI (1.0g、重量にして10%) および臭化アリル (4.93ml、56.99ミリモル) の双方の触媒を添加した。次の朝、TLC (15% EtOAc/ヘキサン、UV短波長) によって反応が完結したことが示された。反応混合物を水 (150ml) で冷却し、次いで EtOAc (3 × 150ml) で抽出した。合した有機抽出物を次いでブライン (400ml) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥した。乾燥後、溶液を濾過し減圧下濃縮して黄色の油を得た。油をシリカゲル (250g) 上でクロマトグラフィーに付し、5 および 10% EtOAc/ヘキサンで溶出して標題の化合物10.58g (92%) を、C₁₇H₁₅F₂NO₃ として、MS (M^+) の計算値が303、実測値が303である、透明で無色な油として得た。

30

調製例22 (±) - [3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] ヨードメタン

40

N - アリル - N - カルボベンジルオキシ - 3,5 - ジフルオロアニリン (11.5g, 38.9ミリモル) を CHCl₃ (100ml) に溶解し、次いで固体の I_2 (19.37g, 76.19ミリモル) で処理した。得られた溶液を室温で一晩 (20時間) N₂ 存在下攪拌した。次の朝、TLC (15% EtOAc/ヘキサン、UV短波長) により、反応が完結したことが見いだされた。反応混合物を CHCl₃ (200ml) で希釈し、20% Na₂S₂O₃ (25ml) およびブライン (250ml) の双方で洗浄した。有機層を次いで無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し濃縮して金色の油を得た。油を、15 および 50% EtOAc/ヘキサンで溶出するクロマトグラフィーに付し、標題の化合物12.67g (98%) を、C₁₀H₈F₂INO₂ として、HRMS (M^+) の計算値が338.9570、実測値が338.9572のクリーム色の固体として得た。

調製例23 (±) - [[3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾ

50

リジニル]メチル]アジド

(±) - [3 - (3,5-ジフルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] ヨードメタン (12.64g, 37.3ミリモル) を DMF (100ml) 中に溶解し、次いで固体の NaN_3 (7.2g, 111.9ミリモル) で処理した。得られた溶液を 60 において 2.5 時間 N_2 下で加熱し、次いで室温に戻し、一晚 (16 時間) 攪拌した。次の朝、TLC (6 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ 、UV 短波長) によって反応が完結したことが見いだされた。反応混合物を水 (1000ml) で冷却し、次いで EtOAc (3 × 150ml) 中に抽出した。合した有機抽出物を再び水 (400ml) で洗浄し、1 回ブラインで洗浄した。有機層を次いで無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し減圧下濃縮して標題の化合物 9.41g (99%) を、融点 72 ~ 73 で、 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ として、HRMS (M^+) の計算値が 254.0615、実測値が 254.0617 である淡黄色の固体として得た。

10

調製例 24 (±) - N - [[3 - (3,5-ジフルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド

(±) - [[3 - (3,5-ジフルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アジド (2.36g, 9.30ミリモル) を、5 % MeOH/EtOAc (200ml) に溶解し、透明な黄色の溶液を得た。該溶液を N_2 で 3 回脱気し、次いで 10 % $\text{Pd} - \text{C}$ (460mg、重量にして 20 %) で処理した。該溶液を再び脱気 (3 ×) し、バルーンを通して大気を H_2 で置換した。反応物を室温で 20 時間攪拌した。この後、TLC (30 % $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}$ 、UV 短波長) により、反応が完結したことが決定された。反応混合物をセライトを通して濾過し、セライトのケーキを過剰の CH_2Cl_2 で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、透明な、無色の油を得た。該油を CH_2Cl_2 (20ml) およびピリジン (10ml) に再び溶解し、次いで無水酢酸 (1.76ml, 18 .60ミリモル) で処理した。該反応物を、一晚室温で N_2 下攪拌した (17 時間)。朝に、反応物を EtOAc (100ml) で希釈し、2N HCl (2 × 100ml)、飽和 NaHCO_3 (100ml)、およびブライン (100ml) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し減圧下濃縮して白色固体を得た。該固体をシリカゲル (175g) 上、10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ 中の 0.5 - 2 % MeOH 勾配で溶出するクロマトグラフィーに付し、標題の化合物 1.07g (42%) を、融点が 131.5 ~ 132.5 で、 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ として、HRMS (M^+) の計算値が 270.0816、実測値が 270.0810 である白色固体として得た。

20

調製例 25 (±) - N - [[3 - (4 - ヨード - 3,5-ジフルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド

(±) - N - [[3 - (3,5-ジフルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド (500mg, 1.85ミリモル) を酢酸 (5ml) に溶解し、次いで ICl (1.8g, 11.1ミリモル) で処理した。得られた赤茶色の溶液を一晚室温で (17 時間) 攪拌した。朝に、反応物をエーテル (50ml) で希釈し、次いでガラスのフリットを通して濾過した。残渣のオレンジ色固体をさらなるエーテル (3 × 30ml) で洗浄し、10 % 温 $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (100ml) に溶解した。この溶液を 20 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100ml)、飽和 NaHCO_3 (100ml)、およびブライン (100ml) で洗浄した。無水 Na_2SO_4 上で乾燥した後、有機層を濾過し次いで減圧下濃縮して標題の化合物 387mg を白色固体として得た。2 時間後、さらなる生成物が濾液から騒々しく飛び出した。溶液をデカントし、残った固体をエーテルで洗浄した。次いで、これらの固体も 10 % 温 $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (50ml) に溶解し、次いで 20 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50ml)、飽和 NaHCO_3 (50ml)、およびブライン (50ml) で洗浄した。該有機層も無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し減圧下濃縮してさらに標題の化合物の 142mg をオフホワイトの固体として得た。全体として望む化合物の 529mg (72%) を、融点が 191 ~ 192 で、 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ として、計算値 395.9784、実測値が 395.9774 である、白色固体として単離した。

30

40

調製例 26 (±) - N - [[3 - [4 - (トリメチルスタニル) - 3,5-ジフルオロフェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド

(±) - N - [[3 - (4 - ヨード - 3,5-ジフルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド (100mg, 0.25ミリモル) を 1,4 - ジオキサン (15 ml) に溶解し、ヘキサメチルジチン (165mg, 0.50ミリモル) で処理した。反応混合物を N_2 で 3 回脱気した後、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (9mg, 0.01 25ミリモル) を添加した。該溶液を再び脱気 (3 ×) し、5 時間加熱還流 (110) した

50

。この後、TLC (10% MeOH/CHCl₃、UV短波長) により、反応が完結したことが決定された。溶媒を減圧下除去し、残渣の油をシリカゲル (75g) 上、0.5 - 5 % MeOH/CHCl₃ 勾配で溶出するクロマトグラフィーに付し、標題の化合物 105mg (97%) を、C₁₅H₂₀N₂O₃F₂Sn として、HRMS (M⁺) の計算値が 434.0461、実測値が 434.0457 である起泡性の淡黄色固体として得た。

実施例 1 (±) - アセトアミド, N - [[3 - [4 - [(4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1, 3, 6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル

(±) - 5 - (アジドメチル) - 3 - [4 - (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1, 3, 6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル - 2 - オキサゾリジノン (100mg、0.286ミリモル) を、音波処理および穏やかな加温の助けをかりて、EtOAc 10ml および MeOH 4ml の混合物に溶解した。触媒 (10% Pd/C、50mg) を、N₂ の流れのもと添加した。フラスコを真空に引き、N₂ で還流 (3 回) し、次いでバルーンを通して H₂ を導入した。混合物を H₂ 下で大気圧で攪拌し、進行を TLC でモニターした。3 時間後、TLC により、9 が消費されたことが示された。反応混合物を、セライトの栓を通して濾過し、濾液を減圧下濃縮した。油を 10ml の CH₂Cl₂ に溶解し、無水酢酸 (500 μ l) と共に 1ml のピリジンを添加した。10 分後反応混合物を明るい黄色の固体になるまで濃縮し、これを円形クロマトグラフィー (CHCl₃ / MeOH 混合物で溶出、1 % - 5 %、各 100ml) で精製した。これにより標題の化合物の 78mg を明るい黄色の固体として得た。

融点 231 ~ 232 :

HRMS: C₂₀H₂₀N₂O₅ として、計算値: 368.1372、実測値: 368.1364

¹H NMR: (CDCl₃) : δ 7.61 (d, 2H, 2H, J = 8.8 Hz) , 7.53 - 7.51 (m, 1H) , 7.515 (d, 2H, J = 8.8 Hz) , 7.34 (d, 1H, j = 11.7 Hz) , 7.31 - 7.28 (m, 1H) , 6.97 (bt, 1H) , 6.89 (d, 1H, J = 11.7 Hz) , 4.82 (m, 1H) , 4.12 (t, 1H, J = 9.1 Hz) , 4.00 (s, 3H) , 3.85 (dd, 1H, J + 9.2 Hz, 3.67 - 3.65 (M, 2H) , 2.03 (s, 3H)

実施例 2 (±) - アセトアミド, N - [[3 - [4 [(4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1, 3, 6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル]

トリメチル (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1, 3, 6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) チン (50mg、0.167ミリモル) を、5ml の 1, 4 - ジオキサンに溶解し、アリールヨウダイド (50mg、0.139ミリモル) を添加した。混合物を真空にひくことにより脱気し、N₂ で還流 (3 回) した。次いで触媒である二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (10mg) を添加し、混合物に最後の脱気をした。混合物を N₂ 下加熱還流し、進行を TLC によってモニターした。混合物は加熱において均一となった。5 時間後、TLC は出発物質が消費されたことを示す。反応混合物を室温まで冷却し、次いで混合物をセライトの栓を通して濾過し、この栓は Pd 黒を混合物から除去した。母液を濃縮して固体の残渣を得、これを円形クロマトグラフィーにより精製した。シリカは 100ml の部分中 CHCl₃ / MeOH 混合物 (1 % ないし 5 %) で還流した。TLC において 10 の標準的試料に対応する画分を収集し、濃縮して黄色の泡を得た。該泡を CH₂Cl₂ の最小量に溶解し、エーテルの添加により固体が沈澱した。固体を濾過し、エーテルで洗浄し、減圧乾燥して標題の化合物 37mg を得た。この物質は TLC、¹H NMR および融点の比較において、全ての点で標準的試料に同一であった。

実施例 3 (±) - アセトアミド, N - [[3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1, 3, 6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル]

ヨウ化アリール 19 (50mg、0.132ミリモル) を、4ml の 1, 4 - ジオキサンに溶解し、トロピルスタンナン 11 (43.5mg、0.146ミリモル) を添加した。混合物を真空排気により脱気し N₂ で還流し (3 回)、触媒である Pd (Ph₃P)₂Cl₂ (9.3mg) を添加した。混合物に最後の脱気をし、次いで加熱還流した。進行は TLC によってモニターした。8 時間後 TLC は 19 が本質的に消費されたことを示した。これは濃縮されて茶色固体となり、これを 10% MeOH/CHCl₃ に溶解し、シリカゲルの小さい栓を通して濾過した。固体まで濃縮され、これは、CHCl₃

10

20

30

40

50

₃/MeOH混合物(75mlの容積中で6%まで変動する1%MeOH)で溶出する円形クロマトグラフィーで精製した。標題の化合物20の40mgがオフホワイトの固体として単離された。

融点:200~201

元素分析、 $C_{20}H_{19}FN_2O_5$ として、計算値:C,62.17;H,4.96;N,7.25、実測値:C,60.62;H,4.99;N,6.98

HRMS: $C_{20}H_{19}FN_2O_5$ として、計算値:388.1278;実測値 386.1271

1H NMR($CDCl_3$): δ 7.55(d,1H), 7.42-7.31(m,4H), 7.205(d,1H,J=10.5Hz), 6.82(d,1H,J=10.5Hz), 6.10(bt,1H), 4.82(m,1H), 4.09(t,1H,J=9.00Hz), 4.00(s,3H), 3.85(m,1H), 3.70(m,2H), 2.04(s,3H)

以下は、式I a-cのメトキシ置換の実施例のアミン置換反応のための代表的な方法である。 10

実施例4 (±)-アセトアミド、N-[[2-オキソ-3-[4-[5-オキソ-4-[(フェニルメチル)アミノ]-1,3,6-シクロヘプタトリエン-1-イル]フェニル]-5-オキサゾリジニル]メチル]

(±)-アセトアミド、N-[[3-[4[(4-メトキシ-5-オキソ-1,3,6-シクロヘプタトリエン-1-イル]フェニル]-5-オキサゾリジニル]メチル](25mg、0.07ミルモル)を、1.5mlのベンジルアミンおよび5mlの乾燥トルエンの混合物に懸濁した。混合物を N_2 下加熱し穏やかに還流した。16時間後TLCによって、混合物において10が消費されたことが示された。混合物を室温まで冷却し、15mlのエーテルで希釈した。沈澱物を濾過し、エーテルで洗浄した。鮮やかな黄色の固体を減圧乾燥した。これにより標題の化合物32mgを得た。 20

融点:239~240

元素分析、 $C_{26}H_{25}N_3O_4$ として、計算値:C,70.41;H,5.68;N,9.47、実測値:C,70.06;H,5.67;N,9.41

HRMS: $C_{26}H_{25}N_3O_4$ として、計算値:443.1845;実測値:443.1859

1H NMR($CDCl_3$): δ 7.66-7.54(m,3H), 7.465(d,1H), 7.48-7.32(m,7H), 7.27(d,1H,J=11.5Hz), 6.70(d,1H,J=11.5Hz), 4.80(m,1H), 4.63(s,2H); 4.12(t,1H,J=9.1Hz), 3.85-3.80(m,1H), 3.65-3.59(m,2H), 2.02(s,3H)

ベンジルアミンの代わりに適当なアミンを用いる以外は実施例4で用いられた方法と同様の方法を用い、以下の化合物が得られた: 30

(±)-アセトアミド、N-[[2-オキソ-3-[4-[5-オキソ-4-[(ジエチル)アミノ]-1,3,6-シクロヘプタトリエン-2-イル]フェニル]-5-オキサゾリジニル]メチル]

融点:164~165

$C_{23}H_{27}N_3O_4$ として、計算値:409.2001、実測値:409.1994

1H NMR($CDCl_3$): δ 7.57-7.46(m,3H), 7.37-7.24(m,3H), 6.97(d,1H,J=12.2Hz), 6.655(d,1H,J=11.2Hz), 4.82(m,1H), 4.12(t,1H,J=9.0Hz), 3.88-3.83(m,1H)

(±)-アセトアミド、N-[[2-オキソ-3-[4-[5-オキソ-4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-1,3,6-シクロヘプタトリエン-1-イル]フェニル]-5-オキサゾリジニル]メチル] 40

融点:212~213

HRMS: $C_{21}H_{23}N_3O_5$ として、計算値:398.1716;実測値:398.1735

1H NMR($CDCl_3$): δ 7.56-7.43(m,6H), 7.20(d,1H,J=11.5Hz), 4.78-4.87(m,1H), 4.10(t,1H,J=9.0Hz), 3.94(bt,2H), 3.86-3.84(m,1H), 3.66(bt,2H), 3.53(bt,2H), 2.03(s,3H)

(±)-アセトアミド、N-[[2-オキソ-3-[4-[5-オキソ-(4-ホルホルニル)-1,3,6-シクロヘプタトリエン-1-イル]フェニル]-5-オキサゾリジニル]メチル]

融点:231~232

1H NMR($CDCl_3$): δ 7.585(d,2H,J=8.8Hz), 7.485(d,2H,J=8.8Hz), 8.38(dd,1H,J=1 50

2.5Hz) , 7.225 (dd, 1H, J = 10.7Hz) , 7.12 (d, 1H, J = 12.5Hz) , 6.775 (d, 1H, J = 10.7Hz) , 6.11 (bt, 1H) , 4.81 (m, 1H) , 4.10 (t, 1H, J = 9.1Hz) , 3.90 (bt, 4H, J = 4.6Hz) , 3.835 (d, 1H, J = 9.1Hz) , 3.70 - 3.67 (m, 2H) , 3.39 (bt, 4H, J = 4.6Hz) , 2.04 (s, 3H)

(±) - アセトアミド, N - [[2 - オキソ - 3 - [4 - [5 - オキソ - 4 - (シクロプロピルアミノ) - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 5 - オキサゾリジニル] メチル]

融点 : 233 - 234

MS (EI) : m/z (相対強度) 393 [M⁺] (68) , 337 (31, 222 (30) , 181 (34) , 42 (100)

¹HNMR (CDCl₃) : δ 7.88 - 7.48 (m, 6H) , 7.195 (d, 1H, J = 12.1Hz) , 7.125 (d, 1H, J = 10.8 Hz) , 4.81 (m, 1H) , 4.10 (t, 1H, J = 9.0Hz) , 3.875 (dd, 1H, J = 9.0Hz) , 3.64 (bt, 2H, J = 5 .5Hz) , 2.65 - 2.62 (m, 1H) , 2.01 (s, 3H) , 1.01 - 0.95 (m, 2H) , 0.73 - 0.68 (m, 2H)

(±) - アセトアミド, N - [[2 - オキソ - 3 - [4 - [5 - オキソ - 4 - [(4 - カルボキシアルデヒド) ピペラジニル] - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 5 - オキサゾリジニル] メチル]

融点 : 255 ~ 257 、分解する

MS (EI) : m/z (相対強度) 450 [M⁺] (5) , 406 (86) , 55 (100)

¹HNMR (CDCl₃) : δ 7.61 - 7.57 (m, 2H) , 7.51 - 7.42 (m, 3H) , 7.28 - 7.23 (m, 1H) , 7.18 (d, 1H, J = 12.5Hz) , 6.82 (d, 1H, J = 10.7Hz) , 6.73 (bt, 1H) , 4.80 (m, 1H) , 4.11 (t, 1H, J = 9.0Hz) , 3.84 - 3.78 (m, 2H) , 3.70 - 3.60 (m, 4H) , 3.40 (bt, 3H) , 3.32 (bt, 1H) , 3.09 (bt, 1H) , 2.03 (s, 3H)

(±) - アセトアミド, N - [[2 - オキソ - 3 - [4 - [5 - オキソ - 4 - [(2 - プロペニル) アミノ] - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] - 5 - オキサゾリジニル] メチル]

融点 : 213 - 215

HRMS: C₂₂H₂₃N₃O₄ として、計算値 : 393.1688、実測値 : 393.1673

¹HNMR (CDCl₃) : δ 7.62 - 7.43 (m, 6H) , 7.255 (d, 1H, J = 12.1Hz) , 6.645 (d, 1H, J = 11.0 Hz) , 6.00 - 6.63 (m, 1H) , 5.29 - 5.26 (m, 1H) , 4.81 (m, 1H) , 4.11 (t, 1H, J = 9.0Hz) , 4.06 (m, 2H) , 3.87 - 3.81 (m, 1H) , 3.68 - 3.66 (m, 2H) , 2.03 (s, 3H)

(±) - アセトアミド, N - [[2 - オキソ - 3 - [4 - [5 - オキソ - 4 - [ピロリジン - 1 - イル] - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 5 - オキサゾリジニル] メチル]

融点 : 230 - 231

HRMS: C₂₃H₂₅N₃O₄ として、計算値 : 407.1845、実測値 : 407.1859

¹HNMR (CDCl₃) : δ 7.555 (d, 2H, J = 8.9Hz) , 7.455 (d, 2H, J = 8.9Hz) , 7.345 (dd, 1H, J = 10.1Hz) , 7.26 (dd, 1H, J = 11.3Hz) , 6.98 (d, 1H, J = 12.1Hz) , 6.78 (bt, 1H) , 6.445 (d, 1H, J = 11.2Hz) , 4.79 (m, 1H) , 4.10 (t, 1H, J = 9.0Hz) , 3.825 (dd, 1H, J = 9.0Hz) , 3.69 (bs, 6H) , 2.03 (s, 3H) , 1.98 (bs, 4H)

(±) - アセトアミド, N - [[2 - オキソ - 3 - [4 - [5 - オキソ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 5 - オキサゾリジニル] メチル]

融点 : 204 - 206

HRMS: C₂₄H₂₈N₄O₄ として、計算値 : 436.2110、実測値 : 436.2117

¹HNMR (CDCl₃) : δ 7.575 (d, 2H, J = 8.8Hz) , 7.475 (d, 2H, H = 8.8Hz) , 7.375 (dd, 1H, J = 12.5Hz) , 7.255 (dd, 1H, J = 10.7Hz) , 7.10 (d, 1H, J = 12.5Hz) , 6.80 (d, 1H, J = 10.7Hz) , 6.17 (bt, 1H) , 4.81 (m, 1H) , 4.10 (t, 1H, J = 9.0Hz) , 3.835 (dd, 1H, J = 9.0Hz) , 3.72 - 3.61 (m, 2H) , 3.43 (bt, 4H, J = 4.80Hz) , 2.62 (bt, 4H, J = 4.80Hz) , 2.36 (s, 3H) , 2.04 (s, 3H)

(±) - アセトアミド, N - [[2 - オキソ - 3 - [4 - [5 - オキソ - 4 - [シクロペンチル) アミノ] - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 5 - オキサゾリジニル] メチル]

10

20

30

40

50

融点: 208 ~ 210

HRMS: $C_{24}H_{27}N_3O_4$ として、計算値: 421.2001、実測値: 421.1987

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.61 - 7.44 (m, 6H), 7.20 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 6.71 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 4.81 (m, 1H), 4.10 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 4.00 (m, 1H), 3.865 (dd, 1H, J = 10.0 Hz), 3.68 - 3.66 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.81 - 1.68 (m, 6H)

($\pm$) - アセトアミド, N - [[2 - オキソ - 3 - [4 - [5 - オキソ - 4 - [ピペラジン - 1 - イル] - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 5 - オキサゾリジニル] メチル]

融点: > 300

HRMS: $C_{23}H_{26}N_4O_4$ として、計算値: 422.1954、実測値: 422.1964

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.585 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.485 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.395 (dd, 1H, J = 12.5 Hz), 7.255 (dd, 1H, J = 10.8 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 6.815 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 6.70 (bt, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.11 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.854 (dd, 1H, J = 8.8 Hz), 3.68 (m, 2H), 3.38 (bt, 4H, J = 4.8 Hz), 3.08 (bt, 4H, J = 4.8 Hz), 2.03 (s, 3H)

($\pm$) - アセトアミド, N - [[2 - オキソ - 3 - [4 - [5 - オキソ - 4 - [(n - ブチル) アミノ] - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 5 - オキサゾリジニル] メチル]

融点: 197 - 198

HRMS: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.58 - 7.45 (m, 6H), 7.22 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 4.80 (m, 1H), 4.11 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.835 (dd, 1H, J = 9.1 Hz), 3.68 (m, 2H), 3.36 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.03 (s, 3H), 1.78 - 1.74 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 2H), 1.00 (t, 3H, J = 7.2 Hz)

($\pm$) - アセトアミド, N - [[2 - オキソ - 3 - [4 - [5 - オキソ - 4 - (シス - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 1,3,6 - シクロペンタトリエン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル]

融点: 142 ~ 144

MS (EI) : m/z (相対強度) 450 [M +] (45), 380 (54), 366 (43), 367 (53), 84 (100)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.585 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.475 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.355 (dd, 1H, J = 12.5 Hz), 7.215 (dd, 1H, J = 10.8 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 6.79 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 6.12 (bt, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.11 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.89 - 3.81 (m, 3H), 3.49 - 3.47 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.45 (bt, 2H, H = 112.4 Hz), 2.04 (s, 3H), 1.18 (d, 6H, J = 6.30 Hz)

($\pm$) - アセトアミド, N - [[2 - オキソ - 3 - [4 - [5 - オキソ - 4 - [ピペリジン - 1 - イル] - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 5 - オキサゾリジニル] メチル]

融点: 211 ~ 212

HRMS: $C_{24}H_{27}N_3O_4$ として、計算値: 421.2001、実測値: 421.2007

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.565 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.465 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.33 (dd, 1H, J = 12.4 Hz), 7.195 (dd, 1H, J = 10.8 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 6.80 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 6.25 (bt, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.10 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.835 (dd, 1H, J = 9.0 Hz), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 3.41 - 3.39 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.74 - 1.72 (m, 6H)

($\pm$) - アセトアミド, N - [[2 - オキソ - 3 - [- [5 - オキソ - 4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 5 - オキサゾリジニル] メチル]

融点: 189 ~ 191

HRMS: $C_{24}H_{28}N_4O_4$ として、計算値: 436.2110、実測値: 436.2110

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.575 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.485 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.395 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 7.255 (dd, 1H, J = 10.7 Hz), 7.255 (dd, 1H, J = 10.7 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 10.7 Hz), 4.81 (m, 1H), 4.11 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 3.86 - 3.83 (m, 3H), 3.67 - 3.63 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.50 (bt, 1H, J = 10.4 Hz), 2.03 (s, 3H), 1.14 (d, 3H, J =

10

20

30

40

50

6.3Hz)

(±) - アセトアミド, N - [[2 - オキソ - 3 - [4 - [5 - オキソ - 4 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 5 - オキサゾリジニル] メチル]

融点 : 223 ~ 224

HRMS: $C_{23}H_{25}N_3O_5$ として、計算値、 $+H_1$: 424.1872、実測値: 424.1900

1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.495 (d, 2H, J = 8.8Hz), 7.395 (d, 2H, J = 8.8Hz), 7.32 (d, 1H, J = 12.2Hz), 7.23 (d, 1H, J = 11.2Hz), 6.95 (d, 1H, J = 12.2Hz), 6.465 (d, 1H, J = 11.2Hz), 4.81 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.09 (t, 1H, J = 9.0Hz), 3.99 - 3.95 (bd, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 3H), 3.67 - 3.66 (m, 2H), 2.93 - 2.88 (m, 1H), 2.07 (bs, 2H), 2.03 (s, 3H)

10

実施例 5 (±) - N - [[3 - [4 - (4 - エトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド

無水エタノール (10ml) 中の (±) - N - [[3 - [4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド (0.100g, 0.27ミリモル) を、触媒量の水酸化ナトリウム (鉱油中 60% 分散物の 5mg) で処理した。混合物を窒素下、混合物が均一な溶液になるまでの間加熱還流した。還流を初めてから 15 分後に、溶液を室温まで冷却し、固体の沈澱物が気付かれた。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、固体を濾過により集めた。減圧下で乾燥後、0.088g (85%) の標題の化合物を、以下の特性を有する明るい黄色の固体として得た。

20

融点 : 228 ~ 229

1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.60 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.5Hz), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.24 (d, J = 10.5Hz, 1H), 6.87 (d, J = 10.6Hz, 1H), 6.80 (bt, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.19 (q, J = 6.9Hz, 2H), 4.11 (" t ", J = 8.9Hz, 1H), 3.86 (dd, H = 9.0, 6.8Hz, 1H), 3.75 - 3.60 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.56 (t, J = 6.9Hz, 3H)

MS m/z (相対強度) 382 (36.5, M^+), 338 (55.0), 310 (26.3), 254 (26.8), 266 (100.0)

HRMS m/z 382.1536 ($C_{21}H_{22}N_2O_5$ として、計算値: 382.1529)

実施例 6 (S) - N - [[3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド

30

上記の (S) - N - [[3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド (4.200g, 11.11ミリモル) およびトリメチル (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) チン (4.150g, 13.88ミリモル) の 1,4 - ジオキサン (50ml) 中のスラリーを、繰り返す真空排気により脱気し、窒素で満たした。塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0.545g, 0.78ミリモル) を添加し、反応物を再び脱気し、次いで混合物を窒素下還流した。3 時間後、TLC により、ヨウ素が少し残っていることが判明した。さらなるスズ試薬 (0.400g, 1.34ミリモル) およびパラジウム触媒 (0.100g, 0.14ミリモル) を添加し、混合物を 4 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。残渣を 20% メタノール / クロロホルムに溶解し、セライトを通して濾過し、減圧下濃縮した。粗固体をジクロロメタン / ジエチルエーテルでトリチュレートし、固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧乾燥して標題の化合物の 4.200g (98%) を得た。以下の特性が認められた:

40

融点 : 227 ~ 228

$[\alpha]^{25}_D = +39.5^\circ$ (c 0.9, DMF)

他の方法として、上記のヨウ化オキサゾリジノンは、TR7246 - 92 - 050 中の対応するラセミ型物質のために開示された条件を用いて、(S) - N - [[3 - [3 - フルオロ - 4 - (トリメチルスタニル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミドに変換することができる。このスズ置換中間体 (0.180g, 0.43ミリモル) および 5 - ブロモ - 2 - メトキシシクロヘプタ - 2,4,6 - トリエン - 1 - オン (0.103g, 0.48ミリ

50

モル)を乾燥DMF(3ml)中に溶解し、得られた溶液を、繰り返す真空排気により脱気してから窒素で満たした。塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.015g、0.02ミリモル)を添加し、反応物を再び脱気し、混合物を80 で2時間加熱した。TLCにより、出発物質がまだ少し残っていることが示されたので、さらなるパラジウム触媒(0.015g)を添加し、混合物をさらに5時間加熱した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲル上、メタノール-クロロホルム勾配で溶出するクロマトグラフィーに付し、全ての点で上記のプロトコルにより調製された物質と同一である標題の化合物0.096g(57%)を得た。

実施例7 (±)-N-[[3-[4-(4-メトキシ-3-オキソ-1,4,6-シクロヘプタトリエン-1-イル)フェニル]-2-オキソ-5-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド 10

(±)-5-アセトアミドメチル-3-(4'-トリメチルチンフェニル)オキサゾリジン-2-オン(1.172g,2.95ミリモル)および6-プロモ-2-メトキシシクロヘプタ-2,4,6-トリエン-1-オン(0.677g,3.13ミリモル)のジオキサン(50ml)溶液を、互いに真空に引き、窒素で3回満たした。次いで塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.200g、0.28ミリモル)を添加した。系を再び真空排気し、窒素で3回満たし、一晚90 で加熱した。反応は完全でなかった。そこで0.103g(0.15ミリモル)のパラジウム触媒を添加し、系を交互に真空に引き、窒素で4回満たした。2時間還流した後、混合物を珪藻土の栓を通して濾過し、これを塩化メチレンおよびメタノールで注意深く洗浄した。溶媒を蒸発させ粗物質を得、これを中圧シリカカラム(40×63μ、2.5cm×26cm、1%メタノール/クロロホルムで充填、クロロホルムでロード、メタノール/クロロホルム勾配で溶出)で精製し、望む物質の0.889g(収率82%)を白色固体として得た、該物質を次いでアセトンから再結晶して、分析用の融点:213~214 の物質を白色固体として得た。 20

¹HNMR(CDCl₃,300MHz) δ:7.63(d,J=9.0Hz,2H),7.60(d,J=9.0Hz,2H),7.45(s,1H),7.10(m,2H),6.73(d,8.7Hz,1H),6.02(bt,J=6.0Hz,1H),4.81(m,8本の線,1H),4.12(t,J=9.0Hz,1H),3.98(s,3H),3.78(dd,J=9.0Hz,J''=6.9Hz,1H),3.74(ddd,J=14.7Hz,J'=6.0Hz,J''=3.3Hz,1H),3.64(dt,J=14.7Hz,J'=6.0Hz,1H),2.04(s,3H)

¹³CNMR(75.47MHz,CDCl₃):23.11,41.93,47.46,56.34,72.00,111.63,118.25,128.62,129.52,132.17,135.72,137.97,138.75,148.91,154.38,165.16,170.63,179.38 30

IR(鉱油、マル、cm⁻¹):3307(m),1739(s),1649(m),1592(s),1575(s),1561(s)

マスペクトル:m/e(相対存在率):368(9.8,M⁺),340(32.3),296(24.1),240(26.5),237(20.5),212(100),199(34.3),85(37.6),56(28.2),43(29.5),29(34.1);C₂₀H₂₀N₂O₅として、質量の正確な計算値:368.1372、実測値:368.1385

元素分析、C₂₀H₂₀N₂O₅として、計算値:C,65.21;H,5.47;N,7.60、実測値=C,65.21;H,5.47;N,7.60、実測値:C,64.79;H,5.28;N,7.60

TLC:5%メタノール/クロロホルム:R_f=0.21

実施例8 (±)-N-[[3-[4-(6-メトキシ-5-オキソ-1,3,6-シクロヘプタトリエン-1-イル)フェニル]-2-オキソ-5-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド,lc 40

(±)-5-アセトアミドメチル-3-(4'-トリメチルチンフェニル)オキサゾリジン-2-オン(0.352g,0.89ミリモル)および4-プロモ-2-メトキシシクロヘプタ-2,4,6-トリエン-1-オン(0.200g,0.93ミリモル)のアセトニトリル溶液(25ml)を、互いに真空に引き、窒素で3回満たした。次いで塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.076g、0.11ミリモル)を添加し、系を再び真空排気し、窒素で3回満たした。混合物を一晚還流し、次いで珪藻土の栓を通して濾過しこれを注意深く塩化メチレンで洗浄した。溶媒を蒸発させて粗物質を得、これを中圧シリカカラム(40×63μ、2.5cm×27cm、1%メタノール/クロロホルムで充填、クロロホルムでロード、そしてメタノール/クロロホルム勾配で溶出)上で精製し、望む物質0.277g(85%)を黄色固体として 50

得た。該物質をアセトンおよび水から再結晶し、融点107 - 110 の、0.123g (38%) の黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7.63 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.20 (dd, $J = 12.0\text{Hz}$, $J' = 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J = 7.5\text{Hz}$, $J' = 0.9\text{Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.07 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 4.83 (m, 9本線, 1H), 4.13 (t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (dd, $J = 9.0\text{Hz}$, $J' = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.74 (ddd, $J = 14.7\text{Hz}$, $J' = 6.3\text{Hz}$, $J'' = 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.66 (dt, $J = 14.7\text{Hz}$, $J' = 6.0\text{Hz}$, 1H), 2.04 (s, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.47MHz, CDCl_3): 23.12, 41.96, 47.55, 56.37, 72.09, 114.39, 118.55, 126.87, 128.39, 135.41, 136.52, 138.13, 139.06, 145.78, 154.22, 164.53, 171.09, 84

IR (鉱油、マル、 cm^{-1}): 3469 (br), 3288 (br), 1745 (s), 1662 (m)

マスペクトル:m/e (相対存在率): 368 (72.4M⁺), 296 (33.3), 237 (35.9), 236 (34.3), 212 (100), 199 (56.8), 85 (53.8), 56 (49.8), 44 (30.3), 43 (50.1); $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ として、質量の正確な計算値: 368.1372、実測値: 368.1384

元素分析、 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ として、計算値: C, 65.21; H, 5.47; N, 7.60、実測値: C, 62.065; H, 5.74; N, 7.09

TLC: 5% メタノール / クロロホルム: $R_f = 0.17$

実施例 9 (±) - N - [[3 - [4 - [4 - (2 - プロペニル) アミノ - 3 - オキソ - 1,4,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド (I b)

メトキシトロポン - 置換オキサゾリジノン (0.077g、0.21モル) およびアリルアミン (3.5ml、46.6ミリモル) を窒素雰囲気下一晩還流した。反応混合物を次いで減圧下濃縮して粗物質を得、これを1000 μ の調製用TLCプレート (3% メタノール / 塩化メチレンで3回溶出した) 上で精製し、望む化合物を、定量的な収率で、黄色の固体として得た。この物質を別の調製TLCプレート (250 μ 、75% アセトン / 塩化メチレンで3回溶出) でさらに精製し、0.026g (32%) の、少し純度の低い物質と共に、標題の化合物0.033g (40%) を、融点169 - 171 の、黄色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7.59 (bs, 4H), 7.47 (bt, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.25 (t, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 6.88 (dd, $J = 10.5\text{Hz}$, $J' = 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.51 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 6.13 (bt, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.94 (m, 10本線, 1H), 5.29 (m, 2H), 4.81 (m, 9本線, 1H), 4.12 (t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 4.03 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 3.84 (dd, $J = 9.3\text{Hz}$, $J' = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.73 (ddd, $J = 14.7\text{Hz}$, $J' = 6.0\text{Hz}$, $J'' = 3.3\text{Hz}$, 1H), 2.04 (s, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.47MHz, CDCl_3): 0.01, 23.13, 41.88, 45.15, 47.53, 71.95, 108.21, 117.57, 118.23, 123.59, 128.78, 132.05, 135.46, 137.81, 139.38, 149.38, 154.06, 155.16, 170.63, 175.16

IR (鉱油、マル、 cm^{-1}): 3348 (m), 3293 (m), 1745 (s), 1662 (s), 1589 (s)

マスペクトル:m/e (相対存在率): 393 (100, M⁺), 394 (24.7), 265 (18.7), 152 (11.0), 56 (33.0), 44 (14.6), 43 (22.9), 29 (31.3); $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ として、質量の正確な計算値: 393.1688、実測値: 393.1685

元素分析、 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ として、計算値: C, 67.16; H, 5.89; N, 10.68、実測値: C, 64.74; H, 5.74; N, 9.83

TLC: 25% メタノール / クロロホルム $\times 2$: $R_f = 0.36$

実施例 10 (±) - N - [[3 - [4 - [4 - (4 - モルホリニル) - 3 - オキソ - 1,4,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 8 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド (I b)

3.5ml トルエン中のメトキシトロポン - 置換のオキサゾリジノン (0.078g, 0.21ミリモル) およびモルホリン (0.3ml、3.43ミリモル) の溶液を一晩還流した。溶媒を蒸発させ、粗物質を調製用TLCプレート (100 μ 、3% メタノール / 塩化メチレンで2回溶出) で精製し、望む物質の定量的な収率を黄色固体として得、これをさらに別のTLCプレート (250 μ 、75% アセトン / 塩化メチレンで3回溶出) で精製し、標題の化合物0.050g (56%) を、0.016g (18%) の少し純度の低い物質と共に、融点143 - 144 の黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7.60 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J = 1$

10

20

30

40

50

0.8Hz, 1H), 7.08 (t, J = 10.8Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 10.8Hz, J' = 1.8Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.9Hz, 1H), 6.30 (bt, J = 6.3Hz, 1H), 4.80 (m, 10本線, 1H), 4.11 (t, J = 9.0Hz, 1H), 3.90 (t, J = 4.8Hz, 4H), 3.84 (dd, J = 9.3Hz, J' = 6.9Hz, 1H), 3.70 (ddd, J = 14.7Hz, J' = 6.0Hz, J'' = 3.3Hz, 1H), 3.64 (dt, J = 14.7Hz, J' = 6.0Hz, 1H), 3.37 (t, J = 4.8Hz, 4H), 2.03 (s, 3H)

^{13}C NMR (75.47MHz, CDCl_3): 0.01, 23.13, 41.98, 47.50, 49.09, 66.71, 72.01, 117.43, 118.26, 127.85, 128.59, 132.92, 134.45, 138.34, 147.58, 154.32, 159.57, 171.11, 181.55

IR (鉱油、マル、 cm^{-1}): 3307 (m), 1731 (s), 1658 (m), 1563 (s)

マススペクトル:m/e (相対存在率): 423 (100, M^+), 424 (27.0), 380 (17.9), 379 (23.9), 364 (23.8), 280 (28.5), 152 (18.8), 86 (34.7), 56 (23.8), 29 (23.3); $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ として、質量の正確な計算値: 423.1794、実測値: 423.1814

元素分析、 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ として、計算値: C, 65.23; H, 5.95; N, 9.92、実測値: C, 6.83; H, 5.90; N, 9.66

TLC: 5%メタノール/クロロホルム: $R_f = 0.29$

実施例11 (S) - N - [[3 - [4 - (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) - 3,5 - ジフルオロフェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド

トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) - クロロホルム付加物 (450mg, 0.492ミリモル) およびトリフルルホスフィン (460mg, 1.969ミリモル) を、1,4 - ジオキサン (25ml) 中で5分間一緒に攪拌し、次いで (S) - N - [[3 - (4 - ヨード - 3,5 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド (1.3g, 3.28ミリモル) を付加した。該溶液を3回 N_2 で脱気した後、トリメチル (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) チン (1.47g, 4.92ミリモル) を添加した。溶液を再び脱気 (3 ×) し、次いで溶液を12時間にわたり N_2 下加熱還流 (110 °C) した。冷却中に、TLC (10% MeOH/ CHCl_3 、UV短波長) によって反応が完結したことが決定された。反応物を減圧下濃縮し、次いで CH_2Cl_2 (100ml) 中に再溶解した。この溶液KF水溶液 (100ml) 上で45分間攪拌し、次いで分離した。有機層をブライン (100ml) で洗浄し、ついで無水 Na_2SO_4 上で乾燥した。乾燥後、濾過し減圧濃縮して茶色固体を得た。粗物質をシリカゲル (175gのシリカゲル、10% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ で充填、10% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ 中の1 - 5% MeOH勾配で溶出) 上でクロマトグラフィーに対し、淡黄色固体を得た。該固体を、 CH_2Cl_2 /MeOH中に溶解することにより再結晶し、エーテルでトリチュレートすることによって標題の化合物907mg (68%) を融点129 °C (分解する) で、 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_2$ として、計算値が404.1184、実測値が404.1183であるオフホワイト固体として得た。

実施例12 (±) - N - [[3 - [4 - (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) - 3,5 - ジフルオロフェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド

(±) - N - [[3 - [4 - (トリメチルスタニル) - 3,5 - ジフルオロフェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド (80mg, 0.185ミリモル) を1,4 - ジオキサン (5ml) に溶解し、次いで5 - ブロモ - 2 - メトキシトロポロン (49.5mg, 0.230ミリモル) で処理した。該溶液を N_2 で3回脱気した後、塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (28mg, 0.040ミリモル) を添加した。該溶液を3回脱気し、その後反応物を5時間加熱還流 (110 °C) した。この時点で、反応は不完全であった; さらなる触媒 (28mg, 0.040ミリモル) を添加し、脱気後 (3 ×)、溶液を再び5時間加熱還流した。この時点で、反応はまだ不完全であった。上記のプロセスを、さらなる新しい触媒 (28mg) で3回繰り返した。最終的に、溶媒を減圧下除去し、残渣の油を CH_2Cl_2 (50ml) 中に溶解した。該 CH_2Cl_2 溶液をKF水溶液 (75ml) およびブライン (50ml) で洗浄した。無水 Na_2SO_4 上で乾燥後、有機層を濾過で集め、減圧下濃縮して気泡性固体を得た。該固体を最初に調製用TLC (5% MeOH/ CHCl_3) により精製し、次いで円形クロマトグラフィー (10% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ 中の0 - 5% 勾配で溶出) によって精製し、標題の化合物7mg (9%) を、 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ として、HRMS (M^+) の計算値が404.1184、実測値が404.1183である固体と

10

20

30

40

50

して得た。

(±) - N - [[3 - (4 - ヨード - 3,5 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド (250mg, 0.631ミリモル) を 1,4 - ジオキサン (15 ml) に溶解し、次いでスタニルトロポン (226mg, 0.757ミリモル) で処理した。該溶液を N₂ で 3 回脱気した後、塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (70mg, 0.10 ミリモル) を添加した。該溶液を再び脱気 (3 ×) し、7 時間加熱還流した。この時点で、反応は不完全であった；新しい触媒 (70mg, 0.10 ミリモル) を添加した。該溶液を再び脱気 (3 ×) した後、再び 7 時間加熱還流 (110) した。この時点で、新しい触媒 (70mg, 0.10 ミリモル) を添加し、脱気 (3 回) 後溶液を再び 7 時間加熱還流した。この時点で、溶媒を減圧下除去し、残渣の油を CH₂Cl₂ (50ml) に溶解した。該 CH₂Cl₂ 溶液を KF 水溶液 (40ml) およびブライン (40ml) で洗浄した。無水 Na₂SO₄ 上で乾燥した後、有機層を濾過し、減圧下濃縮して発泡性の、茶色固体を得た。該固体をシリカゲル (100g) 上、10% CH₃CN/CHCl₃ 中、0 - 10% MeOH 勾配で溶出するクロマトグラフィーに付し、不純な生成物を得た。該生成物を調製用 TLC (5 % MeOH/CHCl₃) により再び精製して、標題の化合物 72mg (28%) を、融点が 218 で、全ての点で上記のごとく調製した物質に同一であるオフホワイトの固体として得た。

化合物に名前を付ける鍵

1. (±) - N - [[3 - [4 - (メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - イル) フェニル] - 2 - オキサゾリジニル] メチル - アセトアミド
2. (±) - N - [[3 - [4 - ジエチルアミノ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル - アセトアミド
3. (±) - アセトアミド, N - [[2 - オキソ - 3 - [4 - [5 - オキソ - 4 - [(フェニルメチル) アミノ] - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 5 - オキサゾリジニル] メチル]
4. (±) - N - [[3 - [4 - [4 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル - アセトアミド
5. (±) - N - [[3 - [4 - [4 - (4 - モルホリノ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド
6. (±) - N - [[3 - [4 - (4 - シクロプロピルアミノ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル - アセトアミド
7. (±) - N - [[3 - [4 - [4 - (4 - ホルミル - 1 - ピペラジニル) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] アセトアミド
8. (±) - N - [[3 - [4 - [4 - (2 - プロピルアミノ) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド
9. (±) - N - [[3 - [4 - [4 - (1 - ピロリジニル) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル]] フェニル - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド
10. (±) - N - [[3 - [4 - [4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド
11. (±) - N - [[3 - [4 - (4 - シクロペンチルアミノ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル) メチル - アセトアミド
12. (±) - N - [[3 - [4 - [4 - (1 - ピペラジニル) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シク

10

20

30

40

50

- ロヘプタトリエン - 1 - イル]フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル]メチル]
]- アセトアミド
- 13.(±) - N - [[3 - [4 - (4 - ブチルアミノ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタ
トリエン - 1 - イル)フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル]メチル] - アセ
トアミド
- 14.(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (シス - 3,5 - ジメチル - 1 - ピペラジニル) - 5
- オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル]フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オ
キサゾリジニル]メチル] - アセトアミド
- 15.(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (1 - ピペリジニル) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シク
ロヘプタトリエン - 1 - イル]フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル]メチル 10
]- アセトアミド
- 16.(±) - N - [[3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シ
クロヘプタトリエン - 1 - イル)フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル]メチ
ル] - アセトアミド
- 17.(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (3 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 5 - オキシ
- 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル]フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリ
ジニル]メチル] - アセトアミド
- 18.(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル) - 5 - オ
キシ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル]フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサ
ゾリジニル]メチル] - アセトアミド 20
- 19.(S) - N - [[3 - フルオロ - 4 - (4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘ
プタトリエン - 1 - イル)フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル]メチル] -
アセトアミド
- 20.(±) - N - [[3 - [4 - [4 - メトキシ - 3 - オキソ - 1,4,6 - シクロヘプタトリ
エン - 1 - イル]フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル]メチル] - アセトア
ミド
- 21.(±) - N - [[3 - [4 - (6 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリ
エン - 1 - イル)フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル]メチル] - アセトア
ミド
- 22.(±) - N - [[3 - [4 - (4 - エトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリ 30
エン - 1 - イル]フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル]メチル] - アセトア
ミド
- 23.(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (3 - アミノ - 1 - ピロリジニル) - 5 - オキシ
- 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル]フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリ
ジニル]メチル] - アセトアミド
- 24.(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (1 - メチルエトキシ) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シ
クロヘプタトリエン - 1 - イル]フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル]メチ
ル] - アセトアミド
- 25.(S) - N - [[3 - [4 - [4 - (4 - モルホリノ) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロ
ヘプタトリエン - 1 - イル]フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル]メチル] 40
- アセトアミド
- 26.(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (2 - プロベニルアミノ) - 3 - オキソ - 1,4,6 -
シクロヘプタトリエン - 1 - イル]フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル]メ
チル] - アセトアミド
- 27.(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (4 - モルホリニル) - 3 - オキソ - 1,4,6 - シク
ロヘプタトリエン - 1 - イル]フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル]メチル
]- アセトアミド, および
- 28.(S) - N - [[3 - [4 - メトキシ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン -
イル]フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル]メチル] - アセトアミド
- 29.(±) - N - [[3 - [4 - [4 - (2 - プロピニルアミノ) - 3 - オキソ - 1,4,6 - 50

シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

30. (±) - N - [[3 - [4 - [- [[(メトキシカルボニル) メチル] アミノ] - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

31. (±) - N - [[3 - [4 - (4 - メチルアミノ - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル) フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

32. (±) - N - [[3 - [4 - [4 - (2,5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

10

33. (±) - N - [[3 - [4 - [4 - (2 - プロベニルオキシ) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

34. (S) - N - [[3 - [3 - フルオロ - 4 - [(2 - プロピニルアミノ) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

35. (±) - N - [[3 - [4 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

20

36. (S) - N - [[3 - [3 - フルオロ - 4 - [(4 - モルホリノ) - 5 - オキソ - 1,3,6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル] メチル] - アセトアミド

表 1

$\mu\text{g}/\text{ml}$ で示した最小阻止濃度、イン・ビトロ		
化合物番号	スタフィロコッカス・	スタフィロコッカス・
	アウレウスUC ^R 9213	ピオザニスUC ^R 152
化合物 1	2	0.25
化合物 2	4	1
化合物 3	> 64	4
化合物 4	4	0.5
化合物 5	2	0.5
化合物 6	2	0.5
化合物 7	4	0.5
化合物 8	2	0.5
化合物 9	4	1
化合物 10	2	0.12
化合物 11	4	1
化合物 12	8	0.25
化合物 13	2	0.5
化合物 14	8	0.5
化合物 15	2	1
化合物 16	1	0.25
化合物 17	8	0.25
化合物 18	4	1
化合物 19	1	0.25
化合物 20	4	0.5
化合物 21	64	8
化合物 22	4	0.5
化合物 23	16	0.25
化合物 24	4	1

10

20

30

40

化合物 2 5	2	0.5
化合物 2 6	2	1
化合物 2 7	4	1
化合物 2 8	1	
化合物 2 9	2	0.5
化合物 3 0	4	1
化合物 3 1	2	0.25
化合物 3 2	3 2	4
化合物 3 3	4	1
化合物 3 4	1	0.25
化合物 3 5	4	1
化合物 3 6	2	0.5

10

20

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I
A 6 1 K 31/495	A 6 1 K 31/495
A 6 1 K 31/535	A 6 1 K 31/535
A 6 1 K 31/54	A 6 1 K 31/54
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 31/04

(31)優先権主張番号 08/066,356

(32)優先日 平成5年5月21日(1993.5.21)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 バーバカイン, マイケル・ロバート
アメリカ合衆国ミシガン州49001、カラマズー、マイルズ・アベニュー1216番

審査官 守安 智

(56)参考文献 特開平01-135777(JP, A)
特開昭60-008277(JP, A)
西独国特許出願公開第03149608(DE, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

C07D263/38
C07D413/10
A61K 31/42
A61K 31/435
A61K 31/445
A61K 31/495
A61K 31/535
A61K 31/54