

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-508192

(P2006-508192A)

(43) 公表日 平成18年3月9日(2006.3.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 407/10 (2006.01)	C O 7 D 407/10 C S P	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/433	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 H O 4 9
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	4 H O 5 0
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 184 頁) 最終頁に続く		

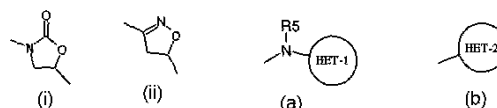
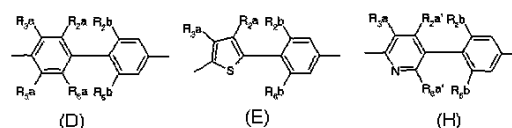
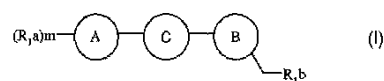
(21) 出願番号	特願2005-510253 (P2005-510253)	(71) 出願人	300022641
(86) (22) 出願日	平成15年11月24日 (2003.11.24)		アストラゼネカ アクチボラダ
(85) 翻訳文提出日	平成17年8月1日 (2005.8.1)		スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル
(86) 国際出願番号	PCT/GB2003/005087		テルイエ (無番地)
(87) 国際公開番号	W02004/048392	(74) 代理人	100089705
(87) 国際公開日	平成16年6月10日 (2004.6.10)		弁理士 社本 一夫
(31) 優先権主張番号	0227702.8	(74) 代理人	100076691
(32) 優先日	平成14年11月28日 (2002.11.28)		弁理士 増井 忠式
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100075270
(31) 優先権主張番号	0304725.5		弁理士 小林 泰
(32) 優先日	平成15年3月1日 (2003.3.1)	(74) 代理人	100080137
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 千葉 昭男
(31) 優先権主張番号	0318608.7	(74) 代理人	100096013
(32) 優先日	平成15年8月8日 (2003.8.8)		弁理士 富田 博行
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 抗細菌薬としてのオキサゾリジノンおよび／またはイソオキサゾリン誘導体

(57) 【要約】

式 (I) [式 (I) 中、C は、例えば、式 (D)、式 (E)、式 (H) であり、ここにおいて、A および B は、独立して、(i) 式 (J) および (ii) 式 (K) より選択され、m は、1 または 2 であり； $R_2 b$ および $R_6 b$ 、 $R_2 a$ および $R_6 a$ 、 $R_3 a$ および $R_5 a$ は、例えば、H、F、OMe および Me より選択され； $R_2 b'$ および $R_6 b'$ 、 $R_2 a'$ および $R_6 a'$ 、 $R_3 a'$ 、 $R_5 a'$ は、例えば、H、OMe および Me より選択され； $R_1 a$ は、例えば、置換されていてよい (1-10 C) アルキルであり； $R_1 b$ は、例えば、 $-NR_5 C (=W) R_4$ 、式 (a) または式 (b) より選択され、ここにおいて、HET-1 は、例えば、イソオキサゾリルであり、そして HET-2 は、例えば、トリアゾリルまたはテトラゾリルである] を有する化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステル。式 (I) の化合物を製造する方法、それらを含む組成物、および抗細菌薬としてのそれらの使用も記載する。

【化 1】

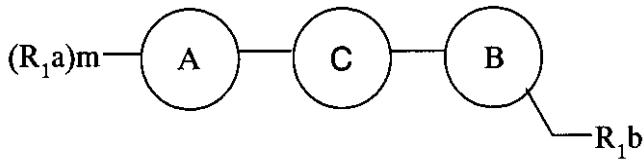


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

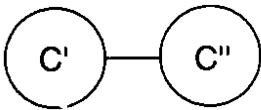
【化 1】



10

〔式 (I) 中、C は、ビアリール基 C' - C''

【化 2】

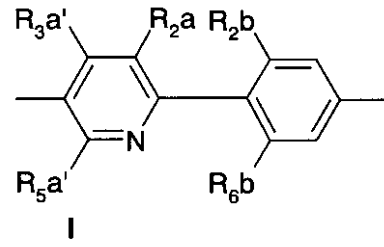
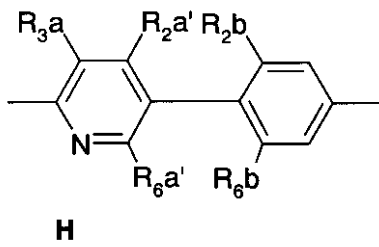
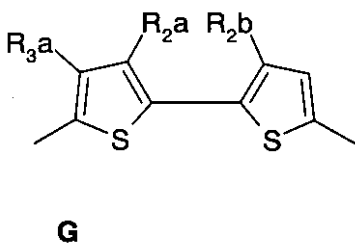
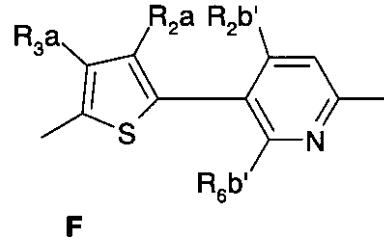
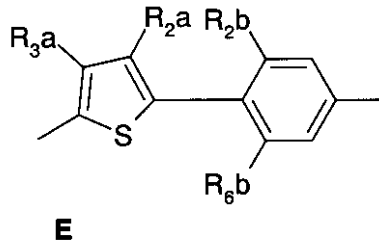
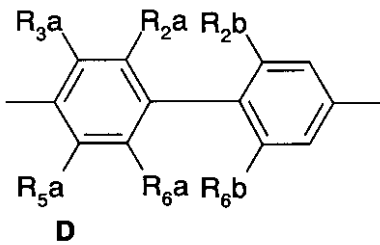


であり、但し、

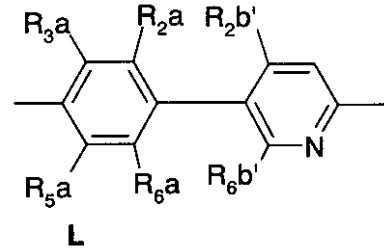
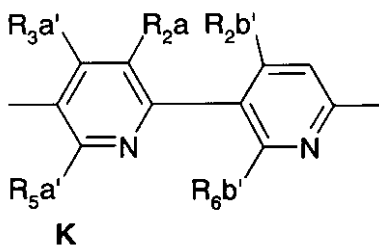
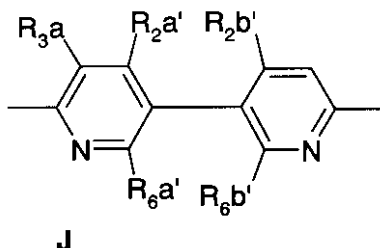
C' および C'' は、独立して、アリール環またはヘテロアリール環であって、基 C が、
下の基 D ~ O

20

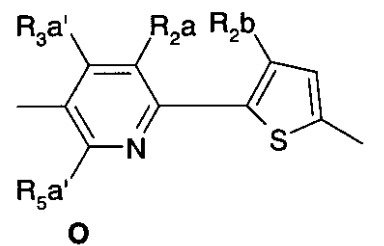
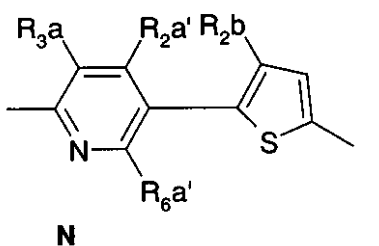
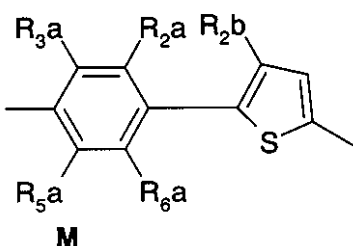
【化 3】



30



40

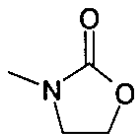


のいずれか一つで表されるような環であり、ここにおいて、基 D ~ O は、環 A および環 B

50

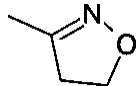
に、示された配向 [(A - C ') および (C ' ' - B)] で結合していて ; ここにおいて、
A および B は、独立して、(i)

【化 4】



および (ii)

【化 5】



10

より選択され、ここにおいて、

A は、(I) に示されるように、基 C の環 C ' に 3 位によって連結していて、そして独立して、(I) に示されるように 4 位および 5 位に、1 個またはそれを超える置換基 - (R₁ a) m で置換されていて ; そして

B は、(I) に示されるように、基 C の環 C ' ' に 3 位によって連結していて、そして独立して、(I) に示されるように 5 位に、置換基 - CH₂ - R₁ b で置換されていて ;

R₂ b および R₆ b は、独立して、H、F、Cl、OMe、SMe、Me、Et および CF₃ より選択され ;

20

R₂ b ' および R₆ b ' は、独立して、H、OMe、Me、Et および CF₃ より選択され ;

R₂ a および R₆ a は、独立して、H、Br ; F、Cl、OMe、SMe ; Me、Et および CF₃ より選択され ;

R₂ a ' および R₆ a ' は、独立して、H、OMe、SMe ; Me、Et および CF₃ より選択され ;

R₃ a および R₅ a は、独立して、H、(1 - 4 C) アルキル、Br、F、Cl、OH、(1 - 4 C) アルコキシ、- S (O)_n (1 - 4 C) アルキル (式中、n = 0、1 または 2)、アミノ、(1 - 4 C) アルキルカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、- CHO、- CO (1 - 4 C) アルキル、- CONH₂ および - CONH (1 - 4 C) アルキルより選択され ;

30

R₃ a '、R₅ a ' は、独立して、H、(1 - 4 C) アルキル、OH、(1 - 4 C) アルコキシ、(1 - 4 C) アルキルチオ、アミノ、(1 - 4 C) アルキルカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、- CHO、- CO (1 - 4 C) アルキル、- CONH₂ および - CONH (1 - 4 C) アルキルより選択され ; ここにおいて、

R₃ a、R₅ a、R₃ a '、R₅ a ' の内一つは、環 A の 4 位にある置換基 R₁ a および環 A および環 C ' と一緒になって、5 ~ 7 員環を形成してよく ;

いずれの (1 - 4 C) アルキル基も、F、OH、(1 - 4 C) アルコキシ、- S (O)_n (1 - 4 C) アルキル (式中、n = 0、1 または 2) またはシアノで置換されていてよく ;

40

環 C ' がピリジン環である場合 (すなわち、基 C が、基 H、基 I、基 J、基 K、基 N または基 O である場合)、その環窒素は、N - オキシドへと酸化されていてもよく ;

R₁ a は、独立して、下の R₁ a 1 ~ R₁ a 5 :

R₁ a 1 : AR 1、AR 2、AR 2 a、AR 2 b、AR 3、AR 3 a、AR 3 b、AR 4、AR 4 a、CY 1、CY 2 ;

R₁ a 2 : シアノ、カルボキシ、(1 - 4 C) アルコキシカルボニル、- C (= W) N R v R w [式中、W は、O または S であり、R v および R w は、独立して、H または (1 - 4 C) アルキルであり、そしてここにおいて、R v および R w は、それらが結合しているアミドまたはチオアミドの窒素と一緒に、5 ~ 7 員環を形成することができるが、場合により、そのように形成される環の 1 個の炭素原子の代わりに、N、O、S (O)

50

nより選択される追加のヘテロ原子を含み；ここにおいて、該環がピペラジン環である場合、その環は、追加の窒素上に、(1-4C)アルキル、(3-6C)シクロアルキル、(1-4C)アルカノイル、-COO(1-4C)アルキル、-S(O)_n(1-4C)アルキル(式中、n=1または2)、-COOAR₁、-CS(1-4C)アルキル)および-C(=S)O(1-4C)アルキルより選択される基で置換されていてもよく；ここにおいて、いずれの(1-4C)アルキル、(1-4C)アルカノイルおよび(3-6C)シクロアルキル置換基も、それ自体、シアノ、ヒドロキシまたはハロで置換されていてもよく、但し、このような置換基は、ピペラジン環の窒素原子に隣接した炭素上ではないという条件付きである]、エテニル、2-(1-4C)アルキルエテニル、2-シアノエテニル、2-シアノ-2-(1-4C)アルキルエテニル、2-ニトロエテニル、2-ニトロ-2-(1-4C)アルキルエテニル、2-(1-4C)アルキルアミノカルボニルエテニル、2-(1-4C)アルコキシカルボニルエテニル、2-(AR₁)エテニル、2-(AR₂)エテニル、2-(AR_{2a})エテニル；

R_{1a3}：(1-10C)アルキル

{ヒドロキシ、(1-10C)アルコキシ、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルキルカルボニル、ホスホリル[-O-P(O)(OH)₂およびそのモノ-およびジ-(1-4C)アルコキシ誘導体]、ホスフィリル[-O-P(OH)₂およびそのモノ-およびジ-(1-4C)アルコキシ誘導体]およびアミノより各々独立して選択される1個またはそれを超える基(ジェミナル二置換を含めた)で置換されていてもよい；および/またはカルボキシ、ホスホネート[ホスホノ、-P(O)(OH)₂およびそのモノ-およびジ-(1-4C)アルコキシ誘導体]、ホスフィネート[-P(OH)₂およびそのモノ-およびジ-(1-4C)アルコキシ誘導体]、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、(1-4C)アルコキシカルボニル、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシカルボニル、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシカルボニル、(1-6C)アルカノイルオキシ(1-4C)アルコキシ、カルボキシ(1-4C)アルコキシ、ハロ(1-4C)アルコキシ、ジハロ(1-4C)アルコキシ、トリハロ(1-4C)アルコキシ、モルホリノエトキシ、(N'-メチル)ピペラジノエトキシ、2-、3-または4-ピリジル(1-6C)アルコキシ、N-メチル(イミダゾ-2または3-イル)(1-4C)アルコキシ、イミダゾ-1-イル(1-6C)アルコキシ、(1-4C)アルキルアミノ、ジ((1-4C)アルキル)アミノ、(1-6C)アルカノイルアミノ、(1-4C)アルコキシカルボニルアミノ、N-(1-4C)アルキル-N-(1-6C)アルカノイルアミノ、-C(=W)NR_vR_w[式中、Wは、OまたはSであり、R_vおよびR_wは、独立して、Hまたは(1-4C)アルキルであり、そしてここにおいて、R_vおよびR_wは、それらが結合しているアミドまたはチオアミドの窒素と一緒にあって、5~7員環を形成することができるが、場合により、そのように形成される環の1個の炭素原子の代わりに、N、O、S(O)_nより選択される追加のヘテロ原子を含み；ここにおいて、該環がピペラジン環である場合、その環は、追加の窒素上に、(1-4C)アルキル、(3-6C)シクロアルキル、(1-4C)アルカノイル、-COO(1-4C)アルキル、-S(O)_n(1-4C)アルキル(式中、n=1または2)、-COOAR₁、-CS(1-4C)アルキル)および-C(=S)O(1-4C)アルキルより選択される基で置換されていてもよい]、(=NOR_v)(式中、R_vは、本明細書中の前に定義の通りである)、(1-4C)アルキルS(O)_pNH-、(1-4C)アルキルS(O)_p-(1-4C)アルキル)N-、フルオロ(1-4C)アルキルS(O)_pNH-、フルオロ(1-4C)アルキルS(O)_p-(1-4C)アルキル)N-、(1-4C)アルキルS(O)_q-、CY₁、CY₂、AR₁、AR₂、AR₃、AR₁-O-、AR₂-O-、AR₃-O-、AR₁-S(O)_q-、AR₂-S(O)_q-、AR₃-S(O)_q-、AR₁-NH-、AR₂-NH-、AR₃-NH-(pは、1または2であり、qは、0、1または2である)、そして更に、AR₂およびAR₃を含有する基のAR_{2a}、AR_{2b}、AR_{3a}および

10


20

30

R₁, bは、独立して、ヒドロキシ、-OSi(トリ-(1-6C)アルキル)(但し、この3個の(1-6C)アルキル基は、独立して、可能性のある(1-6C)アルキル基全てより選択される)、-NR₅C(=W)R₄、-OC(=O)R₄、(a)

Chemical structure of a substituent group: a nitrogen atom (N) bonded to an R5 group and a HET-1 group (represented by a circle).

【化 7】



40

【化 8】



より選択され、ここにおいて、

Wは、OまたはSであり；

但し、基Cが、基Hまたは基Iである場合、そして置換基 $R_2 b$ および $R_6 b$ の一方がHであり、もう一方がFである場合、そして置換基 $R_2 a$ 、 $R_6 a$ 、 $R_2 a'$ 、 $R_6 a'$ 、 $R_3 a$ 、 $R_5 a$ 、 $R_3 a'$ 、 $R_5 a'$ が全て、各々のところでHである場合、 $R_1 b$ は -NH C(=O)Me ではないという条件付きであり；

R_4 は、水素、アミノ、(1-8C)アルキル、(2-6C)アルキル(メチル、クロロ、ブromo、フルオロ、メトキシ、メチルチオ、アジドおよびシアノより独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換される)、メチル(メチル、クロロ、ブromo、フルオロ、メトキシ、メチルチオ、ヒドロキシ、ベンジルオキシ、エチニル、(1-4C)アルコキシカルボニル、アジドおよびシアノより独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換される)、-NHR₁₂、-N(R₁₂)(R₁₃)、-OR₁₂または-SR₁₂、(2-4C)アルケニル、-(1-8C)アルキルアリール、モノ-、ジ-、トリ-およびペルハロ(1-8C)アルキル、-(CH₂)_p(3-6C)シクロアルキルおよび-(CH₂)_p(3-6C)シクロアルケニルより選択され、ここにおいて、pは、0、1または2であり；

R_5 は、水素、(3-6C)シクロアルキル、フェニルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、フルオレニルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、(1-6C)アルキル(シアノまたは(1-4C)アルコキシカルボニルで置換されていてよい)、-CO₂R₈、-C(=O)R₈、-C(=O)SR₈、-C(=S)R₈、P(O)(OR₉)(OR₁₀)および-SO₂R₁₁より選択され、ここにおいて、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は、本明細書中の下に定義の通りであり；

HET-1は、HET-1AおよびHET-1Bより選択され、ここにおいて、

HET-1Aは、N、OおよびSより独立して選択される2~4個のヘテロ原子を含有するC連結5員ヘテロアリール環であり；その環は、C原子上に、オキシ基またはチオキシ基で置換されていてよく；および/またはその環は、いずれか利用可能なC原子上に、以下に定義のRTより選択される1個または2個の置換基で、および/または利用可能な窒素原子上に、(その環がそこで第四級化されていないという条件付きで)(1-4C)アルキルで置換されていてよく；

HET-1Bは、2個または3個の窒素ヘテロ原子を含有するC連結6員ヘテロアリール環であり、その環は、C原子上に、オキシ基またはチオキシ基で置換されていてよく；および/またはその環は、いずれか利用可能なC原子上に、以下に定義のRTより選択される1個、2個または3個の置換基で、および/または利用可能な窒素原子上に、(その環がそこで第四級化されていないという条件付きで)(1-4C)アルキルで置換されていてよく；

HET-2は、HET-2AおよびHET-2Bより選択され、ここにおいて、

HET-2Aは、N連結5員完全または部分不飽和複素環式環であって、(i)1~3個の追加の窒素ヘテロ原子を含有するかまたは、(ii)OおよびSより選択される追加のヘテロ原子を任意の追加の窒素ヘテロ原子と一緒に含有する環であり；その環は、連結しているN原子に隣接したC原子以外のC原子上に、オキシ基またはチオキシ基で置換されていてよく；および/またはその環は、連結しているN原子に隣接したC原子以外のいずれか利用可能なC原子上に、以下に定義のRTより選択される置換基で、および/または連結しているN原子に隣接したN原子以外の利用可能な窒素原子上に、(その環がそこで第四級化されていないという条件付きで)(1-4C)アルキルで置換されていてよく；

10

20

30

40

50

H E T - 2 B は、(連結しているヘテロ原子を含めて) 合計 3 個までの窒素ヘテロ原子を含有する N 連結 6 員ジハロヘテロアリール環であり、その環は、連結している N 原子に隣接した C 原子以外の適する C 原子上に、オキシ基またはチオキシ基で置換されていてよく、および / またはその環は、連結している N 原子に隣接した C 原子以外のいずれか利用可能な C 原子上に、以下に定義の R T より独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で、および / または連結している N 原子に隣接した N 原子以外の利用可能な窒素原子上に、(その環がそこで第四級化されていないという条件付きで) (1 - 4 C) アルキルで置換されていてよく ;

R T は、次の群による置換基 :

(R T a 1) : 水素、ハロゲン、(1 - 4 C) アルコキシ、(2 - 4 C) アルケニルオキシ、(2 - 4 C) アルケニル、(2 - 4 C) アルキニル、(1 - 4 C) アルコキシカルボニル、(3 - 6 C) シクロアルキル、(3 - 6 C) シクロアルケニル、(1 - 4 C) アルキルチオ、アミノ、アジド、シアノおよびニトロ ; または

(R T a 2) : (1 - 4 C) アルキルアミノ、ジ - (1 - 4 C) アルキルアミノおよび (2 - 4 C) アルケニルアミノより選択され ; または

R T は、次の群 :

(R T b 1) : (1 - 4 C) アルキル基であって、ヒドロキシ、(1 - 4 C) アルコキシ、(1 - 4 C) アルキルチオ、シアノおよびアジドより選択される 1 個の置換基で置換されていてよいもの ; または

(R T b 2) : (1 - 4 C) アルキル基であって、(2 - 4 C) アルケニルオキシ、(3 - 6 C) シクロアルキルおよび (3 - 6 C) シクロアルケニルより選択される 1 個の置換基で置換されていてよいものより選択され ; または

R T は、次の群 :

(R T c) : O、N および S (酸化されていてよい) より独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含有し、環窒素または炭素原子によって連結した、完全飽和 4 員単環式環

より選択され ; そしてここにおいて、

(R T a 1) または (R T a 2)、(R T b 1) または (R T b 2)、または (R T c) 中のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルまたはシクロアルケニル部分を含有する R T 置換基の各々のところで、このような部分は各々、利用可能な炭素原子上に、F、Cl、Br、OH および CN より独立して選択される 1 個、2 個、3 個またはそれを超える置換基で置換されていてよく ;

R₆ は、シアノ、-COR_{1 2}、-COOR_{1 2}、-CONHR_{1 2}、-CON(R_{1 2})(R_{1 3})、-SO₂R_{1 2}、-SO₂NHR_{1 2}、-SO₂N(R_{1 2})(R_{1 3}) または NO₂ であり、ここにおいて、R_{1 2} および R_{1 3} は、本明細書中の下に定義の通りであり ;

R₇ は、水素、アミノ、(1 - 8 C) アルキル、-NHR_{1 2}、-N(R_{1 2})(R_{1 3})、-OR_{1 2} または -SR_{1 2}、(2 - 4 C) アルケニル、-(1 - 8 C) アルキルアリール、モノ -、ジ -、トリ - およびペルハロ (1 - 8 C) アルキル、-(CH₂)_p (3 - 6 C) シクロアルキルまたは -(CH₂)_p (3 - 6 C) シクロアルケニルであり、ここにおいて、p は、0、1 または 2 であり ;

R₈ は、水素、(3 - 6 C) シクロアルキル、フェニル、ベンジル、(1 - 5 C) アルカノイル、(1 - 6 C) アルキル ((1 - 5 C) アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、シアノ、3 個までのハロゲン原子および -NR_{1 5}R_{1 6} (式中、R_{1 5} および R_{1 6} は、独立して、水素、フェニル (ハロゲン、(1 - 4 C) アルキル、および 1 個、2 個、3 個またはそれを超えるハロゲン原子で置換された (1 - 4 C) アルキルより選択される 1 個またはそれを超える置換基で置換されていてよい) および (1 - 4 C) アルキル (1 個、2 個、3 個またはそれを超えるハロゲン原子で置換されていてよい) より独立して選択さ

れ、またはいずれかの $N(R_{15})(R_{16})$ 基について、 R_{15} および R_{16} は、更に、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル環、ピペリジニル環またはモルホリニル環を形成してよい)より独立して選択される置換基で置換されていてよい)であり；

R_9 および R_{10} は、独立して、水素および (1 - 4 C) アルキルより選択され；

R_{11} は、(1 - 4 C) アルキルまたはフェニルであり；

R_{12} および R_{13} は、独立して、水素、フェニル (ハロゲン、(1 - 4 C) アルキル、および 1 個、2 個、3 個またはそれを超えるハロゲン原子で置換された (1 - 4 C) アルキルより選択される 1 個またはそれを超える置換基で置換されていてよい) および (1 - 4 C) アルキル (1 個、2 個、3 個またはそれを超えるハロゲン原子で置換されていてよい) より選択され、またはいずれかの $N(R_{12})(R_{13})$ 基について、 R_{12} および R_{13} は、更に、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル環、ピペリジニル環またはモルホリニル環を形成してよく、その環は、(1 - 4 C) アルキル、(3 - 6 C) シクロアルキル、(1 - 4 C) アルカノイル、 $-COO(1 - 4 C)$ アルキル、 $S(O)_n(1 - 4 C)$ アルキル (式中、 $n = 1$ または 2)、 $-COOAR1$ 、 $-CS(1 - 4 C)$ アルキル および $-C(=S)O(1 - 4 C)$ アルキルより選択される基で置換されていてよく；

$AR1$ は、置換されていてよいフェニルまたは置換されていてよいナフチルであり；

$AR2$ は、O、N および S より独立して選択される 4 個までのヘテロ原子を含有する (が、いずれの O - O、O - S または S - S 結合も含有しない) 置換されていてよい 5 員または 6 員の完全不飽和 (すなわち、最大不飽和度を有する) 単環式ヘテロアリール環であって、環炭素原子によって、またはその環がそこで第四級化されていない場合、環窒素原子によって連結したものであり；

$AR2a$ は、 $AR2$ の部分水素化型 (すなわち、完全ではないが若干の不飽和度を保持している $AR2$ 系) であって、環炭素原子によって連結した、またはその環がそこで第四級化されていない場合、環窒素原子によって連結したものであり；

$AR2b$ は、 $AR2$ の完全水素化型 (すなわち、不飽和でない $AR2$ 系) であって、環炭素原子によって連結したまたは環窒素原子によって連結したものであり；

$AR3$ は、O、N および S より独立して選択される 4 個までのヘテロ原子を含有する (が、いずれの O - O、O - S または S - S 結合も含有しない) 置換されていてよい 8 員、9 員または 10 員の完全不飽和 (すなわち、最大不飽和度を有する) 二環式ヘテロアリール環であって、二環式系を含むどちらかの環中の環炭素原子によって連結したものであり；

$AR3a$ は、 $AR3$ の部分水素化型 (すなわち、完全ではないが若干の不飽和度を保持している $AR3$ 系) であって、二環式系を含むどちらかの環中において、環炭素原子によって連結した、またはその環がそこで第四級化されていない場合、環窒素原子によって連結したものであり；

$AR3b$ は、 $AR3$ の完全水素化型 (すなわち、不飽和でない $AR3$ 系) であって、二環式系を含むどちらかの環中において、環炭素原子によって連結したまたは環窒素原子によって連結したものであり；

$AR4$ は、O、N および S より独立して選択される 4 個までのヘテロ原子を含有する (が、いずれの O - O、O - S または S - S 結合も含有しない) 置換されていてよい 13 員または 14 員の完全不飽和 (すなわち、最大不飽和度を有する) 三環式ヘテロアリール環であって、三環式系を含むいずれかの環中の環炭素原子によって連結したものであり；

$AR4a$ は、 $AR4$ の部分水素化型 (すなわち、完全ではないが若干の不飽和度を保持している $AR4$ 系) であって、三環式系を含むいずれかの環中において、環炭素原子によって連結した、またはその環がそこで第四級化されていない場合、環窒素原子によって連結したものであり；

$CY1$ は、置換されていてよいシクロブチル環、シクロペンチル環またはシクロヘキシル環であり；

10

20

30

40

50

C Y 2 は、置換されていてよいシクロペンテニル環またはシクロヘキセニル環であり；
 ここにおいて、

AR 1、AR 2、AR 2 a、AR 2 b、AR 3、AR 3 a、AR 3 b、AR 4、AR 4 a、C Y 1 および C Y 2 上の任意の置換基は、（利用可能な炭素原子上において）（1 - 4 C）アルキル{ヒドロキシ、トリフルオロメチル、（1 - 4 C）アルキル S（O）_q - （q は、0、1 または 2 である）、（1 - 4 C）アルコキシ、（1 - 4 C）アルコシカルボニル、シアノ、ニトロ、（1 - 4 C）アルカノイルアミノ、- CONR_vR_w または - NR_vR_w より独立して選択される置換基で置換されていてよい}、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、チオール、（1 - 4 C）アルコキシ、（1 - 4 C）アルカノイルオキシ、ジメチルアミノメチレンアミノカルボニル、ジ（N - （1 - 4 C）アルキル）アミノメチルイミノ、カルボキシ、（1 - 4 C）アルコシカルボニル、（1 - 4 C）アルカノイル、（1 - 4 C）アルキル SO₂ アミノ、（2 - 4 C）アルケニル{カルボキシまたは（1 - 4 C）アルコシカルボニルで置換されていてよい}、（2 - 4 C）アルキニル、（1 - 4 C）アルカノイルアミノ、オキソ（= O）、チオキソ（= S）、（1 - 4 C）アルカノイルアミノ{この（1 - 4 C）アルカノイル基は、ヒドロキシで置換されていてよい}、（1 - 4 C）アルキル S（O）_q - （q は、0、1 または 2 である）{この（1 - 4 C）アルキル基は、シアノ、ヒドロキシおよび（1 - 4 C）アルコキシより独立して選択される 1 個またはそれを超える基で置換されていてよい}、- CONR_vR_w または - NR_vR_w [式中、R_v は、水素または（1 - 4 C）アルキルであり；R_w は、水素または（1 - 4 C）アルキルである] より独立して選択される 3 個までの置換基であり；そして更に、

AR 1、AR 2、AR 2 a、AR 2 b、AR 3、AR 3 a、AR 3 b、AR 4、AR 4 a、C Y 1 および C Y 2 上の（利用可能な炭素原子上の）、そして更に、（特に断らない限り）アルキル基上の任意の置換基は、トリフルオロメトキシ、ベンゾイルアミノ、ベンゾイル、フェニル{ハロ、（1 - 4 C）アルコキシまたはシアノより独立して選択される 3 個までの置換基で置換されていてよい}、フラン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピリミジン、ピリダジン、ピリジン、イソオキサゾール、オキサゾール、イソチアゾール、チアゾール、チオフエン、ヒドロキシイミノ（1 - 4 C）アルキル、（1 - 4 C）アルコキシイミノ（1 - 4 C）アルキル、ハロ - （1 - 4 C）アルキル、（1 - 4 C）アルカンスルホンアミド、- SO₂ NR_vR_w [式中、R_v は、水素または（1 - 4 C）アルキルであり；R_w は、水素または（1 - 4 C）アルキルである] より独立して選択される 3 個までの置換基であり；そして

AR 2、AR 2 a、AR 2 b、AR 3、AR 3 a、AR 3 b、AR 4 および AR 4 a 上の任意の置換基は、（このような置換が第四級化を引き起こさない場合に利用可能な窒素原子上において）（1 - 4 C）アルキル、（1 - 4 C）アルカノイル{但し、この（1 - 4 C）アルキル基および（1 - 4 C）アルカノイル基は、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、（1 - 4 C）アルキル S（O）_q - （q は、0、1 または 2 である）、（1 - 4 C）アルコキシ、（1 - 4 C）アルコシカルボニル、（1 - 4 C）アルカノイルアミノ、- CONR_vR_w または - NR_vR_w [式中、R_v は、水素または（1 - 4 C）アルキルであり；R_w は、水素または（1 - 4 C）アルキルである] より独立して選択される（好ましくは、1 個の）置換基で置換されていてよい}、（2 - 4 C）アルケニル、（2 - 4 C）アルキニル、（1 - 4 C）アルコシカルボニルまたはオキソ（N - オキシドを形成する）である]

を有する化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステル。

【請求項 2】

基 C が、基 D、基 E、基 H および基 I のいずれか一つで表される、請求項 1 に記載の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステル。

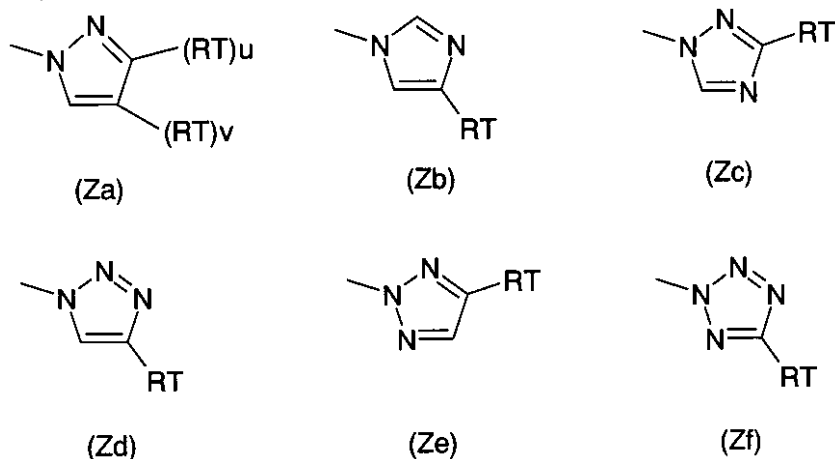
【請求項 3】

$R_1 a$ および $R_1 b$ が、独立して、 $-NHCO(1-4C)$ アルキル、 $-NHCO(1-4C)$ シクロアルキル、 $-NHCS(1-4C)$ アルキル、 $-N(R_5)-HET-1$ および $HET-2$ より選択される、請求項 1 または請求項 2 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または *in-vivo* 加水分解性エステル。

【請求項 4】

$HET-2A$ が、下の構造 (Za) ~ (Zf) :

【化 9】



10

(式中、 u および v は、独立して、0 または 1 である)

20

より選択される、請求項 1、請求項 2 または請求項 3 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または *in-vivo* 加水分解性エステル。

【請求項 5】

RT が、

- (a) 水素；
- (b) ハロゲン；
- (c) シアノ；
- (d) $(1-4C)$ アルキル；
- (e) 一置換 $(1-4C)$ アルキル；
- (f) 二置換 $(1-4C)$ アルキル、および
三置換 $(1-4C)$ アルキル

30

より選択される、請求項 4 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または *in-vivo* 加水分解性エステル。

【請求項 6】

A および B の少なくとも一つがオキサゾリジノンである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または *in-vivo* 加水分解性エステル。

【請求項 7】

A がイソオキサゾリンであり且つ B がオキサゾリジノンである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または *in-vivo* 加水分解性エステル。

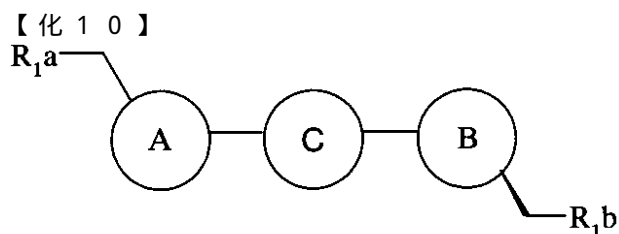
40

【請求項 8】

基 C が、基 H で表される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または *in-vivo* 加水分解性エステル。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の式 (Ia)



(Ia)

を有する化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステル 10

【請求項 1 0】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項 1 1】

温血動物の抗細菌作用を生じる方法であって、該動物に、有効量の請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の本発明の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを投与することを含む方法。

【請求項 1 2】

薬剤として用いるための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の本発明の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステル。 20

【請求項 1 4】

医薬組成物であって、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の本発明の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステル、および薬学的に許容しうる希釈剤または担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記組成物がビタミンを含む、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記ビタミンがビタミン B である、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記組成物が、式 (I) の化合物と、グラム陽性細菌に対して活性な抗細菌薬との組合 30
せを含む、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記組成物が、式 (I) の化合物と、グラム陰性細菌に対して活性な抗細菌薬との組合せを含む、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルの製造方法であって、方法 (a) ~ (j) の内の一つ；そしてその後、必要ならば、

(i) 保護基を全て除去すること；

(ii) プロドラッグ (例えば、in-vivo 加水分解性エステル) を形成すること；および 40
/ または

(iii) 薬学的に許容しうる塩を形成すること

を含み；ここにおいて、

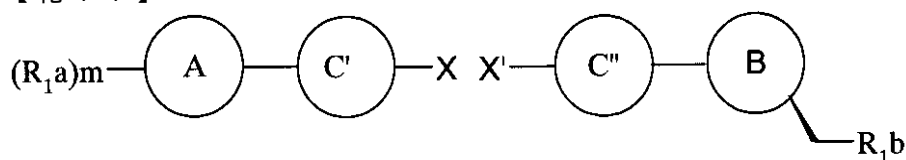
該方法 (a) ~ (j) が、

(a) 標準的な化学を用いることにより、本発明の別の化合物中の置換基を修飾すること、または本発明の別の化合物中に置換基を導入すること；

(b) 式 (IIa) の化合物の分子と、(IIb) の化合物の分子との反応であって、ここにおいて、X および X ' は、パラジウムカップリングに有用な脱離基であり、そしてアリール - アリール結合、ヘテロアリール - アリール結合またはヘテロアリール - ヘテロアリール結合が、アリール - X (またはヘテロアリール - X) 結合およびアリール - X ' (ま 50

たはヘテロアリール - X') 結合に置き換えられるように選択される反応 ;

【化 1 1】



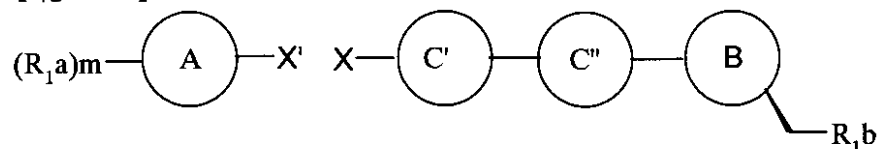
(IIa)

(IIb)

(c) 式 (III a) の化合物と、式 (III b) の化合物の反応 :

10

【化 1 2】



(IIIa)

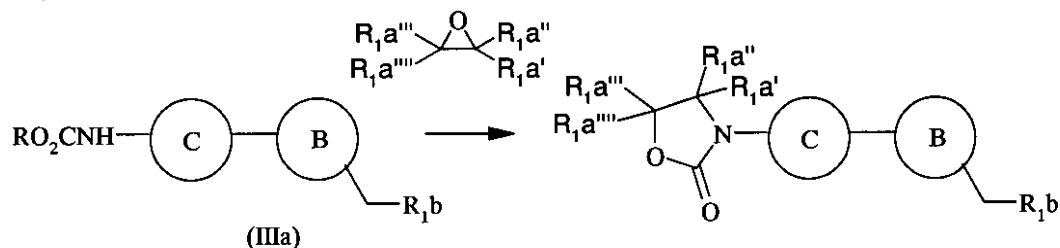
(IIIb)

この場合、X および X' は、置換可能な置換基であり、そしてここにおいて、置換基 X および X' は、当該技術分野において、遷移金属によって触媒されるカップリング反応に相補的基質として適していることが知られている置換基の相補対であるように選択される ;

20

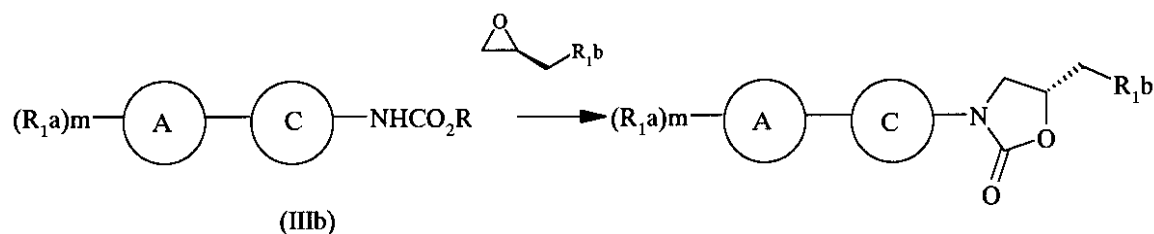
(d) (ヘテロ) ピアリール誘導体 (III a) または (III b) カルバメートと、適当に置換されたオキシラン (式中、0、1 個または 2 個の R₁ a' - R₁ a'''' は、R₁ a' について定義の置換基であり、残りは水素である) とを反応させて、未発達のアリール位置にオキサゾリジノン環を形成すること ;

【化 1 3】



(IIIa)

30



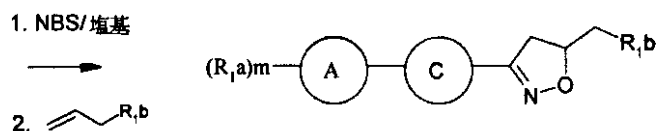
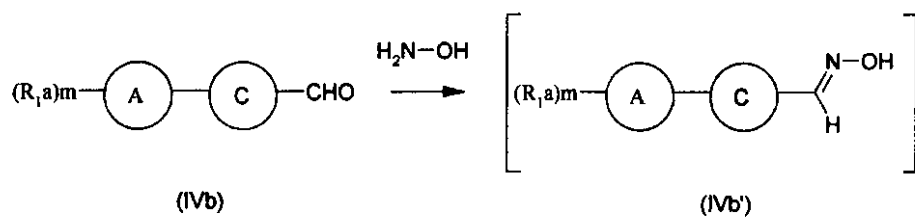
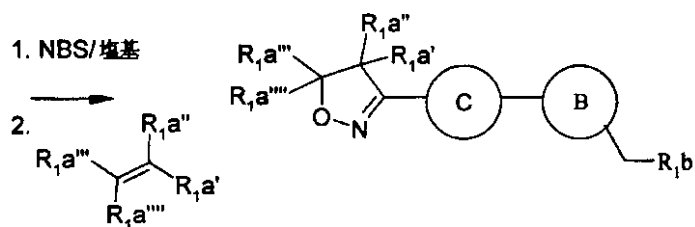
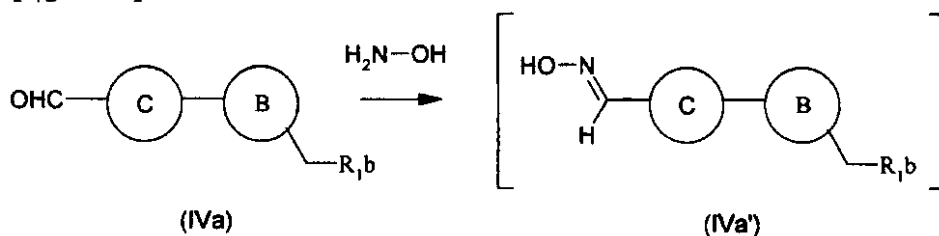
(IIIb)

40

または該カルバメートが、イソシアネートでまたはアミンで置き換えられているおよび / または該オキシランが、均等な試薬 X - C (R₁ a') (R₁ a'') C (R₁ a''') (保護されていてよい O) (R₁ a'''') または X - CH₂CH (保護されていてよい O) CH₂R₁b (但し、X は置換可能な基である) で置き換えられているこの方法の変法による ;

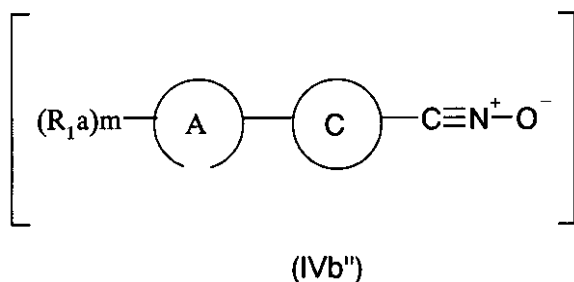
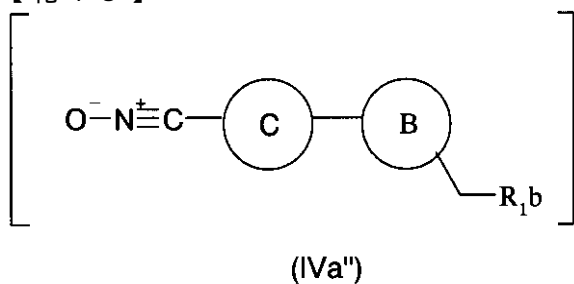
(e) (ヘテロ) ピアリール誘導体 (IV a) または (IV b) を反応させて、未発達のアリール位置にイソオキサゾリン環を形成すること ;

【化 1 4】



または反応性中間体（ニトリルオキシドIVa''またはIVb''）が、オキシム（IVa'）または（IVb'）の酸化以外によって得られるこの方法の変法による；

【化 1 5】



(f) 置換されていてよい 1, 2, 3 - トリアゾールとしての HET について、アジド（ここにおいて、例えば、(II) 中の Y はアジドである）を経た、アセチレンへの、またはアセチレン均等物、または脱離可能な置換基を有する置換されていてよいエチレンへの付加環化による；

(g) 式(I)の4-置換1,2,3-トリアゾール化合物としてのHETについて、

アミノメチルオキサゾリジノンと、1, 1 - ジハロケトンスルホニルヒドラゾンとを反応させることによる；

(h) 式(I)の4 - 置換1, 2, 3 - トリアゾール化合物としてのHETについて、アジドメチルオキサゾリジノンと末端アルキンとを、Cu(I)触媒を用いて反応させて、4 - 置換1, 2, 3 - トリアゾールを生じることによる；

(j) 式(I)の4 - ハロゲン化1, 2, 3 - トリアゾール化合物としてのHETについて、アジドメチルオキサゾリジノンと、ハロビニルスルホニルクロリドとを、そのままかまたは不活性希釈剤中において、0 ~ 100 の温度で反応させることによるものである方法。

【発明の詳細な説明】

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、抗生物質化合物、詳しくは、置換されたオキサゾリジノンおよび/またはイソオキサゾリン環を含有する抗生物質化合物に関する。本発明は、更に、それらの製造方法、それらの製造に有用な中間体、治療薬としてのそれらの使用、およびそれらを含有する医薬組成物に関する。

【0002】

国際微生物学会は、抗生物質耐性の進化が、現在利用可能な抗細菌薬が無効となる菌株を生じることがありうるという深刻な問題を発表し続けている。概して、細菌病原体は、グラム陽性かまたはグラム陰性の病原体として分類することができる。グラム陽性およびグラム陰性双方の病原体に対して有効な活性を有する抗生物質化合物は、概して、広範囲の活性を有すると考えられる。本発明の化合物は、グラム陽性および若干のグラム陰性双方の病原体に対して有効と考えられる。

20

【0003】

グラム陽性病原体、例えば、ブドウ球菌属 (*Staphylococci*)、エンテロコッカス属 (*Enterococci*)、連鎖球菌属 (*Streptococci*) およびミコバクテリアは、特に、処置することも難しいし、いったん定着した病院環境から根絶することも難しい耐性菌株の発生のゆえに重要である。このような菌株の例は、メチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA)、メチシリン耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS)、ペニシリン耐性肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) および多耐性エンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*) である。

30

【0004】

このような耐性グラム陽性病原体の処置に臨床的に有効な主要抗生物質は、バンコマイシンである。バンコマイシンは、糖ペプチドであり、腎毒性を含めた種々の毒性に関連している。更に、そして最も重要なことに、バンコマイシンおよび他の糖ペプチドへの抗細菌耐性も現れている。この耐性は、一定速度で増加していて、グラム陽性病原体の処置においてこれら薬剤をしだいに有効性の少ないものになっている。更に、インフルエンザ菌 (*H. influenzae*) およびM.カタラリス (*M. catarrhalis*) を含めた若干のグラム陰性菌株によっても引き起こされる上部気道感染の処置に用いられる - ラクタム系、キノロン系およびマクロライド系などの薬剤に対して現れる耐性が、現在増加している。

40

【0005】

オキサゾリジノン環を含有する若干の抗細菌性化合物は、当該技術分野において記載されてきている (例えば、Walter A. Gregory et al in J. Med. Chem. 1990, 33, 2569-2578 および 1989, 32(8), 1673-81; Chung-Ho Park et al in J. Med. Chem. 1992, 35, 1156-1165)。既知の抗細菌薬への細菌耐性は、例えば、(i) 従来活性なファーマコフォア (pharmacophore) を有効性の少ないものにするまたは余剰にする、細菌の活性結合部位の進化、および/または(ii) ある与えられたファーマコフォアを化学的に失活させる手段の進化、および/または(iii) 流出経路の進化によって発生することがありうる。したがって、好ましい薬理学的プロファイルを有する新しい抗細菌薬を発見するための、特に、新しい一層強力なファーマコフォアを含有する化合物への継続した要求が依然として存

50

在している。

【 0 0 0 6 】

本発明者は、MRSAおよびMRCNSを含めたグラム陽性病原体に対して、特に、バンコマイシンおよび/またはリネゾリド (linezolid) への耐性を示す種々の菌株に対して、およびアミノグリコシド系および臨床的に用いられる - ラクタム系の双方へ、更には、H. influenzae、M. catarrhalis、マイコプラズマ種およびクラミジア属の菌株のような選好性グラム陰性菌株へも耐性の E. faecium 菌株に対して有用な活性を有する、二つの置換されたオキサゾリジノンおよび/またはイソオキサゾリン環を含有するビアリール抗生物質化合物のクラスを発見した。本発明の化合物は、ファーマコフォアとして作用することができる二つの基を含有する。それら二つの基は、ファーマコフォア結合部位に独立して結合しうるが、その場合、それら部位は、類似していてもよいしまたは異なっているがよいし、それら類似のまたは異なった部位は、一つの生物内に同時にあってよいしまたは同時でなくてよいし、またはそれら類似のまたは異なった部位への異なった結合様式の相対的重要性は、異なった属の二つの生物間で異なっているがよい。或いは、それら基の一方は、ファーマコフォア結合部位に結合してよいが、もう一方の基は、その作用機構において異なった役割を果たす。

10

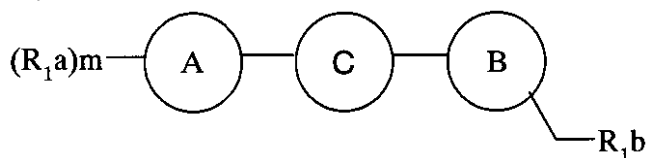
【 0 0 0 7 】

したがって、本発明は、式 (I)

【 0 0 0 8 】

【 化 1 】

20



(I)

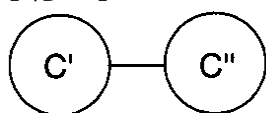
【 0 0 0 9 】

[式 (I) 中、C は、ビアリール基 C' - C''

【 0 0 1 0 】

30

【 化 2 】



【 0 0 1 1 】

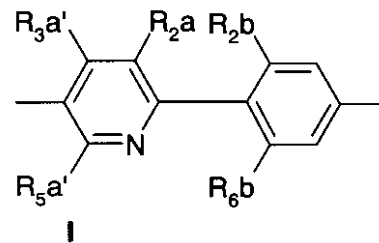
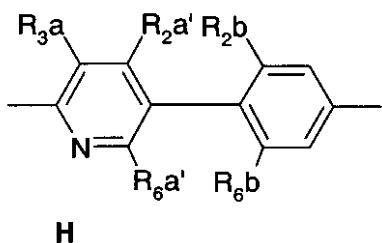
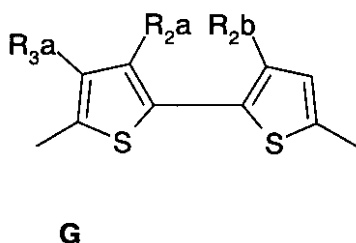
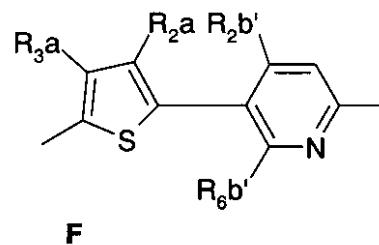
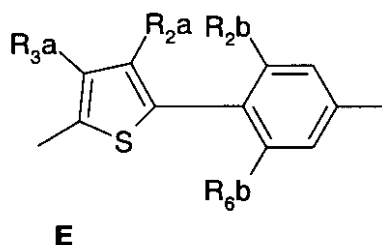
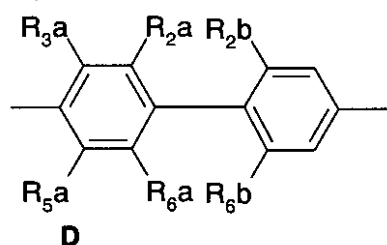
であり、但し、

C' および C'' は、独立して、アリール環またはヘテロアリール環であって、基 C が、下の基 D ~ O

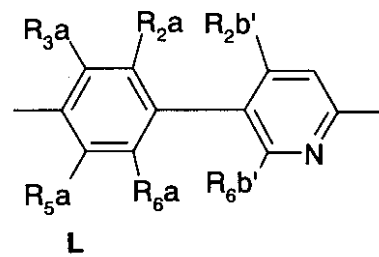
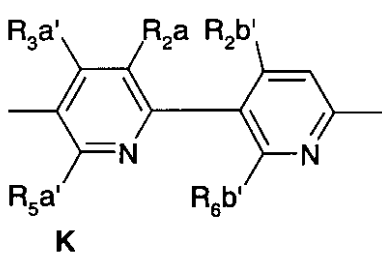
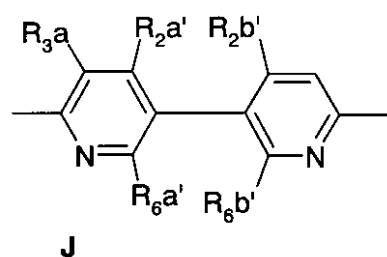
【 0 0 1 2 】

40

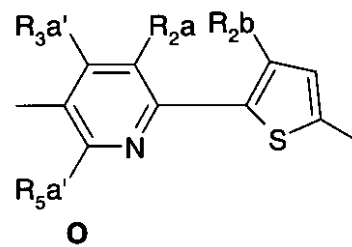
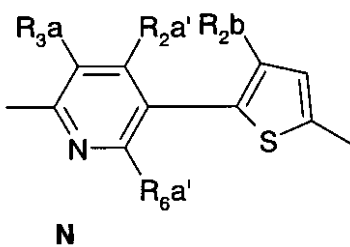
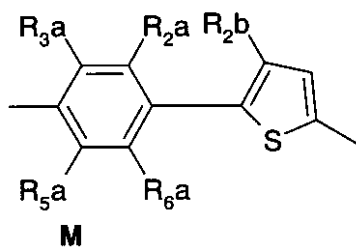
【化 3】



10



20



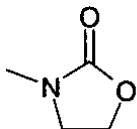
【 0 0 1 3 】

30

のいずれか一つで表されるような環であり、ここにおいて、基 D ~ O は、環 A および環 B に、示された配向 [(A - C') および (C'' - B)] で結合している；ここにおいて、A および B は、独立して、(i)

【 0 0 1 4 】

【化 4】



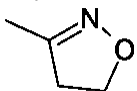
【 0 0 1 5 】

40

および (ii)

【 0 0 1 6 】

【化 5】



【 0 0 1 7 】

より選択され、ここにおいて、

A は、(I) に示されるように、基 C の環 C' に 3 位によって連結している、そして独立して、(I) に示されるように 4 位および 5 位に、1 個またはそれを超える置換基 - (

50

R₁ a) mで置換されていて；そして

Bは、(I)に示されるように、基Cの環C'に3位によって連結していて、そして独立して、(I)に示されるように5位に、置換基 - CH₂ - R₁ bで置換されていて；

R₂ bおよびR₆ bは、独立して、H、F、Cl、OMe、Me、EtおよびCF₃、そして更には、SMeより選択され；

R₂ b'およびR₆ b'は、独立して、H、OMe、Me、EtおよびCF₃より選択され；

R₂ aおよびR₆ aは、独立して、H、Br；F、Cl、OMe、SMe；Me、EtおよびCF₃より選択され；

R₂ a'およびR₆ a'は、独立して、H、OMe、SMe；Me、EtおよびCF₃より選択され； 10

R₃ aおよびR₅ aは、独立して、H、(1-4C)アルキル、Br、F、Cl、OH、(1-4C)アルコキシ、-S(O)_n(1-4C)アルキル(式中、n=0、1または2)、アミノ、(1-4C)アルキルカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、-CHO、-CO(1-4C)アルキル、-CONH₂および-CONH(1-4C)アルキルより選択され；

R₃ a'、R₅ a'は、独立して、H、(1-4C)アルキル、OH、(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルキルチオ、アミノ、(1-4C)アルキルカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、-CHO、-CO(1-4C)アルキル、-CONH₂および-CONH(1-4C)アルキルより選択され；ここにおいて、 20

R₃ a、R₅ a、R₃ a'、R₅ a'の内一つは、環Aの4位にある置換基R₁ aおよび環Aおよび環C'と一緒にあって、5~7員環を形成してよく；

いずれの(1-4C)アルキル基も、F、OH、(1-4C)アルコキシ、-S(O)_n(1-4C)アルキル(式中、n=0、1または2)またはシアノで置換されていてよく；

環C'がピリジン環である場合(すなわち、基Cが、基H、基I、基J、基K、基Nまたは基Oである場合)、その環窒素は、N-オキシドへと酸化されていてよく；

R₁ aは、独立して、下のR₁ a 1~R₁ a 5；

R₁ a 1: AR 1、AR 2、AR 2 a、AR 2 b、AR 3、AR 3 a、AR 3 b、AR 4、AR 4 a、CY 1、CY 2； 30

R₁ a 2: シアノ、カルボキシ、(1-4C)アルコキシカルボニル、-C(=W)NR_vR_w[式中、Wは、OまたはSであり、R_vおよびR_wは、独立して、Hまたは(1-4C)アルキルであり、そしてここにおいて、R_vおよびR_wは、それらが結合しているアミドまたはチオアミドの窒素と一緒にあって、5~7員環を形成することができるが、場合により、そのように形成される環の1個の炭素原子の代わりに、N、O、S(O)_nより選択される追加のヘテロ原子を含み；ここにおいて、この環がピペラジン環である場合、その環は、追加の窒素上に、(1-4C)アルキル、(3-6C)シクロアルキル、(1-4C)アルカノイル、-COO(1-4C)アルキル、-S(O)_n(1-4C)アルキル(式中、n=1または2)、-COOAR 1、-CS(1-4C)アルキル)および-C(=S)O(1-4C)アルキルより選択される基で置換されていてよく； 40

ここにおいて、いずれの(1-4C)アルキル、(1-4C)アルカノイルおよび(3-6C)シクロアルキル置換基も、それ自体、シアノ、ヒドロキシまたはハロで置換されていてよく、但し、このような置換基は、ピペラジン環の窒素原子に隣接した炭素上ではないという条件付きである]、エテニル、2-(1-4C)アルキルエテニル、2-シアノエテニル、2-シアノ-2-(1-4C)アルキルエテニル、2-ニトロエテニル、2-ニトロ-2-(1-4C)アルキルエテニル、2-(1-4C)アルキルアミノカルボニルエテニル、2-(1-4C)アルコキシカルボニルエテニル、2-(AR 1)エテニル、2-(AR 2)エテニル、2-(AR 2 a)エテニル；

R₁ a 3: (1-10C)アルキル

{ヒドロキシ、(1-10C)アルコキシ、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アル 50

コキシ、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ、
 (1-4C)アルキルカルボニル、ホスホリル[-O-P(O)(OH)₂]およびそのモ
 ノ-およびジ-(1-4C)アルコキシ誘導体]、ホスフィリル[-O-P(OH)₂]お
 よびそのモノ-およびジ-(1-4C)アルコキシ誘導体]およびアミノより各々独立し
 て選択される1個またはそれを超える基(ジェミナル二置換を含めた)で置換されてい
 よい;および/またはカルボキシ、ホスホネート[ホスホノ、-P(O)(OH)₂]およ
 びそのモノ-およびジ-(1-4C)アルコキシ誘導体]、ホスフィネート[-P(OH)
)₂]およびそのモノ-およびジ-(1-4C)アルコキシ誘導体]、シアノ、ハロ、トリ
 フルオロメチル、(1-4C)アルコキシカルボニル、(1-4C)アルコキシ-(1-
 4C)アルコキシカルボニル、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ-(1-
 4C)アルコキシカルボニル、(1-4C)アルキルアミノ、ジ((1-4C)アルキ
 ル)アミノ、(1-6C)アルカノイルアミノ-、(1-4C)アルコキシカルボニルア
 ミノ-、N-(1-4C)アルキル-N-(1-6C)アルカノイルアミノ-、-C(=W)NR_vR_w[式中、Wは、OまたはSであり、R_vおよびR_wは、独立して、Hまた
 は(1-4C)アルキルであり、そしてここにおいて、R_vおよびR_wは、それらが結合
 しているアミドまたはチオアミドの窒素と一緒にあって、5~7員環を形成することがで
 きるが、場合により、そのように形成される環の1個の炭素原子の代わりに、N、O、S
 (O)_nより選択される追加のヘテロ原子を含み;ここにおいて、この環がピペラジン環
 である場合、その環は、追加の窒素上に、(1-4C)アルキル、(3-6C)シクロアル
 キル、(1-4C)アルカノイル、-COO(1-4C)アルキル、-S(O)_n(1-
 4C)アルキル(式中、n=1または2)、-COOAR₁、-CS(1-4C)アル
 キル)および-C(=S)O(1-4C)アルキルより選択される基で置換されていても
 よい]、(=NOR_v)(式中、R_vは、本明細書中の前に定義の通りである)、(1-
 4C)アルキルS(O)_pNH-、(1-4C)アルキルS(O)_p-(1-4C)アル
 キル)N-、フルオロ(1-4C)アルキルS(O)_pNH-、フルオロ(1-4C)
 アルキルS(O)_p((1-4C)アルキル)N-、(1-4C)アルキルS(O)_q-
 、CY₁、CY₂、AR₁、AR₂、AR₃、AR₁-O-、AR₂-O-、AR₃-O
 -、AR₁-S(O)_q-、AR₂-S(O)_q-、AR₃-S(O)_q-、AR₁-N
 H-、AR₂-NH-、AR₃-NH-(pは、1または2であり、qは、0、1または
 2である)、そして更に、AR₂およびAR₃を含有する基のAR_{2a}、AR_{2b}、AR
 3aおよびAR_{3b}型、そして更には、(1-6C)アルカノイルオキシ(1-4C)アル
 コキシ、カルボキシ(1-4C)アルコキシ、ハロ(1-4C)アルコキシ、ジハロ(1-
 4C)アルコキシ、トリハロ(1-4C)アルコキシ、モルホリノエトキシ、(N'
 -メチル)ピペラジノエトキシ、2-、3-または4-ピリジル(1-6C)アルコキシ
 、N-メチル(イミダゾ-2または3-イル)(1-4C)アルコキシ、イミダゾ-1-
 イル(1-6C)アルコキシより選択される基で置換されていてもよい;ここにおいて、
 R_{1a3}上のいずれかの置換基中に存在するいずれの(1-4C)アルキル、(1-4C)
 アルカノイルおよび(3-6C)シクロアルキルも、それ自体、シアノ、ヒドロキシ、
 ハロ、アミノ、(1-4C)アルキルアミノおよびジ(1-4C)アルキルアミノより選
 択される1個または2個の基で置換されていてもよく、但し、このような置換基は、存在す
 る場合、ヘテロ原子に隣接した炭素上ではないという条件付きである;

R_{1a4}: R¹⁴C(O)O(1-6C)アルキル[式中、R¹⁴は、AR₁、AR₂
 、AR_{2a}、AR_{2b}、(1-4C)アルキルアミノまたは(1-10C)アルキル{(R_{1a3})
 について定義のように置換されていてもよい}であり、または或いは、R¹⁴は
 、ベンジルオキシ-(1-4C)アルキル、ナフチルメチル、(1-4C)アルコキシ-
 (1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ-(1-4C)
 アルコキシ-(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アル
 コキシ-(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ、
 (1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アル
 コキシ、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アル

コキシ、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ、イミダゾ-1-イル(1-6C)アルキオキシ(1-4C)アルキル、モルホリノエトキシ(1-4C)アルキル、(N'-メチル)ピペラジノエトキシ(1-4C)アルキル、2-、3-または4-ピリジル(1-6C)アルキルオキシ(1-4C)アルキル、2-、3-または4-ピリジル(1-6C)アルキルアミノ(1-4C)アルキル、2-、3-または4-ピリジル(1-6C)アルキルスルホニル(1-4C)アルキル、N-メチル(イミダゾ-2または3-イル)(1-4C)アルキルオキシ(1-4C)アルキルである]；

R_{1a5} : F、Cl、ヒドロキシ、メルカプト、(1-4C)アルキルS(O)_p-($p=0, 1$ または2)、-OSO₂(1-4C)アルキル、-NR₁₂R₁₃、-O(1-4C)アルカノイル、-OR_{1a3}

10

より選択され；

mは、0、1または2であり；ここにおいて、

環Aの4位または5位にある2個の置換基 R_{1a} 双方は、互いに一緒になって、5～7員スピロ環を形成してよく；

環Aの4位および5位にある2個の置換基 R_{1a} は、互いに一緒になって、5～7員縮合環を形成してよく；

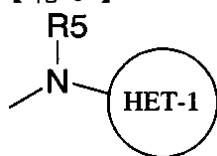
但し、(R_{1a})_mが、環Aの5位にあるたった一つの置換基 R_{1a} である場合、 R_{1a} は、-CH₂X(式中、Xは、 R_{1b} より選択される)ではないという条件付きであり；

R_{1b} は、独立して、ヒドロキシ、-OSi(トリ-(1-6C)アルキル)(但し、この3個の(1-6C)アルキル基は、独立して、可能性のある(1-6C)アルキル基全てより選択される)、-NR₅C(=W)R₄、-OC(=O)R₄、(a)

20

【0018】

【化6】



【0019】

、(b)

【0020】

【化7】

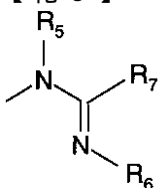


【0021】

および(c)

【0022】

【化8】



【0023】

より選択され、ここにおいて、

Wは、OまたはSであり；

但し、基Cが、基Hまたは基Iである場合、そして置換基 R_{2b} および R_{6b} の一方が

50

Hであり、もう一方がFである場合、そして置換基 $R_2 a$ 、 $R_6 a$ 、 $R_2 a'$ 、 $R_6 a'$ 、 $R_3 a$ 、 $R_5 a$ 、 $R_3 a'$ 、 $R_5 a'$ が全て、各々のところでHである場合、 $R_1 b$ は $-NHC(=O)Me$ ではないという条件付きであり；

R_4 は、水素、アミノ、 $(1-8C)$ アルキル、 $-NHR_{12}$ 、 $-N(R_{12})(R_{13})$ 、 $-OR_{12}$ または $-SR_{12}$ 、 $(2-4C)$ アルケニル、 $-(1-8C)$ アルキルアリール、モノ-、ジ-、トリ-およびペルハロ $(1-8C)$ アルキル、 $-(CH_2)_p(3-6C)$ シクロアルキルおよび $-(CH_2)_p(3-6C)$ シクロアルケニル(式中、 p は、0、1または2である)、そして更には、 $(2-6C)$ アルキル(メチル、クロロ、ブromo、フルオロ、メトキシ、メチルチオ、アジドおよびシアノより独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換される)およびメチル(メチル、クロロ、ブromo、フルオロ、メトキシ、メチルチオ、ヒドロキシ、ベンジルオキシ、エチニル、 $(1-4C)$ アルコキシカルボニル、アジドおよびシアノより独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換される)より選択され；

R_5 は、水素、 $(3-6C)$ シクロアルキル、フェニルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、フルオレニルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、 $(1-6C)$ アルキル(シアノまたは $(1-4C)$ アルコキシカルボニルで置換されていてよい)、 $-CO_2R_8$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)SR_8$ 、 $-C(=S)R_8$ 、 $P(O)(OR_9)(OR_{10})$ および $-SO_2R_{11}$ より選択され、ここにおいて、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は、本明細書中の下に定義の通りであり；

HET-1は、HET-1AおよびHET-1Bより選択され、ここにおいて、

HET-1Aは、N、OおよびSより独立して選択される2~4個のヘテロ原子を含有するC連結5員ヘテロアリール環であり；その環は、C原子上に、オキシ基またはチオキシ基で置換されていてよく；および/またはその環は、いずれか利用可能なC原子上に、以下に定義のRTより選択される1個または2個の置換基で、および/または利用可能な窒素原子上に、(その環がそこで第四級化されていないという条件付きで) $(1-4C)$ アルキルで置換されていてよく；

HET-1Bは、2個または3個の窒素ヘテロ原子を含有するC連結6員ヘテロアリール環であり、その環は、C原子上に、オキシ基またはチオキシ基で置換されていてよく；および/またはその環は、いずれか利用可能なC原子上に、以下に定義のRTより選択される1個、2個または3個の置換基で、および/または利用可能な窒素原子上に、(その環がそこで第四級化されていないという条件付きで) $(1-4C)$ アルキルで置換されていてよく；

HET-2は、HET-2AおよびHET-2Bより選択され、ここにおいて、

HET-2Aは、N連結5員完全または部分不飽和複素環式環であって、(i)1~3個の追加の窒素ヘテロ原子を含有するかまたは、(ii)OおよびSより選択される追加のヘテロ原子を任意の追加の窒素ヘテロ原子と一緒に含有する環であり；その環は、連結しているN原子に隣接したC原子以外のC原子上に、オキシ基またはチオキシ基で置換されていてよく；および/またはその環は、連結しているN原子に隣接したC原子以外のいずれか利用可能なC原子上に、以下に定義のRTより選択される置換基で、および/または連結しているN原子に隣接したN原子以外の利用可能な窒素原子上に、(その環がそこで第四級化されていないという条件付きで) $(1-4C)$ アルキルで置換されていてよく；

HET-2Bは、(連結しているヘテロ原子を含めて)合計3個までの窒素ヘテロ原子を含有するN連結6員ジハロヘテロアリール環であり、その環は、連結しているN原子に隣接したC原子以外の適するC原子上に、オキシ基またはチオキシ基で置換されていてよく、および/またはその環は、連結しているN原子に隣接したC原子以外のいずれか利用可能なC原子上に、以下に定義のRTより独立して選択される1個または2個の置換基で、および/または連結しているN原子に隣接したN原子以外の利用可能な窒素原子上に、(その環がそこで第四級化されていないという条件付きで) $(1-4C)$ アルキルで置換されていてよく；

RTは、次の群による置換基：

10

20

30

40

50

(R T a 1) : 水素、ハロゲン、(1 - 4 C) アルコキシ、(2 - 4 C) アルケニルオキシ、(2 - 4 C) アルケニル、(2 - 4 C) アルキニル、(3 - 6 C) シクロアルキル、(3 - 6 C) シクロアルケニル、(1 - 4 C) アルキルチオ、アミノ、アジド、シアノおよびニトロ、そして更には、(1 - 4 C) アルコキシカルボニル ; または

(R T a 2) : (1 - 4 C) アルキルアミノ、ジ - (1 - 4 C) アルキルアミノおよび(2 - 4 C) アルケニルアミノ

より選択され ; または

R T は、次の群 :

(R T b 1) : (1 - 4 C) アルキル基であって、ヒドロキシ、(1 - 4 C) アルコキシ、(1 - 4 C) アルキルチオ、シアノおよびアジドより選択される 1 個の置換基で置換
10
されているよいもの ; または

(R T b 2) : (1 - 4 C) アルキル基であって、(2 - 4 C) アルケニルオキシ、(3 - 6 C) シクロアルキルおよび(3 - 6 C) シクロアルケニルより選択される 1 個の置換基で置換されているよいもの

より選択され ; または

R T は、次の群 :

(R T c) : O、N および S (酸化されているよい) より独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含有し、環窒素または炭素原子によって連結した、完全飽和 4 員単
環式環

より選択され ; そしてここにおいて、

(R T a 1) または (R T a 2)、(R T b 1) または (R T b 2)、または (R T c)
20
中のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルまたはシクロアルケニル部分を含有する R T 置換基の各々のところで、このような部分は各々、利用可能な炭素原子上に、F、Cl、Br、OH および CN より独立して選択される 1 個、2 個、3 個またはそれを超える置換基で置換されているよく ;

R₆ は、シアノ、- C O R_{1 2}、- C O O R_{1 2}、- C O N H R_{1 2}、- C O N (R_{1 2}) (R_{1 3})、- S O₂ R_{1 2}、- S O₂ N H R_{1 2}、- S O₂ N (R_{1 2}) (R_{1 3})
または N O₂ であり、ここにおいて、R_{1 2} および R_{1 3} は、本明細書中の下に定義の通りであり ;

R₇ は、水素、アミノ、(1 - 8 C) アルキル、- N H R_{1 2}、- N (R_{1 2}) (R_{1 3})、
30
- O R_{1 2} または - S R_{1 2}、(2 - 4 C) アルケニル、- (1 - 8 C) アルキルアリール、モノ -、ジ -、トリ - およびペルハロ (1 - 8 C) アルキル、- (C H₂)_p (3 - 6 C) シクロアルキルまたは - (C H₂)_p (3 - 6 C) シクロアルケニルであり、ここにおいて、p は、0、1 または 2 であり ;

R₈ は、水素、(3 - 6 C) シクロアルキル、フェニル、ベンジル、(1 - 5 C) アルカノイル、(1 - 6 C) アルキル ((1 - 5 C) アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、シアノ、3 個までのハロゲン原子および - N R_{1 5} R_{1 6} (式中、R_{1 5} および R_{1 6} は、
40
独立して、水素、フェニル (ハロゲン、(1 - 4 C) アルキル、および 1 個、2 個、3 個またはそれを超えるハロゲン原子で置換された (1 - 4 C) アルキルより選択される 1 個またはそれを超える置換基で置換されているよい) および (1 - 4 C) アルキル (1 個、2 個、3 個またはそれを超えるハロゲン原子で置換されているよい) より選択され、またはいずれかの N (R_{1 5}) (R_{1 6}) 基について、R_{1 5} および R_{1 6} は、更に、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル環、ピペリジニル環またはモルホリニル環を形成してよい) より独立して選択される置換基で置換されているよい) であり ;

R₉ および R_{1 0} は、独立して、水素および (1 - 4 C) アルキルより選択され ;

R_{1 1} は、(1 - 4 C) アルキルまたはフェニルであり ;

R_{1 2} および R_{1 3} は、独立して、水素、フェニル (ハロゲン、(1 - 4 C) アルキル、
50
および 1 個、2 個、3 個またはそれを超えるハロゲン原子で置換された (1 - 4 C) アルキルより選択される 1 個またはそれを超える置換基で置換されているよい) および (1

- 4 C) アルキル (1 個、2 個、3 個またはそれを超えるハロゲン原子で置換されていてよい) より選択され、またはいずれかの $N(R_{12})(R_{13})$ 基について、 R_{12} および R_{13} は、更に、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル環、ピペリジニル環またはモルホリニル環を形成してよく、その環は、(1 - 4 C) アルキル、(3 - 6 C) シクロアルキル、(1 - 4 C) アルカノイル、- COO (1 - 4 C) アルキル、 $S(O)_n$ (1 - 4 C) アルキル (式中、 $n = 1$ または 2)、- COOAR1、- CS (1 - 4 C) アルキルおよび - C(=S)O (1 - 4 C) アルキルより選択される基で置換されていてよく；

AR1 は、置換されていてよいフェニルまたは置換されていてよいナフチルであり；

AR2 は、O、N および S より独立して選択される 4 個までのヘテロ原子を含有する (が、いずれの O - O、O - S または S - S 結合も含有しない) 置換されていてよい 5 員または 6 員の完全不飽和 (すなわち、最大不飽和度を有する) 単環式ヘテロアリアル環であって、環炭素原子によって、またはその環がそこで第四級化されていない場合、環窒素原子によって連結したものであり；

AR2a は、AR2 の部分水素化型 (すなわち、完全ではないが若干の不飽和度を保持している AR2 系) であって、環炭素原子によって連結した、またはその環がそこで第四級化されていない場合、環窒素原子によって連結したものであり；

AR2b は、AR2 の完全水素化型 (すなわち、不飽和でない AR2 系) であって、環炭素原子によって連結したまたは環窒素原子によって連結したものであり；

AR3 は、O、N および S より独立して選択される 4 個までのヘテロ原子を含有する (が、いずれの O - O、O - S または S - S 結合も含有しない) 置換されていてよい 8 員、9 員または 10 員の完全不飽和 (すなわち、最大不飽和度を有する) 二環式ヘテロアリアル環であって、二環式系を含むどちらかの環中の環炭素原子によって連結したものであり；

AR3a は、AR3 の部分水素化型 (すなわち、完全ではないが若干の不飽和度を保持している AR3 系) であって、二環式系を含むどちらかの環中において、環炭素原子によって連結した、またはその環がそこで第四級化されていない場合、環窒素原子によって連結したものであり；

AR3b は、AR3 の完全水素化型 (すなわち、不飽和でない AR3 系) であって、二環式系を含むどちらかの環中において、環炭素原子によって連結したまたは環窒素原子によって連結したものであり；

AR4 は、O、N および S より独立して選択される 4 個までのヘテロ原子を含有する (が、いずれの O - O、O - S または S - S 結合も含有しない) 置換されていてよい 13 員または 14 員の完全不飽和 (すなわち、最大不飽和度を有する) 三環式ヘテロアリアル環であって、三環式系を含むいずれかの環中の環炭素原子によって連結したものであり；

AR4a は、AR4 の部分水素化型 (すなわち、完全ではないが若干の不飽和度を保持している AR4 系) であって、三環式系を含むいずれかの環中において、環炭素原子によって連結した、またはその環がそこで第四級化されていない場合、環窒素原子によって連結したものであり；

CY1 は、置換されていてよいシクロブチル環、シクロペンチル環またはシクロヘキシル環であり；

CY2 は、置換されていてよいシクロペンテニル環またはシクロヘキセニル環であり；
ここにおいて、

AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4、AR4a、CY1 および CY2 上の任意の置換基は、(利用可能な炭素原子上において) (1 - 4 C) アルキル {ヒドロキシ、トリフルオロメチル、(1 - 4 C) アルキル $S(O)_q$ - (q は、0、1 または 2 である)、(1 - 4 C) アルコキシ、(1 - 4 C) アルコキシカルボニル、シアノ、ニトロ、(1 - 4 C) アルカノイルアミノ、- CONR_vR_w または - NR_vR_w より独立して選択される置換基で置換されていてよい}、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、チオール、(1 - 4 C) アルコキシ、(1 - 4

10

20

30

40

50

C) アルカノイルオキシ、ジメチルアミノメチレンアミノカルボニル、ジ(N-(1-4C)アルキル)アミノメチルイミノ、カルボキシ、(1-4C)アルコキシカルボニル、(1-4C)アルカノイル、(1-4C)アルキルSO₂アミノ、(2-4C)アルケニル{カルボキシまたは(1-4C)アルコキシカルボニルで置換されていてよい}、(2-4C)アルキニル、(1-4C)アルカノイルアミノ、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、(1-4C)アルカノイルアミノ{この(1-4C)アルカノイル基は、ヒドロキシで置換されていてよい}、(1-4C)アルキルS(O)_q-(qは、0、1または2である){この(1-4C)アルキル基は、シアノ、ヒドロキシおよび(1-4C)アルコキシより独立して選択される1個またはそれを超える基で置換されていてよい}、-CONR_vR_wまたは-NR_vR_w[式中、R_vは、水素または(1-4C)アルキルであり；R_wは、水素または(1-4C)アルキルである]より独立して選択される3個までの置換基であり；そして更に、

AR₁、AR₂、AR_{2a}、AR_{2b}、AR₃、AR_{3a}、AR_{3b}、AR₄、AR_{4a}、CY₁およびCY₂上の(利用可能な炭素原子上の)、そして更に、(特に断らない限り)アルキル基上の任意の置換基は、トリフルオロメトキシ、ベンゾイルアミノ、ベンゾイル、フェニル{ハロ、(1-4C)アルコキシまたはシアノより独立して選択される3個までの置換基で置換されていてよい}、フラン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピリミジン、ピリダジン、ピリジン、イソオキサゾール、オキサゾール、イソチアゾール、チアゾール、チオフエン、ヒドロキシイミノ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシイミノ(1-4C)アルキル、ハロ-(1-4C)アルキル、(1-4C)アルカンスルホンアミド、-SO₂NR_vR_w[式中、R_vは、水素または(1-4C)アルキルであり；R_wは、水素または(1-4C)アルキルである]より独立して選択される3個までの置換基であり；そして

AR₂、AR_{2a}、AR_{2b}、AR₃、AR_{3a}、AR_{3b}、AR₄およびAR_{4a}上の任意の置換基は、(このような置換が第四級化を引き起こさない場合に利用可能な窒素原子上において)(1-4C)アルキル、(1-4C)アルカノイル{但し、この(1-4C)アルキル基および(1-4C)アルカノイル基は、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、(1-4C)アルキルS(O)_q-(qは、0、1または2である)、(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルコキシカルボニル、(1-4C)アルカノイルアミノ、-CONR_vR_wまたは-NR_vR_w[式中、R_vは、水素または(1-4C)アルキルであり；R_wは、水素または(1-4C)アルキルである]より独立して選択される(好ましくは、1個の)置換基で置換されていてよい}、(2-4C)アルケニル、(2-4C)アルキニル、(1-4C)アルコキシカルボニルまたはオキソ(N-オキシドを形成する)である]

を有する化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0024】

本明細書中、HET-1AおよびHET-1Bは、完全不飽和環系である。

本明細書中、HET-2Aは、完全または部分不飽和複素環式環であってよいが、但し、その環中に若干の不飽和度が存在するという条件付きである。

【0025】

N、OおよびSより独立して選択される2~4個のヘテロ原子を含有する(O-O、O-SまたはS-S結合を含まない)5員ヘテロアリアル環の例は、ピラゾール、イミダゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,2,5-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、イソチアゾール、1,2,5-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾールおよび1,2,3-チアジアゾールである。

【0026】

3個までの窒素ヘテロ原子を含有する6員ヘテロアリアル環系の例は、ピリミジン、ピ

リダジン、ピラジン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジンおよび1, 3, 5 - トリアジンである。

【0027】

N 連結 5 員完全または部分不飽和複素環式環であって、(i) 1 ~ 3 個の追加の窒素ヘテロ原子を含有するかまたは、(ii) O および S より選択される追加のヘテロ原子を任意の追加の窒素ヘテロ原子と一緒に含有する環には、例えば、ピラゾール、イミダゾール、1, 2, 3 - トリアゾール（好ましくは、1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル）、1, 2, 4 - トリアゾール（好ましくは、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル）、テトラゾール（好ましくは、テトラゾール - 2 - イル）およびフラザンが含まれる。

【0028】

（連結しているヘテロ原子を含めて）合計 3 個までの窒素ヘテロ原子を含有する N 連結 6 員ジハロヘテロアリアル環には、例えば、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジンおよびピリジンのジヒドロ型が含まれる。

【0029】

HET - 1 および HET - 2 中のハロゲン置換されたアルキル置換基の具体的な例は、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチルおよびトリフルオロメチルである。

【0030】

ハロゲン置換アルキル基としての R₈ の具体的な例は、トリフルオロメチルである。

本明細書中、「アルキル」という用語は、直鎖および分岐状の構造を包含する。例えば、(1 - 4 C) アルキルには、プロピルおよびイソプロピルが含まれる。しかしながら、「プロピル」などの個々のアルキル基の意味は、直鎖型のみを特定し、そして「イソプロピル」などの個々の分岐状鎖アルキル基の意味は、分岐状鎖型のみを特定する。類似の慣例が、他の基に当てはまり、例えば、ハロ (1 - 4 C) アルキルには、1 - ブロモエチルおよび 2 - ブロモエチルが含まれる。

【0031】

本明細書中、「アルケニル」および「シクロアルケニル」という用語は、全ての位置異性体および幾何異性体を包含する。

本明細書中、「アリアル」という用語は、未置換の炭素環式芳香族基、具体的には、フェニル、1 - および 2 - ナフチルである。

【0032】

本明細書中、ある環が、sp² 炭素原子によって連結していてよいと述べられている場合、その環は、C = C 二重結合中の炭素原子の一つによって連結していると理解されるべきである。

【0033】

不正確を免れるために、オキソ基またはチオキソ基で置換されている HET 1 または HET 2 中の炭素原子の意味は、C = O または C = S それぞれによる CH₂ の置換を意味する。

【0034】

本明細書中では、複合用語を用いて、(1 - 4 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルキルのような 2 個以上の官能基を含む基を記載している。このような用語は、各々の成分部分について当業者によって理解される意味にしたがって解釈されるべきである。例えば、(1 - 4 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルキルには、メトキシメトキシメチル、エトキシメトキシプロピルおよびプロポキシエトキシメチルが含まれる。

【0035】

ある基が、2 個以上の置換基で置換されていてよいように定義されている場合、置換は、化学的に安定な化合物が形成されるようにあるということは理解されるであろう。例えば、トリフルオロメチル基は可能でありうるが、トリヒドロキシメチル基はあり得ない。

10

20

30

40

50

この慣例は、任意の置換基が定義される場合は常に当てはまる。

【 0 0 3 6 】

次は、本明細書中に挙げられる若干の置換基および基についての具体的な且つ適する意味である。これら意味は、適宜、本明細書中の前にまたは以下に開示される定義および態様のいずれかで用いることができる。不正確を免れるために、述べられた種は各々、本発明の具体的な且つ独立した側面である。

【 0 0 3 7 】

(1 - 4 C) アルキルおよび (1 - 5 C) アルキルの例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよび *t* - ブチルが含まれ ; (1 - 6 C) アルキルの例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*t* - ブチル、ペンチルおよびヘキシルが含まれ ; (1 - 10 C) アルキルの例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびノニルが含まれ ; (1 - 4 C) アルカノイルアミノ - (1 - 4 C) アルキルの例には、ホルムアミドメチル、アセトアミドメチルおよびアセトアミドエチルが含まれ ; ヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルおよびヒドロキシ (1 - 6 C) アルキルの例には、ヒドロキシメチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチルおよび 3 - ヒドロキシプロピルが含まれ ; ヒドロキシ (2 - 4 C) アルキルの例には、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシプロピル、1 - ヒドロキシイソプロピルおよび 2 - ヒドロキシイソプロピルが含まれ ; ジヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルの例には、1, 2 - ジヒドロキシエチル、1, 2 - ジヒドロキシプロピル、2, 3 - ジヒドロキシプロピルおよび 1, 3 - ジヒドロキシプロピルが含まれ ; トリヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルの例には、1, 2, 3 - トリヒドロキシプロピルが含まれ ; (1 - 4 C) アルコキシカルボニルの例には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびプロポキシカルボニルが含まれ ; (1 - 5 C) アルコキシカルボニルの例には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルおよびペントキシカルボニルが含まれ ; 2 - ((1 - 4 C) アルコキシカルボニル) エテニルの例には、2 - (メトキシカルボニル) エテニルおよび 2 - (エトキシカルボニル) エテニルが含まれ ; 2 - シアノ - 2 - ((1 - 4 C) アルキル) エテニルの例には、2 - シアノ - 2 - メチルエテニルおよび 2 - シアノ - 2 - エチルエテニルが含まれ ; 2 - ニトロ - 2 - ((1 - 4 C) アルキル) エテニルの例には、2 - ニトロ - 2 - メチルエテニルおよび 2 - ニトロ - 2 - エチルエテニルが含まれ ; 2 - ((1 - 4 C) アルキルアミノカルボニル) エテニルの例には、2 - (メチルアミノカルボニル) エテニルおよび 2 - (エチルアミノカルボニル) エテニルが含まれ ; (2 - 4 C) アルケニルの例には、アリルおよびビニルが含まれ ; (2 - 4 C) アルキニルの例には、エチニルおよび 2 - プロピニルが含まれ ; (1 - 4 C) アルカノイルの例には、ホルミル、アセチルおよびプロピオニルが含まれ ; (1 - 4 C) アルコキシの例には、メトキシ、エトキシおよびプロポキシが含まれ ; (1 - 6 C) アルコキシおよび (1 - 10 C) アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびペントキシが含まれ ; (1 - 4 C) アルキルチオの例には、メチルチオおよびエチルチオが含まれ ; (1 - 4 C) アルキルアミノの例には、メチルアミノ、エチルアミノおよびプロピルアミノが含まれ ; ジ - ((1 - 4 C) アルキル) アミノの例には、ジメチルアミノ、*N* - エチル - *N* - メチルアミノ、ジエチルアミノ、*N* - メチル - *N* - プロピルアミノおよびジプロピルアミノが含まれ ; ハロ基の例には、フルオロ、クロロおよびブロモが含まれ ; (1 - 4 C) アルキルスルホニルの例には、メチルスルホニルおよびエチルスルホニルが含まれ ; (1 - 4 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルコキシおよび (1 - 6 C) アルコキシ - (1 - 6 C) アルコキシの例には、メトキシメトキシ、2 - メトキシエトキシ、2 - エトキシエトキシおよび 3 - メトキシプロポキシが含まれ ; (1 - 4 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルコキシの例には、2 - (メトキシメトキシ) エトキシ、2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ ; 3 - (2 - メトキシエトキシ) プロポキシおよび 2 - (2 - エトキシエトキシ) エトキシが含まれ ; (1 - 4 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルコキシの例には、メトキシエ

トキシエトキシエトキシエトキシエトキシが含まれ；(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシの例には、メトキシエトキシエトキシエトキシエトキシが含まれ；(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシの例には、メトキシエトキシエトキシエトキシが含まれ；(1-4C)アルキルS(O)₂アミノの例には、メチルスルホニルアミノおよびエチルスルホニルアミノが含まれ；(1-4C)アルカノイルアミノおよび(1-6C)アルカノイルアミノの例には、ホルムアミド、アセトアミドおよびプロピオニルアミノが含まれ；(1-4C)アルコキシカルボニルアミノの例には、メトキシカルボニルアミノおよびエトキシカルボニルアミノが含まれ；N-(1-4C)アルキル-N-(1-6C)アルカノイルアミノの例には、N-メチルアセトアミド、N-エチルアセトアミドおよびN-メチルプロピオンアミドが含まれ；(1-4C)アルキルS(O)_pNH-(式中、pは1または2である)の例には、メチルスルフィニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、エチルスルフィニルアミノおよびエチルスルホニルアミノが含まれ；(1-4C)アルキルS(O)_p((1-4C)アルキル)N-(式中、pは1または2である)の例には、メチルスルフィニルメチルアミノ、メチルスルホニルメチルアミノ、2-(エチルスルフィニル)エチルアミノおよび2-(エチルスルホニル)エチルアミノが含まれ；フルオロ(1-4C)アルキルS(O)_pNH-(式中、pは1または2である)の例には、トリフルオロメチルスルフィニルアミノおよびトリフルオロメチルスルホニルアミノが含まれ；フルオロ(1-4C)アルキルS(O)_p((1-4C)アルキル)NH-(式中、pは1または2である)の例には、トリフルオロメチルスルフィニルメチルアミノおよびトリフルオロメチルスルホニルメチルアミノが含まれ、(1-4C)アルコキシ(ヒドロキシ)ホスホリルの例には、メトキシ(ヒドロキシ)ホスホリルおよびエトキシ(ヒドロキシ)ホスホリルが含まれ；ジ-(1-4C)アルコキシホスホリルの例には、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリルおよびエトキシ(メトキシ)ホスホリルが含まれ；(1-4C)アルキルS(O)_q-(式中、qは、0、1または2である)の例には、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メチルスルホニルおよびエチルスルホニルが含まれ；フェニルS(O)_qおよびナフチルS(O)_q-(式中、qは、0、1または2である)の例は、それぞれ、フェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、およびナフチルチオ、ナフチルスルフィニルおよびナフチルスルホニルであり；ベンジルオキシ-(1-4C)アルキルの例には、ベンジルオキシメチルおよびベンジルオキシエチルが含まれ；(3-4C)アルキレン鎖の例は、トリメチレンまたはテトラメチレンであり；ヒドロキシ-(2-6C)アルコキシの例には、2-ヒドロキシエトキシおよび3-ヒドロキシプロポキシが含まれ；(1-6C)アルコキシ-(1-6C)アルキルおよび(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキルの例には、メトキシメチル、エトキシメチルおよびプロポキシエチルが含まれ；ジ(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキルの例には、ジメトキシメチル、ジエトキシメチル、1,2-ジメトキシエチル、1,2-ジエトキシエチル、2,3-ジメトキシプロピルおよび1,3-ジメトキシプロピルが含まれ；(1-4C)アルコキシヒドロキシ(1-4C)アルキルの例には、3-メトキシ-2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-2-メトキシプロピル、3-エトキシ-2-ヒドロキシプロピルおよび2-メトキシ-2-ヒドロキシエチルが含まれ；ハロメトキシ(1-4C)アルキルの例には、クロロメトキシメチル、クロロメトキシエチル、クロロメトキシプロピル、クロロメトキシブチル、フルオロメトキシメチル、フルオロメトキシエチル、フルオロメトキシプロピルおよびフルオロメトキシブチルが含まれ；ジフルオロメトキシ(1-4C)アルキルの例には、ジフルオロメトキシメチル、ジフルオロメトキシエチルおよびジフルオロメトキシプロピルが含まれ；ジハロメトキシ(1-4C)アルキルの例には、ジフルオロメトキシ(1-4C)アルキルが含まれ；トリフルオロメトキシ(1-4C)アルキルの例には、トリフルオロメトキシメチル、トリフルオロメトキシエチルおよびトリフルオロメトキシプロピルが含まれ；トリハロメトキシ(1-4C)アルキルの例には、トリフルオロメトキシ(1-4C)アルキルが含まれ；ハロメトキシの例には

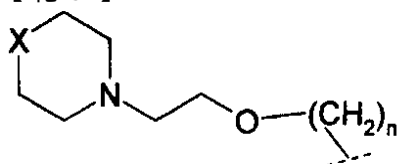
、クロロメトキシ、クロロメトキシプロピルおよびフルオロメトキシメチルが含まれ；ジハロメトキシの例には、ジフルオロメトキシが含まれ；トリハロメトキシの例には、トリフルオロメトキシが含まれ；(1-4C)アルキルアミノ-(2-6C)アルコキシの例には、2-メチルアミノエトキシおよび2-エチルアミノエトキシが含まれ；ジ-(1-4C)アルキルアミノ-(2-6C)アルコキシの例には、2-ジメチルアミノエトキシおよび2-ジエチルアミノエトキシが含まれ；-(1-8C)アルキルアールの例には、ベンジルおよびフェネチルが含まれ；(1-4C)アルキルカルバモイルの例には、メチルカルバモイルおよびエチルカルバモイルが含まれ；ジ((1-4C)アルキル)カルバモイルの例には、ジ(メチル)カルバモイルおよびジ(エチル)カルバモイルが含まれ；ヒドロキシイミノ(1-4C)アルキルの例には、ヒドロキシイミノメチル、2-(ヒドロキシイミノ)エチルおよび1-(ヒドロキシイミノ)エチルが含まれ；(1-4C)アルコキシイミノ-(1-4C)アルキルの例には、メトキシイミノメチル、エトキシイミノメチル、1-(メトキシイミノ)エチルおよび2-(メトキシイミノ)エチルが含まれ；ハロ基の例には、フルオロ、クロロおよびブロモが含まれ；ハロ(1-4C)アルキルの例には、ハロメチル、1-ハロエチル、2-ハロエチルおよび3-ハロプロピルが含まれ；ジハロ(1-4C)アルキルの例には、ジフルオロメチルおよびジクロロメチルが含まれ；トリハロ(1-4C)アルキルの例には、トリフルオロメチルが含まれ；ニトロ(1-4C)アルキルの例には、ニトロメチル、1-ニトロエチル、2-ニトロエチルおよび3-ニトロプロピルが含まれ；アミノ(1-4C)アルキルの例には、アミノメチル、1-アミノエチル、2-アミノエチルおよび3-アミノプロピルが含まれ；シアノ(1-4C)アルキルの例には、シアノメチル、1-シアノエチル、2-シアノエチルおよび3-シアノプロピルが含まれ；(1-4C)アルカンシルホニアミドの例には、メタンスルホニアミドおよびエタンスルホニアミドが含まれ；(1-4C)アルキルアミノスルホニルの例には、メチルアミノスルホニルおよびエチルアミノスルホニルが含まれ；そしてジ-(1-4C)アルキルアミノスルホニルの例には、ジメチルアミノスルホニル、ジエチルアミノスルホニルおよびN-メチル-N-エチルアミノスルホニルが含まれ；(1-4C)アルカンシルホニルオキシの例には、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシおよびプロピルスルホニルオキシが含まれ；(1-4C)アルカノイルオキシの例には、アセトキシ、プロパノイルオキシが含まれ；(1-6C)アルカノイルオキシの例には、アセトキシ、プロパノイルオキシおよびtert-ブタノイルオキシが含まれ；(1-6C)アルカノイルオキシ(1-4C)アルコキシの例には、アセトキシメトキシ、プロパノイルオキシエトキシおよびtert-ブチルカルボニルオキシメトキシが含まれ；カルボキシ(1-4C)アルコキシの例には、カルボキシメトキシ、カルボキシエトキシおよびカルボキシプロポキシが含まれ；(1-4C)アルキルアミノカルボニルの例に

は、メチルアミノカルボニルおよびエチルアミノカルボニルが含まれ；ジ((1-4C)アルキル)アミノカルボニルの例には、ジメチルアミノカルボニルおよびジエチルアミノカルボニルが含まれ；(3-8C)シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれ；(4-7C)シクロアルキルの例には、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれ；(3-6C)シクロアルケニルの例には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルが含まれ；ジ(N-(1-4C)アルキル)アミノメチルイミノの例には、ジメチルアミノメチルイミノおよびジエチルアミノメチルイミノが含まれ；(1-4C)アルキル-S(O)q-ヒドロキシ(1-4C)アルキル(式中、qは、0、1または2である)の例には、3-(メチルチオ)-2-ヒドロキシプロピル、2-(メチルチオ)-3-ヒドロキシプロピル、3-(メチルスルフィニル)-2-ヒドロキシプロピルおよび3-(メチルスルホニル)-2-ヒドロキシプロピルが含まれ；シアノ-(ヒドロキシ)(1-4C)アルキルの例には、2-シアノ-3-ヒドロキシプロピル、3-シアノ

- 2 - ヒドロキシプロピルが含まれる。モルホリノエトキシ (1 - 4 C) アルキルおよび (N' - メチル) ピペラジノエトキシ (1 - 4 C) アルキルの例は、

【 0 0 3 8 】

【 化 9 】



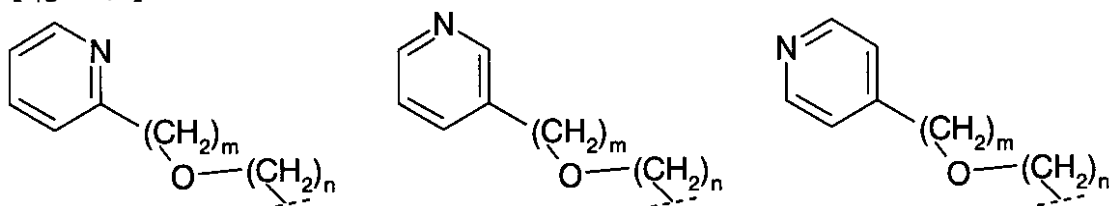
【 0 0 3 9 】

(式中、n = 1 ~ 4、XはOまたはNである)

によって示される。2 -、3 - または 4 - ピリジル (1 - 6 C) アルキルオキシ (1 - 4 C) アルキルの例は、

【 0 0 4 0 】

【 化 1 0 】



【 0 0 4 1 】

(式中、m = 1 ~ 6、n = 1 ~ 4)

によって示される。2 -、3 - または 4 - ピリジル (1 - 4 C) アルキルオキシ (1 - 4 C) アルキルの例は、2 -、3 - または 4 - ピリジル (1 - 6 C) アルキルオキシ (1 - 4 C) アルキルについて上に示されるとおりであるが、但し、m = 1 ~ 4 である。2 -、3 - または 4 - ピリジル (1 - 6 C) アルキルアミノ (1 - 4 C) アルキルの例は、上のアルキルオキシ化合物に類似して、NHがOに置き換わっている；同様に、2 -、3 - または 4 - ピリジル (1 - 6 C) アルキルスルホニル (1 - 4 C) アルキルの例は、上に示されるような、SO₂がOに置き換わっている化合物である。N - メチル (イミダゾ - 2 または 3 - イル) (1 - 4 C) アルキルオキシ (1 - 4 C) アルキルの例は、

【 0 0 4 2 】

【 化 1 1 】



【 0 0 4 3 】

(式中、m = 1 ~ 4、n = 1 ~ 4)

によって示される。イミダゾ - 1 - イル (1 - 6 C) アルキルオキシ (1 - 4 C) アルキルの例は、

【 0 0 4 4 】

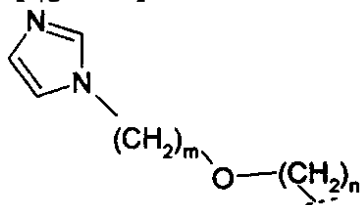
10

20

30

40

【化 1 2】



【0045】

(式中、 $m = 1 \sim 6$, $n = 1 \sim 4$)

によって示される。

5員および6員環アセタールおよびそれらのメチルおよびフェニル誘導体の例は、3 - ジオキソラン - 4 - イル、2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル、2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル、2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル、2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル、1, 3 - ジオキサン - 2 - イル、2 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イルおよび2 - (4 - メチルフェニル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イルである。

【0046】

A R 2 の具体的な意味には、例えば、1 個のヘテロ原子を含有するそれら A R 2 について、フラン、ピロール、チオフェン；1 ~ 4 個の N 原子を含有するそれら A R 2 について、ピラゾール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、1, 2, 3 - および 1, 2, 4 - トリアゾールおよびテトラゾール；1 個の N 原子および 1 個の O 原子を含有するそれら A R 2 について、オキサゾール、イソオキサゾールおよびオキサジン；1 個の N 原子および 1 個の S 原子を含有するそれら A R 2 について、チアゾールおよびイソチアゾール；2 個の N 原子および 1 個の S 原子を含有するそれら A R 2 について、1, 2, 4 - および 1, 3, 4 - チアジアゾールが含まれる。

【0047】

A R 2 a の具体的な意味には、例えば、ジヒドロピロール (特に、2, 5 - ジヒドロピロール - 4 - イル) およびテトラヒドロピリジン (特に、1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリド - 4 - イル) が含まれる。

【0048】

A R 2 b の具体的な意味には、例えば、テトラヒドロフラン、ピロリジン、モルホリン (好ましくは、モルホリノ)、チオモルホリン (好ましくは、チオモルホリノ)、ピペラジン (好ましくは、ピペラジノ)、イミダゾリンおよびピペリジン、1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル、1, 3 - ジオキサン - 4 - イル、1, 3 - ジオキサン - 5 - イルおよび 1, 4 - ジオキサン - 2 - イルが含まれる。更に具体的な例は、本明細書中の前に定義の 5 員および 6 員環アセタールである。

【0049】

A R 3 の具体的な意味には、例えば、1 個の窒素原子と、場合により、酸素、硫黄および窒素より選択される 1 ~ 3 個の追加のヘテロ原子を含有する 5 員または 6 員ヘテロアリアル環を含有する二環式ベンゾ縮合系が含まれる。このような環系の具体的な例には、例えば、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾイミダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、キノリン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジンおよびシンノリンが含まれる。

【0050】

A R 3 の他の具体的な例には、双方の環中にヘテロ原子を含有する 5 / 5 - 、5 / 6 および 6 / 6 二環式環系が含まれる。このような環系の具体的な例には、例えば、プリンおよびナフチリジンが含まれる。

【0051】

A R 3 の更に具体的な例には、少なくとも 1 個の橋頭窒素と、場合により、酸素、硫黄および窒素より選択される追加の 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する二環式ヘテロアリアル環

10

20

30

40

50

が含まれる。このような環系の具体的な例には、例えば、3 H - ピロロ [1 , 2 - a] ピロール、ピロロ [2 , 1 - b] チアゾール、1 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロール、1 H - イミダゾ [1 , 2 - a] イミダゾール、1 H , 3 H - ピロロ [1 , 2 - c] オキサゾール、1 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロール、ピロロ [1 , 2 - b] イソオキサゾール、イミダゾ [5 , 1 - b] チアゾール、イミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール、インドリジン、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン、イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン、ピロロ [1 , 2 - b] ピリダジン、ピロロ [1 , 2 - c] ピリミジン、ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン、ピロロ [1 , 2 - a] ピリミジン、ピリド [2 , 1 - c] - s - トリアゾール、s - トリアゾール [1 , 5 - a] ピリジン、イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン、イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン、イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン、イミダゾ [1 , 5 - a] ピリミジン、イミダゾ [1 , 2 - b] - ピリダジン、s - トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリミジン、イミダゾ [5 , 1 - b] オキサゾールおよびイミダゾ [2 , 1 - b] オキサゾールが含まれる。このような環系の他の具体的な例には、例えば、[1 H] - ピロロ [2 , 1 - c] オキサジン、[3 H] - オキサゾロ [3 , 4 - a] ピリジン、[6 H] - ピロロ [2 , 1 - c] オキサジンおよびピリド [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジンが含まれる。5 / 5 - 二環式環系の他の具体的な例は、イミダゾオキサゾールまたはイミダゾチアゾール、特に、イミダゾ [5 , 1 - b] チアゾール、イミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール、イミダゾ [5 , 1 - b] オキサゾールまたはイミダゾ [2 , 1 - b] オキサゾールである。

【 0 0 5 2 】

A R 3 a および A R 3 b の具体的な例には、例えば、インドリン、1 , 3 , 4 , 6 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロピリド [2 , 1 c] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル、1 , 2 , 3 , 5 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロイミダゾ [1 , 5 a] ピリジン - 7 - イル、1 , 5 , 8 , 8 a - テトラヒドロオキサゾロ [3 , 4 a] ピリジン - 7 - イル、1 , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロオキサゾロ [3 , 4 a] ピリジン - 7 - イル、(7 a S) [3 H , 5 H] - 1 , 7 a - ジヒドロピロロ [1 , 2 c] オキサゾール - 6 - イル、(7 a S) [5 H] - 1 , 2 , 3 , 7 a - テトラヒドロピロロ [1 , 2 c] イミダゾール - 6 - イル、(7 a R) [3 H , 5 H] - 1 , 7 a - ジヒドロピロロ [1 , 2 c] オキサゾール - 6 - イル、[3 H , 5 H] - ピロロ [1 , 2 - c] オキサゾール - 6 - イル、[5 H] - 2 , 3 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル、[3 H , 5 H] - ピロロ [1 , 2 - c] チアゾール - 6 - イル、[3 H , 5 H] - 1 , 7 a - ジヒドロピロロ [1 , 2 - c] チアゾール - 6 - イル、[5 H] - ピロロ [1 , 2 - c] イミダゾール - 6 - イル、[1 H] - 3 , 4 , 8 , 8 a - テトラヒドロピロロ [2 , 1 - c] オキサジン - 7 - イル、[3 H] - 1 , 5 , 8 , 8 a - テトラヒドロオキサゾロ - [3 , 4 - a] ピリド - 7 - イル、[3 H] - 5 , 8 - ジヒドロオキサゾロ [3 , 4 - a] ピリド - 7 - イルおよび 5 , 8 - ジヒドロイミダゾ - [1 , 5 - a] ピリド - 7 - イルが含まれる。

【 0 0 5 3 】

A R 4 の具体的な意味には、例えば、ピロロ [a] キノリン、2 , 3 - ピロロイソキノリン、ピロロ [a] イソキノリン、1 H - ピロロ [1 , 2 - a] ベンゾイミダゾール、9 H - イミダゾ [1 , 2 - a] インドール、5 H - イミダゾ [2 , 1 - a] イソインドール、1 H - イミダゾ [3 , 4 - a] インドール、イミダゾ [1 , 2 - a] キノリン、イミダゾ [2 , 1 - a] イソキノリン、イミダゾ [1 , 5 - a] キノリンおよびイミダゾ [5 , 1 - a] イソキノリンが含まれる。

【 0 0 5 4 】

用いられる命名法は、例えば、“Heterocyclic Compounds (Systems with bridgehead nitrogen)”, W.L.Mosby (Interscience Publishers Inc., New York), 1961, Parts 1 and 2 に見出されるものである。

【 0 0 5 5 】

任意の置換基が挙げられている場合、好ましくは、このような置換は、特に断らない限り、ジェミナル二置換ではない。他に述べられていないならば、特定の基に適する任意の

置換基は、本明細書中に類似の基について述べられているようなものである。

【0056】

A r 2 b 上の 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル、1, 3 - ジオキサン - 4 - イル、1, 3 - ジオキサン - 5 - イルまたは 1, 4 - ジオキサン - 2 - イルとしての好適な任意の置換基は、(1 - 4 C) アルキル (ジェミナル二置換を含めた)、(1 - 4 C) アルコキシ、(1 - 4 C) アルキルチオ、アセトアミド、(1 - 4 C) アルカノイル、シアノ、トリフルオロメチルおよびフェニルより独立して選択される置換基による一置換または二置換である。

【0057】

C Y 1 および C Y 2 上の好適な任意の置換基は、(1 - 4 C) アルキル (ジェミナル二置換を含めた)、ヒドロキシ、(1 - 4 C) アルコキシ、(1 - 4 C) アルキルチオ、アセトアミド、(1 - 4 C) アルカノイル、シアノおよびトリフルオロメチルより独立して選択される置換基による一置換または二置換である。

10

【0058】

適当な薬学的に許容しうる塩には、メタンスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩および (あまり好ましくはないが) 臭化水素酸塩のような酸付加塩が含まれる。更に適しているのは、リン酸および硫酸で形成される塩である。もう一つの側面において、適当な塩は、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム；アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウムまたはマグネシウム；有機アミン塩、例えば、トリエチルアミン、モルホリン、N - メチルピペリジン、N - エチルピペリジン、プロカイン、ジベン

20

ンジルアミン、N, N - ジベンジルエチルアミン、トリス - (2 - ヒドロキシエチル) アミン、N - メチル D - グルカミン、およびリシンなどのアミノ酸のような塩基塩である。荷電官能基の数および陽イオンまたは陰イオンの原子価に依存して、二つ以上の陽イオンまたは陰イオンが存在してよい。好適な薬学的に許容しうる塩は、ナトリウム塩である。

【0059】

しかしながら、製造中の塩の単離を容易にするためには、選択された溶媒中への可溶性に乏しい塩は、薬学的に許容しうるにせよし得ないにせよ、好適でありうる。

本発明の化合物は、ヒトまたは動物体内で分解されて本発明の化合物を生じるプロドラッグの形で投与することができる。プロドラッグは、親化合物の物理的および / または薬物動態学的プロファイルを変更するまたは改善するように用いることができ、その親化合物が、誘導体化されてプロドラッグを形成することができる適当な基または置換基を含有する場合に形成されうる。プロドラッグの例には、本発明の化合物の in-vivo 加水分解性エステルまたはそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。

30

【0060】

プロドラッグのいろいろな形は、当該技術分野において知られており、例えば、次を参照されたい。

(a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309 - 396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

(b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard - Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113 - 191 (1991);

40

(c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1 - 38 (1992);

(d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); および

(e) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984)。

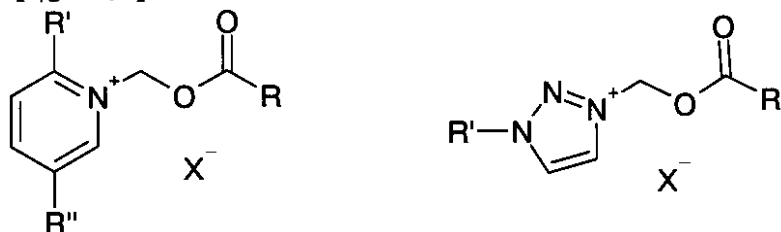
【0061】

ピリジンまたはトリアゾール誘導体に適したプロドラッグには、アシルオキシメチルのピリジニウム塩またはトリアゾリウム塩、例えば、ハライド；例えば、

【0062】

50

【化 1 3】



【0063】

のようなプロドラッグが含まれる（参考文献：T.Yamazaki et al. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002; Abstract F820）。

【0064】

ヒドロキシ基に適したプロドラッグは、式 $RCOOC(R, R')OCO-$ [式中、Rは(1-4C)アルキルであり、R'は、(1-4C)アルキルまたはHである]を有するアセタールカーボネートエステルのアシルエステルである。更に適したプロドラッグは、カーボネートエステルおよびカルバメートエステル $RCOO-$ および $RNHCOO-$ である。

【0065】

カルボキシ基またはヒドロキシ基を含有する本発明の化合物の in-vivo 加水分解性エステルまたはその薬学的に許容しうる塩は、例えば、ヒトまたは動物の体内で加水分解されて親アルコールを生じる薬学的に許容しうるエステルである。

【0066】

カルボキシに適した薬学的に許容しうるエステルには、(1-6C)アルコキシメチルエステル、例えば、メトキシメチル；(1-6C)アルカノイルオキシメチルエステル、例えば、ピバロイルオキシメチル；フタリジルエステル；(3-8C)シクロアルコキシカルボニルオキシ(1-6C)アルキルエステル、例えば、1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル；1,3-ジオキソラン-2-オニルメチルエステル、例えば、5-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル；および(1-6C)アルコキシカルボニルオキシエチルエステル、例えば、1-メトキシカルボニルオキシエチルが含まれ、それらは、本発明の化合物中のいずれのカルボキシ基においても形成されてよい。

【0067】

1個または複数のヒドロキシ基を含有する本発明の化合物の in-vivo 加水分解性エステルまたはその薬学的に許容しうる塩には、リン酸エステル(アミドリリン酸環状エステルを含めた)のような無機エステルおよび -アシルオキシアルキルエーテル、およびエステル分解の in-vivo 加水分解の結果として1個または複数の親ヒドロキシ基を生じる関連化合物が含まれる。 -アシルオキシアルキルエーテルの例には、アセトキシメトキシおよび2,2-ジメチルプロピオニルオキシメトキシが含まれる。ヒドロキシについての in-vivo 加水分解性エステル形成性基の選択肢には、(1-10C)アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチル、および置換されたベンゾイルおよびフェニルアセチル、(1-10C)アルコキシカルボニル(アルキルカーボネートエステルを生じる)、ジ-(1-4C)アルキルカルバモイルおよびN-(ジ-(1-4C)アルキルアミノエチル)-N-(1-4C)アルキルカルバモイル(カルバメートを生じる)、ジ-(1-4C)アルキルアミノアセチル、カルボキシ(2-5C)アルキルカルボニルおよびカルボキシアセチルが含まれる。フェニルアセチルおよびベンゾイル上の環置換基の例には、クロロメチルまたはアミノメチル、(1-4C)アルキルアミノメチルおよびジ-((1-4C)アルキル)アミノメチル、および環窒素原子からメチレン連結基によってベンゾイル環の3位または4位に連結したモルホリノまたはピペラジノが含まれる。他の興味深い in-vivo 加水分解性エステルには、例えば、 $R^A C(O)O(1-6C)$ アルキル- $CO-$ が含まれる(ここにおいて、 R^A は、例えば、置換されていてよいベンジルオキシ-(1

- 4 C) アルキルまたは置換されていてよいフェニルであり; このようなエステル中のフェニル基上の適当な置換基には、例えば、4 - (1 - 4 C) ピペラジノ - (1 - 4 C) アルキル、ピペラジノ - (1 - 4 C) アルキルおよびモルホリノ - (1 - 4 C) アルキルが含まれる。

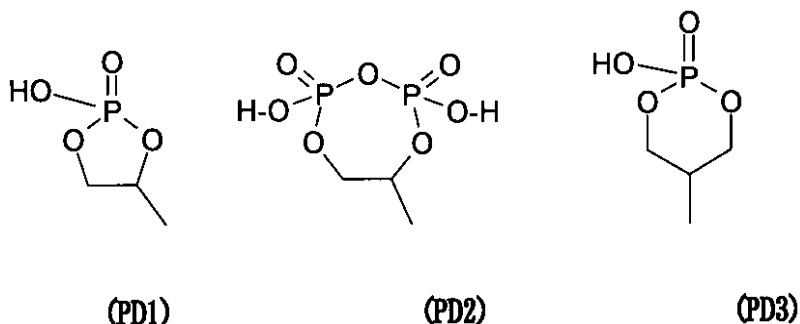
【0068】

式(I)の化合物の適当な in-vivo 加水分解性エステルは、次のように記載される。例えば、1, 2 - ジオールを環化して、式(PD1)の環状エステルまたは式(PD2)のピロリン酸エステルを形成することができるし、1, 3 - ジオールを環化して、式(PD3)の環状エステルを形成することができる。

【0069】

【化14】

10



20

【0070】

(PD1)、(PD2)および(PD3)中の1個または複数のHO - 官能基が、(1 - 4 C) アルキル、フェニルまたはベンジルで保護されている式(I)の化合物のエステルは、このようなプロドラッグの製造に有用な中間体である。

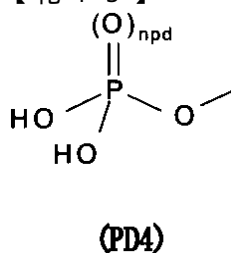
【0071】

追加の in-vivo 加水分解性エステルには、アミドリン酸エステル、そして更には、フリーのヒドロキシ基が、いずれも独立して、式(PD4)

【0072】

【化15】

30



【0073】

を有するホスホリル(npdは1である)エステルまたはホスフィリル(npdは0である)エステルを形成している本発明の化合物が含まれる。

不正確を免れるために、ホスホノは、- P(O)(OH)₂であり; (1 - 4 C) アルコキシ(ヒドロキシ) - ホスホリルは、- O - P(O)(OH)₂のモノ - (1 - 4 C) アルコキシ誘導体であり; そしてジ - (1 - 4 C) アルコキシホスホリルは、- O - P(O)(OH)₂のジ - (1 - 4 C) アルコキシ誘導体である。

40

【0074】

このようなエステルの製造に有用な中間体には、(PD1)中のどちらかまたは双方の - OH基が、独立して、(1 - 4 C) アルキル(このような化合物も、それ自体で興味深い化合物である)、フェニルまたはフェニル - (1 - 4 C) アルキル(このようなフェニル基は、(1 - 4 C) アルキル、ニトロ、ハロおよび(1 - 4 C) アルコキシより独立して選択される1個または2個の基で置換されていてよい)で保護されている式(PD4)を有する1個または複数の基を含有する化合物が含まれる。

50

【 0 0 7 5 】

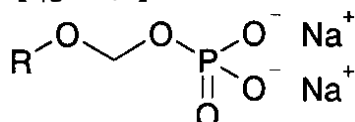
したがって、(PD1)、(PD2)、(PD3)および(PD4)のような基を含有するプロドラッグは、1個または複数の適当なヒドロキシ基を含有する本発明の化合物と、適当に保護されたリン酸化剤（例えば、クロロまたはジアルキルアミノ脱離基を含有する）との反応後、酸化（必要ならば）および脱保護を行うことによって製造することができる。

【 0 0 7 6 】

他の適当なプロドラッグには、ホスホノオキシメチルエーテルおよびそれらの塩、例えば、次のようなR-OHのプロドラッグが含まれる。

【 0 0 7 7 】

【 化 1 6 】



【 0 0 7 8 】

本発明の化合物が、多数のフリーのヒドロキシ基を含有する場合、プロドラッグ官能基へと変換されないそれら基は、保護することができるし（例えば、t-ブチルジメチルシリル基を用いて）、そして後で脱保護することができる。更に、酵素的方法を用いて、アルコール官能基を選択的にリン酸化することができるしまたは脱リン酸化することができる。

【 0 0 7 9 】

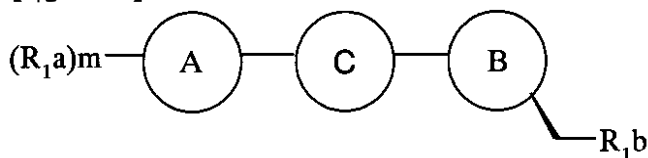
in-vivo 加水分解性エステル薬学的に許容しうる塩を形成することができる場合、これは、慣用的な技法によって達せられる。したがって、例えば、式(PD1)、(PD2)、(PD3)および/または(PD4)の基を含有する化合物は、(部分的にまたは完全に)イオン化して、適当な数の対イオンで塩を形成することができる。したがって、例として、本発明の化合物の in-vivo 加水分解性エステルプロドラッグが、2個の(PD4)基を含有する場合、その分子全体に4個のHO-P-官能基が存在し、それが各々、適当な塩を形成することができる（すなわち、分子全体が、例えば、一、二、三または四ナトリウム塩を形成することができる）。

【 0 0 8 0 】

本発明の化合物は、オキサゾリジノンまたはイソオキサゾリンの環BのC-5位にキラル中心を有する。m>0の場合、環AのC-4位および/またはC-5位に追加のキラル中心が存在してよい。それら薬学的に活性なジアステレオマーは、式(Ia)：

【 0 0 8 1 】

【 化 1 7 】



(Ia)

【 0 0 8 2 】

を有し、ここにおいて、環Bのキラル中心は、示された配向（概して、R_{1b}、CおよびBの性状に依存して、(5R)立体配置）で一定していて、環Bは、ファーマコフォアの基として作用して；そしてここにおいて、環Aにおける1個または複数のキラル中心の置換パターンおよび配向は、変化しうるし、そして環Aも独立して、ファーマコフォア結合部位に結合するかどうかに影響を与えることがありうる。

【 0 0 8 3 】

10

20

30

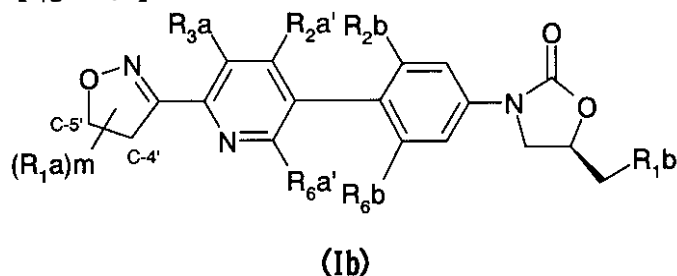
40

50

例えば、環 A がイソオキサゾリン環であり且つ環 B がオキサゾリジノンである場合、本発明の化合物は、オキサゾリジノン環の C - 5 位に、そして n の値に依存して（但し、n が 2 である場合、イソオキサゾリン環は、同一置換基によるジェミナル二置換ではないという条件付きである）、イソオキサゾリン環の C - 4 位および / または C - 5 位にキラル中心を有する。次に、その薬学的に活性なジアステレオマーは、式（I b）（基 C が基 H で表される場合を示す）：

【0084】

【化18】



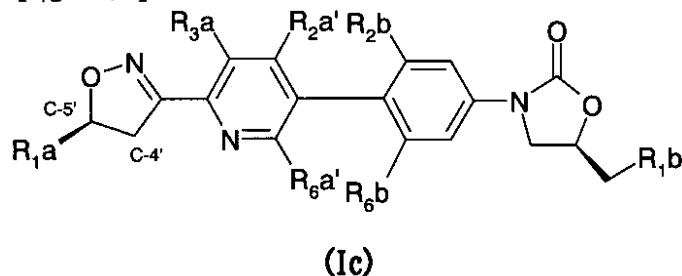
10

【0085】

を有し、好適なジアステレオマーは、式（I c）：

【0086】

【化19】



20

【0087】

を有する。

本発明は、上に示される純粋なジアステレオマー（I c）またはジアステレオマーの混合物を包含するが、ここにおいて、イソオキサゾリン環上（構造（I c）中の C - 5'）の置換基は、エピマーの混合物である。

30

【0088】

R₁b が、N - 連結 - 1, 2, 3 - トリアゾールである場合、（I c）で表される純粋なジアステレオマーは、オキサゾリジノン環上で（5 R）立体配置を有する。R₁b が - NH（C = O）R₄ である場合、（I c）で表される純粋なジアステレオマーは、オキサゾリジノン環上で（5 S）立体配置を有する。上に示されるジアステレオマー（I c）は、概して、イソオキサゾリン環上で（5' S）立体配置を有するが、若干の化合物は（R₁a の性状に依存して）、イソオキサゾリン環上で（5' R）立体配置を有する。

40

【0089】

R₁b が、N - 連結 - 1, 2, 3 - トリアゾールである場合、（I c）で表されるジアステレオマーの混合物は、本明細書中に（5 R, 5' S）および（5 R, 5' R）ジアステレオマーの混合物として記載される。R₁b が - NH（C = O）R₄ である場合、（I c）で表されるジアステレオマーの混合物は、本明細書中に（5 S, 5' S）および（5 S, 5' R）ジアステレオマーの混合物として記載される。

【0090】

オキサゾリジノンキラル中心上のエピマーの混合物を用いる場合、同じ重量の薬学的に活性な鏡像異性体と同じ作用を達成するには、（ジアステレオ異性体の比率に依存して）より多い量が必要とされるであろう。

50

【 0 0 9 1 】

更に、本発明の若干の化合物は、他のキラル中心を、例えば、C - 4 ' に有することができる。イソオキサゾリン環上の置換基がC - 4 ' にある場合、C - 5 ' にある置換基について上に記載されたのと同様の慣例が当てはまる。例えば、C - 4 ' およびC - 5 ' 双方にも置換基の可能性があり、このような置換基は、それら自体、キラル中心を含有することができる可能性がある。本発明が、抗細菌活性を有するこのような光学異性体およびジアステレオ異性体、およびラセミ混合物を全て包含するということは理解されるはずである。光学活性体を（例えば、ラセミ体の分割、再結晶法、キラル合成、酵素分割、生体内変換またはクロマトグラフィー分離によって）製造する方法、および以下に記載のように抗細菌活性を決定する方法は、当該技術分野において周知である。

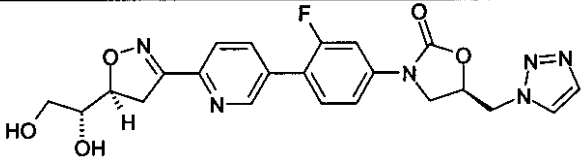
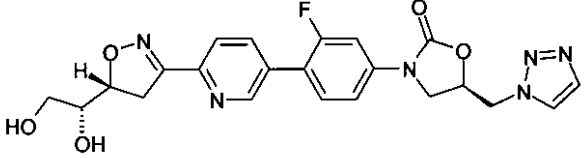
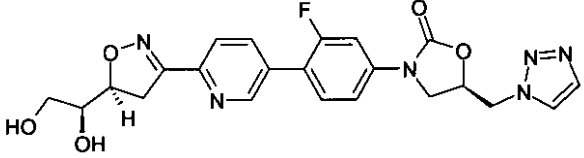
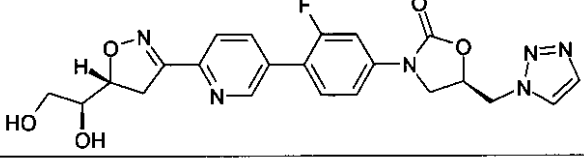
10

【 0 0 9 2 】

本発明の若干の化合物は、本発明の他の化合物より好都合なMAOプロフィールを有することができるが、それらは、イソオキサゾリン環上の1個または複数の置換基の立体化学および/または立体嵩に由来しうる。これを、次の実施例によって詳しく説明するが、ここにおいて、MAO活性は、イソオキサゾリン環上の置換基R₄の立体化学的配置に依存する。これら実施例は、それらの(5' S)エピマーが、より高いK_i値(より低い力価)を有するということを詳しく説明する。

【 0 0 9 3 】

【 表 1 】

実施例 番号	構造	MAO-AKI (μ M)
51		60*
52		35*
53		60
54		8

20

30

* = 近似値

40

【 0 0 9 4 】

本発明は、抗細菌活性を有する本発明の化合物の全ての互変異性体に関する。

本発明の若干の化合物が、溶媒和の形で、更には、非溶媒和の形で、例えば、水和した形などで存在しうるということも理解されるはずである。本発明が、抗細菌活性を有するこのような溶媒和の形を全て包含するということは理解されるはずである。

【 0 0 9 5 】

本発明の若干の化合物が、多形を示すことがありうるということ、および本発明が、抗細菌活性を有するこのような形を全て包含するということも理解されるはずである。

前述のように、本発明者は、最も一般的に用いられる抗生物質に耐性であることが知ら

50

れている生物を含めた広範囲のグラム陽性病原体に対する十分な活性を、*H. influenzae*、*M. catarrhalis*、マイコプラズマ属 (*Mycoplasma*) およびクラミジア属 (*Chlamydia*) の菌株のような選好性グラム陰性病原体に対する活性と一緒に有する、ある範囲の化合物を発見した。次の化合物は、好適な薬学的性質および/または物理的性質および/または薬物動態学的性質を有する。

【0096】

本発明の一つの態様において、式 (I) の化合物を提供し、もう一つの態様において、式 (I) の化合物の薬学的に許容しうる塩を提供し、更にもう一つの態様において、式 (I) の化合物の *in-vivo* 加水分解性エステルを提供し、そして更にもう一つの態様において、式 (I) の化合物の *in-vivo* 加水分解性エステルの薬学的に許容しうる塩を提供する。

10

【0097】

一つの側面において、式 (I) の化合物の *in-vivo* 加水分解性エステルは、ホスホリルエステル (1 としての *n p d* を有する式 (PD4) によって定義される) である。

C が、基 D ~ O のいずれかが一つより選択される式 (I) の化合物、またはそれらの薬学的に許容しうる塩または *in-vivo* 加水分解性エステルは、本発明の別個のおよび独立した側面である。

【0098】

本発明の特に好ましい化合物は、置換基 A、B、C、RT、R_{1a}、R_{1b}、R_{2a}、R_{2b}、R_{3a}、R_{3b}、R_{5a}、R_{5a'}、R_{6a} および R_{6a'} および上述の他の置換基が、本明細書中の前に開示された意味、または次の (本明細書中の前にまたは以下に開示されるいずれの定義および態様でも、適宜用いることができる) いずれかの意味を有する本発明の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または *in-vivo* 加水分解性エステルを含む。

20

【0099】

一つの態様において、基 C が、基 D で表される、本明細書中で式 (I) に定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容しうる塩または *in-vivo* 加水分解性エステルを提供する。

【0100】

もう一つの態様において、基 C が、基 E で表される、本明細書中で式 (I) に定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容しうる塩または *in-vivo* 加水分解性エステルを提供する。

30

【0101】

もう一つの態様において、基 C が、基 F で表される、本明細書中で式 (I) に定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容しうる塩または *in-vivo* 加水分解性エステルを提供する。

【0102】

もう一つの態様において、基 C が、基 G で表される、本明細書中で式 (I) に定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容しうる塩または *in-vivo* 加水分解性エステルを提供する。

40

【0103】

もう一つの態様において、基 C が、基 H で表される、本明細書中で式 (I) に定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容しうる塩または *in-vivo* 加水分解性エステルを提供する。

【0104】

もう一つの態様において、基 C が、基 I で表される、本明細書中で式 (I) に定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容しうる塩または *in-vivo* 加水分解性エステルを提供する。

【0105】

もう一つの態様において、基 C が、基 J で表される、本明細書中で式 (I) に定義の化

50

合物、またはそれらの薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0106】

もう一つの態様において、基 C が、基 K で表される、本明細書中で式 (I) に定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0107】

もう一つの態様において、基 C が、基 L で表される、本明細書中で式 (I) に定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

10

【0108】

もう一つの態様において、基 C が、基 M で表される、本明細書中で式 (I) に定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0109】

もう一つの態様において、基 C が、基 N で表される、本明細書中で式 (I) に定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0110】

もう一つの態様において、基 C が、基 O で表される、本明細書中で式 (I) に定義の化合物、またはそれらの薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

20

【0111】

もう一つの態様において、基 C が、本明細書中の前に定義の基 D、基 E、基 H および基 I より選択される基で表される式 (I) の化合物、またはそれらの薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0112】

更にもう一つの態様において、基 C が、本明細書中の前に定義の基 D および基 E より選択される基で表される式 (I) の化合物、またはそれらの薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

30

【0113】

更にもう一つの態様において、基 C が、本明細書中の前に定義の基 D および基 H より選択される基で表される式 (I) の化合物、またはそれらの薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0114】

最も具体的な側面において、基 C は、基 H で表される。

一つの側面において、A および B は双方とも、オキサゾリジノン環である。

もう一つの側面において、A かまたは B が、オキサゾリジノン環であり、そしてもう一方は、イソオキサゾリン環である。

【0115】

更にもう一つの側面において、A および B は双方とも、イソオキサゾリン環である。

最も具体的な側面において、A はイソオキサゾリン環であり、B はオキサゾリジノン環である。

40

【0116】

最も具体的な側面において、R_{2b} および R_{6b} は、独立して、H、F、Cl、CF₃、OMe、SMe、Me および Et より選択される。

一つの側面において、R_{2b} および R_{6b} は、独立して、H、F、Cl、CF₃、OMe、Me および Et より選択される。

【0117】

もう一つの側面において、R_{2b} および R_{6b} は、独立して、H または F である。

50

一つの側面において、 $R_2 b'$ および $R_6 b'$ は、双方とも H である。

最も具体的な側面において、 $R_2 a'$ および $R_6 a'$ は、双方とも H である。

【0118】

最も具体的な側面において、 $R_3 a$ および $R_5 a$ は、双方とも H である。

最も具体的な側面において、 $R_3 a'$ 、 $R_5 a'$ は、双方とも H である。

一つの側面において、 $R_1 a$ は、 $R_1 a 1 \sim R_1 a 4$ より選択される。

【0119】

$m = 1$ の場合、一つの側面において、 $R_1 a$ は、 $R_1 a 1$ より選択され；もう一つの側面において、 $R_1 a$ は、 $R_1 a 2$ より選択され；更にもう一つの側面において、 $R_1 a$ は、 $R_1 a 3$ より選択され；更にもう一つの側面において、 $R_1 a$ は、 $R_1 a 4$ より選択される。

10

【0120】

$m = 2$ の場合、一つの側面において、双方の基 $R_1 a$ は、独立して、 $R_1 a 1 \sim R_1 a 4$ の同じ基より選択される。もう一つの側面において、 $m = 2$ の場合、 $R_1 a$ は、各々独立して、 $R_1 a 1 \sim R_1 a 4$ の異なった基より選択される。

【0121】

好都合には、 m は、1 または 2 である。一つの態様において、好ましくは、 m は 1 である。もう一つの態様において、好ましくは、 m は 2 である。

一つの側面において、 m が 2 である場合、双方の置換基 $R_1 a$ は、環 A の 4 位に結合していて且つ一緒になって、5 ~ 7 員スピロ環を形成する。

20

【0122】

一つの側面において、 m が 2 である場合、双方の置換基 $R_1 a$ は、環 A の 5 位に結合していて且つ一緒になって、5 ~ 7 員スピロ環を形成する。

もう一つの側面において、 m が 2 である場合、一方の置換基 $R_1 a$ は、環 A の 4 位に結合していて、そしてもう一方は、環 A の 5 位に結合していて、それらが A と一緒になって、5 ~ 7 員縮合環を形成するようになっている。

【0123】

m が 2 である場合の具体的な側面において、2 個の置換基 $R_1 a$ は、互いに同じであり、好ましくは、 $R_1 a 3$ より選択され、環 A の同じ位置（4 位または 5 位）に結合していて、環 A がキラル中心を有していないようになっている。好適には、双方の $R_1 a$ はヒドロキシメチルである。

30

【0124】

具体的な側面において、本明細書中の前に定義の式 (I b) の化合物を提供するが、式中、

(a) m は 1 であり、 $R_1 a$ は、C - 4' 上の置換基である（一つの態様において、イソオキサゾリン環は (4' S) 立体配置を有し；もう一つの態様において、イソオキサゾリン環は (4' R) 立体配置を有する）；または

(b) m は 1 であり、 $R_1 a$ は、C - 5' 上の置換基である（一つの態様において、イソオキサゾリン環は (5' S) 立体配置を有し；もう一つにおいて、イソオキサゾリン環は (5' R) 立体配置を有する）；または

40

(c) m は 2 であり、双方の置換基 $R_1 a$ は、C - 4' 上の置換基である；または

(d) m は 2 であり、双方の置換基 $R_1 a$ は、C - 5' 上の置換基である；または

(e) m は 2 であり、一つの置換基 $R_1 a$ は、C - 4' 上であり、そしてもう一方は、C - 5' 上であり；一つの態様において、双方の置換基 R_4 は同じであり；もう一つにおいて、置換基 $R_1 a$ は同じではない；

(f) m が 2 であり、一方の $R_1 a$ が C - 4' 上の置換基であり、そしてもう一方の $R_1 a$ が C - 5' 上の置換基である場合、一つの側面において、イソオキサゾリン環は、(5' S) 立体配置を有する。

【0125】

$R_1 a 1$ より選択される場合の $R_1 a$ の具体的な意味は、AR1 および AR2、より具

50

体的には、AR₂である。

R₁a₂より選択される場合のR₁aの具体的な意味は、シアノおよび-C(=W)NR_vR_w [式中、Wは、OまたはSであり、R_vおよびR_wは、独立して、Hまたは(1-4C)アルキルであり、そしてここにおいて、R_vおよびR_wは、それらが結合しているアミドまたはチオアミドの窒素と一緒に、5~7員環を形成することができるが、場合により、そのように形成される環の1個の炭素原子の代わりに、N、O、S(O)_nより選択される追加のヘテロ原子を含み；ここにおいて、この環がピペラジン環である場合、その環は、追加の窒素上に、(1-4C)アルキル(窒素に隣接していない炭素上に置換されていてよい)、(3-6C)シクロアルキル、(1-4C)アルカノイル、-COO(1-4C)アルキル、-S(O)_n(1-4C)アルキル(式中、n=1または2)、-COOAR₁、-CS(1-4C)アルキル)および-C(=S)O(1-4C)アルキルより選択される基で置換されていてよく；ここにおいて、いずれの(1-4C)アルキル、(1-4C)アルカノイルおよび(3-6C)シクロアルキルも、シアノ、ヒドロキシまたはハロで置換されていてよい]である。R₁a₂より選択される場合のR₁aのより具体的な意味は、シアノ、ホルミル、-COO(1-4C)アルキル、-C(=O)NH₂、-(C=O)ピペラジンおよび-(C=O)モルホリンである。

10

【0126】

R₁a₃より選択される場合のR₁aの具体的な意味は、(1-10C)アルキル{ヒドロキシ、(1-10C)アルコキシ、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルキルカルボニル、ホスホリル[-O-P(O)(OH)₂およびそのモノ-およびジ-(1-4C)アルコキシ誘導体]、ホスフィリル[-O-P(OH)₂およびそのモノ-およびジ-(1-4C)アルコキシ誘導体]およびアミノより各々独立して選択される1個またはそれを超える基(ジェミナル二置換を含めた)で置換されていてよい；および/またはカルボキシ、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、(1-4C)アルコキシカルボニル、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシカルボニル、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシカルボニル、(1-4C)アルキルアミノ、ジ((1-4C)アルキル)アミノ、(1-6C)アルカノイルアミノ、(1-4C)アルコキシカルボニルアミノ、N-(1-4C)アルキル-N-(1-6C)アルカノイルアミノ、-C(=W)NR_vR_w [式中、WはOであり、R_vおよびR_wは、独立して、Hまたは(1-4C)アルキルであり、そしてここにおいて、R_vおよびR_wは、それらが結合しているアミド窒素と一緒に、モルホリン環、ピロリジン環、ピペリジン環またはピペラジン環を形成することができ；ここにおいて、この環がピペラジン環である場合、その環は、追加の窒素上に、(1-4C)アルキルおよび(1-4C)アルカノイルより選択される基で置換されていてよい]、(1-4C)アルキルS(O)_q-(qは、0、1または2である)、AR₂、AR₂-O-、AR₂-NH-、そして更に、AR₂含有基のAR₂a、AR₂b型より選択される1個の基で置換されていてよい}であり；ここにおいて、R₁a₃上のいずれかの置換基中に存在するいずれの(1-4C)アルキルおよび(1-4C)アシルも、それ自体、シアノ、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、(1-4C)アルキルアミノおよびジ(1-4C)アルキルアミノより独立して選択される1個または2個の基で置換されていてよく、但し、このような置換基は、存在する場合、ヘテロ原子に隣接した炭素上ではないという条件付きである；

20

30

40

R₁a₃より選択される場合のR₁aのより具体的な意味は、(1-10C)アルキルである{ヒドロキシ、(1-10C)アルコキシ、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルコキシ、ホスホリル[-O-P(O)(OH)₂およびそのモノ-およびジ-(1-4C)アルコキシ誘導体]、ホスフィリル[-O-P(OH)₂およびそのモノ-およびジ-(1-4C)アルコキシ誘導体]、カルボキシ、アミノ、(1-4C)アルキルアミノ、ジ((1-4C)アルキル)アミノ、(1-4C)アルキルS(O)_q(但し、好ましくは

50

、 $q = 2$ ）、AR2およびAR2bより各々独立して選択される1個またはそれを超える基（ジェミナル二置換を含めた）で置換されていてよい。R₁a3より選択される場合のR₁aのより具体的な意味は、本明細書中の前に記載のように置換された（1-6C）アルキルである。R₁a3より選択される場合のR₁aのなお一層具体的な意味は、本明細書中の前に記載のように置換された（1-4C）アルキルである。

【0127】

一つの側面において、R₁a4は、R^{1 4}C(O)O(1-6C)アルキル[式中、R^{1 4}は、AR1、AR2、AR2a、AR2b、(1-4C)アルキルアミノ、ベンジルオキシ-(1-4C)アルキルまたは(1-10C)アルキル{(R₁a3)について定義のように置換されていてよい}である]である。

10

【0128】

R₁a4より選択される場合のR₁aの具体的な意味は、R^{1 4}C(O)O(1-6C)アルキル-であり、ここにおいて、R^{1 4}は、AR1、AR2、AR2a、AR2bおよび(1-10C)アルキル(OHおよびジ(1-4C)アルキルアミノより独立して選択される1個またはそれを超える置換基で置換されていてよい)より選択される。R^{1 4}のより具体的な意味は、AR2a、AR2b、およびヒドロキシで置換された(1-6C)アルキルである。R^{1 4}のより具体的な意味は、AR2a、AR2b、およびヒドロキシで置換された(1-4C)アルキルである。

【0129】

R₁a5より選択される場合のR₁aの具体的な意味は、フルオロ、クロロおよびヒドロキシである。

20

最も具体的な側面において、R₁aは、(1-4C)アルキル(利用可能な炭素原子上に、F、ClおよびBより独立して選択される1個、2個、3個またはそれを超える置換基で置換されていてよい)、ヒドロキシ(2-4C)アルキル、ジヒドロキシ(1-4C)アルキル、トリヒドロキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、トリフルオロメトキシ(1-4C)アルキル、ジフルオロメトキシ(1-4C)アルキル、ハロメトキシ(1-4C)アルキル、ジ[(1-4C)アルコキシ](1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ-(ヒドロキシ)(1-4C)アルキル、(1-4C)アルキル-S(O)_q-ヒドロキシ(1-4C)アルキル(但し、 q は、0、1または2である)、シアノ-(ヒドロキシ)(1-4C)アルキル、モルホリノエトキシ(1-4C)アルキル、(N'-メチル)ピペラジノエトキシ(1-4C)アルキル、2-、3-または4-ピリジル(1-6C)アルコキシ(1-4C)アルキル、N-メチル(イミダゾ-2または3-イル)(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、イミダゾ-1-イル(1-6C)アルコキシ(1-4C)アルキル、および5員および6員環アセタール(メチルおよびフェニルより独立して選択される1個または2個の置換基で置換されていてよい(但し、このフェニル基はそれ自体、メチル、メトキシ、クロロおよびプロモより選択される1個または2個の置換基で置換されていてよい))より選択される。

30

【0130】

別の最も具体的な側面において、R₁aは、(1-4C)アルキル、ヒドロキシ(2-4C)アルキル、ジヒドロキシ(1-4C)アルキル、トリヒドロキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ジ[(1-4C)アルコキシ](1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ-(ヒドロキシ)(1-4C)アルキル、(1-4C)アルキル-S(O)_q-ヒドロキシ(1-4C)アルキル(但し、 q は、0、1または2である)、シアノ-(ヒドロキシ)(1-4C)アルキル、モルホリノエトキシ(1-4C)アルキル、(N'-メチル)ピペラジノエトキシ(1-4C)アルキル、2-、3-または4-ピリジル(1-6C)アルコキシメチル、N-メチル(イミダゾ-2または3-イル)(1-6C)アルコキシメチル、イミダゾ-1-イル(1-6C)アルキル、5員および6員環アセタール(メチルおよびフェニルより独立して選択される1個または2個の置換基で置換されていてよい(但し、このフェニル基はそれ自体、メチ

40

50

ル、メトキシ、クロロおよびブロモより選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてよい))より選択される。

【0131】

R₁a の更に具体的な意味は、(1-4C)アルキルS(O)q-であり、但し、qは、0、1または2であり、そしてこの(1-4C)アルキル基は、ヒドロキシで置換されていてよい。

【0132】

R₁a が、2-、3-または4-ピリジル(1-4C)アルキルオキシ(1-4C)アルキル、N-メチル(イミダゾ-2または3-イル)(1-4C)アルキルオキシ(1-4C)アルキルおよびイミダゾ-1-イル(1-6C)アルキオキシ(1-4C)アルキルより選択される場合、それは、好ましくは、2-、3-または4-ピリジル(1-4C)アルキルオキシメチル、N-メチル(イミダゾ-2または3-イル)(1-4C)アルキルオキシメチルおよびイミダゾ-1-イル(1-6C)アルキオキシメチルより選択される。

10

【0133】

(1-4C)アルキルより選択される R₁a の以下の意味には、利用可能な炭素原子上に、F、Cl および B より独立して選択される 1 個、2 個、3 個またはそれを超える置換基で置換されていてよい(1-4C)アルキルが含まれる。一つの態様において、このような(1-4C)アルキル基は、F、Cl および B より独立して選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されていてよい。もう一つの態様において、このような(1-4C)アルキル基は、F および Cl より独立して選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されていてよいので、R₁a は、例えば、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロエチルおよびフルオロエチルより選択される。

20

【0134】

m が 1 である場合：

一つの側面において、R₁a は、(1-4C)アルキル、ヒドロキシ(2-4C)アルキル、ジヒドロキシ(1-4C)アルキルおよびトリヒドロキシ(1-4C)アルキルより選択され；

もう一つの側面において、R₁a は、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ジ[(1-4C)アルコキシ](1-4C)アルキル、3-ジオキソラン-4-イル、2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4-イル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イルおよび1,3-ジオキサン-2-イルより選択され；

30

更にもう一つの側面において、R₁a は、ハロメトキシ(1-4C)アルキルおよび2-、3-または4-ピリジル(1-4C)アルキルオキシメチルより選択され；

更にもう一つの側面において、R₁a は、トリフルオロメトキシ(1-4C)アルキル、ジフルオロメトキシ(1-4C)アルキルおよびフルオロメトキシ(1-4C)アルキルより選択され；

更にもう一つの側面において、R₁a は、モルホリノエトキシ(1-4C)アルキル、(N'-メチル)ピペラジノエトキシ(1-4C)アルキル、2-、3-または4-ピリジル(1-4C)アルキルオキシ(1-4C)アルキル、N-メチル(イミダゾ-2または3-イル)(1-4C)アルキルオキシ(1-4C)アルキルおよびイミダゾ-1-イル(1-6C)アルキオキシ(1-4C)アルキルより選択される。

40

【0135】

m が 1 である場合、好適には、R₁a は、ヒドロキシ(2-4C)アルキルおよびジヒドロキシ(1-4C)アルキルより選択される。より好適には、R₁a は、ヒドロキシエチルおよび1,2-ジヒドロキシエチルより選択される。好ましくは、m が 1 である場合、R₁a は 1,2-ジヒドロキシエチルである。

【0136】

m が 2 である場合：

50

一つの側面において、 $R_1 a$ は、各々独立して、(1 - 4 C)アルキル、ヒドロキシ(1 - 4 C)アルキル、ジヒドロキシ(1 - 4 C)アルキルおよびトリヒドロキシ(1 - 4 C)アルキルより選択され；

もう一つの側面において、 $R_1 a$ は、各々独立して、(1 - 4 C)アルコキシ(1 - 4 C)アルキルおよびジ[(1 - 4 C)アルコキシ](1 - 4 C)アルキルより選択され；

更にもう一つの側面において、少なくとも一つの $R_1 a$ は、ハロメトキシ(1 - 4 C)アルキルおよび2 -、3 - または4 - ピリジル(1 - 4 C)アルキルオキシメチルより選択され；

更にもう一つの側面において、少なくとも一つの $R_1 a$ は、トリフルオロメトキシ(1 - 4 C)アルキル、ジフルオロメトキシ(1 - 4 C)アルキルおよびフルオロメトキシ(1 - 4 C)アルキルより選択され；

更にもう一つの側面において、一方の $R_1 a$ は、(1 - 4 C)アルキル、ヒドロキシ(1 - 4 C)アルキル、ジヒドロキシ(1 - 4 C)アルキルおよびトリヒドロキシ(1 - 4 C)アルキルより選択され；そしてもう一方の $R_1 a$ は、(1 - 4 C)アルコキシ(1 - 4 C)アルキルおよびジ[(1 - 4 C)アルコキシ](1 - 4 C)アルキルより選択され；

更にもう一つの側面において、一方の $R_1 a$ は、(1 - 4 C)アルキル、ヒドロキシ(1 - 4 C)アルキル、ジヒドロキシ(1 - 4 C)アルキルおよびトリヒドロキシ(1 - 4 C)アルキルより選択され；そしてもう一方の $R_1 a$ は、ハロメトキシ(1 - 4 C)アルキルおよび2 -、3 - または4 - ピリジル(1 - 4 C)アルキルオキシメチルより選択される。

【0137】

m が2である場合、好ましくは、双方の $R_1 a$ がヒドロキシメチルである、または双方ともヒドロキシエチルである。もう一つの側面において、 m が2である場合、好ましくは、一方の $R_1 a$ はヒドロキシメチルであり、もう一方はメトキシメチルである。

【0138】

本明細書中の前にまたは以下に定義の $R_1 b$ についての全ての態様、側面および好ましい意味において、(1 - 4 C)アルキル基はいずれも、本明細書中の前に定義のように置換されていてよい。 $R_1 b$ についての定義中の(1 - 4 C)アルキル基の具体的な置換基は、1個または2個のハロゲン基、具体的には、ジェミナル二置換(但し、このような置換は、酸素に結合した炭素原子上ではないという条件付きである)およびシアノである。ジハロ置換された基の例は、 $-NHCOCF_2H$ および $-NHSCCl_2H$ である。

【0139】

$R_1 b$ が $-N(R_5)HET-1$ である場合、 R_5 は、好ましくは、水素である。

一つの態様において、 $R_1 b$ は、ヒドロキシ、 $-NHCO(1-4C)$ アルキル、 $-NHCO(3-6C)$ シクロアルキル、 $-NHCS(1-4C)$ アルキル、 $-NHCOO(1-4C)$ アルキル、 $-NH(C=S)O(1-4C)$ アルキル、 $-OCO(1-4C)$ アルキル、 $-N(R_5)-HET-1$ および $HET-2$ より選択される。

【0140】

もう一つの態様において、 $R_1 b$ は、 $-NHCO(1-4C)$ アルキル、 $-NHCO(3-6C)$ シクロアルキル、 $-NHCS(1-4C)$ アルキル、 $-N(R_5)-HET-1$ および $HET-2$ より選択される。

【0141】

より好ましくは、 $R_1 b$ は、 $-NHCO(1-4C)$ アルキル、 $-NHCS(1-4C)$ アルキル、 $-N(R_5)-HET-1$ および $HET-2$ より選択される。

一つの側面において、 $R_1 b$ は、 OH 、 $-NR_5C(=W)R_4$ および $-OC(=O)R_4$ 、特に、 OH 、 $-NHCOMe$ および $-NHCOOMe$ より選択される。

【0142】

更にもう一つの側面において、 $R_1 b$ は、 $-N(R_5)-HET-1$ および $HET-2$ 、特に、イソオキサゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリルまたはイソチアゾリルとしてのの

10

20

30

40

50

H E T - 1、および 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル (置換されていてよい) または テトラゾール - 2 - イルとしての H E T - 2 より選択される。

【0143】

最も具体的な側面において、 R_4 は、本明細書中の前に与えられた意味より選択される。

一つの側面において、 R_4 は、水素、アミノ、(1 - 8 C) アルキル、 $-NHR_{12}$ 、 $-N(R_{12})(R_{13})$ 、 $-OR_{12}$ または $-SR_{12}$ 、(2 - 4 C) アルケニル、 $-(1 - 8 C)$ アルキルアリール、モノ -、ジ -、トリ - およびペルハロ (1 - 8 C) アルキル、 $-(CH_2)_p(3 - 6 C)$ シクロアルキルおよび $-(CH_2)_p(3 - 6 C)$ シクロアルケニル (式中、 p は、0、1 または 2 である) より選択される。

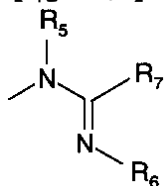
10

【0144】

一つの態様において、 R_1b は、ヒドロキシ、 $-NHC(=W)R_4$ 、 $-OC(=O)R_4$ 、および

【0145】

【化20】



20

【0146】

より選択され、ここにおいて、

W 、 R_5 および R_6 は、本明細書中の前に定義の通りであり、 R_4 は、水素、アミノ、(1 - 4 C) アルキル、 $-NH(1 - 4 C)$ アルキル、 $-N(ジ - (1 - 4 C) アルキル)$ 、 $-O(1 - 4 C)$ アルキル、 $-S(1 - 4 C)$ アルキル、(2 - 4 C) アルケニル、 $-(CH_2)_p(3 - 6 C)$ シクロアルキルおよび $-(CH_2)_p(3 - 6 C)$ シクロアルケニル (式中、 p は、0、1 または 2 である) より選択され；そして R_7 は、水素、(1 - 8 C) アルキル、 $-OR_{12}$ 、 $-SR_{12}$ 、アミノ、 NHR_{12} 、 $N(R_{12})(R_{13})$ 、(1 - 8 C) アルキルアリール、およびモノ -、ジ -、トリ - およびペルハロ (1 - 8 C) アルキルより選択される。

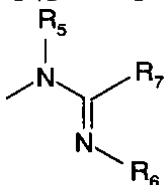
30

【0147】

もう一つの態様において、 R_1b は、ヒドロキシ、 $-NHC(=W)R_4$ 、 $-OC(=O)R_4$ 、および

【0148】

【化21】



40

【0149】

より選択され、ここにおいて、

W 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、本明細書中の前に定義の通りであり、特に、 R_4 は、(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ、シクロアルキル (具体的には、シクロプロピル) またはハロアルキル (具体的には、ジクロロメチル) である。

【0150】

もう一つの態様において、 R_1b は、ヒドロキシ、 $-NHC(=W)R_4$ 、 $-OC(=O)R_4$ 、および

【0151】

【化 2 2】



【0 1 5 2】

より選択され、ここにおいて、

W、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、本明細書中の前に定義の通りであり、特に、 R_4 は、(1 - 4 C) アルキルまたは (1 - 4 C) アルコキシである。

10

【0 1 5 3】

R_5 の (本明細書中の前にまたは以下に開示されるいずれかの定義および態様で、適宜用いることができる) 具体的な意味は、水素、tert - ブトキシカルボニルおよびベンジロキシカルボニルである。より具体的には、 R_5 は水素である。

【0 1 5 4】

一つの側面において、 R_{12} および R_{13} は、独立して、水素、アルキルおよびアリールより選択され、またはいずれかの $N(R_{12})(R_{13})$ 基について、 R_{12} および R_{13} は、更に、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、本明細書中の前に記載のように置換されていてよいピロリジニル基、ピペリジニル基またはモルホリニル基を形成してよい。一つの側面において、 R_{15} および R_{16} は、独立して、水素、フェニルおよび (1 - 4 C) アルキルより選択される。

20

【0 1 5 5】

最も具体的な側面において、 R_{12} および R_{13} は、独立して、水素およびメチルより選択される。

一つの態様において、HET - 1 および HET - 2 は未置換である。置換されている場合、好適な置換基は、ハロ (具体的には、クロロ)、(1 - 4 C) アルキル、特に、メチル、モノ - およびジハロメチル (ここにおいて、ハロは、好ましくは、フルオロ、クロロまたはブロモである)、トリフルオロメチルおよびシアノメチルより選択される。

【0 1 5 6】

好適なのは、5 員環としての HET - 1 および HET - 2、すなわち、HET - 1 A としての HET - 1、および HET - 2 A としての HET - 2、具体的には、イソオキサゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリルまたはイソチアゾリルとしての HET - 1 A、および 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルまたはテトラゾール - 2 - イルとしての HET - 2 A である。

30

【0 1 5 7】

一つの側面において、1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルとしての HET - 2 A は、好ましくは、ハロ (具体的には、クロロ)、メチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、クロロメチル、シアノメチルまたはトリフルオロメチルで置換されている。

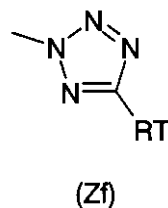
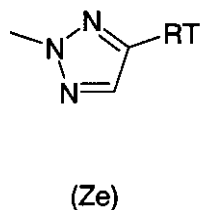
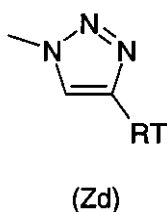
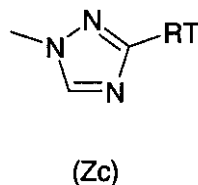
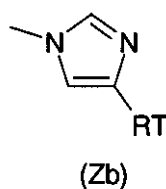
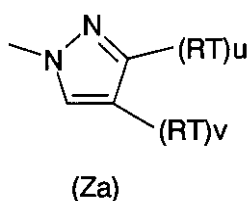
【0 1 5 8】

一つの態様において、HET - 2 A は、下の構造 (Z a) ~ (Z f) :

40

【0 1 5 9】

【化 2 3】



10

【0 1 6 0】

(式中、uおよびvは、独立して、0または1であり、RTは、本明細書中の前にまたは以下に定義されるいずれかの態様または側面に定義の通りである)より選択される。

【0 1 6 1】

一つの態様において、HET-2Aは、1, 2, 3-トリアゾール(特に、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル(Zd))、1, 2, 4-トリアゾール(特に、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル(Zc))およびテトラゾール(好ましくは、テトラゾール-2-イル(Zf))より選択され、ここにおいて、uおよびvは、独立して、0または1であり、RTは、本明細書中の前にまたは以下に定義されるいずれかの態様または側面に定義の通りである。

20

【0 1 6 2】

もう一つの態様において、HET-2Aは、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル(Zd)およびテトラゾール-2-イル(Zf)より選択され、ここにおいて、uおよびvは、独立して、0または1であり、RTは、本明細書中の前にまたは以下に定義されるいずれかの態様または側面に定義の通りである。

【0 1 6 3】

もう一つの態様において、HET-2Aは、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル(Zd)であり、ここにおいて、uおよびvは、独立して、0または1であり、RTは、本明細書中の前にまたは以下に定義されるいずれかの態様または側面に定義の通りである。

30

【0 1 6 4】

一つの態様において、HET-2Bは、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、1, 2, 3-トリアジン、1, 2, 4-トリアジン、1, 3, 5-トリアジンおよびピリジンのジヒドロ型であり、ここにおいて、RTは、本明細書中の前にまたは以下に定義されるいずれかの態様または側面に定義の通りである。

【0 1 6 5】

もう一つの態様において、HET-2Bは、ピリミドン、ピリダジノン、ピラジノン、1, 2, 3-トリアジノン、1, 2, 4-トリアジノン、1, 3, 5-トリアジノンおよびピリドンより選択され、ここにおいて、RTは、本明細書中の前にまたは以下に定義されるいずれかの態様または側面に定義の通りである。

40

【0 1 6 6】

もう一つの態様において、HET-2Bは、チオピリミドン、チオピリダジノン、チオピラジノン、チオ-1, 2, 3-トリアジノン、チオ-1, 2, 4-トリアジノン、チオ-1, 3, 5-トリアジノンおよびチオピリドンより選択され、ここにおいて、RTは、本明細書中の前にまたは以下に定義されるいずれかの態様または側面に定義の通りである。

【0 1 6 7】

50

最も具体的な側面において、 R_1 b は、 $-NH(C=W)R_4$ または (Zd) である。

一つの側面において、 R_1 b は $-NH(C=O)R_4$ である。

もう一つの側面において、 R_1 b は (Zd) である。

【0168】

W が O である場合、好適には、 R_4 は、メチル、エチル、ジクロロメチルおよびシクロプロピルより選択される。

W が S である場合、好適には、 R_4 は、 $(1-4C)$ アルキル (メチル、クロロ、ブromo、フルオロおよびメトキシより独立して選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されていてよい)、 $-N(R_{12})(R_{13})$ および $-OR_{12}$ より選択される。より好適には、W が S である場合、 R_4 は、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-OMe$ 、 $-SMe$ およびメチルより選択される。

10

【0169】

一つの側面において、 $(RTa1)$ は、水素、ハロゲン、 $(1-4C)$ アルコキシ、 $(2-4C)$ アルケニルオキシ、 $(2-4C)$ アルケニル、 $(2-4C)$ アルキニル、 $(3-6C)$ シクロアルキル、 $(3-6C)$ シクロアルケニル、 $(1-4C)$ アルキルチオ、アミノ、アジド、シアノおよびニトロより選択される。

【0170】

一つの側面において、 RT は、好ましくは、次の群による置換基、

$(RTa1)$: 水素、ハロゲン、 $(1-4C)$ アルコキシ、 $(2-4C)$ アルケニルオキシ、 $(2-4C)$ アルケニル、 $(2-4C)$ アルキニル、 $(3-6C)$ シクロアルキル、 $(3-6C)$ シクロアルケニル、 $(1-4C)$ アルキルチオ、アミノ、アジド、シアノおよびニトロ；または

20

$(RTa2)$: $(1-4C)$ アルキルアミノ、ジ- $(1-4C)$ アルキルアミノおよび $(2-4C)$ アルケニルアミノ；

$(RTb1)$: $(1-4C)$ アルキル基であって、ヒドロキシ、 $(1-4C)$ アルコキシ、 $(1-4C)$ アルキルチオ、シアノおよびアジドより選択される 1 個の置換基で置換されていてよいもの；または

$(RTb2)$: $(1-4C)$ アルキル基であって、 $(2-4C)$ アルケニルオキシ、 $(3-6C)$ シクロアルキルおよび $(3-6C)$ シクロアルケニルより選択される 1 個の置換基で置換されていてよいもの

30

より選択され；そしてここにおいて、

$(RTa1)$ または $(RTa2)$ 、または $(RTb1)$ または $(RTb2)$ 中のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルまたはシクロアルケニル部分を含有する RT 置換基の各々のところで、このような部分は各々、利用可能な炭素原子上に、F、Cl、Br、OH および CN より独立して選択される 1 個、2 個、3 個またはそれを超える置換基で置換されていてよい。

【0171】

もう一つの側面において、 RT は、好ましくは、次の群による置換基、

$(RTa1)$: 水素、ハロゲン、 $(1-4C)$ アルコキシ、 $(2-4C)$ アルケニルオキシ、 $(2-4C)$ アルケニル、 $(2-4C)$ アルキニル、 $(3-6C)$ シクロアルキル、 $(3-6C)$ シクロアルケニル、 $(1-4C)$ アルキルチオ、アミノ、アジド、シアノおよびニトロ；または

40

$(RTb1)$: $(1-4C)$ アルキル基であって、ヒドロキシ、 $(1-4C)$ アルコキシ、 $(1-4C)$ アルキルチオ、シアノおよびアジドより選択される 1 個の置換基で置換されていてよいもの

より選択され；そしてここにおいて、

$(RTa1)$ または $(RTb1)$ 中のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルまたはシクロアルケニル部分を含有する RT 置換基の各々のところで、このような部分は各々、利用可能な炭素原子上に、F、Cl、Br および CN より独立して選択される 1 個、2 個、3 個またはそれを超える置換基で置換されていてよい。

50

【0172】

更にもう一つの側面において、RTは、最も好ましくは、

(a) 水素；または

(b) ハロゲン、具体的には、フッ素、塩素または臭素；または

(c) シアノ；または

(d) (1-4C) アルキル、具体的には、メチル；または

(e) 一置換(1-4C) アルキル、具体的には、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、シアノメチル、アジドメチル、ヒドロキシメチル；または

(f) 二置換(1-4C) アルキル、例えば、ジフルオロメチル、または

三置換(1-4C) アルキル、例えば、トリフルオロメチルである。

10

【0173】

最も具体的な側面において、RTは、水素、ハロゲン、シアノ、(1-4C) アルキル、シアノ(1-4C) アルキル、ハロ(1-4C) アルキル、ジハロ(1-4C) アルキル、トリハロ(1-4C) アルキル、アミノ、(1-4C) アルキルアミノ、ジ-(1-4C) アルキルアミノ、(1-4C) アルキルチオ、(1-4C) アルコキシ、1-4C) アルコキシ(1-4C) アルキル、(2-4C) アルケニルオキシ、(2-4C) アルケニル、(2-4C) アルキニル、(3-6C) シクロアルキル、(3-6C) シクロアルケニルおよび(1-4C) アルコキシカルボニルより選択され；そしてここにおいて、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルまたはシクロアルケニル部分を含むRT置換基の各々のところで、このような部分は各々、利用可能な炭素原子上に、F、Cl、Br、OHおよびCNより独立して選択される1個、2個、3個またはそれを超える置換基で置換されていてよい。

20

【0174】

この最も具体的な側面の一つの態様において、RTは、水素、ハロゲン、シアノ、(1-4C) アルキル、ハロ(1-4C) アルキル、ジハロ(1-4C) アルキルおよび(2-4C) アルキニルより選択され；好適には、RTは、水素、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ジフルオロメチルおよびジクロロメチル、エチニルおよびプロピニルより選択され；より好適には、RTは、水素、クロロ、ブロモ、メチルおよびフルオロメチルより選択される。

【0175】

一つの態様において、基A、B、C、RT、R₄、R₁₂、R₁₃、R_{1a}、R_{1b}、R_{2a'}、R_{2b}、R_{3a}、R_{6b}およびR_{6a'}が各々、本明細書中の前に記載のその基の最も具体的な側面より選択される式(I)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

30

【0176】

一つの態様において、基Cが、基D、基Eおよび基Hのいずれか一つで表され；R_{2b}およびR_{6b}が、独立して、HまたはFであり；AおよびBが、双方ともオキサゾリジノンであり；m=0；そしてR_{1b}が、OH、-NHCOMe、-NHCOシクロプロピル、-NH(C=S)OMeおよび-NHCOOMeより選択される式(I)の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

40

【0177】

一つの態様において、基Cが、基D、基Eおよび基Hのいずれか一つで表され；R_{2b}およびR_{6b}が、独立して、HまたはFであり；AおよびBが、双方ともオキサゾリジノンであり；m=0；そしてR_{1b}が、-N(R₅)-HET-1AおよびHET-2A、具体的には、イソオキサゾリル、1,2,5-チアジアゾリルまたはイソチアゾリルとしてのHET-1A、および1,2,3-トリアゾール-1-イル(置換されていてよい)またはテトラゾール-2-イルとしてのHET-2Aより選択される式(I)の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0178】

一つの態様において、基Cが、基D、基Eおよび基Hのいずれか一つで表され；R_{2b}

50

および R_6 b が、独立して、H または F であり；A および B が、双方ともイソオキサゾリンであり； $m = 0$ ；そして R_1 b が、OH、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCOシクロプロピル$ 、 $-NH(C=S)OMe$ および $-NHCOOMe$ より選択される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0179】

一つの態様において、基 C が、基 D、基 E および基 H のいずれか一つで表され； R_2 b および R_6 b が、独立して、H または F であり；A および B が、双方ともイソオキサゾリンであり； $m = 0$ ；そして R_1 b が、 $-N(R_5) - HET - 1A$ および $HET - 2A$ 、具体的には、イソオキサゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリルまたはイソチアゾリルとしての $HET - 1A$ 、および 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル（置換されていてよい）またはテトラゾール - 2 - イルとしての $HET - 2A$ より選択される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

10

【0180】

一つの態様において、基 C が、基 D、基 E および基 H のいずれか一つで表され； R_2 b および R_6 b が、独立して、H または F であり；A または B が、オキサゾリジノンであり、もう一方がイソオキサゾリンであり； $m = 0$ ；そして R_1 b が、OH、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCOシクロプロピル$ 、 $-NH(C=S)OMe$ および $-NHCOOMe$ より選択される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0181】

一つの態様において、基 C が、基 D、基 E および基 H のいずれか一つで表され； R_2 b および R_6 b が、独立して、H または F であり；A または B が、オキサゾリジノンであり、もう一方がイソオキサゾリンであり； $m = 0$ ；そして R_1 b が、 $-N(R_5) - HET - 1A$ および $HET - 2A$ 、具体的には、イソオキサゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリルまたはイソチアゾリルとしての $HET - 1A$ 、および 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル（置換されていてよい）またはテトラゾール - 2 - イルとしての $HET - 2A$ より選択される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

20

【0182】

一つの態様において、基 C が、基 D、基 E および基 H のいずれか一つで表され； R_2 b および R_6 b が、独立して、H または F であり；A および B が、双方ともオキサゾリジノンであり； $m = 1$ ； R_1 a が、 $R_1 a 1$ より選択され；そして R_1 b が、OH、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCOシクロプロピル$ 、 $-NH(C=S)OMe$ および $-NHCOOMe$ より選択される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

30

【0183】

一つの態様において、基 C が、基 D、基 E および基 H のいずれか一つで表され； R_2 b および R_6 b が、独立して、H または F であり；A および B が、双方ともオキサゾリジノンであり； $m = 1$ ； R_1 a が、 $R_1 a 1$ より選択され；そして R_1 b が、 $-N(R_5) - HET - 1A$ および $HET - 2A$ 、具体的には、イソオキサゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリルまたはイソチアゾリルとしての $HET - 1A$ 、および 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル（置換されていてよい）またはテトラゾール - 2 - イルとしての $HET - 2A$ より選択される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

40

【0184】

一つの態様において、基 C が、基 D、基 E および基 H のいずれか一つで表され； R_2 b および R_6 b が、独立して、H または F であり；A および B が、双方ともイソオキサゾリンであり； $m = 1$ ； R_1 a が、 $R_1 a 1$ より選択され；そして R_1 b が、OH、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCOシクロプロピル$ 、 $-NH(C=S)OMe$ および $-NHCOOMe$ より選択される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水

50

分解性エステルを提供する。

【0185】

一つの態様において、基Cが、基D、基Eおよび基Hのいずれか一つで表され； R_2 b および R_6 b が、独立して、HまたはFであり；AおよびBが、双方ともイソオキサゾリンであり； $m = 1$ ； R_1 a が、 R_1 a 1 より選択され；そして R_1 b が、 $-N(R_5) - HET - 1A$ および $HET - 2A$ 、具体的には、イソオキサゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリルまたはイソチアゾリルとしての $HET - 1A$ 、および 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル（置換されていてよい）またはテトラゾール - 2 - イルとしての $HET - 2A$ より選択される式（I）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

10

【0186】

一つの態様において、基Cが、基D、基Eおよび基Hのいずれか一つで表され； R_2 b および R_6 b が、独立して、HまたはFであり；AまたはBが、オキサゾリジノンであり、もう一方がイソオキサゾリンであり； $m = 1$ ； R_1 a が、 R_1 a 1 より選択され；そして R_1 b が、OH、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCOシクロプロピル$ 、 $-NH(C=S)OMe$ および $-NHCOOMe$ より選択される式（I）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0187】

一つの態様において、基Cが、基D、基Eおよび基Hのいずれか一つで表され； R_2 b および R_6 b が、独立して、HまたはFであり；AまたはBが、オキサゾリジノンであり、もう一方がイソオキサゾリンであり； $m = 1$ ； R_1 a が、 R_1 a 1 より選択され；そして R_1 b が、 $-N(R_5) - HET - 1A$ および $HET - 2A$ 、具体的には、イソオキサゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリルまたはイソチアゾリルとしての $HET - 1A$ 、および 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル（置換されていてよい）またはテトラゾール - 2 - イルとしての $HET - 2A$ より選択される式（I）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

20

【0188】

一つの態様において、基Cが、基D、基Eおよび基Hのいずれか一つで表され； R_2 b および R_6 b が、独立して、HまたはFであり；AおよびBが、双方ともオキサゾリジノンであり； $m = 1$ ； R_1 a が、 R_1 a 2 より選択され；そして R_1 b が、OH、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCOシクロプロピル$ 、 $-NH(C=S)OMe$ および $-NHCOOMe$ より選択される式（I）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

30

【0189】

一つの態様において、基Cが、基D、基Eおよび基Hのいずれか一つで表され； R_2 b および R_6 b が、独立して、HまたはFであり；AおよびBが、双方ともオキサゾリジノンであり； $m = 1$ ； R_1 a が、 R_1 a 2 より選択され；そして R_1 b が、 $-N(R_5) - HET - 1A$ および $HET - 2A$ 、具体的には、イソオキサゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリルまたはイソチアゾリルとしての $HET - 1A$ 、および 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル（置換されていてよい）またはテトラゾール - 2 - イルとしての $HET - 2A$ より選択される式（I）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

40

【0190】

一つの態様において、基Cが、基D、基Eおよび基Hのいずれか一つで表され； R_2 b および R_6 b が、独立して、HまたはFであり；AおよびBが、双方ともイソオキサゾリンであり； $m = 1$ ； R_1 a が、 R_1 a 2 より選択され；そして R_1 b が、OH、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCOシクロプロピル$ 、 $-NH(C=S)OMe$ および $-NHCOOMe$ より選択される式（I）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0191】

50

一つの態様において、基 C が、基 D、基 E および基 H のいずれか一つで表され； R_2 b および R_6 b が、独立して、H または F であり；A および B が、双方ともイソオキサゾリンであり； $m = 1$ ； R_1 a が、 R_1 a 2 より選択され；そして R_1 b が、 $-N(R_5) - HET - 1A$ および $HET - 2A$ 、具体的には、イソオキサゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリルまたはイソチアゾリルとしての $HET - 1A$ 、および 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル（置換されていてよい）またはテトラゾール - 2 - イルとしての $HET - 2A$ より選択される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0192】

一つの態様において、基 C が、基 D、基 E および基 H のいずれか一つで表され； R_2 b および R_6 b が、独立して、H または F であり；A または B が、オキサゾリジノンであり、もう一方がイソオキサゾリンであり； $m = 1$ ； R_1 a が、 R_1 a 2 より選択され；そして R_1 b が、OH、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCOシクロプロピル$ 、 $-NH(C=S)OMe$ および $-NHCOOMe$ より選択される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

10

【0193】

一つの態様において、基 C が、基 D、基 E および基 H のいずれか一つで表され； R_2 b および R_6 b が、独立して、H または F であり；A または B が、オキサゾリジノンであり、もう一方がイソオキサゾリンであり； $m = 1$ ； R_1 a が、 R_1 a 2 より選択され；そして R_1 b が、 $-N(R_5) - HET - 1A$ および $HET - 2A$ 、具体的には、イソオキサゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリルまたはイソチアゾリルとしての $HET - 1A$ 、および 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル（置換されていてよい）またはテトラゾール - 2 - イルとしての $HET - 2A$ より選択される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

20

【0194】

一つの態様において、基 C が、基 D、基 E および基 H のいずれか一つで表され； R_2 b および R_6 b が、独立して、H または F であり；A および B が、双方ともオキサゾリジノンであり； $m = 1$ ； R_1 a が、 R_1 a 3 より選択され；そして R_1 b が、OH、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCOシクロプロピル$ 、 $-NH(C=S)OMe$ および $-NHCOOMe$ より選択される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

30

【0195】

一つの態様において、基 C が、基 D、基 E および基 H のいずれか一つで表され； R_2 b および R_6 b が、独立して、H または F であり；A および B が、双方ともオキサゾリジノンであり； $m = 1$ ； R_1 a が、 R_1 a 3 より選択され；そして R_1 b が、 $-N(R_5) - HET - 1A$ および $HET - 2A$ 、具体的には、イソオキサゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリルまたはイソチアゾリルとしての $HET - 1A$ 、および 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル（置換されていてよい）またはテトラゾール - 2 - イルとしての $HET - 2A$ より選択される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

40

【0196】

一つの態様において、基 C が、基 D、基 E および基 H のいずれか一つで表され； R_2 b および R_6 b が、独立して、H または F であり；A および B が、双方ともイソオキサゾリンであり； $m = 1$ ； R_1 a が、 R_1 a 3 より選択され；そして R_1 b が、OH、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCOシクロプロピル$ 、 $-NH(C=S)OMe$ および $-NHCOOMe$ より選択される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0197】

一つの態様において、基 C が、基 D、基 E および基 H のいずれか一つで表され； R_2 b および R_6 b が、独立して、H または F であり；A および B が、双方ともイソオキサゾリ

50

ンであり； $m = 1$ ； $R_1 a$ が、 $R_1 a 3$ より選択され；そして $R_1 b$ が、 $-N(R_5) - HET - 1A$ および $HET - 2A$ 、具体的には、イソオキサゾリル、 $1, 2, 5$ -チアジアゾリルまたはイソチアジアゾリルとしての $HET - 1A$ 、および $1, 2, 3$ -トリアゾール- 1 -イル（置換されていてよい）またはテトラゾール- 2 -イルとしての $HET - 2A$ より選択される式（ I ）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または *in-vivo* 加水分解性エステルを提供する。

【0198】

一つの態様において、基Cが、基D、基Eおよび基Hのいずれか一つで表され； $R_2 b$ および $R_6 b$ が、独立して、HまたはFであり；AかまたはBが、オキサゾリジノンであり、もう一方がイソオキサゾリンであり； $m = 1$ ； $R_1 a$ が、 $R_1 a 3$ より選択され；そして $R_1 b$ が、OH、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCOシクロプロピル$ 、 $-NH(C=S)OMe$ および $-NHCOOMe$ より選択される式（ I ）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または *in-vivo* 加水分解性エステルを提供する。

10

【0199】

一つの態様において、基Cが、基D、基Eおよび基Hのいずれか一つで表され； $R_2 b$ および $R_6 b$ が、独立して、HまたはFであり；AかまたはBが、オキサゾリジノンであり、もう一方がイソオキサゾリンであり； $m = 1$ ； $R_1 a$ が、 $R_1 a 3$ より選択され；そして $R_1 b$ が、 $-N(R_5) - HET - 1A$ および $HET - 2A$ 、具体的には、イソオキサゾリル、 $1, 2, 5$ -チアジアゾリルまたはイソチアジアゾリルとしての $HET - 1A$ 、および $1, 2, 3$ -トリアゾール- 1 -イル（置換されていてよい）またはテトラゾール- 2 -イルとしての $HET - 2A$ より選択される式（ I ）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または *in-vivo* 加水分解性エステルを提供する。

20

【0200】

一つの態様において、基Cが、基D、基Eおよび基Hのいずれか一つで表され； $R_2 b$ および $R_6 b$ が、独立して、HまたはFであり；AおよびBが、双方ともオキサゾリジノンであり； $m = 2$ ；そして $R_1 b$ が、OH、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCOシクロプロピル$ 、 $-NH(C=S)OMe$ および $-NHCOOMe$ より選択される式（ I ）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または *in-vivo* 加水分解性エステルを提供する。

【0201】

一つの態様において、基Cが、基D、基Eおよび基Hのいずれか一つで表され； $R_2 b$ および $R_6 b$ が、独立して、HまたはFであり；AおよびBが、双方ともオキサゾリジノンであり； $m = 2$ ；そして $R_1 b$ が、 $-N(R_5) - HET - 1A$ および $HET - 2A$ 、具体的には、イソオキサゾリル、 $1, 2, 5$ -チアジアゾリルまたはイソチアジアゾリルとしての $HET - 1A$ 、および $1, 2, 3$ -トリアゾール- 1 -イル（置換されていてよい）またはテトラゾール- 2 -イルとしての $HET - 2A$ より選択される式（ I ）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または *in-vivo* 加水分解性エステルを提供する。

30

【0202】

一つの態様において、基Cが、基D、基Eおよび基Hのいずれか一つで表され； $R_2 b$ および $R_6 b$ が、独立して、HまたはFであり；AおよびBが、双方ともイソオキサゾリンであり； $m = 2$ ；そして $R_1 b$ が、OH、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCOシクロプロピル$ 、 $-NH(C=S)OMe$ および $-NHCOOMe$ より選択される式（ I ）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または *in-vivo* 加水分解性エステルを提供する。

40

【0203】

一つの態様において、基Cが、基D、基Eおよび基Hのいずれか一つで表され； $R_2 b$ および $R_6 b$ が、独立して、HまたはFであり；AおよびBが、双方ともイソオキサゾリンであり； $m = 2$ ；そして $R_1 b$ が、 $-N(R_5) - HET - 1A$ および $HET - 2A$ 、具体的には、イソオキサゾリル、 $1, 2, 5$ -チアジアゾリルまたはイソチアジアゾリルとしての $HET - 1A$ 、および $1, 2, 3$ -トリアゾール- 1 -イル（置換されていてよい）またはテトラゾール- 2 -イルとしての $HET - 2A$ より選択される式（ I ）の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または *in-vivo* 加水分解性エステルを提供する。

50

【0204】

一つの態様において、基Cが、基D、基Eおよび基Hのいずれか一つで表され； R_2b および R_6b が、独立して、HまたはFであり；AかまたはBが、オキサゾリジノンであり、もう一方がイソオキサゾリンであり； $m = 2$ ；そして R_1b が、OH、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCOシクロプロピル$ 、 $-NH(C=S)OMe$ および $-NHCOOMe$ より選択される式(I)の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0205】

一つの態様において、基Cが、基D、基Eおよび基Hのいずれか一つで表され； R_2b および R_6b が、独立して、HまたはFであり；AかまたはBが、オキサゾリジノンであり、もう一方がイソオキサゾリンであり； $m = 2$ ；そして R_1b が、 $-N(R_5)-HET-1A$ および $HET-2A$ 、具体的には、イソオキサゾリル、1,2,5-チアジアゾリルまたはイソチアゾリルとしての $HET-1A$ 、および1,2,3-トリアゾール-1-イル（置換されていてよい）またはテトラゾール-2-イルとしての $HET-2A$ より選択される式(I)の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

10

【0206】

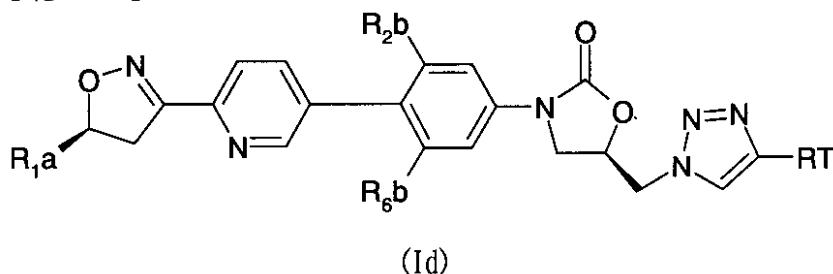
上の定義の全てにおいて、好適な化合物は、式(Ia)に示される通りである。

一つの態様において、式(I d)

【0207】

20

【化24】



【0208】

30

(式中、 R_2b および R_6b は、独立して、水素およびフッ素より選択され；

RTは、水素、ハロゲン、(1-4C)アルキル、ハロ(1-4C)アルキル、ジハロ(1-4C)アルキルおよび(2-4C)アルキニルより選択され；

R_1a は、(1-4C)アルキル、ヒドロキシ(2-4C)アルキル、ジヒドロキシ(1-4C)アルキルおよびトリヒドロキシ(1-4C)アルキルより選択される)

を有する化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0209】

本発明の更にもう一つの側面において、

R_2b および R_6b が、独立して、水素およびフッ素より選択され；

40

RTが、水素、ハロゲン、(1-4C)アルキル、ハロ(1-4C)アルキル、ジハロ(1-4C)アルキルおよび(2-4C)アルキニルより選択され；

R_1a が、(1-4C)アルキル、ジヒドロキシ(1-4C)アルキルおよびトリヒドロキシ(1-4C)アルキルより選択される、式(I d)の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0210】

本発明の更にもう一つの側面において、

R_2b および R_6b が、独立して、水素およびフッ素より選択され；

RTが、水素、クロロ、プロモ、フルオロ、メチル、フルオロメチル、クロロメチル、プロモメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、エチニルおよびプロピニルより選択

50

され；

R₁ a が、(1 - 4 C) アルコキシ (1 - 4 C) アルキル、ジ [(1 - 4 C) アルコキシ] (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシヒドロキシ (1 - 4 C) アルキル、3 - ジオキソラン - 4 - イル、2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル、2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル、2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル、2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルおよび 1, 3 - ジオキサン - 2 - イルより選択される、式 (I d) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【 0 2 1 1 】

本発明の更にもう一つの側面において、

R₂ b および R₆ b が、独立して、水素およびフッ素より選択され；

10

R_T が、水素、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、エチニルおよびプロピニルより選択され；

R₁ a が、ハロメトキシ (1 - 4 C) アルキルおよび 2 - 、 3 - または 4 - ピリジル (1 - 4 C) アルキルオキシメチルより選択される、式 (I d) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【 0 2 1 2 】

本発明の更にもう一つの側面において、

R₂ b および R₆ b が、独立して、水素およびフッ素より選択され；

20

R_T が、水素、クロロ、ブロモ、メチルおよびフルオロメチルより選択され；

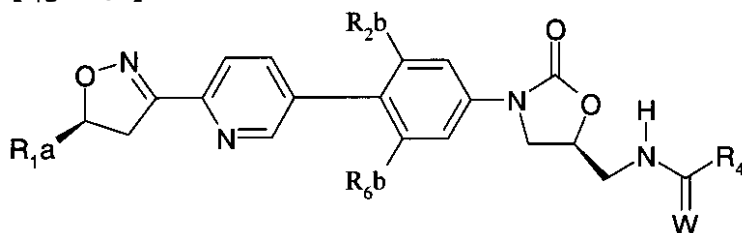
R₁ a が、ヒドロキシエチルおよび 1, 2 - ジヒドロキシエチルより選択される、式 (I d) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【 0 2 1 3 】

本発明の更にもう一つの側面において、式 (I e)

【 0 2 1 4 】

【 化 2 5 】



30

(Ie)

【 0 2 1 5 】

(式中、W は O であり；

R₂ b および R₆ b は、独立して、水素およびフッ素より選択され；

40

R₁ a は、(1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ (2 - 4 C) アルキル、ジヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルおよびトリヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルより選択され；

R₄ は、メチル、エチル、ジクロロメチルおよびシクロプロピルより選択される)

を有する化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【 0 2 1 6 】

本発明の更にもう一つの側面において、

W が O であり；

R₂ b および R₆ b が、独立して、水素およびフッ素より選択され；

R₁ a が、(1 - 4 C) アルキル、ジヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルおよびトリヒド

50

ロキシ (1 - 4 C) アルキルより選択され ;

R₄ が、メチル、エチル、ジクロロメチルおよびシクロプロピルより選択される、式 (I e) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【 0 2 1 7 】

本発明の更にもう一つの側面において、

W が O であり ;

R₂ b および R₆ b が、独立して、水素およびフッ素より選択され ;

R₁ a が、ハロメトキシ (1 - 4 C) アルキルおよび 2 - 、 3 - または 4 - ピリジル (1 - 4 C) アルキルオキシメチルより選択され ;

R₄ が、メチル、エチル、ジクロロメチルおよびシクロプロピルより選択される、式 (I e) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

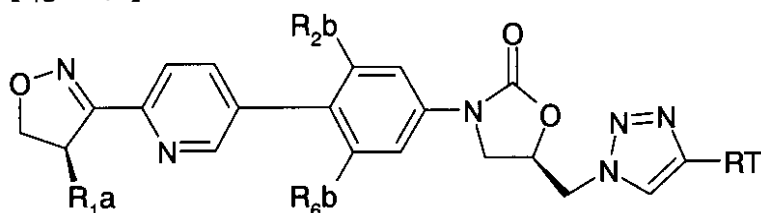
10

【 0 2 1 8 】

本発明の更にもう一つの側面において、式 (I f)

【 0 2 1 9 】

【 化 2 6 】



20

(If)

【 0 2 2 0 】

(式中、 R₂ b および R₆ b は、独立して、水素およびフッ素より選択され ;

R_T は、水素、ハロゲン、 (1 - 4 C) アルキル、ハロ (1 - 4 C) アルキル、ジハロ (1 - 4 C) アルキルおよび (2 - 4 C) アルキニルより選択され ;

R₁ a は、 (1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ (2 - 4 C) アルキル、ジヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルおよびトリヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルより選択される)

30

を有する化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【 0 2 2 1 】

本発明の更にもう一つの側面において、

R₂ b および R₆ b が、独立して、水素およびフッ素より選択され ;

R_T が、水素、ハロゲン、 (1 - 4 C) アルキル、ハロ (1 - 4 C) アルキル、ジハロ (1 - 4 C) アルキルおよび (2 - 4 C) アルキニルより選択され ;

R₁ a が、 (1 - 4 C) アルキル、ジヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルおよびトリヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルより選択される、式 (I f) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

40

【 0 2 2 2 】

本発明の更にもう一つの側面において、

R₂ b および R₆ b が、独立して、水素およびフッ素より選択され ;

R_T が、水素、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、エチニルおよびプロピニルより選択され ;

R₁ a が、 (1 - 4 C) アルコキシ (1 - 4 C) アルキル、ジ [(1 - 4 C) アルコキシ] (1 - 4 C) アルキル、 (1 - 4 C) アルコキシヒドロキシ (1 - 4 C) アルキル、 3 - ジオキソラン - 4 - イル、 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル、 2 , 2 -

50

ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル、2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル、2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イルおよび 1 , 3 - ジオキサン - 2 - イルより選択される、式 (I f) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【 0 2 2 3 】

本発明の更にもう一つの側面において、

R_2b および R_6b が、独立して、水素およびフッ素より選択され；

RT が、水素、クロロ、プロモ、フルオロ、メチル、フルオロメチル、クロロメチル、プロモメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、エチニルおよびプロピニルより選択され；

10

R_1a が、ハロメトキシ (1 - 4 C) アルキルおよび 2 - 、 3 - または 4 - ピリジル (1 - 4 C) アルキルオキシメチルより選択される、式 (I f) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【 0 2 2 4 】

本発明の更にもう一つの側面において、

R_2b および R_6b が、独立して、水素およびフッ素より選択され；

RT が、水素、クロロ、プロモ、メチルおよびフルオロメチルより選択され；

R_1a が、ヒドロキシエチルおよび 1 , 2 - ジヒドロキシエチルより選択される、式 (I f) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

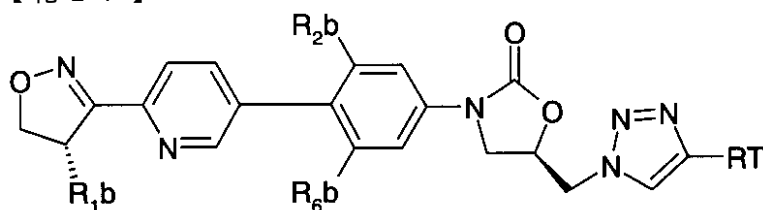
20

【 0 2 2 5 】

本発明の更にもう一つの側面において、式 (I g)

【 0 2 2 6 】

【 化 2 7 】



(Ig)

30

【 0 2 2 7 】

(式中、 R_2b および R_6b は、独立して、水素およびフッ素より選択され；

RT は、水素、ハロゲン、(1 - 4 C) アルキル、ハロ (1 - 4 C) アルキル、ジハロ (1 - 4 C) アルキルおよび (2 - 4 C) アルキニルより選択され；

R_1a は、(1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ (2 - 4 C) アルキル、ジヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルおよびトリヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルより選択される)

を有する化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

40

【 0 2 2 8 】

本発明の更にもう一つの側面において、

R_2b および R_6b が、独立して、水素およびフッ素より選択され；

RT が、水素、ハロゲン、(1 - 4 C) アルキル、ハロ (1 - 4 C) アルキル、ジハロ (1 - 4 C) アルキルおよび (2 - 4 C) アルキニルより選択され；

R_1a が、(1 - 4 C) アルキル、ジヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルおよびトリヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルより選択される、式 (I g) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【 0 2 2 9 】

本発明の更にもう一つの側面において、

50

R_2b および R_6b が、独立して、水素およびフッ素より選択され；

RT が、水素、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、エチニルおよびプロピニルより選択され；

R_1a が、(1 - 4 C) アルコキシ (1 - 4 C) アルキル、ジ[(1 - 4 C) アルコキシ] (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシヒドロキシ (1 - 4 C) アルキル、3 - ジオキソラン - 4 - イル、2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル、2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル、2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル、2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルおよび 1, 3 - ジオキサン - 2 - イルより選択される、式 (I g) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

10

【0230】

本発明の更にもう一つの側面において、

R_2b および R_6b が、独立して、水素およびフッ素より選択され；

RT が、水素、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、エチニルおよびプロピニルより選択され；

R_1a が、ハロメトキシ (1 - 4 C) アルキルおよび 2 - 、3 - または 4 - ピリジル (1 - 4 C) アルキルオキシメチルより選択される、式 (I g) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

20

【0231】

本発明の更にもう一つの側面において、

R_2b および R_6b が、独立して、水素およびフッ素より選択され；

RT が、水素、クロロ、ブロモ、メチルおよびフルオロメチルより選択され；

R_1a が、ヒドロキシエチルおよび 1, 2 - ジヒドロキシエチルより選択される、式 (I g) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

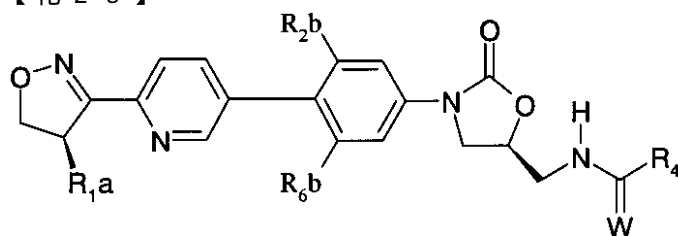
【0232】

本発明の更にもう一つの側面において、式 (I h)

【0233】

30

【化28】



(Ih)

40

【0234】

(式中、 W はOであり；

R_2b および R_6b は、独立して、水素およびフッ素より選択され；

R_1a は、(1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ (2 - 4 C) アルキル、ジヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルおよびトリヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルより選択され；

R_4 は、メチル、エチル、ジクロロメチルおよびシクロプロピルより選択される) を有する化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0235】

本発明の更にもう一つの側面において、

50

W が O であり；

R₂ b および R₆ b が、独立して、水素およびフッ素より選択され；

R₁ a が、(1 - 4 C) アルキル、ジヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルおよびトリヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルより選択され；

R₄ が、メチル、エチル、ジクロロメチルおよびシクロプロピルより選択される、式 (I h) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【 0 2 3 6 】

本発明の更にもう一つの側面において、

W が O であり；

R₂ b および R₆ b が、独立して、水素およびフッ素より選択され；

R₁ a が、ハロメトキシ (1 - 4 C) アルキルおよび 2 - 、 3 - または 4 - ピリジル (1 - 4 C) アルキルオキシメチルより選択され；

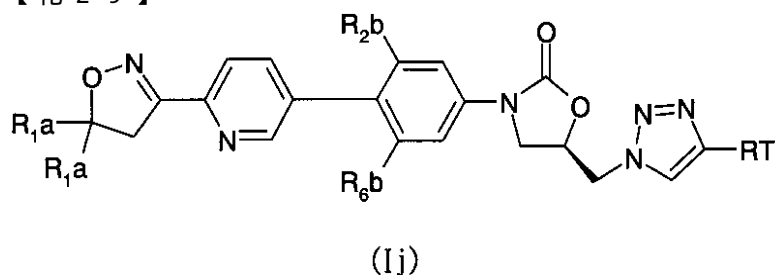
R₄ が、メチル、エチル、ジクロロメチルおよびシクロプロピルより選択される、式 (I h) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【 0 2 3 7 】

本発明の更にもう一つの側面において、式 (I j)

【 0 2 3 8 】

【 化 2 9 】



【 0 2 3 9 】

(式中、R₂ b および R₆ b は、独立して、水素およびフッ素より選択され；

R T は、水素、ハロゲン、(1 - 4 C) アルキル、ハロ (1 - 4 C) アルキル、ジハロ (1 - 4 C) アルキルおよび (2 - 4 C) アルキニルより選択され；

R₁ a は、各々独立して、(1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ (1 - 4 C) アルキル、ジヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルおよびトリヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルより選択される)

を有する化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【 0 2 4 0 】

本発明の更にもう一つの側面において、

R₂ b および R₆ b が、独立して、水素およびフッ素より選択され；

R T が、水素、クロロ、プロモ、フルオロ、メチル、フルオロメチル、クロロメチル、プロモメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、エチニルおよびプロピニルより選択され；

R₁ a が、各々独立して、(1 - 4 C) アルコキシ (1 - 4 C) アルキル、ジ [(1 - 4 C) アルコキシ] (1 - 4 C) アルキルおよび (1 - 4 C) アルコキシヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルより選択される、式 (I j) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【 0 2 4 1 】

本発明の更にもう一つの側面において、

R₂ b および R₆ b が、独立して、水素およびフッ素より選択され；

R T が、水素、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、エチニルおよびプロピニルより選択され；

一つの R₁ a が、(1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ (1 - 4 C) アルキル、ジヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルおよびトリヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルより選択され；そして

もう一つの R₁ a が、(1 - 4 C) アルコキシ (1 - 4 C) アルキル、ジ [(1 - 4 C) アルコキシ] (1 - 4 C) アルキルおよび (1 - 4 C) アルコキシヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルより選択される、式 (I j) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

10

【 0 2 4 2 】

本発明の更にもう一つの側面において、

R₂ b および R₆ b が、独立して、水素およびフッ素より選択され；

R T が、水素、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、エチニルおよびプロピニルより選択され；

一つの R₁ a が、(1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ (1 - 4 C) アルキル、ジヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルおよびトリヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルより選択され；そして

もう一つの R₁ a が、ハロメトキシ (1 - 4 C) アルキルおよび 2 - 、 3 - または 4 - ピリジル (1 - 4 C) アルキルオキシメチルより選択される、式 (I j) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

20

【 0 2 4 3 】

本発明の更にもう一つの側面において、

R₂ b および R₆ b が、独立して、水素およびフッ素より選択され；

R T が、水素、クロロ、ブロモ、メチルおよびフルオロメチルより選択され；

双方の R₁ a がヒドロキシメチルである、または双方ともヒドロキシエチルである、式 (I j) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【 0 2 4 4 】

本発明の更にもう一つの側面において、

R₂ b および R₆ b が、独立して、水素およびフッ素より選択され；

R₁ b が、水素、クロロ、ブロモ、メチルおよびフルオロメチルより選択され；

一方の R₁ a がヒドロキシメチルであり且つもう一方がメトキシメチルである、式 (I j) の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

30

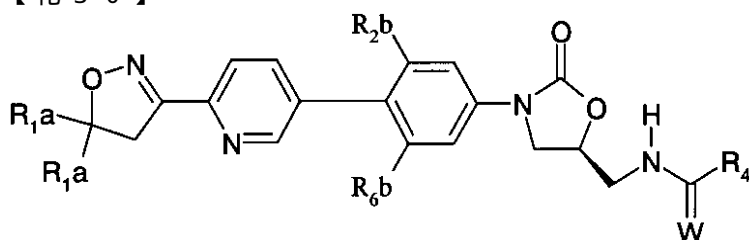
【 0 2 4 5 】

本発明の更にもう一つの側面において、式 (I m)

【 0 2 4 6 】

【 化 3 0 】

40



(Im)

【 0 2 4 7 】

50

(式中、WはOであり；

R₂ bおよびR₆ bは、独立して、水素およびフッ素より選択され；

R₄は、メチル、エチル、ジクロロメチルおよびシクロプロピルより選択され；

R₁ aは、各々独立して、(1 - 4 C)アルキル、ヒドロキシ(1 - 4 C)アルキル、ジヒドロキシ(1 - 4 C)アルキルおよびトリヒドロキシ(1 - 4 C)アルキルより選択される)

を有する化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0248】

本発明の更にもう一つの側面において、

10

WがOであり；

R₂ bおよびR₆ bが、独立して、水素およびフッ素より選択され；

R₄が、メチル、エチル、ジクロロメチルおよびシクロプロピルより選択され；

R₁ aが、各々独立して、(1 - 4 C)アルコキシ(1 - 4 C)アルキル、ジ[(1 - 4 C)アルコキシ](1 - 4 C)アルキルおよび(1 - 4 C)アルコキシヒドロキシ(1 - 4 C)アルキルより選択される、式(I m)の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0249】

本発明の更にもう一つの側面において、

20

WがOであり；

R₂ bおよびR₆ bが、独立して、水素およびフッ素より選択され；

R₄が、メチル、エチル、ジクロロメチルおよびシクロプロピルより選択され；

一つのR₁ aが、(1 - 4 C)アルキル、ヒドロキシ(1 - 4 C)アルキル、ジヒドロキシ(1 - 4 C)アルキルおよびトリヒドロキシ(1 - 4 C)アルキルより選択され；そして

もう一つのR₁ aが、(1 - 4 C)アルコキシ(1 - 4 C)アルキル、ジ[(1 - 4 C)アルコキシ](1 - 4 C)アルキルおよび(1 - 4 C)アルコキシヒドロキシ(1 - 4 C)アルキルより選択される、式(I m)の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0250】

30

本発明の更にもう一つの側面において、

WがOであり；

R₂ bおよびR₆ bが、独立して、水素およびフッ素より選択され；

R₄が、メチル、エチル、ジクロロメチルおよびシクロプロピルより選択され；

一つのR₁ aが、(1 - 4 C)アルキル、ヒドロキシ(1 - 4 C)アルキル、ジヒドロキシ(1 - 4 C)アルキルおよびトリヒドロキシ(1 - 4 C)アルキルより選択され；そして

もう一つのR₁ aが、ハロメトキシ(1 - 4 C)アルキルおよび2 -、3 - または4 - ピリジル(1 - 4 C)アルキルオキシメチルより選択される、式(I m)の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

40

【0251】

本発明の更にもう一つの側面において、

WがOであり；

R₂ bおよびR₆ bが、独立して、水素およびフッ素より選択され；

R₄が、メチル、エチル、ジクロロメチルおよびシクロプロピルより選択され；

双方のR₁ aがヒドロキシメチルである、または双方ともヒドロキシエチルである、式(I m)の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0252】

本発明の更にもう一つの側面において、

50

WがOであり；

R₂ bおよびR₆ bが、独立して、水素およびフッ素より選択され；

R₄ が、メチル、エチル、ジクロロメチルおよびシクロプロピルより選択され；

一方のR₁ aがヒドロキシメチルであり且つもう一方がメトキシメチルである、式(I m)の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを提供する。

【0253】

本発明の具体的な化合物は各々、実施例、特に、実施例2、実施例4および実施例5に記載の個々の化合物を包含する。

方法部分：

更にもう一つの側面において、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを製造する方法を提供する。次の若干の方法中に、若干の置換基は、それらの望ましくない反応を妨げるための保護を必要とすることがありうるということは理解されるであろう。熟練した化学者は、このような保護が必要とされる時、およびこのような保護基を適所に入れ、後で除去することができる方法を理解するであろう。

【0254】

保護基の例については、その主題についての多数の一般的な教本の一つ、例えば、'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons) を参照されたい。保護基は、当該保護基の除去について適宜、文献に記載されているまたは熟練した化学者に知られているいずれか好都合な方法によって除去することができるが、このような方法は、その分子中のどこか他の基の妨害を最小限にして保護基を除去するように選択される。

【0255】

したがって、反応物が、例えば、アミノ、カルボキシまたはヒドロキシなどの基を包含する場合、本明細書中に述べられる若干の反応において、その基を保護することは望まれることがありうる。

【0256】

アミノ基またはアルキルアミノ基に適した保護基は、例えば、アシル基、例えば、アセチルなどのアルカノイル基；アルコキシカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基または *t*-ブトキシカルボニル基；アリールメトキシカルボニル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル；またはアロイル基、例えば、ベンゾイルである。上の保護基の脱保護条件は、必然的に、保護基の選択で異なる。したがって、例えば、アルカノイル基またはアルコキシカルボニル基のようなアシル基またはアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化リチウムまたはナトリウムなどの適する塩基での加水分解によって除去することができる。或いは、*t*-ブトキシカルボニル基などのアシル基は、例えば、塩酸、硫酸またはリン酸、またはトリフルオロ酢酸のような適する酸での処理によって除去することができ、そしてベンジルオキシカルボニル基などのアリールメトキシカルボニル基は、例えば、炭素上パラジウムなどの触媒上での水素化によって、またはルイス酸、例えば、トリス(トリフルオロ酢酸)ホウ素での処理によって除去することができる。第一級アミノ基に適した別の保護基は、例えば、フタロイル基であり、それは、アルキルアミン、例えば、ジメチルアミノプロピルアミンでのまたはヒドラジンでの処理によって除去することができる。

【0257】

ヒドロキシ基に適した保護基は、例えば、アシル基、例えば、アセチルなどのアルカノイル基；アロイル基、例えば、ベンゾイル；またはアリールメチル基、例えば、ベンジルである。上の保護基の脱保護条件は、必然的に、保護基の選択で異なるであろう。したがって、例えば、アルカノイルのようなアシル基またはアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化リチウムまたはナトリウムなどの適する塩基での加水分解によって除去することができる。或いは、ベンジル基などのアリールメチル基は、例えば、

炭素上パラジウムなどの触媒上での水素化によって除去することができる。

【0258】

カルボキシ基に適した保護基は、例えば、エステル形成性基、例えば、水酸化ナトリウムなどの塩基での加水分解によって除去することができる、例えば、メチル基またはエチル基；または例えば、酸、例えば、トリフルオロ酢酸などの有機酸での処理によって除去することができる、例えば、*t*-ブチル基；または例えば、炭素上パラジウムなどの触媒上での水素化によって除去することができる、例えば、ベンジル基である。樹脂も、保護基として用いることができる。

【0259】

それら保護基は、当該化学技術分野において周知の慣用的な技法を用いて、合成のいずれか好都合な段階で除去することができる。

本発明の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または *in vivo* 加水分解性エステルは、化学的関連化合物の製造に利用可能であることが知られているいずれかの方法によって製造することができる。このような方法は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または *in vivo* 加水分解性エステルを製造するのに用いられる場合、本発明のもう一つの特徴として提供され、次の代表的な実施例によって詳しく説明される。必要な出発物質は、有機化学の標準法によって入手することができる（例えば、Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March or Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie を参照されたい）。このような出発物質の製造は、付随の非制限実施例中に記載されている。或いは、必要な出発物質は、有機化学者の常套技術の範囲内である、例示されたのに類似した手順によって入手可能である。必要な出発物質または（必要な出発物質を形成するのに適応することができる）関連化合物の製造についての情報は、その関係のある方法部分の内容が本明細書中に援用される若干の特許出願公開、例えば、WO 94 - 13649号；WO 98 - 54161号；WO 99 - 64416号；WO 99 - 64417号；WO 00 - 21960号；WO 01 - 40222号にも見出されうる。

【0260】

熟練した有機化学者は、上の参考文献およびそこに付随の実施例、そして更には、本明細書中の実施例中に含まれる且つ論じられる情報を用いて且つ適応して、必要な出発物質および生成物を得ることができるであろう。例えば、熟練した化学者は、2個の中心フェニル基が存在する式（I）（すなわち、基Cが基Dである場合）の化合物についての本明細書中の教示を利用して、基Cが、本明細書中の前に定義の基E～Oのいずれかで表される化合物を製造することができるであろう。同様に、下に詳しく説明される方法において、熟練した化学者は、その教示を必要のように利用して、例えば、環Aおよび環B双方がイソオキサゾリンである化合物、および環Aおよび環Bの一方がイソオキサゾリンであり且つもう一方がオキサゾリジノンであるそれら化合物を製造することができるであろう。

【0261】

したがって、本発明は、更に、本発明の化合物、およびそれらの薬学的に許容しうる塩および *in vivo* 加水分解性エステルを、方法（a）～（k）；そしてその後、必要ならば、

（i）保護基を全て除去すること；

（ii）プロドラッグ（例えば、*in-vivo* 加水分解性エステル）を形成すること；および/または

（iii）薬学的に許容しうる塩を形成すること

によって製造することができるということを提供するが、ここにおいて、この方法（a）～（k）は、次の通りである（但し、特に断らない限り、変数は上に定義の通りである）。

【0262】

（a）標準的な化学（例えば、Comprehensive Organic Functional Group Transformations (Pergamon), Katritzky, Meth-Cohn & Rees or Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March or Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie) を

10

20

30

40

50

参照されたい)を用いることにより、本発明の別の化合物中の置換基を修飾すること、または別の化合物中に置換基を導入することにより；例えば、

アシルアミノ基は、チオアシルアミノ基へと変換することができ；

アシルアミノ基またはチオアシルアミノ基は、別のアシルアミノ基またはチオアシルアミノ基；ヘテロシクリル基、例えば、テトラゾリル基またはチアゾリル基、またはヘテロシクリルアミノ基（アミノ窒素原子上に置換されていてよいまたは保護されていてよい）、窒素によって連結したヘテロシクリル基（連結している窒素原子に隣接した炭素以外の炭素上に置換されていてよい）、例えば、4 - 置換されていてよい1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル基；またはアミジノ基へと変換することができ；アシルアミノ基のこのような変換は、直接的にかまたは、アミノ基などの一つまたはそれを超える誘導体の仲介によって起こり；

10

アシルオキシ基は、ヒドロキシ基へと、またはヒドロキシ基から得ることができる基へと（直接的にかまたはヒドロキシ基の仲介によって）変換することができ；

アルキルプロミドまたはアルキルヨーヅドなどのアルキルハライドは、アルキルフルオリドまたはニトリルへと変換することができ；

アルキルメタンスルホネートなどのアルキルスルホネートは、アルキルフルオリドまたはニトリルへと変換することができ；

メチルチオなどのアルキルチオ基は、メタンスルフィニル基またはメタンスルホニル基へと変換することができ；

フェニルチオ（phenylthio）などのアリールチオ基は、ベンゼンスルフィニル基またはベンゼンスルホニル基へと変換することができ；

20

アミジノ基またはグアニジノ基は、ある範囲の2 - 置換の1, 3 - ジアゾールおよび1, 3 - ジアジンへと変換することができ；

アミノ基は、例えば、アシルアミノ基またはチオアシルアミノ基、例えば、アセトアミド基（置換されていてよい）、アルキル - またはジアルキルアミノ基へと、そしてそこから、更に別の範囲のN - アルキルアミン誘導体、スルホニルアミノ基、スルフィニルアミノ基、アミジノ基、グアニジノ基、アリールアミノ基、ヘテロアリールアミノ基、N - 連結複素環式化合物、例えば、4 - 置換されていてよい1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル基へと変換することができ；

アリール - またはヘテロアリールクロリドまたはプロミドまたはヨーヅドなどのアリールハライド基またはヘテロアリールハライド基は、遷移金属に媒介されるカップリング、特に、Pd(0)に媒介されるカップリングによって、ある範囲のアリール - 、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、アシル、アルキルチオ、またはアルキル - またはジアルキルアミノ置換されたアリール基またはヘテロアリール基へと変換することができ；

30

アリール - またはヘテロアリールトリフルオロメタンスルホネートなどのアリール - またはヘテロアリールスルホネート基は、遷移金属に媒介されるカップリング、特に、Pd(0)に媒介されるカップリングによって、ある範囲のアリール - 、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、アシル、アルキルチオ、またはアルキル - またはジアルキルアミノ置換されたアリール基またはヘテロアリール基へと変換することができ；

アリール - またはヘテロアリールクロリドまたはプロミドまたはヨーヅドなどのアリールハライド基またはヘテロアリールハライド基は、遷移金属に媒介されるカップリング、特に、Pd(0)に媒介されるカップリングによって、本発明の化合物の合成に中間として有用な、ある範囲のトリアルキルスズ基、ジアルキルボロネート基、トリアルコキシシリル基、置換されたアリールまたはヘテロアリール基へと変換することができ；

40

アジド基は、例えば、1, 2, 3 - トリアゾリルまたはアミンへと、そしてそこから、当該技術分野において周知である方法によって、アシルアミノ、例えば、アセトアミド基のような、範囲共通アミン誘導体のいずれかへと変換することができ；

カルボン酸基は、トリフルオロメチル（trifluoromethyl）、ヒドロキシメチル基、アルコキシカルボニル基、窒素上に置換されていてよいアミノカルボニル基、ホルミル基、またはアシル基へと変換することができ；

50

シアノ基は、テトラゾール、またはイミデート、アミジン、アミドラゾン、N - ヒドロキシアミドラゾン、アミド、チオアミド、エステル、または酸へと、そしてそこから、当該技術分野において周知である方法によって、このようなニトリル誘導体から誘導される複素環の範囲のいずれかへと変換することができ；

ヒドロキシ基は、例えば、アルコキシ基、シアノ基、アジド基、アルキルチオ基、ケト基およびオキシイミノ基、フルオロ基、プロモ基、クロロ基、ヨード基、アルキル - またはアリールスルホニルオキシ基、例えば、トリフルオロメタンスルホネート基、メタンスルホネート基、またはトシルスルホネート基、シリルオキシ基；アシルアミノ基またはチオアシルアミノ基、例えば、アセトアミド基（アミド窒素原子上に置換されていてよいまたは保護されていてよい）；アシルオキシ基、例えば、アセトキシ基；ホスホノオキシ基、ヘテロシクリルアミノ基（アミノ窒素上に置換されていてよいまたは保護されていてよい）、例えば、イソオキサゾール - 3 - イルアミノ基または 1, 2, 5 - チアジアゾール - 3 - イルアミノ基；窒素によって連結したヘテロシクリル基（連結している窒素環原子に隣接した炭素原子以外の炭素上に置換されていてよい）、例えば、4 - 置換されていてよい 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル基；またはアミジノ基、例えば、1 - (N - シアノイミノ) エチルアミノ基へと変換することができ；ヒドロキシ基のこのような変換は、直接的に（例えば、アシル化または Mitsunobu 反応によって）または一つまたはそれを超える誘導体（例えば、メシラートまたはアジド）の仲介によって起こり；

シリルオキシ基は、ヒドロキシ基へと、またはヒドロキシ基から得ることができる基へと（直接的にかまたはヒドロキシ基の仲介によって）変換することができ；

ケト基は、ヒドロキシ基、チオカルボニル基、オキシイミノ基またはジフルオロ基へと変換することができ；

ニトロ基は、アミノ基へと、そしてそこから、当該技術分野において周知である方法によって、アシルアミノ、例えば、アセトアミド基のような、範囲共通アミン誘導体のいずれかへと変換することができ；

置換されていてよい芳香環またはヘテロ芳香環 C' は、別の芳香環またはヘテロ芳香環 C' へと、新しい置換基 ($R_2a \sim R_6a$ または R_2a' または R_6a') の導入によってまたは既存の置換基 ($R_2a \sim R_6a$ または R_2a' または R_6a') の再官能化によって変換することができ；

ヘテロシクリルアミノ基（アミノ窒素原子上に置換されていてよいまたは保護されていてよい）は、別のヘテロシクリルアミノ基（アミノ窒素原子上に置換されていてよいまたは保護されていてよい）へと、アミノ窒素原子の再官能化によって、例えば、保護または脱保護によって、新しい環置換基の導入によって、または既存の環置換基の再官能化によって変換することができ；

窒素によって連結したヘテロシクリル基（連結している窒素環原子に隣接した炭素原子以外の炭素上に置換されていてよい）は、窒素によって連結した別のヘテロシクリル基（連結している窒素環原子に隣接した炭素原子以外の炭素上に置換されていてよい）へと、新しい環置換基の導入によってまたは既存の環置換基の再官能化によって、例えば、4 - 置換 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル基の 4 - 置換基を修飾することによって変換することができ；

例えば、置換されていてよいトリアゾール基へのヒドロキシ基の変換についてそれら方法から得られる実施例は、次のスキーム

【0263】

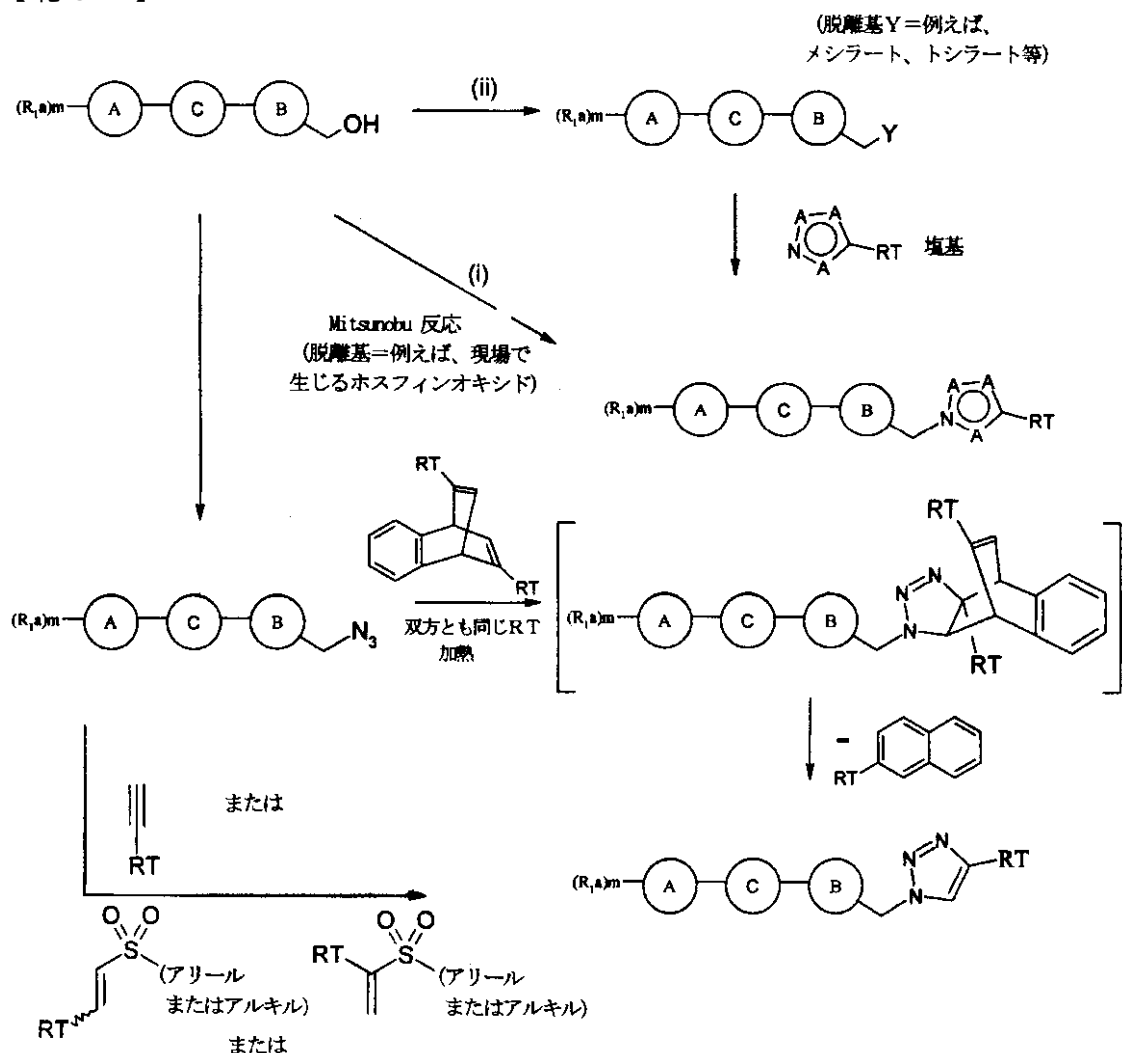
10

20

30

40

【化 3 1】



10

20

【0264】

30

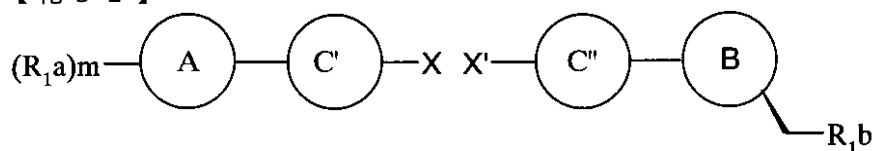
によって示され、きわめて温和な条件下で進行するレギオ選択的方法の範囲から得られる実施例は、方法 (f)、(g) および (h) によって更に説明される；

(b) 式 (IIa) (式中、X は、パラジウムカップリングに有用な脱離基、例えば、ボロネート、トリメチルスズ、ヨードおよびプロモである) の化合物の分子と、式 (IIb) (式中、X' は、パラジウムカップリングに有用な脱離基、例えば、ボロネート、トリメチルスズ、ヨードおよびプロモである) の化合物の分子との反応により、ここにおいて、X および X' は、アリール-アリール結合、ヘテロアリール-アリール結合またはヘテロアリール-ヘテロアリール結合が、アリール-X (またはヘテロアリール-X) 結合およびアリール-X' (またはヘテロアリール-X') 結合に置き換えられるように選択される。このような方法は、現在周知であり、例えば、J.K. Stille, Angew Chem. Int. Ed. Eng., 1986, 25, 509-524; N. Miyaura and A. Suzuki, Chem. Rev., 1995, 95, 2457-2483, D. Baranano, G. Mann, and J.F. Hartwig, Current Org. Chem., 1997, 1, 287-305, S.P. Stanforth, Tetrahedron, 54 1998, 263-303, and P.R. Parry, C. Wang, A.S. Batsanov, M.R. Bryce, and B. Tarbit, J. Org. Chem., 2002, 67, 7541-7543 を参照されたい。

40

【0265】

【化 3 2】

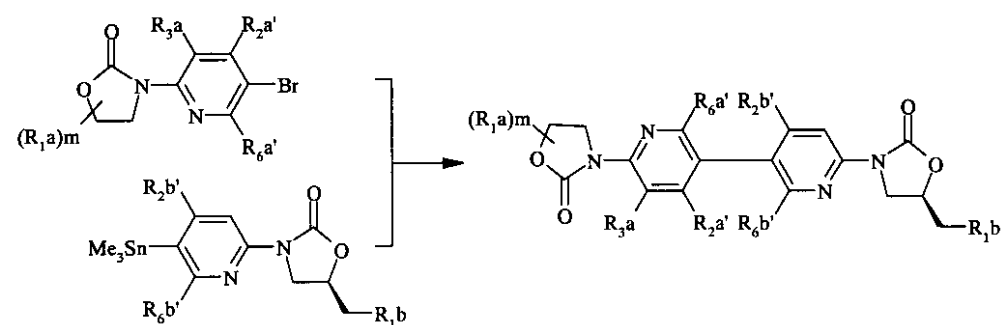
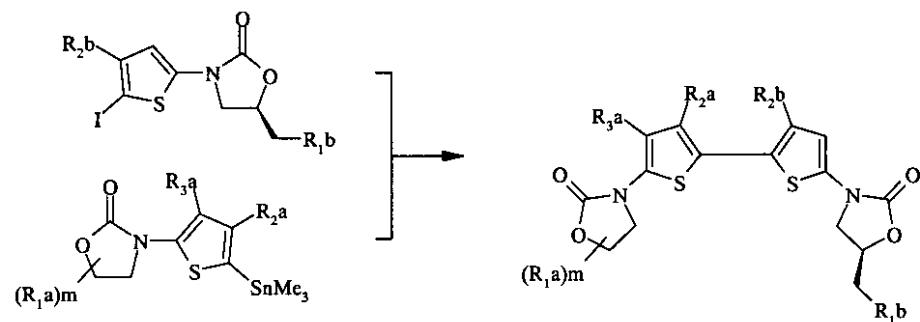
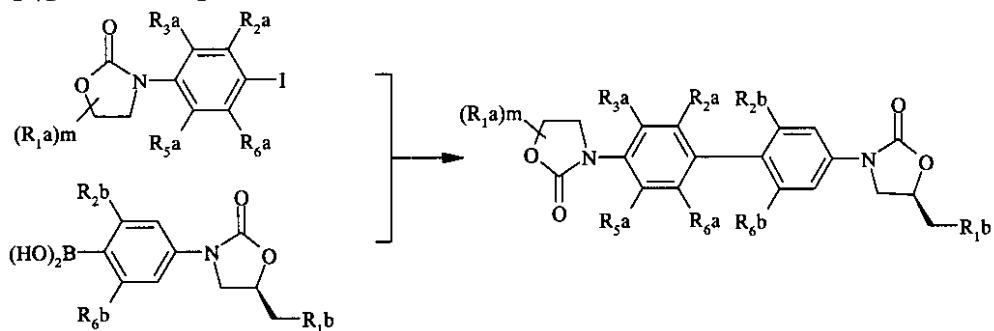


【 0 2 6 6】

それら脱離基 X および X' は、同じであって且つ式 (I) の対称的な分子をもたらすように選択されてよいし、または異なっていて且つ式 (I) の対称的なまたは非対称的な分子をもたらすように選択されてよく；例えば、次であり、

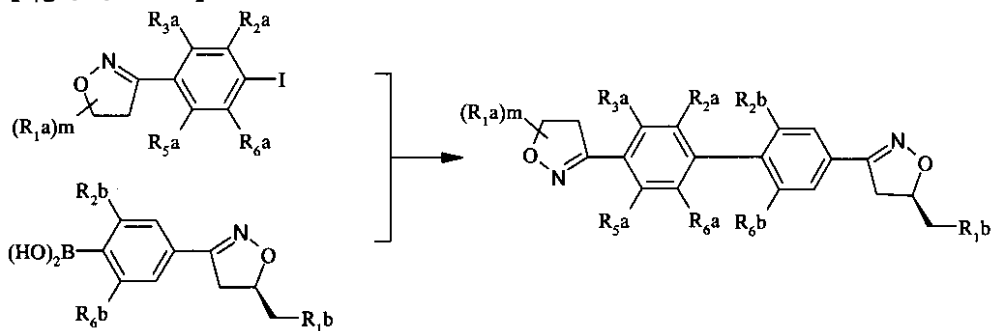
【 0 2 6 7】

【化 3 3 - 1】

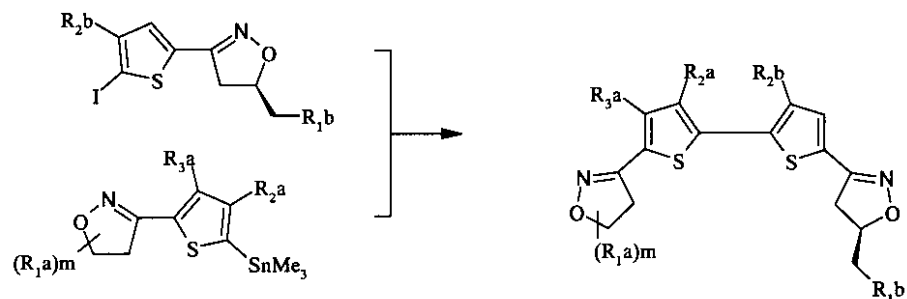


【 0 2 6 8】

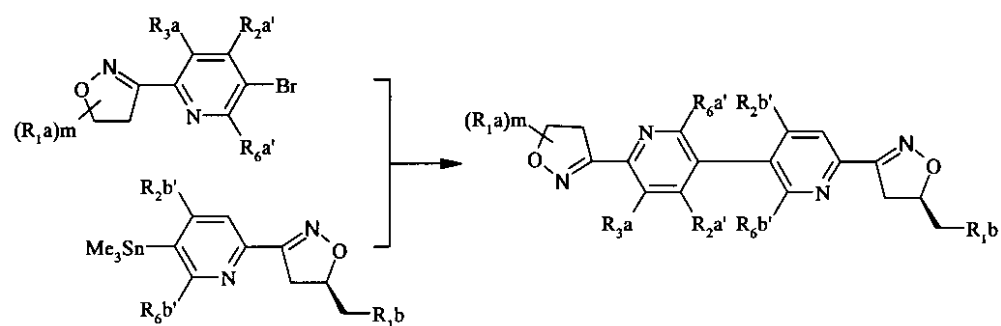
【化 3 3 - 2】



10



20



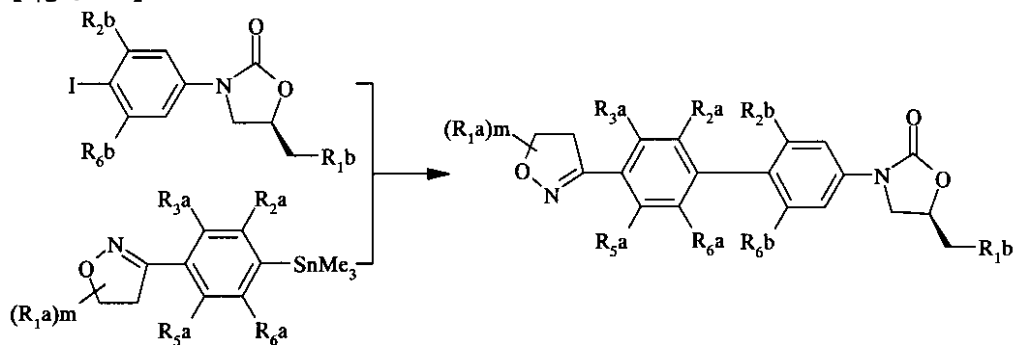
【 0 2 6 9 】

同様に、この化学は、式(II)を有する二つの異なる分子、例えば、環Aが環Bと同じではないものに利用することができ、ここにおいて、Xは、好適には、非対称的なカップリングを可能にするように選択されるので、アリール-アリール結合、ヘテロアリール-アリール結合またはヘテロアリール-ヘテロアリール結合は、アリール-X(またはヘテロアリール-X)結合およびアリール-X'(またはヘテロアリール-X')結合に置き換えられ; 例えば、次であり、

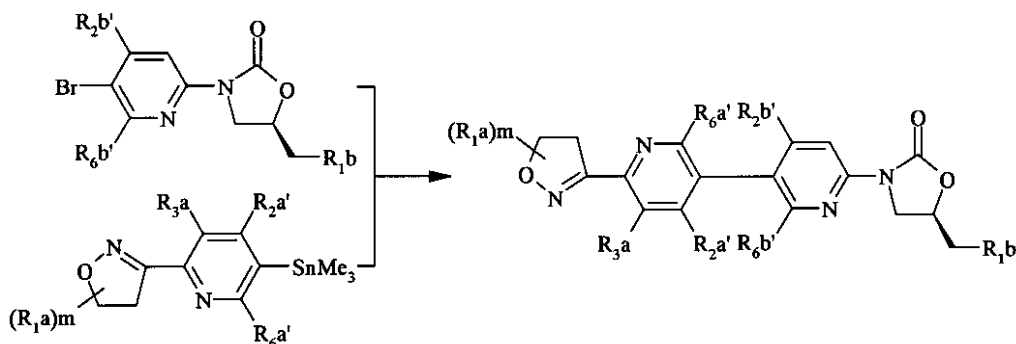
30

【 0 2 7 0 】

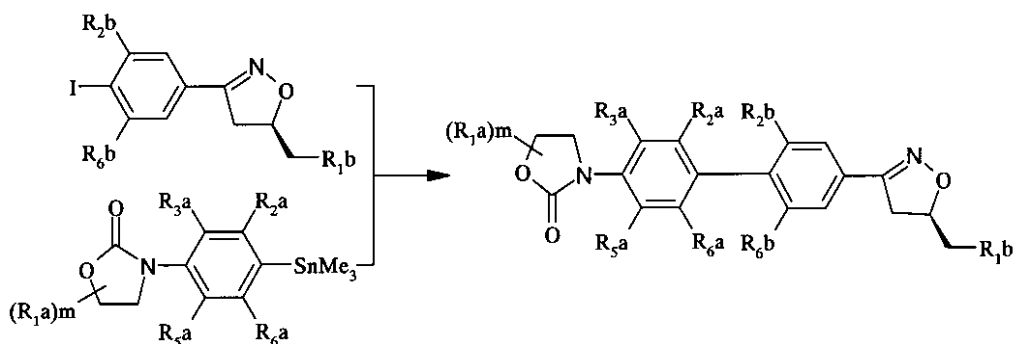
【化 3 4】



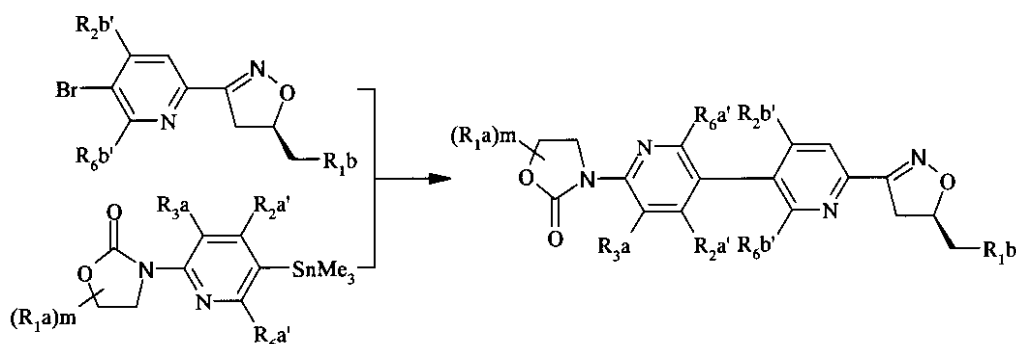
10



20



30



40

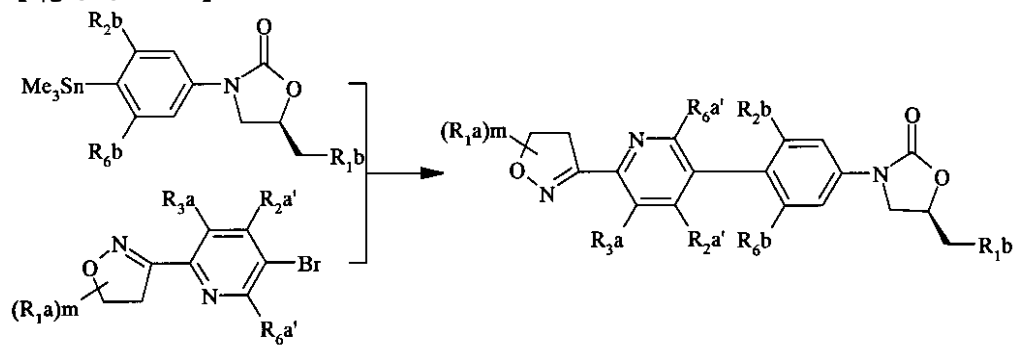
【 0 2 7 1】

同様に、この化学は、式(II)を有する二つの異なる分子、例えば、環C'が環C''と同じでないものに利用することもでき、ここにおいて、XおよびX'は、好適には、非対称的なカップリングを可能にするように選択されるので、アリール-アリール結合、ヘテロアリール-アリール結合またはヘテロアリール-ヘテロアリール結合は、二つの異なったアリール-X(またはヘテロアリール-X)結合およびアリール-X'(またはヘテロアリール-X')結合に置き換えられ;例えば、次であり、

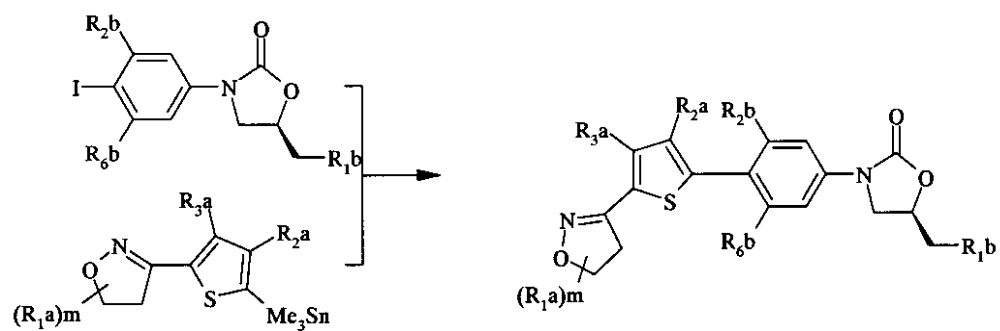
【 0 2 7 2】

50

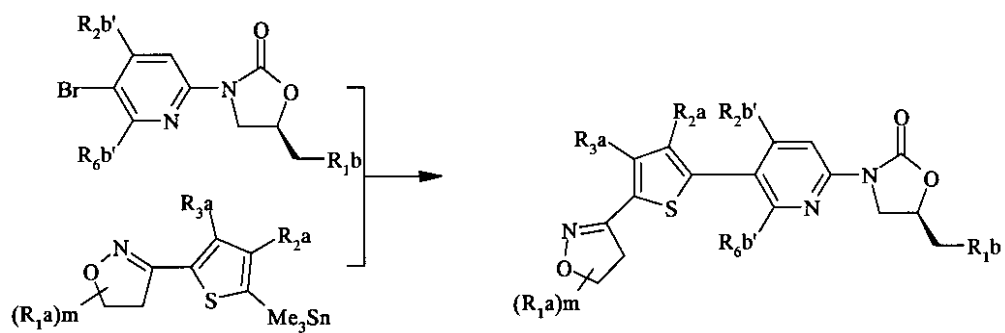
【化 3 5 - 1】



10



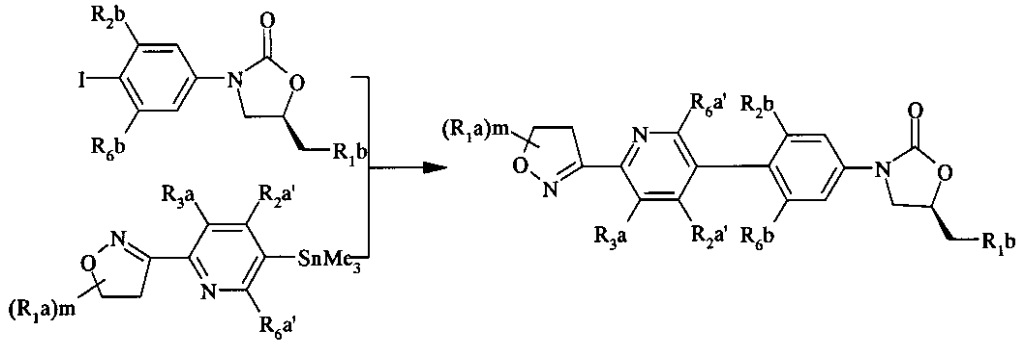
20



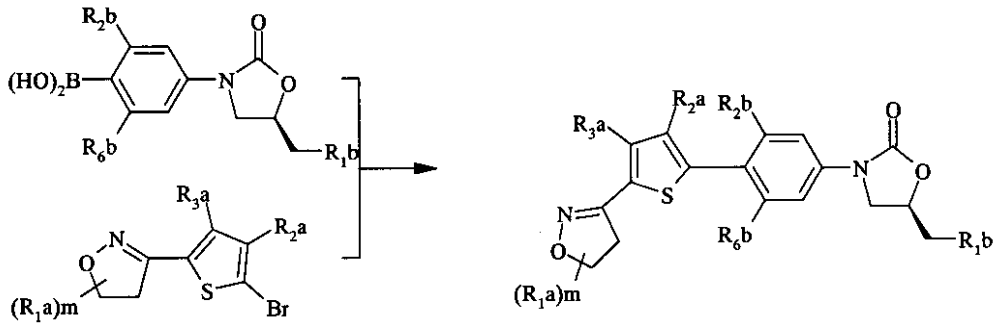
【 0 2 7 3 】

30

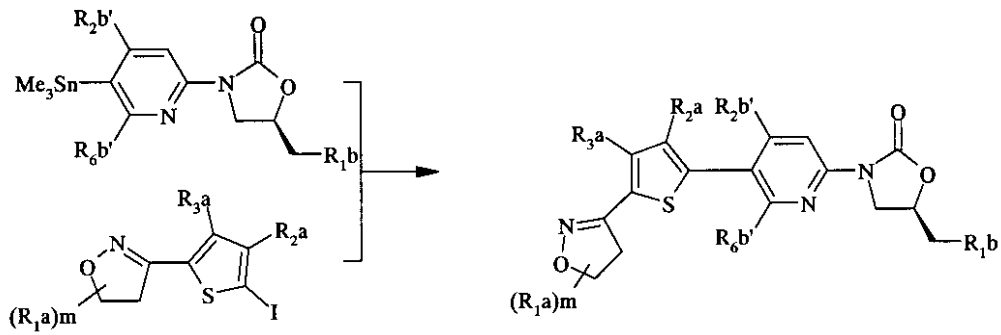
【化 3 5 - 2】



10



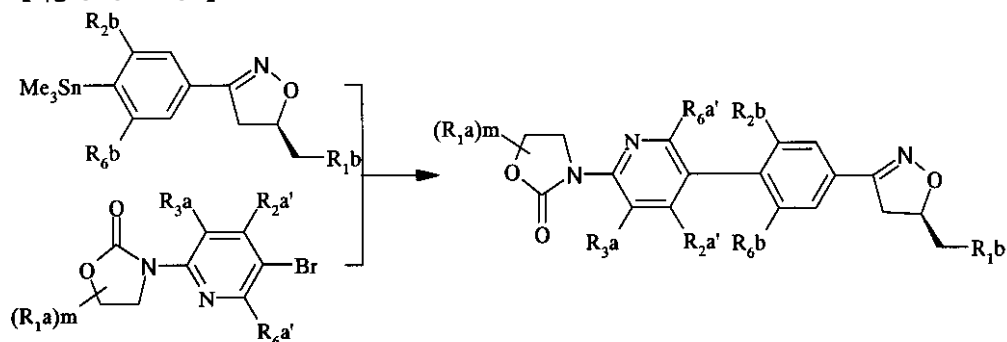
20



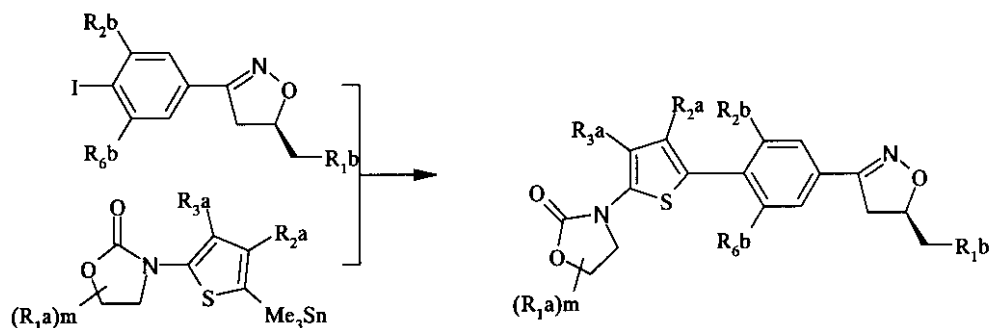
30

【 0 2 7 4 】

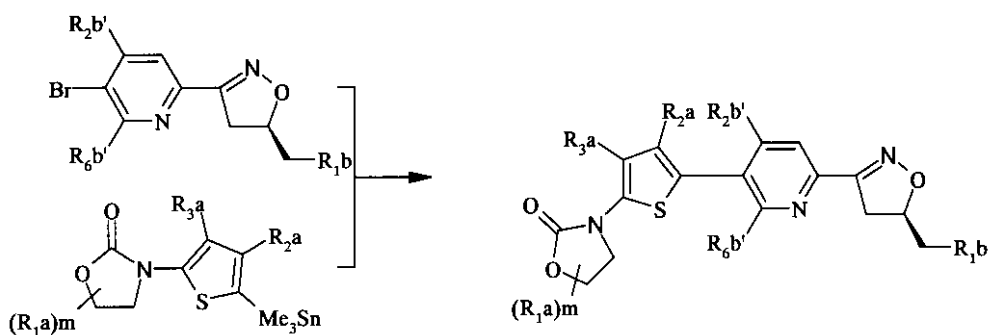
【化 3 5 - 3】



10



20



30

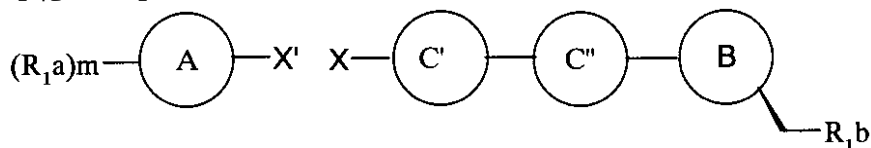
【 0 2 7 5】

方法 (b) の試薬としてまたは方法 (b) の試薬の製造のための中間体として必要なアリールイソオキサゾリンおよびアリールオキサゾリジノンは、標準有機法によって、例えば、(c) および (h) の方法部分に示されているのに類似の方法によって製造することができ、基 X および X' の導入方法および相互変換方法は、当該技術分野において周知である；

(c) 式 (IIIa) の化合物と、式 (IIIb) の化合物の反応：

【 0 2 7 6】

【化 3 6】



40

(IIIa)

(IIIb)

【 0 2 7 7】

により、この場合、X および X' は、クロリド、ブロミド、ヨージド、トリフルオロメチルスルホニルオキシ、トリメチルスタンニル、トリアルコキシシリルまたはハウ素酸残基のような置換可能な置換基であり；そしてここにおいて、それら置換基 X および X' は、当該技術分野において、パラジウム (0) などの遷移金属によって触媒されるカップリン

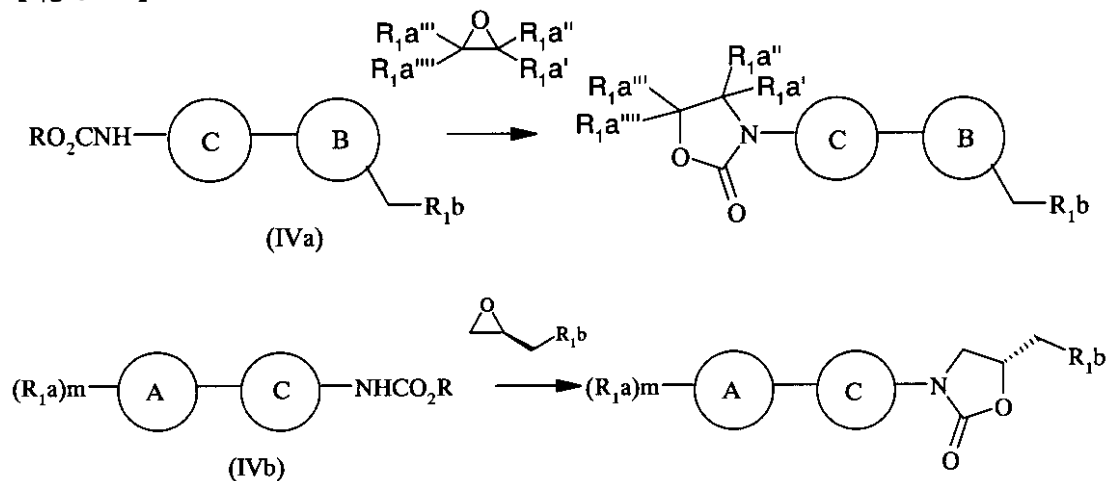
50

グ反応に相補的基質として適していることが知られている置換基の相補対であるように選択される；

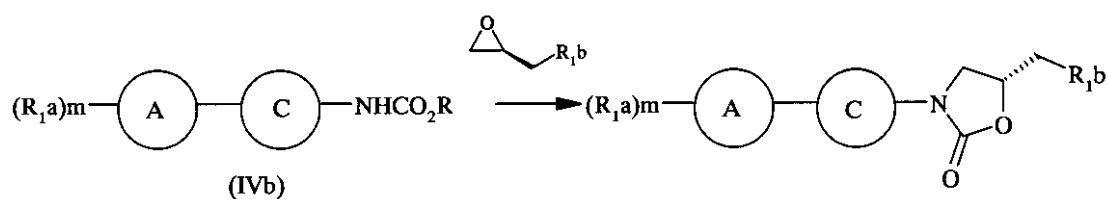
(d) (ヘテロ) ピアリール誘導体 (IVa) または (IVb) カルバメートと、適当に置換されたオキシラン (式中、 $R_1 a'$ - $R_1 a''''$ は、 $R_1 a$ について定義の置換基であり、残りは水素である) とを反応させて、未発達のアリール位置にオキサゾリジノン環を形成することにより；

【0278】

【化37】



10



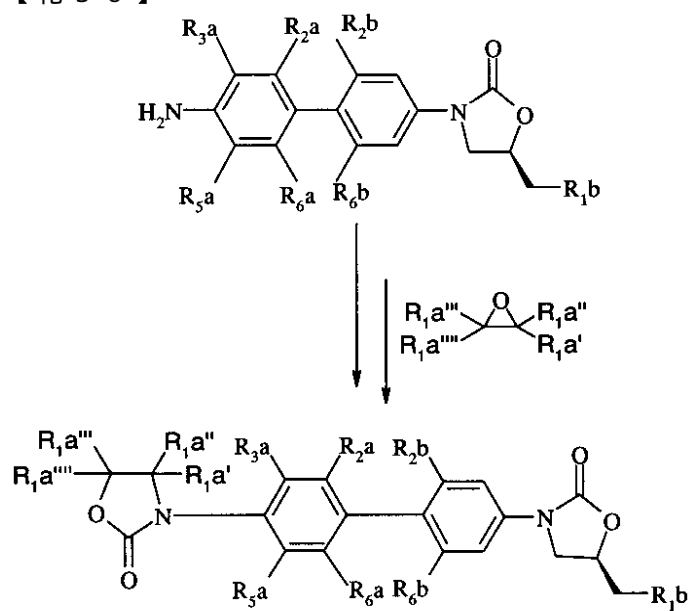
20

【0279】

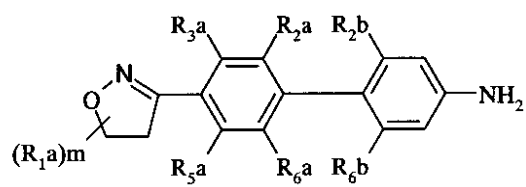
そのカルバメートが、イソシアネートでまたはアミンで置き換えられているおよび/またはオキシランが、均等な試薬 X - C (R₁a') (R₁a'') C (R₁a''') (保護されていてよい O) (R₁a''') または X - CH₂CH (保護されていてよい O) CH₂ R₁b (但し、X は置換可能な基である) で置き換えられているこの方法の変法も、当該技術分野において周知であり；例えば、次である；

【0280】

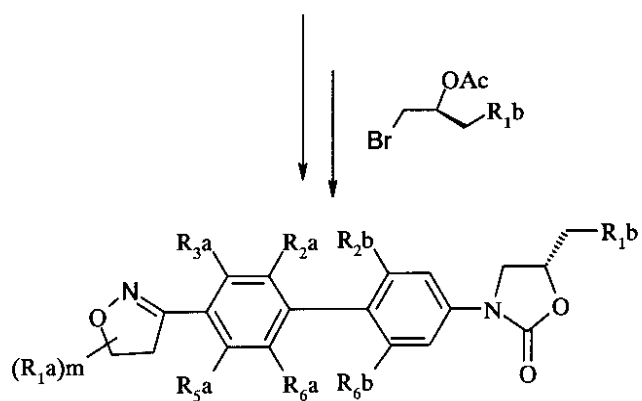
【化 3 8】



10



20



30

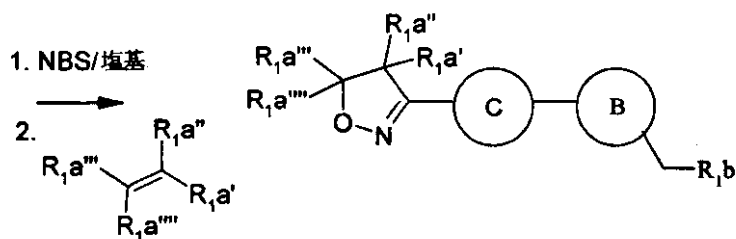
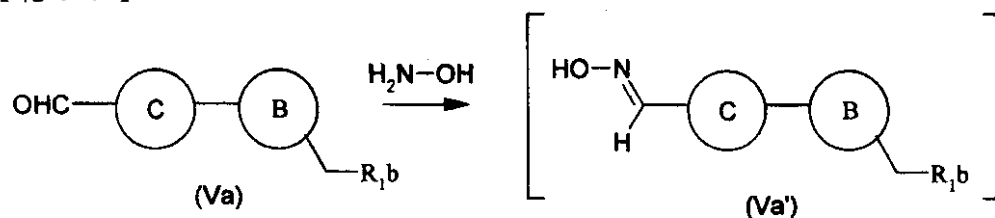
【 0 2 8 1】

(e) (ヘテロ)ビアリール誘導体 (V a) または (V b) を反応させて、未発達のアリール位置にイソキサゾリン環を形成することにより；

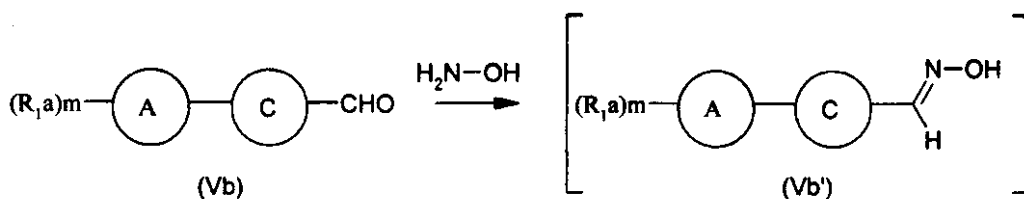
【 0 2 8 2】

40

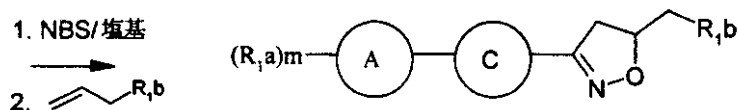
【化39】



10



20

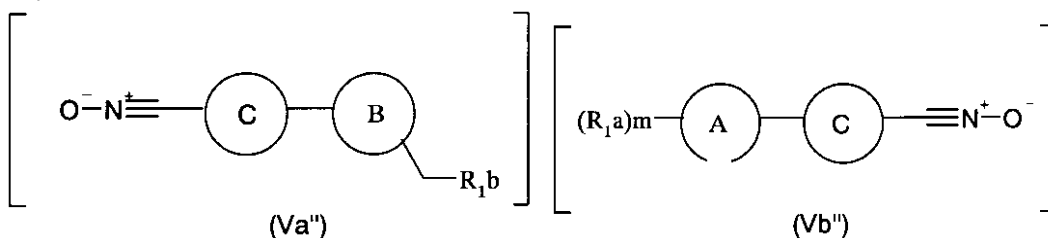


【0283】

その反応性中間体（ニトリルオキシド V a '' または V b ''）が、オキシム（V a '）または（V b '）の酸化以外によって得られるこの方法の変法は、当該技術分野において周知であり；

【0284】

【化40】



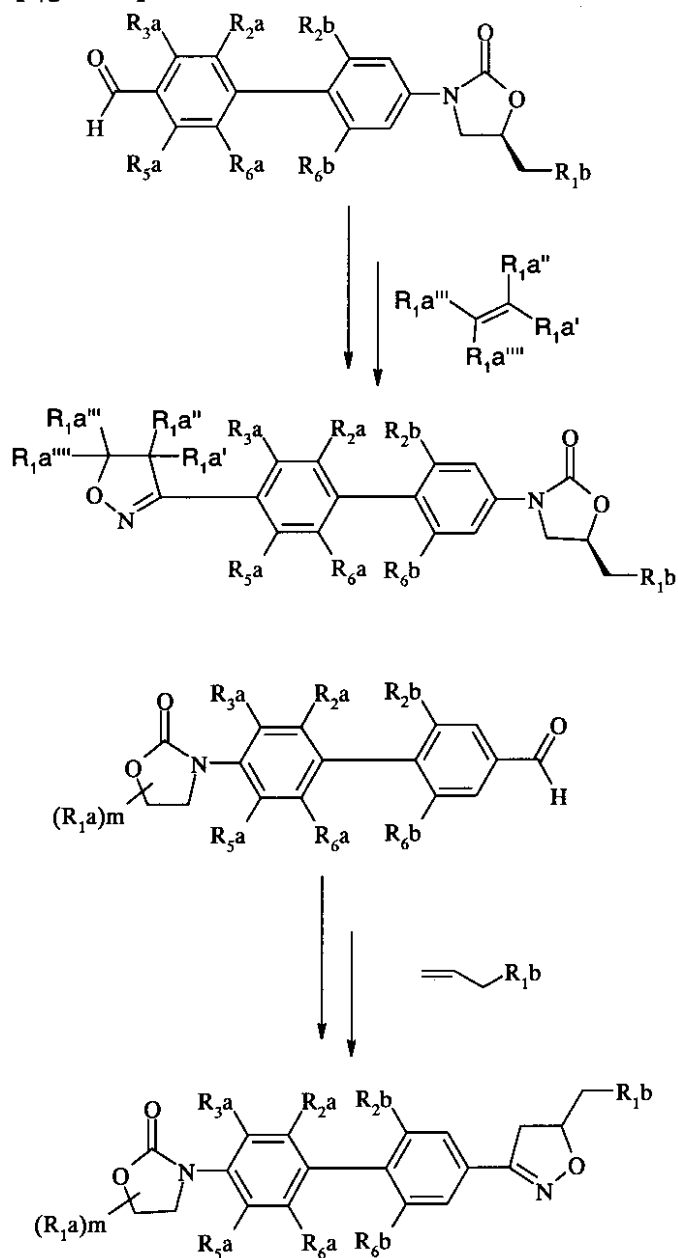
40

【0285】

例えば、適当に置換されたアリル誘導体の存在下における適当に置換されたビフェニルカルボキシアルデヒドオキシムの酸化は、必要な構造を有するイソオキサゾリンを生じ；

【0286】

【化 4 1】



10

20

30

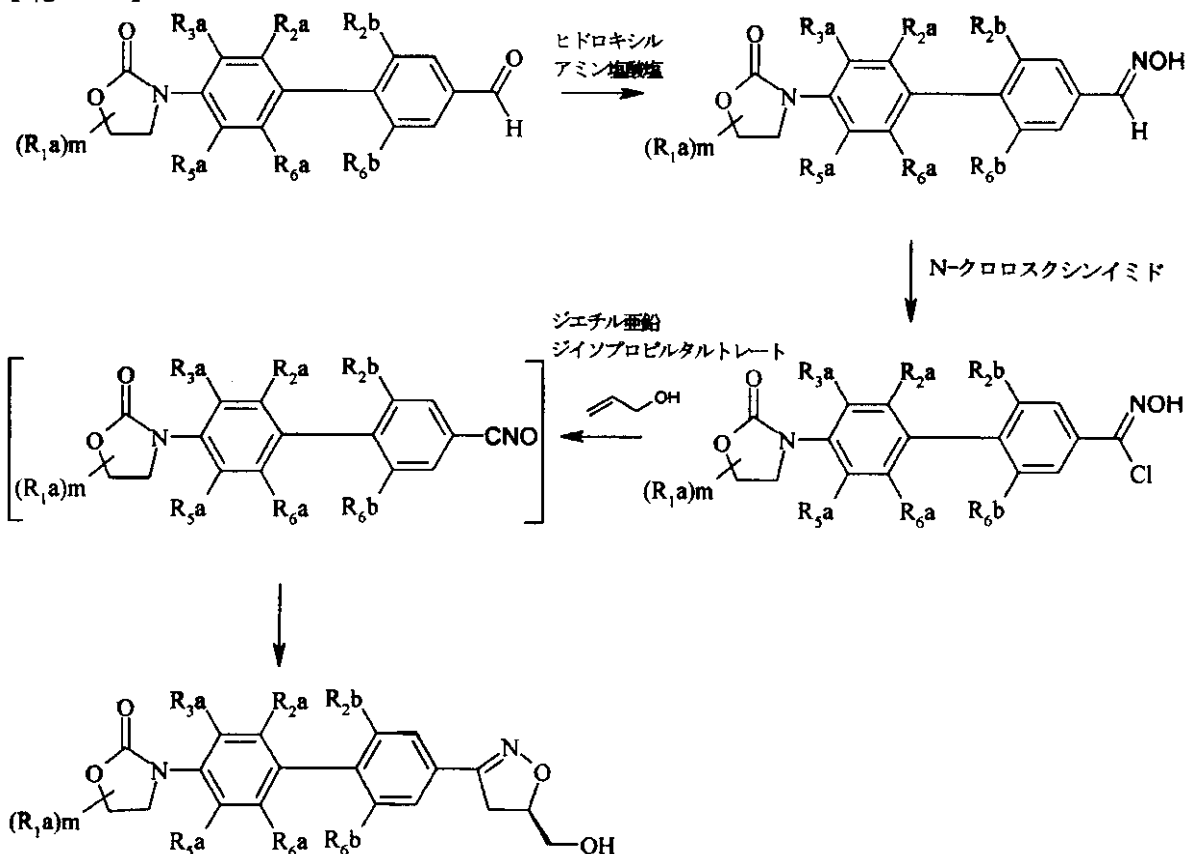
【 0 2 8 7】

オレフィンへのニトリルオキシドの不斉付加環化を経た 2 - イソオキサゾリンのエナンチオ選択的合成は、キラル助剤の使用によって達せられたが；例えば、アルコールがアリルアルコールである場合、環 B における所望の立体化学は、キラル助剤としての (R, R) - ジイソプロピルタルトレート (または所望の立体化学に依り、(S, S) - ジイソプロピルタルトレート) の存在下で行われる反応で得ることができる (Yutaka Ukaji et al. Chem. Letters, 1993, 1847-1850)。他のキラル助剤も、他のオレフィンで用いることができる (例えば、Takahiko Akayama et al., Tet. Letters, 1992, 33, 5763-5766; and Jeffrey Stack et al., Tetrahedron, 1993, 49, 995-1008 およびその参考文献を参照されたい)；

40

【 0 2 8 8】

【化 4 2】



10

20

【 0 2 8 9】

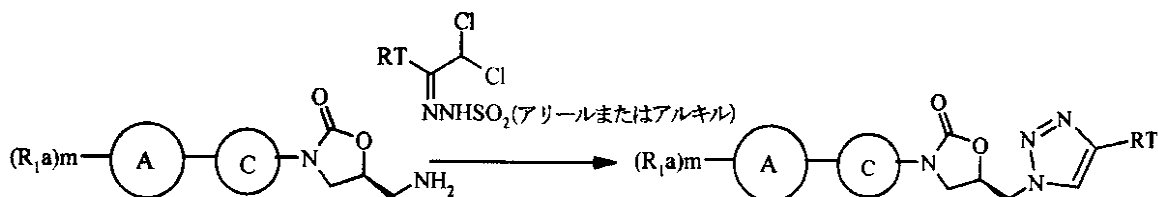
(f) 置換されていてよい 1, 2, 3 - トリアゾールとしての HET について、式 (I) の化合物は、アジド (ここにおいて、例えば、(II) 中の Y はアジドである) を経た、アセチレンへの、または置換されていてよいシクロヘキサ - 1, 4 - ジエンなどのアセチレン均等物、またはアリールスルホニルのような脱離可能な置換基を有する置換されていてよいエチレンへの付加環化によって製造することができる；

30

(g) 4 - 置換 1, 2, 3 - トリアゾールとしての HET について、式 (I) の化合物は、アミノメチルオキサゾリジノンと、1, 1 - ジハロケトンスルホニルヒドラゾンとを反応させることによって製造することができ (Sakai, Kunihazu; Hida, Nobuko; Kondo, Kiyosi; Bull. Chem. Soc. Jpn., 59, 1986, 179-183; Sakai, Kunikazu; Tsunemoto, Dai-ichi; Kobori, Takeo; Kondo, Kiyoshi; Hida, Nobuko E P 1 0 3 8 4 0 A 2 1 9 8 4 0 3 2 8 号) ; 例えば、次である；

【 0 2 9 0】

【化 4 3】



40

【 0 2 9 1】

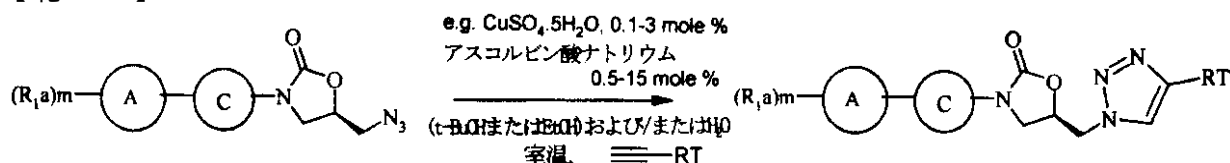
(h) 4 - 置換 1, 2, 3 - トリアゾールとしての HET について、式 (I) の化合物は、アジドメチルオキサゾリジノンと末端アルキンとを、Cu (I) 触媒を用いて、例えば、アルコール性水溶液中において周囲温度で反応させて、4 - 置換 1, 2, 3 - トリアゾールを生じることによって製造することができ (V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, and K.B. Sharpless, Angew. Chem. Int. Ed., 2002, 41, 2596-2599) ; 例えば

50

、次である；

【 0 2 9 2 】

【 化 4 4 】

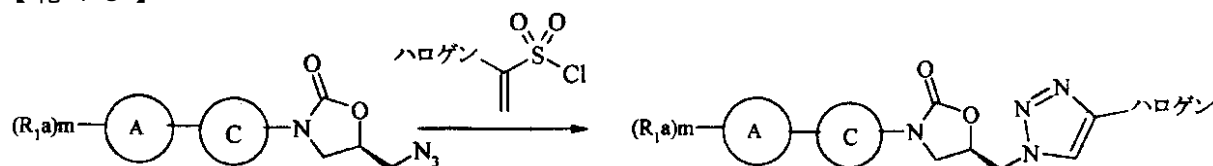


【 0 2 9 3 】

(j) 4 - ハロゲン化 1 , 2 , 3 - トリアゾールとしての H E T について、式 (I) の化合物は、アジドメチルオキサゾリジノンと、ハロビニルスルホニルクロリドとを、そのままかまたは、クロロベンゼン、クロロホルムまたはジオキサンなどの不活性希釈剤中において、0 ~ 100 の温度で反応させることによって製造することもでき；例えば、次である；

【 0 2 9 4 】

【 化 4 5 】

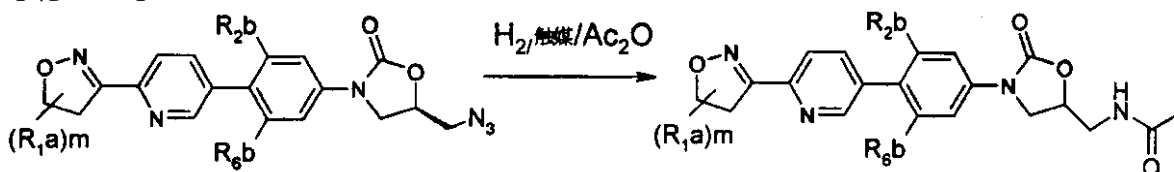


【 0 2 9 5 】

(k) NHCOCH_3 としての R_1b について、式 (I) の化合物は、先行技術に記載された慣用法によって (例えば、Upjohn Patent Application WO 97 / 37980 号を参照されたい)；または例えば、下に示されるように製造することができる。

【 0 2 9 6 】

【 化 4 6 】



【 0 2 9 7 】

いずれかの保護基の除去、薬学的に許容しうる塩の形成および / または in-vivo 加水分解性エステル形成は、標準的な技法を用いた普通の有機化学者の技術の範囲内である。更に、これら工程についての詳細、例えば、in-vivo 加水分解性エステルプロドラッグの製造は、例えば、このようなエステルについての上の項に与えられた。

【 0 2 9 8 】

本発明の化合物の光学活性体が必要とされる場合、それは、光学活性な出発物質 (例えば、適当な反応工程の不斉誘導によって形成される) を用いて上の手順の一つを行うことによって、または標準法を用いたその化合物または中間体のラセミ体の分割によって、またはジアステレオ異性体 (生じる場合) のクロマトグラフィー分離によって得ることができる。酵素的技法も、光学活性な化合物および / または中間体の製造に有用でありうる。

【 0 2 9 9 】

同様に、本発明の化合物の純粋なレギオ異性体が必要とされる場合、それは、出発物質として純粋なレギオ異性体を用いて上の手順の一つを行うことによって、または標準法を用いたそれらレギオ異性体または中間体の混合物の分割によって得ることができる。

【 0 3 0 0 】

本発明の更にもう一つの特徴により、療法によるヒトまたは動物体の処置方法で用いるための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性

10

20

30

40

50

エステルを提供する。

【0301】

本発明の更にもう一つの特徴により、抗細菌作用を生じる処置を必要としているヒトなどの温血動物に抗細菌作用を生じる方法であって、この動物に、有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルを投与することを含む方法を提供する。

【0302】

本発明は、更に、薬剤として用いるための本発明の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステル；およびヒトなどの温血動物での抗細菌作用の生成に用いるための薬剤の製造における、本発明の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または in-vivo 加水分解性エステルの使用を提供する。

10

【0303】

ヒトを含めた哺乳動物の治療的（予防的を含めた）処置に、具体的には、感染を処置する場合に、本発明の化合物、その in-vivo 加水分解性エステル、または in-vivo 加水分解性エステルの薬学的に許容しうる塩を含めた薬学的に許容しうる塩を使用するために、それは、通常は、標準的な医薬慣例にしたがって、医薬組成物として製剤化することができる。

【0304】

したがって、もう一つの側面において、本発明は、本発明の化合物、その in-vivo 加水分解性エステル、または in-vivo 加水分解性エステルの薬学的に許容しうる塩を含めた薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる希釈剤または担体を含む医薬組成物を提供する。

20

【0305】

本発明のそれら組成物は、経口使用に（例えば、錠剤、ロゼンジ、硬または軟カプセル剤、水性または油状懸濁剤、乳剤、分散性散剤または顆粒剤、シロップ剤またはエリキシル剤として）、局所使用に（例えば、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、または水性または油状の液剤または懸濁剤として）、点眼剤としての投与に、吸入による投与に（例えば、微粉または液状エアゾルとして）、吹入による投与に（例えば、微粉として）または非経口投与に（例えば、静脈内、皮下、舌下、筋肉内または筋肉内投与用の滅菌水性または油状液剤として、または直腸投与用の坐剤として）適した形であってよい。

30

【0306】

本発明の化合物に加えて、本発明の医薬組成物は、他の臨床的に有用な抗細菌薬（例えば、 β -ラクタム系、マクロライド系、キノロン系またはアミノグリコシド系）および/または他の抗感染薬（例えば、抗真菌性のトリアゾールまたはアンホテリシン）より選択される一つまたはそれを超える既知の薬物を含有してもよい（すなわち、共製剤化によって）または一緒に（同時に、逐次的にまたは別々に）共投与されてもよい。これらには、治療的有効性を広げるために、カルバペネム類、例えば、メロペネム（meropenem）またはイミペネムが含まれてよい。本発明の化合物は、更に、殺細菌性/透過増加性タンパク質（permeability-increasing protein）（BPI）製品または流出ポンプ阻害剤と一緒に共製剤化または共投与されて、グラム陰性細菌および抗微生物薬に耐性の細菌に対する活性を改善することができる。本発明の化合物は、更に、ビタミン、例えば、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂および葉酸などのビタミンBと一緒に共製剤化されてよいまたは共投与されてよい。本発明の化合物は、更に、シクロオキシゲナーゼ（COX）阻害剤、特に、COX-2阻害剤と一緒に製剤化されてよいまたは共投与されてよい。

40

【0307】

本発明の一つの側面において、本発明の化合物は、グラム陽性細菌に対して活性である抗細菌薬と一緒に共製剤化される。

本発明のもう一つの側面において、本発明の化合物は、グラム陰性細菌に対して活性である抗細菌薬と一緒に共製剤化される。

50

【0308】

本発明のもう一つの側面において、本発明の化合物は、グラム陽性細菌に対して活性である抗細菌薬と一緒に共投与される。

本発明の一つの側面において、本発明の化合物は、グラム陰性細菌に対して活性である抗細菌薬と一緒に共投与される。

【0309】

本発明のそれら組成物は、当該技術分野において周知の慣用的な医薬賦形剤を用いて、慣用法によって得ることができる。したがって、経口使用を予定した組成物は、例えば、一つまたはそれを超える着色剤、甘味剤、着香剤および/または保存剤を含有してよい。静脈内投与される医薬組成物は、好都合には（例えば、安定性を増強するために）、適する殺細菌薬、酸化防止剤または還元剤、または適する金属イオン封鎖剤を含有してよい。

10

【0310】

錠剤製剤に適した薬学的に許容しうる賦形剤には、例えば、ラクトース、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウムまたは炭酸カルシウムなどの不活性希釈剤；トウモロコシデンプンまたはアルゲン酸（algenic acid）などの造粒剤および崩壊剤；デンプンなどの結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクなどの滑沢剤；p - ヒドロキシ安息香酸エチルまたはプロピルなどの保存剤；アスコルビン酸などの酸化防止剤が含まれる。錠剤製剤は、未コーティングであってよいし、または胃腸管内でのそれらの崩壊およびその後の活性成分吸収を変更するようにかまたはそれらの安定性および/または外観を改善するように、どちらの場合も、当該技術分野において周知の慣用的なコーティング剤および手順を用いてコーティングされていてよい。

20

【0311】

経口使用のための組成物は、その活性成分が、不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合されているゼラチン硬カプセル剤の形であってよいし、または活性成分が、ラッカセイ油、流動パラフィンまたはオリーブ油などの油または水と混合されているゼラチン軟カプセル剤としてあってよい。

【0312】

水性懸濁剤は、概して、微粉の形の活性成分を、一つまたはそれを超える懸濁化剤であつて、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴムなど；分散剤または湿潤剤であつて、レシチン；または脂肪酸とアルキレンオキシドの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）；または長鎖脂肪族アルコールとエチレンオキシドの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール；またはポリオキシエチレンソルビトールモノオレアートのような、脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物；または脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートなどと一緒に含有する。それら水性懸濁剤は、一つまたはそれを超える保存剤（p - ヒドロキシ安息香酸エチルまたはプロピルなど）、酸化防止剤（アスコルビン酸など）、着色剤、着香剤および/または甘味剤（スクロース、サッカリンまたはアスパルテムなど）を含有してもよい。

30

40

【0313】

油状懸濁剤は、活性成分を、植物油（ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油またはヤシ油など）中にまたは鉱油（流動パラフィンなど）中に懸濁させることによって製剤化することができる。それら油状懸濁剤は、蜜蝋、硬質パラフィンまたはセチルアルコールなどの増粘剤を含有してもよい。着香剤および上記のものなどの甘味剤を加えて、口当たりのよい経口製剤を提供することができる。これら組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤の添加によって保存することができる。

【0314】

水の添加による水性懸濁液の製造に適した分散性散剤および顆粒剤は、概して、活性成分を、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤および一つまたはそれを超える保存剤と一緒に含有

50

する。適する分散剤または湿潤剤および懸濁化剤は、上に既述されたものによって代表される。甘味剤、着香剤および着色剤などの追加の賦形剤も存在してよい。

【0315】

本発明の医薬組成物は、水中油エマルジョンの形であってもよい。その油状相は、オリブ油またはラッカセイ油などの植物油、または例えば、流動パラフィンなどの鉱油、またはいずれかこれらの混合物であってもよい。適する乳化剤は、例えば、アラビアゴムまたはトラガカントゴムなどの天然に存在するガム；ダイズ、レシチンなどの天然に存在するホスファチド；脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導されるエステルまたは部分エステル（例えば、ソルビタンモノオレアート）；およびポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートのような、エチレンオキシドとこれら部分エステルの縮合生成物であってもよい。それらエマルジョンは、甘味剤、着香剤および保存剤を含有してもよい。

10

【0316】

シロップ剤またはエリキシル剤は、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、アスパルテムまたはスクロースなどの甘味剤と一緒に製剤化することができ、粘滑剤、保存剤、着香剤および／または着色剤を含有してもよい。

【0317】

それら医薬組成物は、滅菌注射可能な水性または油状懸濁剤の形であってもよく、それは、既知の手順にしたがって、上に述べられてきた一つまたはそれを超える適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて製剤化することができる。滅菌注射可能製剤は、無毒性の非経口的に許容しうる希釈剤または溶媒中の滅菌注射可能溶液または懸濁液、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。溶解度増強剤、例えば、シクロデキストリンを用いてよい。

20

【0318】

吸入による投与用の組成物は、微粉固体を含有するエアゾルかまたは液体粒子として活性成分を計量分配するように配置された慣用的な加圧エアゾルの形であってもよい。揮発性の炭化水素またはフッ素化炭化水素などの慣用的なエアゾル噴射剤を用いることができ、エアゾル装置は、好都合には、一定計量の活性成分を計量分配するように配置される。

【0319】

製剤に関する追加の情報について、読者は、Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990 を参照する。

30

【0320】

一つまたはそれを超える賦形剤と混合されて単一剤形を生じる活性成分の量は、必然的に、処置される宿主および具体的な投与経路に依って異なるであろう。例えば、ヒトへの経口投与を予定した製剤は、概して、例えば、全組成物の約5～約98重量％であってもよい適当且つ好都合な量の賦形剤と配合された50mg～5gの活性剤を含有するであろう。単位剤形は、概して、約200mg～約2gの活性成分を含有するであろう。投与経路および投薬計画に関する追加の情報について、読者は、Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990 を参照する。

40

【0321】

本発明の適する医薬組成物は、単位剤形での経口投与に適したもの、例えば、1mg～1gの本発明の化合物、好ましくは、100mg～1gの化合物を含有する錠剤またはカプセル剤である。特に好ましいのは、50mg～800mg、特に、100mg～500mgの範囲内の本発明の化合物を含有する錠剤またはカプセル剤である。

【0322】

もう一つの側面において、本発明の医薬組成物は、静脈内、皮下または筋肉内注射に適したもの、例えば、0.1%w/v～50%w/v(1mg/ml～500mg/ml)の本発明の化合物を含有する注射剤である。

各々の患者には、例えば、0.5mg/kg⁻¹～20mg/kg⁻¹の1日静脈内、皮下ま

50

たは筋肉内用量の本発明の化合物を与えることができ、その組成物は、1日に1～4回投与される。もう一つの態様において、 $5 \text{ mg kg}^{-1} \sim 20 \text{ mg kg}^{-1}$ の1日用量の本発明の化合物を投与する。その静脈内、皮下または筋肉内用量は、ボラス注射によって与えられてよい。或いは、静脈内用量は、一定期間にわたる連続注入によって与えられてよい。或いは、各々の患者には、1日非経口用量にほぼ均等であってよい1日経口用量を与えることができ、その組成物は、1日に1～4回投与される。

【0323】

上の他の医薬組成物、プロセス、方法、使用および薬剤製造の特徴において、本明細書中に記載の本発明の化合物の別のおよび好ましい態様も当てはまる。

抗細菌活性：

本発明の薬学的に許容しうる化合物は、病原性細菌に対する活性についてスクリーニングするのに用いられる標準的なグラム陽性微生物に対して十分な *in vitro* 活性スペクトルを有する有用な抗細菌薬である。特に、本発明の薬学的に許容しうる化合物は、ヘモフィルスおよびモラクセラの菌株とともに、腸球菌、肺炎球菌、および黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) のメチシリン耐性菌株およびコアグラセ陰性ブドウ球菌に対して活性を示す。特定の化合物の抗細菌スペクトルおよび力価は、標準的な試験システムで決定することができる。

10

【0324】

本発明の化合物の(抗細菌)性質は、慣用的な試験において *in-vivo* で、例えば、標準的な技法を用いて温血動物に化合物を経口および/または静脈内投与することによって示し且つ評価することもできる。

20

【0325】

次の結果は、標準的な *in-vitro* 試験システムで得られた。その活性は、 10^4 CFU / スポットの接種サイズで寒天希釈法によって決定された最小阻止濃度 (MIC) によって記載されている。典型的には、化合物は、 $0.01 \sim 256 \mu\text{g/ml}$ の範囲内で活性である。

【0326】

ブドウ球菌は、寒天上において、メチシリン耐性の発現に標準的な試験条件である、 10^4 CFU / スポットの接種および 37°C のインキュベーション温度を24時間用いて調べた。

30

【0327】

連鎖球菌および腸球菌は、5%脱線維素ウマ血清を補足した寒天上、 10^4 CFU / スポットの接種、および5%二酸化炭素の雰囲気中において 37°C のインキュベーション温度を48時間で調べたが、血液は、若干の試験微生物の成長に必要である。選好性グラム陰性微生物は、ヘミンおよびNADを補足した Mueller-Hinton ブイヨン中において、 37°C で24時間および $5 \times 10^4 \text{ CFU}$ / ウェルの接種で好氣的に成長させて調べた。

【0328】

例えば、次の結果を、実施例2の化合物について得た。

【0329】

【表 2】

微生物	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) : MSQS	0.5
MRQR	0.5
肺炎連鎖球菌 (Streptococcus pneumoniae)	0.13
インフルエンザ菌 (Haemophilus influenzae)	4
モラクセラ・カタラリス (Moraxella catarrhalis)	0.5
リネゾリド耐性 (Linezolid Resistant) 肺炎連鎖球菌	1
エンテロコッカス・フェシウム (Enterococcus faecium)	0.25

10

MSQS = メチシリン感受性・キノロン感受性

20

MRQR = メチシリン耐性・キノロン耐性

【0330】

以下に記載される若干の中間体および/または参照例は、本発明の範囲内であり、有用な活性を有することもありうるので、本発明のもう一つの特徴として提供される。

本発明を、ここで、次の実施例によって詳しく説明するが、それによって制限されることはなく、ここにおいて、特に断らない限り、

(i) 蒸発は、ロータリーエバポレーションによって真空中で行ったし、処理手順は、濾過による残留固体の除去後に行った；

(ii) 操作は、周囲温度で、典型的には、18～26 の範囲内にある温度で、そして特に断らない限り、またはそれ以外には、当業者が不活性雰囲気下で作業するのでなければ、空気を排除することなく行った； 30

(iii) カラムクロマトグラフィー（フラッシュ法による）は、化合物を精製するのに用いたが、特に断らない限り、Merck Kieselgel シリカ（製品 9385）上で行った；

(iv) 収率は、単に例示のために与えられていて、必ずしも達成可能な最大値ではない；

(v) 本発明の最終生成物の構造は、概して、NMRおよび質量スペクトル技術によって確かめた[プロトン磁気共鳴スペクトルは、概して、DMSO-d₆ 中において、特に断らない限り、300 MHz の磁界強さで操作する Varian Gemini 2000 スペクトロメーター、または250 MHz の磁界強さで操作する Bruker AM 250 スペクトロメーターを用いて決定した；化学シフトは、内部標準としてのテトラメチルシランからの ppm ダウンフィールドで報告され（スケール）、ピーク多重性は、s, 一重線；d, 二重線；AB または dd, 二重の二重線；dt, 二重の三重線；dm, 二重の多重線；t, 三重線, m, 多重線；br, 幅広のように示されている；高速原子衝撃 (FAB) 質量スペクトルデータは、概して、エレクトロスプレー中で実験される Platform スペクトロメーター (Micromass によって供給される) を用いて得たが、適宜、陽イオンデータかまたは陰イオンデータを集めた]；旋光は、メタノール中の 0.1 M 溶液について 20 において 589 nm で、Perkin Elmer Polarimeter 341 を用いて決定した； 40

(vi) 各々の中間体は、引き続きの段階に必要な基準まで精製し、そして帰属の構造が正しいことを確かめるように十分に詳細に特性決定した；純度は、HPLC、TLC または NMR によって評価し、同一性は、適宜、赤外分光分析法 (IR)、質量分光分析法 50

たはNMR分光分析法によって決定した；

(vii) ここにおいて、次の略語を用いることができる：

DMFは、N，N - ジメチルホルムアミドであり；DMAは、N，N - ジメチルアセトアミドであり；TLCは、薄層クロマトグラフィーであり；HPLCは、高速液体クロマトグラフィーであり；MPLCは、中速液体クロマトグラフィーであり；DMSOは、ジメチルスルホキシドであり；CDCl₃は、ジユウテリウム置換クロロホルムであり；MSは、質量分光分析法であり；ESPは、エレクトロスプレーであり；EIは、電子衝撃であり；CIは、化学イオン化であり；APCIは、大気圧化学イオン化であり；EtOAcは、酢酸エチルであり；MeOHは、メタノールであり；ホスホリルは、(HO)₂ - P(O) - O - であり；ホスフィリルは、(HO)₂ - P - O - であり；ブリーチ(Bleach)は、6.15%次亜塩素酸ナトリウム「Clorox」であり；EDACは、1 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 3 - エチルカルボジイミドであり；THFは、テトラヒドロフランであり；TFAは、トリフルオロ酢酸であり；RTは、室温であり；cf. = 比較せよである；

(viii) 温度は、として引用されている；

(xi) MPカーボネート樹脂は、Argonaut Technologies より入手可能な酸 Scavenging 中で用いるための固相樹脂であり、化学構造は、PS - CH₂ N(CH₂CH₃)₃⁺ (CO₃²⁻)_{0.5} である。

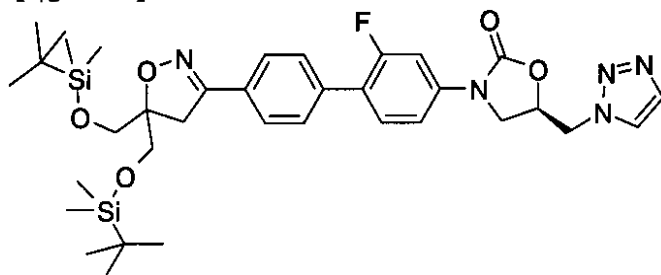
【実施例】

【0331】

実施例1：(5R) - 3 - { 4' - [5, 5 - ビス({ [tert - ブチル(ジメチル)シリル] オキシ } メチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] - 2 - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル } - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0332】

【化47】



【0333】

(5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (388 mg, 1.00 mM)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (37 mg, 0.040 mM, 0.04 当量) およびトリ - 2 - フリルホスフィン (18 mg, 0.078 mM, 0.08 当量) の混合物を、脱気した後、アルゴン下で維持した。無水N - メチルピロリジノン (4 mL) を加えて、溶液を生じ、それを、5, 5 - ビス({ [tert - ブチル(ジメチル)シリル] オキシ } メチル) - 3 - [4 - (トリメチルスタンニル)フェニル] - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール (718 mg, 1.20 mM) で処理し、反応混合物を再度脱気した。その反応混合物を、90 で約64時間加熱後、冷却させた。その冷反応混合物を、酢酸エチルと水とに分配した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、真空下で濃縮して、粗生成物を生じ、それを、シリカゲル上のクロマトグラフィー [10% ヘキサン：酢酸エチルでの溶離] によって精製して、標題化合物 (376 mg) を生じた。

【0334】

MS (ESP) : C₃₅H₅₀FN₅O₅Si₂ について 696, 697 (M, M + 1)。

10

20

30

40

50

【 0 3 3 5 】

【 化 4 8 】

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.03 (s, 6H); 0.05 (s, 6H); 0.83 (s, 18H); 3.22 (s, 2H); 3.67-3

.75 (m, 4H); 3.95 (dd, 1H); 4.28 (t, 1H); 4.85 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 7.38 (dd,

1H); 7.52-7.77 (m, 7H); 8.18 (s, 1H).

【 0 3 3 6 】

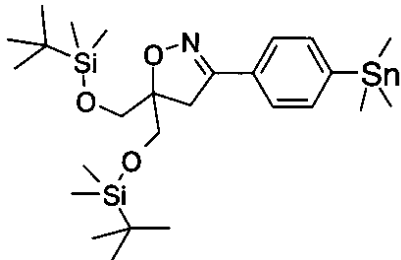
この化合物のための中間体は、次のように製造した。

10

5, 5 - ビス ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 3 - [4 -
(トリメチルスタンニル) フェニル] - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール

【 0 3 3 7 】

【 化 4 9 】



20

【 0 3 3 8 】

3 - (4 - ブロモフェニル) - 5, 5 - ビス ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール (2 . 8 0 g , 5 . 4 4 m M)、
 ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (1 9 0 m g , 0 . 2 7 m M)
) および 1, 4 - ジオキサン (2 0 m L) の混合物を、脱気した後、アルゴン下で維持し
 た。その混合物を、ヘキサメチルニスズ (2 . 0 0 g , 6 . 1 0 m M) で処理し、反応混
 合物を 9 0 で約 2 0 時間加熱した。その反応混合物を、シリカゲル上に吸着させ、 1 0
 % 酢酸エチル : ヘキサンで溶離して、標題化合物 (1 . 6 0 g) を生じた。

【 0 3 3 9 】

30

M S (E S P) : C₂₆ H₄₉ N O₃ S i₂ S n について 5 9 8、6 0 0 (M , M + 2)。

【 0 3 4 0 】

【 化 5 0 】

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.05 (s, 6H); 0.07 (s, 6H); 0.28 (s, 18H); 0.86 (s, 18H); 3.19

(s, 2H); 3.68-3.74 (m, 4H); 7.55-7.61 (m, 4H).

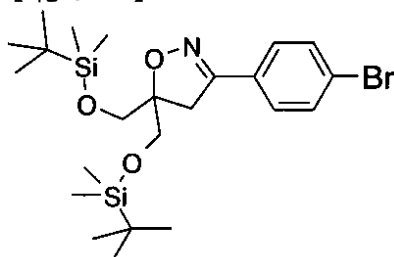
【 0 3 4 1 】

3 - (4 - ブロモフェニル) - 5, 5 - ビス ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル]
オキシ } メチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール

40

【 0 3 4 2 】

【 化 5 1 】



【 0 3 4 3 】

50

トリエチルアミン (2 . 0 0 m L , 1 4 . 2 6 m M)、そして次に、N , N - ジメチルアミノピリジン (2 9 0 m g , 2 . 3 8 m M)、そして次に、ジクロロメタン中の tert - ブチルジメチルシリルクロリドの溶液 (1 . 0 M , 1 . 3 1 m L , 1 . 3 1 m M) を、3 - (4 - ブロモフェニル) - 5 , 5 - ビス (ヒドロキシメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール (1 . 7 0 g , 5 . 9 4 m M) およびジクロロメタン (2 0 m L) の混合物に加えた。その反応混合物を、室温で約 1 6 時間撹拌した。その反応を、水で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗製物質を、シリカゲル上のクロマトグラフィー [2 5 % 酢酸エチル : ヘキサンでの溶離] によって精製して、標題化合物 (3 . 5 g) を生じた。

【 0 3 4 4 】

10

M S (A P C I) : C ₂₃ H ₄₀ B r N O ₃ S i ₂ について 5 1 4、5 1 6 (M , M + 1)。

【 0 3 4 5 】

【 化 5 2 】

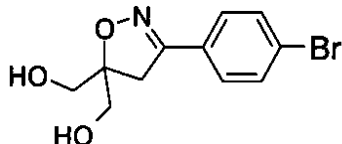
NMR (DMSO-d₆) δ: 0.07 (s, 6H); 0.09 (s, 6H); 0.88 (s, 18H); 3.22 (s, 2H); 3.75 (d, 4H); 7.48-7.73 (m, 4H).

【 0 3 4 6 】

3 - (4 - ブロモフェニル) - 5 , 5 - ビス (ヒドロキシメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール 20

【 0 3 4 7 】

【 化 5 3 】



【 0 3 4 8 】

ジクロロメタン (2 0 m L) 中の 2 - メチレン 1 , 3 - プロパンジオール (2 . 0 0 g , 2 2 . 7 0 m M) の溶液を、0 において、ヘキサン中のジエチル亜鉛の溶液 (1 . 0 M , 2 5 . 0 0 m L , 2 5 . 0 0 m M) で処理後、ジクロロメタン (2 0 m L) 中の 4 - ブロモ - N - ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドイルクロリドの溶液で徐々に処理した。その反応混合物を、室温に暖め、室温で約 5 時間保持した。混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、ジクロロメタンで (2 回) 抽出した。合わせた有機相を、乾燥させ (M g S O ₄)、真空下で濃縮して、標題化合物 (2 . 1 g) を生じ、それを更に精製することなく用いた。 30

【 0 3 4 9 】

M S (A P C I) : C ₁₁ H ₁₂ B r N O ₃ について 2 8 6、2 8 8 (M , M + 2)。

【 0 3 5 0 】

【 化 5 4 】

40

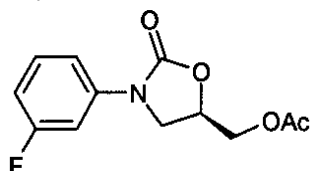
NMR (DMSO-d₆) δ: 3.28 (s, 2H); 3.49 (d, 4H); 5.02 (t, 2H); 7.59-7.67 (m, 4H).

【 0 3 5 1 】

酢酸 (5 R) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン - 5 - イルメチルエステル

【 0 3 5 2 】

【化 5 5】



【0353】

(5R) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (40 g, 0.189 M, Upjohn WO 94 - 13649号を参照されたい) を、乾燥ジクロロメタン (400 mL) 中で窒素下において攪拌することによって懸濁させた。トリエチルアミン (21 g, 0.208 M) および 4 - ジメチルアミノピリジン (0.6 g, 4.9 mM) を加えた後、無水酢酸 (20.3 g, 0.199 M) を 30 分間にわたって滴加し、そして攪拌を周囲温度で 18 時間続けた。飽和水性重炭酸ナトリウム (250 mL) を加え、有機相を分離し、2% リン酸二水素ナトリウムで洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、蒸発させて、所望の生成物 (49.6 g) を油状物として生じた。

10

【0354】

MS (ESP) : $C_{12}H_{12}FNO_4$ について 254 (MH^+)。

【0355】

【化 5 6】

20

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.02 (s, 3H); 3.84 (dd, 1H); 4.16 (t, 1H); 4.25 (dd, 1H); 4.32 (d, 1H); 4.95 (m, 1H); 6.95 (td, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.51 (d, 1H).

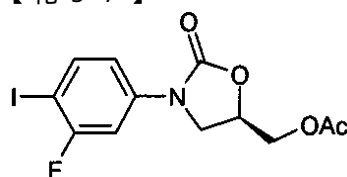
【0356】

酢酸 (5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン - 5 - イルメチルエステル

【0357】

【化 5 7】

30



【0358】

酢酸 (5R) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン - 5 - イルメチルエステル (15.2 g, 60 mM) を、クロロホルム (100 mL) および アセトニトリル (100 mL) の混合物中に窒素下で溶解させ、トリフルオロ酢酸銀 (16.96 g, 77 mM) を加えた。激しく攪拌されたその溶液に、ヨウ素 (18.07 g, 71 mM) を少量ずつ 30 分間にわたって加え、攪拌を周囲温度で 18 時間続けた。反応は完了しなかったため、追加部分のトリフルオロ酢酸銀 (2.64 g, 12 mM) を加え、攪拌を 18 時間続けた。濾過後、その混合物を、チオ硫酸ナトリウム溶液 (3%、200 mL) およびジクロロメタン (200 mL) に加え、有機相を分離し、チオ硫酸ナトリウム (200 mL)、飽和水性重炭酸ナトリウム (200 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、イソヘキサン (100 mL) 中に懸濁させ、そして褐色不純物を完全溶解させる十分なジエチルエーテルを、1 時間攪拌しながら加えた。濾過は、所望の生成物 (24.3 g) をクリーム色固体として生じた。

40

【0359】

MS (ESP) : $C_{12}H_{11}FINO_4$ について 380 (MH^+)。

50

【 0 3 6 0 】

【 化 5 8 】

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.03 (s, 3H); 3.82 (dd, 1H); 4.15 (t, 1H); 4.24 (dd, 1H); 4.30

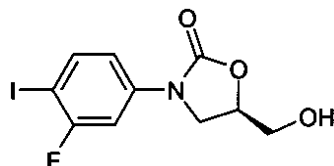
(dd, 1H); 4.94 (m, 1H); 7.19 (dd, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.84 (t, 1H).

【 0 3 6 1 】

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

【 0 3 6 2 】

【 化 5 9 】



【 0 3 6 3 】

酢酸 (5 R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 1 , 3 - オキサゾリジン
- 2 - オン - 5 - イルメチルエステル (3 0 g , 7 9 m M) を、メタノール (8 0 0 m L)
(2 4 0 m L) の混合物中の炭酸カリウム (1 6 . 4 g , 0 . 1 1 9 m M) で、周囲温度において 2 5 分間処理し、その直後に、酢酸 (1 0 m L) および
水 (5 0 0 m L) の添加によって中和した。沈殿を濾過し、水で洗浄し、ジクロロメタン
(1 . 2 L) 中に溶解させ、その溶液を、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、乾燥させた (硫酸マグネシウム) 。濾過および蒸発は、所望の生成物 (2 3 g) を生じた。

【 0 3 6 4 】

M S (E S P) : C₁₀H₉FI₂NO₃ について 3 3 8 (M H⁺) 。

【 0 3 6 5 】

【 化 6 0 】

NMR (DMSO-d₆) δ: 3.53 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.82 (dd, 1H); 4.07 (t, 1H);

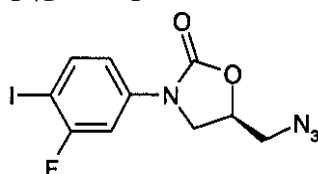
4.70 (m, 1H); 5.20 (t, 1H); 7.21 (dd, 1H); 7.57 (dd, 1H); 7.81 (t, 1H).

【 0 3 6 6 】

(5 R) - 5 - アジドメチル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 1 , 3 -
オキサゾリジン - 2 - オン

【 0 3 6 7 】

【 化 6 1 】



【 0 3 6 8 】

メタンスルホニルクロリド (1 7 . 9 m L) を、乾燥ジクロロメタン (8 0 0 m L) 中
の (5 R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 5 - ヒドロキシメチル - 1 ,
3 - オキサゾリジン - 2 - オン (5 5 . 8 g) およびトリエチルアミン (4 6 . 1 m L)
の攪拌溶液に、乾燥窒素の雰囲気下で滴加し、氷浴によって室温未満に維持した。その攪
拌された反応混合物を、3 時間で室温に暖めた後、水およびブラインで逐次的に洗浄後、
乾燥させた (N a₂S O₄) 。溶媒を減圧下で除去して、中間体メシラートを黄色固体 (6 8 g)
として生じ、それを更に精製することなく用いた。

10

20

30

40

50

【 0 3 6 9 】

その中間体メシラート (6 8 g) およびアジ化ナトリウム (3 2 . 3 g) の混合物の D M F (8 0 0 m L) 中の攪拌溶液を、 7 5 で一晩加熱した。その混合物を室温に冷却させ、水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出物を、水およびブラインで逐次的に洗浄後、乾燥させた (Na_2SO_4)。溶媒を減圧下で除去して、黄色油状物を生じ、それを、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー [酢酸エチル : ヘキサン (1 : 1)] での溶離] によって精製して、生成物アジドをオフホワイト固体 (4 9 g) として生じた。その生成物は、酢酸エチル / ヘキサンでの研和によって更に精製しうる。

【 0 3 7 0 】

【 化 6 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.57-3.64 (dd, 1H); 3.70-3.77 (dd, 1H); 3.81-3.87 (dd, 1H); 4

.06 (t, 1H); 4.78-4.84 (m, 1H); 7.05-7.09 (ddd, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.68-7.74 (d

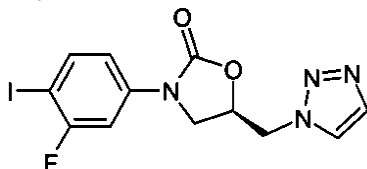
d, 1H).

【 0 3 7 1 】

(5 R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【 0 3 7 2 】

【 化 6 3 】



【 0 3 7 3 】

(5 R) - 5 - アジドメチル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (3 0 g) およびピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタジエン (3 0 m L) の混合物のジオキサン (3 0 0 m L) 中の攪拌溶液を、還流下で一晩加熱した。その混合物を、室温に冷却させた後、減圧下で蒸発乾固させて、褐色固体を生じた。その褐色固体を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー [9 8 : 2 ~ 9 5 : 5 のメタノール : クロロホルムの勾配での溶離] によって精製して、生成物トリアゾールを淡黄色固体 (2 0 g) として生じた。その生成物は、ジクロロメタン / ヘキサン (1 : 1) での研和によって更に精製して、オフホワイト固体を生じうる。

【 0 3 7 4 】

【 化 6 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.86-3.92 (dd, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.83 (d, 2H); 5.11-5.19 (m,

1H); 7.12-7.16 (dd, 1H); 7.47-7.51 (dd, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.79-7.85 (dd, 1H);

8.16 (s, 1H).

【 0 3 7 5 】

実施例 2 : (5 R) - 3 - { 4 ' - (5 , 5 - ビス (ヒドロキシメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル } - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【 0 3 7 6 】

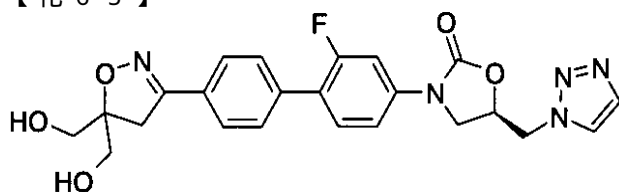
10

20

30

40

【化 6 5】



【 0 3 7 7】

THF 中のテトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) の溶液 (1.0 M, 1.62 mL, 1.62 mM) を、THF (4 mL) 中の (5R) - 3 - { 4' - [5, 5 - ビス ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] - 2 - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル } - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (376 mg, 0.54 mM) の溶液に加えた。その反応混合物を、室温で 3 時間攪拌後、水を加えた。その混合物を、酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させ (MgSO₄)、真空下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上のクロマトグラフィー [5 % メタノール : 酢酸エチルでの溶離] によって精製して、標題化合物 (116 mg) を生じた。

10

【 0 3 7 8】

MS (ESP) : C₂₃H₂₂FN₅O₅ について 468 (M + 1)。

【 0 3 7 9】

【化 6 6】

20

NMR (DMSO-d₆) δ: 3.27 (s, 2H); 3.51 (d, 4H); 3.97 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.87 (d, 2H); 5.03 (t, 2H); 5.19 (m, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.53-7.78 (m, 7H); 8.19 (s, 1H).

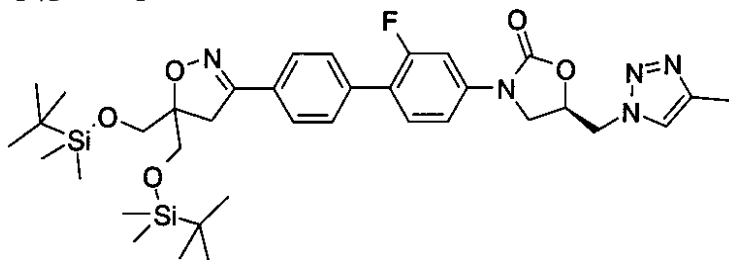
【 0 3 8 0】

実施例 3 : (5R) - 3 - { 4' - [5, 5 - ビス ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] - 2 - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル } - 5 - [(4 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

30

【 0 3 8 1】

【化 6 7】



【 0 3 8 2】

40

標題化合物を、5, 5 - ビス ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 3 - [4 - (トリメチルスタンニル) フェニル] - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール (900 mg, 1.50 mM) および (5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 5 - [(4 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (402 mg, 1.00 mM) から、本質的には、実施例 1 に記載されたのと同じ手順を用いて製造した (200 mg)。

【 0 3 8 3】

MS (ESP) : C₃₆H₅₂FN₅O₅Si₂ について 710、711 (M, M + 1)。

【 0 3 8 4】

50

【化68】

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.03 (s, 6H); 0.05 (s, 6H); 0.83 (18 H); 2.22 (s, 3H); 3.22 (s, 2H); 3.67-3.75 (m, 4H); 3.93 (dd, 1H); 4.27 (t, 1H); 4.75 (d, 2H); 5.13 (m, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.53-7.75 (m, 6H); 7.87 (s, 1H).

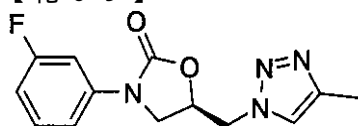
【0385】

この化合物のための中間体は、次のように製造した。

(5R) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - [(4 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)メチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン 10

【0386】

【化69】



【0387】

無水メタノール (25 mL) 中の N, N - ジイソプロピルエチルアミン (3.20 mL, 18.35 mM) および (5S) - 5 - (アミノメチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (0.77 g, 3.57 mM, Dong Pharmaceuticals WO 0194342 号を参照されたい) の攪拌溶液を、0 において N' - [2, 2 - ジクロロ - 1 - メチルエチリデン] - 4 - メチルベンゼンスルホノヒドラジド (1.28 g, 4.58 mM) で処理した。その反応混合物を、室温で一晩暖め且つ攪拌した。次に、反応混合物を真空下で濃縮して、粗生成物を生じ、それをシリカゲル上のクロマトグラフィー [2% メタノール : ジクロロメタンでの溶離] によって精製して、標題化合物 (0.71 g) を生じた。 20

【0388】

MS (ESP) : $C_{13}H_{13}FN_4O_2$ について 277 (M + 1)。

【0389】

【化70】

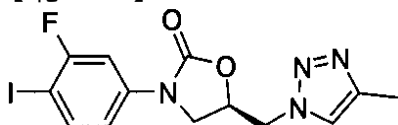
NMR (DMSO- d_6) δ : 2.24 (s, 3H); 3.90 (dd, 1H); 4.25 (t, 1H); 4.77 (d, 2H); 5.13 (m, 1H); 6.99 (m, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.42-7.48 (m, 2H); 7.89 (s, 1H).

【0390】

(5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 5 - [(4 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)メチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0391】

【化71】



【0392】

ヨウ素 (0.55 g, 2.17 mM) を、トリフルオロ酢酸銀 (0.52 g, 2.35 mM) と、ジクロロメタン (15 mL) 中の (5R) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - [(4 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)メチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (0.50 g, 1.81 mM) の溶液との混合物に、1.5 時間にわたって加えた。その反応混合物を、一晩攪拌後、沈殿した固体を、反応混合物から 50

濾過によって単離した。濾液を、追加部分のトリフルオロ酢酸銀 (0.38 g, 1.72 mM) およびヨウ素 (0.27 g, 1.06 mM) で処理し、そして更に24時間後に再度濾過した。それら濾過により残った固体を、メタノールで抽出し、メタノール抽出物を真空下で濃縮して、標題化合物 (0.31 g) を生じた。

【0393】

MS (ESP) : $C_{13}H_{12}FIN_4O_2$ について 403 (M+1)。

【0394】

【化72】

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.24 (s, 3H); 3.89 (dd, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.76 (d, 2H); 5.12 (m

10

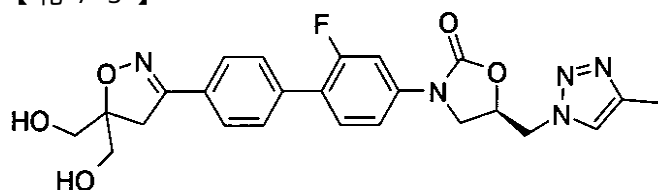
, 1H); 7.17 (dd, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.84 (t, 1H); 7.88 (s, 1H).

【0395】

実施例4: (5R) - 3 - { 4' - 5, 5 - ビス (ヒドロキシメチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } - 2 - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル } - 5 - [(4 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0396】

【化73】



20

【0397】

標題化合物を、(5R) - 3 - { 4' - [5, 5 - ビス ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } - 2 - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル } - 5 - [(4 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (200 mg, 0.28 mM) から、本質的には、実施例1に記載されたのと同じ手順を用いて得た (49 mg)。

30

【0398】

MS (ESP) : $C_{24}H_{24}FN_5O_5$ について 482 (M+1)。

【0399】

【化74】

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.23 (s, 3H); 3.26-3.33 (2H, H_2O ピークとオーバーラップ); 3.51

(d, 4H); 3.94 (dd, 1H); 4.28 (t, 1H); 4.78 (d, 2H); 5.04 (t, 2H); 5.14 (m, 1H); 7

.40 (dd, 1H); 7.54-7.77 (m, 6H); 7.89 (s, 1H).

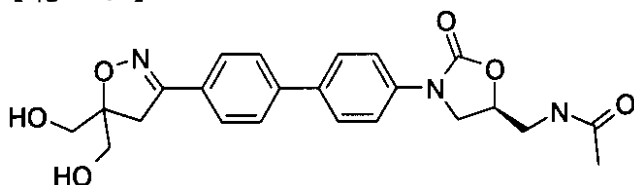
40

【0400】

実施例5: N - [((5S) - 3 - { 4' - [5, 5 - ビス (ヒドロキシメチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル } - 2 - オキシ - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル) メチル] アセトアミド

【0401】

【化 7 5】



【0 4 0 2】

標題化合物を、(5S) - 3 - { 4' - [5, 5 - ビス ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] - 2 - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル } - 5 - アセトアミドメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オンから、本質的には、実施例 2 と同じ手順を用いて得た (93 mg)

10

【0 4 0 3】

MS (ESP) : $C_{23}H_{25}N_3O_6$ について 440、441 (M, M + 1)。

【0 4 0 4】

【化 7 6】

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.84 (s, 3H); 3.26 (s, 2H); 3.44 (t, 2H); 3.51 (d, 4H); 3.80 (d

d, 1H); 4.18 (t, 1H); 4.75 (m, 1H); 5.03 (t, 2H); 7.64-7.80 (m, 8H); 8.28 (t, 1H

20

).

【0 4 0 5】

この化合物のための出発物質は、(5S) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 5 - (アセトアミドメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オンおよび 3 - (4 - ブロモフェニル) - 5, 5 - ビス ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾールから、本質的には、実施例 1 に記載されたのと同じ手順を用いて製造した。

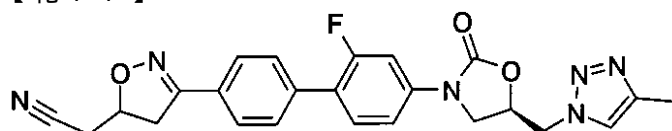
【0 4 0 6】

実施例 6 : [3 - (2' - フルオロ - 4' - { (5R) - 5 - [(4 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル } - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] アセトニトリル

30

【0 4 0 7】

【化 7 7】



【0 4 0 8】

標題化合物を、(5R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (トリメチルスタンニル) フェニル] - 5 - [(4 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (0.98 g, 2.23 mM) および [3 - (4 - ブロモフェニル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] アセトニトリル (0.40 g, 1.51 mM) から、本質的には、実施例 1 に記載されたのと同じ手順を用いて製造した (30 mg)。

40

【0 4 0 9】

MS (ESP) : $C_{24}H_{21}FN_6O_3$ について 461 (M + 1)。

【0 4 1 0】

【化 78】

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.22 (s, 3H); 2.97 (dd, 2H); 3.22-3.27 (m H₂O とオーバーラップ, 1H); 3.68 (dd, 1H); 3.93 (dd, 1H); 4.27 (t, 1H); 4.77 (d, 2H); 5.03 (m, 1H); 5.13 (m, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.53-7.79 (m, 6H); 7.87 (s, 1H).

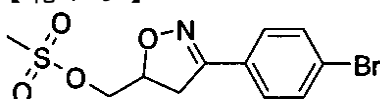
【0411】

この化合物のための中間体は、次のように製造した。

[3 - (4 - ブロモフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチルメタンスルホネート 10

【0412】

【化 79】



【0413】

無水ジクロロメタン (500 mL) 中の [3 - (4 - ブロモフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] - メタノール (84 . 30 g , 0 . 33 M) (AstraZeneca W001 / 40222 A1号) の溶液を、0℃で維持し、そしてトリエチルアミン (64 . 10 mL , 0 . 46 M) で、次に1滴ずつのメタンスルホニルクロリド (30 . 65 mL , 0 . 40 M) で処理した。その反応混合物を、0℃で2時間攪拌後、水性重炭酸ナトリウム (200 mL) で処理した。相を分離し、水性相をジクロロメタン (2 × 200 mL) で抽出した。有機相を一緒にし、乾燥させ (硫酸ナトリウム) 、真空中で濃縮して、更に使用するのに十分に純粋な標題化合物 (110 g) を生じた。 20

【0414】

【化 80】

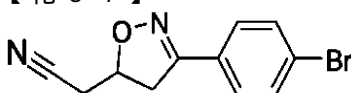
NMR (DMSO-d₆) δ: 3.08 (s, 3H); 3.27 (dd, 1H); 3.47 (dd, 1H); 4.37 (m, 2H); 5.02 (m, 1H); 7.53 (m, 4H). 30

【0415】

[3 - (4 - ブロモフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] アセトニトリル

【0416】

【化 81】



【0417】

[3 - (4 - ブロモフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチルメタンスルホネート (0 . 50 g , 1 . 50 mM) 、シアン化ナトリウム (0 . 15 g , 3 . 00 mM) および N , N - ジメチルホルムアミドの混合物を、75℃約16時間加熱した。その反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機相を乾燥させ (MgSO₄) 、真空下で濃縮して、更に使用するのに十分に純粋な標題化合物 (0 . 40 g) を生じた。 40

【0418】

MS (ESI) : C₁₁H₉BrN₂O について 265、267 (M , M + 2) 。

【0419】

【化 8 2】

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.94-2.97 (m, 2H); 3.21 (dd, 1H); 3.63 (dd, 1H); 5.00 (m, 1H);

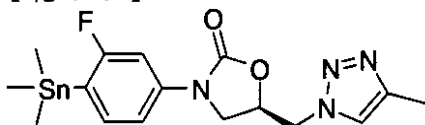
7.60-7.68 (m, 4H).

【0 4 2 0】

(5 R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (トリメチルスタンニル) フェニル] - 5 - [(4 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] - 1 , 3 - オキサゾ
リジン - 2 - オン

【0 4 2 1】

【化 8 3】



【0 4 2 2】

(5 R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 5 - [(4 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (5 . 1 2 g , 1 2 . 7 0 m M) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0 . 4 5 g , 0 . 0 5 m M) の混合物を、脱気し、アルゴン下で維持した。その反応混合物を、ジオキサン (5 0 m L) で、次にヘキサメチルニスズ (5 . 0 0 g , 1 5 . 3 0 m M) で処理し、そして反応を再度脱気し、アルゴン下で維持した。反応混合物を 9 0 で 2 0 時間加熱した。その冷反応混合物を、シリカゲル上に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー [5 0 % ヘキサン : 酢酸エチル ~ 1 0 0 % 酢酸エチルの勾配での分離] によって精製して、標題化合物 (3 . 9 1 g) を生じた。

【0 4 2 3】

MS (E S P) : C₁₆ H₂₁ F N₄ O₂ S n について 4 4 0 (M H⁺) 。

【0 4 2 4】

【化 8 4】

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.09 (t, 9H); 2.00 (s, 3H); 3.65 (dd, 1H); 4.00 (t, 1H); 4.53 (d

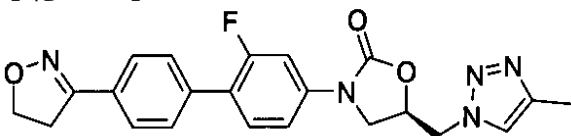
, 2H); 4.88 (m, 1H); 7.03 (dd, 1H); 7.11 (dd, 1H); 7.18 (dd, 1H); 7.64 (s, 1H).

【0 4 2 5】

実施例 7 : (5 R) - 3 - [4 ' - (4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル] - 5 - [(4 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0 4 2 6】

【化 8 5】



【0 4 2 7】

標題化合物を、(5 R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 5 - [(4 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (6 0 3 m g , 1 . 5 0 m M) および 3 - [4 - (トリメチルスタンニル)フェニル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール (5 5 8 m g , 1 . 8 0 m M) から、本質的には、実施例 1 に用いられたのと同じ手順を用いて製造した (3 9 4 m g) 。

【0 4 2 8】

10

20

30

40

50

MS (ESP) : $C_{22}H_{20}FN_5O_3$ について 422 (M + 1)。

【0429】

【化86】

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.22 (s, 3H); 3.41 (t, 2H); 3.92 (dd, 1H); 4.27 (t, 1H); 4.40 (t, 2H); 4.77 (d, 2H); 5.13 (m, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.53-7.81 (m, 6H); 7.88 (s, 1H).

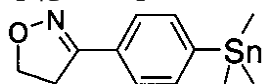
【0430】

この化合物のための中間体は、次のように製造した。

3 - [4 - (トリメチルスタンニル)フェニル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール

【0431】

【化87】



【0432】

1, 4 - ジオキサン (30 mL) 中の 3 - (4 - ブロモフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール (1.40 g, 6.19 mM) の溶液 (F. L. Scott; A. F. Hagarty, R. J. MacConail, Tetrahedron Lett., 1972, 13, 1213) を、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (217 mg, 0.31 mM) で処理し、その溶液を脱気し、アルゴン下で維持した。その混合物を、ヘキサメチルニスズ (3.00 g, 9.16 mM) で処理し、反応混合物を 90 ° で約 20 時間加熱した。その反応混合物を、シリカゲル上に吸着させ、クロマトグラフィー [5% ~ 10% 酢酸エチル : ヘキサンの勾配での溶離] によって精製して、標題化合物 (1.70 g) を生じた。

【0433】

MS (APCI) : $C_{12}H_{17}NOSn$ について 310、312 (M, M + 2)。

【0434】

【化88】

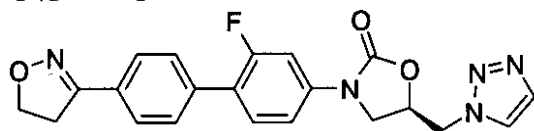
NMR (DMSO- d_6) δ : 0.27 (s, 9H); 3.29-3.38 (m, 2H H_2O とオーバーラップ); 4.36 (t, 2H); 7.54-7.63 (m, 4H).

【0435】

実施例 8 : (5R) - 3 - [4' - (4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル] - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0436】

【化89】



【0437】

標題化合物を、(5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (582 mg, 1.50 mM) および 3 - [4 - (トリメチルスタンニル)フェニル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール (558 mg, 1.80 mM) から、本質的には、実施例 1 に用いられたのと同じ手順を用いて製造した (176 mg)。

【0438】

10

20

30

40

50

MS (APCI) : $C_{21}H_{18}FN_5O_3$ について 408 (M + 1)。

【0439】

【化90】

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.41 (t, 2H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.40 (t, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.52-7.78 (m, 7H); 8.18 (s, 1H).

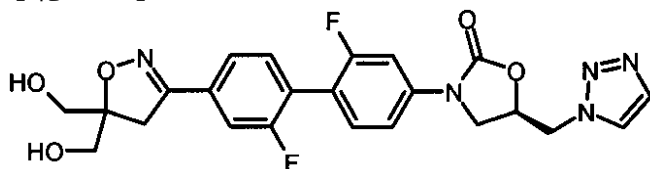
【0440】

実施例 9 : (5R) - 3 - { 4' - [5, 5 - ビス (ヒドロキシメチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] - 2, 2' - ジフルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル } - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

10

【0441】

【化91】



【0442】

20

(5R) - 3 - { 4' - [5, 5 - ビス ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] - 2, 2' - ジフルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル } - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (0.691 g, 0.968 mM) を、テトラヒドロフラン (5 mL) 中に溶解させ、そしてテトラヒドロフラン (0.2 mL) 中の 1 N テトラブチルアンモニウムフルオリド溶液を加えた。その反応を、室温で 15 分間攪拌した。水を加えて、白色沈殿を生じさせ、それを濾過した。固体をアセトン中に溶解させ、ヘキサンを加えて、沈殿を生じさせた。所望の生成物を、オフホワイト固体 (0.185 g) として集めた。

【0443】

30

MS (ESP) : $C_{23}H_{21}F_2N_5O_5$ について 486 (MH⁺)。

【0444】

【化92】

300 MHz NMR (DMSO- d_6) δ : 3.51 (s, 2H); 3.52 (s, 2H); 3.97 (dd, 1H); 4.31 (t, 1H);

4.87 (d, 2H); 5.05 (t, 2H); 5.15-5.23 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.49-7.62 (m, 5H)

; 7.78 (s, 1H); 8.20 (s, 1H).

【0445】

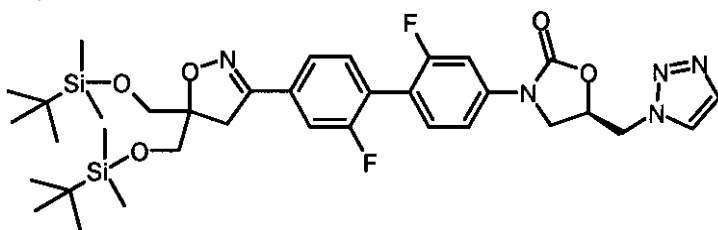
40

上のための中間体は、次のように製造した。

(5R) - 3 - { 4' - [5, 5 - ビス ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] - 2, 2' - ジフルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル } - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0446】

【化 9 3】



【0 4 4 7】

3 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 5 , 5 - ビス ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール (0 . 6 9 4 g , 2 . 1 7 m M) 、 (5 R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (実施例 1 3 を参照されたい , 0 . 5 6 1 g , 1 . 4 5 m M) 、炭酸カリウム (0 . 6 5 1 g , 4 . 6 4 m M) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 1 6 8 g , 0 . 1 4 5 m M) を一緒にし、そのフラスコを脱気した。N , N - ジメチルホルムアミド (5 m L) および水 (0 . 5 m L) を加え、その反応を 8 0 に 4 時間加熱した。次に、その混合物を濃縮後、5 0 ~ 7 5 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いるクロマトグラフィーによって分離した。関係のある画分を集め、濃縮して、所望の生成物を淡黄色固体 (0 . 6 9 1 g) として生じた。

【0 4 4 8】

MS (E S P) : $C_{35}H_{49}F_2N_5O_5Si_2$ について 7 1 4 (MH^+) 。

【0 4 4 9】

【化 9 4】

300 MHz NMR (DMSO- d_6) δ : 0.00 (s, 6H); 0.02 (s, 6H); 0.78 (s, 18H); 3.13-3.37 (水

ピークで隠される, 3H); 3.68 (bs, 3H); 3.92 (m, 1H); 4.26 (t, 1H); 4.81 (d, 2H);

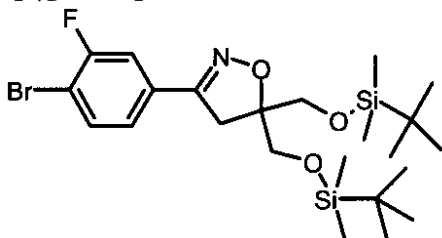
5.13 (m, 1H); 7.41-7.64 (m, 6H); 7.90 (s, 1H); 8.15 (s, 1H).

【0 4 5 0】

3 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 5 , 5 - ビス ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール

【0 4 5 1】

【化 9 5】



【0 4 5 2】

3 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 5 , 5 - ビス (ヒドロキシメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール (0 . 5 0 g , 1 . 5 6 m M) を、ジクロロメタン (5 m L) 中で撹拌した。4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (0 . 0 3 9 g , 0 . 3 1 2 m M) およびトリエチルアミン (0 . 3 8 0 g , 3 . 7 4 m M) を加えた。ジクロロメタン中の 1 N tert - ブチルジメチルシリルクロリド溶液 (0 . 5 1 2 g , 3 . 4 4 m M) を滴加し、反応を一晩撹拌した。その黄色溶液を、水で希釈し、ジクロロメタンを用いて抽出した。有機層を乾燥させ (硫酸マグネシウム) 、濾過し、濃縮した。その淡黄色油状物を

、50%酢酸エチル/ヘキサンを用いたクロマトグラフィーによって分離した。望まれる画分を集め、濃縮して、標題化合物を白色固体(0.694g)として生じた。

【0453】

MS(ESP): $C_{23}H_{39}BrFNO_3Si_2$ について(MH^+)。

【0454】

【化96】

300 MHz NMR ($DMSO-d_6$) δ : 0.02 (s, 6H); 0.04 (s, 6H); 0.81 (s, 18H); 3.18 (s, 2H);

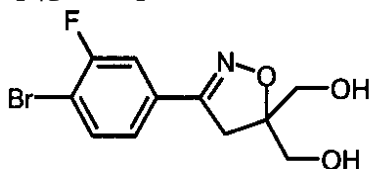
3.69 (d, 4H); 7.44 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.77 (t, 1H).

【0455】

3-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-5,5-ビス(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール

【0456】

【化97】



【0457】

2-メチレン-1,3-プロパンジオール(2.20g, 25.0mM)を、ジクロロメタン(20mL)中で撹拌し、0℃に冷却した。ヘキサン中の1Nジエチル亜鉛溶液(3.40g, 27.5mM)を加えた後、ジクロロメタン(40mL)中の4-ブromo-3-フルオロ-N-ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドイルクロリド(6.30g, 25.0mM)の溶液を加えた。その反応を室温に暖め、4時間後に完了させた。その溶液を、塩化アンモニウムで希釈し、ジクロロメタンを用いて抽出した。有機層を乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮して、所望の生成物を黄色固体(4.72g)として生じた。

【0458】

MS(ESP): $C_{11}H_{11}BrFNO_3$ について305(MH^+)。

【0459】

【化98】

300 MHz NMR ($DMSO-d_6$) δ : 3.29 (s, 2H); 3.55 (s, 2H); 3.57 (s, 2H); 5.10 (t, 2H);

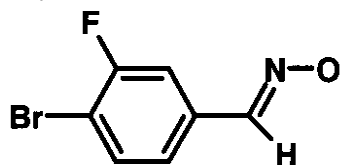
7.52 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.86 (t, 1H).

【0460】

4-ブromo-3-フルオロベンズアルデヒドオキシム

【0461】

【化99】



【0462】

4-ブromo-3-フルオロベンズアルデヒド(4.06g, 20mM)を、メタノール(30mL)および水(30mL)中に溶解させた。ヒドロキシルアミン塩酸塩(2.65g, 25mM)を加えた後、水(30mL)中の炭酸ナトリウム(0.834g, 12mM)を加えた。その反応を室温で一晩撹拌した。白色スラリーを、酢酸エチルを用いて

10

20

30

40

50

抽出して、黄色溶液を生じた。有機層を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濾過し、濃縮して、所望の生成物を黄色固体（4.36 g）として生じた。

【0463】

MS (ESP) : C_7H_5BrFNO について 220 (MH^+)。

【0464】

【化100】

300 MHz NMR ($DMSO-d_6$) δ : 7.38 (s, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.74 (t, 1H); 8.15 (s, 1H);

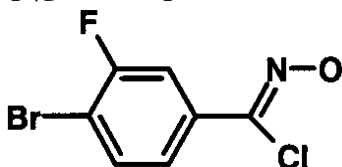
11.52 (s, 1H).

【0465】

4 - ブロモ - 3 - フルオロ - N - ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドイルクロリド

【0466】

【化101】



【0467】

4 - ブロモ - 3 - フルオロベンズアルデヒドオキシム（4.36 g, 20 mM）を、DMF（16 mL）中に溶解させた。塩化水素ガスを、その反応中に数分間吹き込んだ後、N - クロロスクシンイミド（2.93 g, 22 mM）を、反応混合物に少量ずつ加えた。その混合物を一晩撹拌した。黄色溶液を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水で数回洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濾過し、濃縮して、所望の生成物を淡黄色固体（4.96 g）として生じた。

【0468】

【化102】

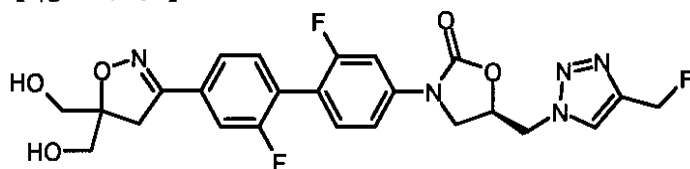
300 MHz NMR ($DMSO-d_6$) δ : 7.54 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.81 (t, 1H); 7.93 (s, 1H).

【0469】

実施例 10 : (5R) - 3 - { 4' - [5, 5 - ビス (ヒドロキシメチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] - 2, 2' - ジフルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル } - 5 - { [4 - (フルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] メチル } - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0470】

【化103】



【0471】

本質的には、上の実施例 9 と同じ手順を用いるが、(5R) - 3 - { 4' - [5, 5 - ビス ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] - 2, 2' - ジフルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル } - 5 - { [4 - (フルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] メチル } - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン（0.523 g, 0.7 mM）で出発して、標題化合物を淡褐色固体（0.170 g）として生じた。

【0472】

MS (ESP) : $C_{24}H_{22}F_3N_5O_5$ について 518 (MH^+)。

10

20

30

40

50

【 0 4 7 3 】

【 化 1 0 4 】

300 MHz NMR (DMSO- d_6) δ : 3.56 (s, 4H); 3.99-4.04 (m, 1H); 4.36 (t, 1H); 4.94 (d, 2H); 5.10-5.24 (m, 3H); 5.44 (s, 1H); 5.60 (s, 1H); 7.45-7.66 (m, 6H); 8.44 (d, 1H).

【 0 4 7 4 】

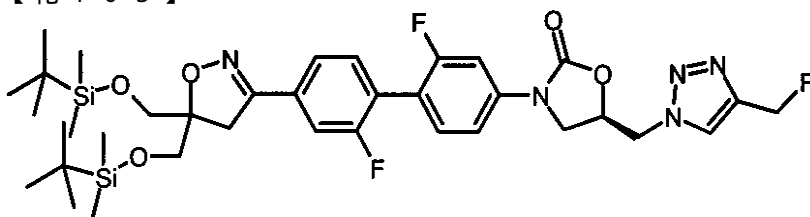
上のための中間体は、次のように製造した。

(5R) - 3 - { 4' - [5, 5 - ビス ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] - 2, 2' - ジフルオロ - 1, 1' - ビフェニル - 4 - イル } - 5 - { [4 - (フルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] メチル } - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

10

【 0 4 7 5 】

【 化 1 0 5 】



20

【 0 4 7 6 】

本質的には、実施例 1 の中間体と同じ手順を用いるが、(5R) - 5 - { [4 - (フルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] メチル } - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (0.661 g, 1.55 mM) で出発して、標題化合物を淡黄色固体 (0.523 g) として生じた。

【 0 4 7 7 】

MS (ESP) : $C_{36}H_{50}F_3N_5O_5Si_2$ について (MH^+)。

【 0 4 7 8 】

30

【 化 1 0 6 】

300 MHz NMR (DMSO- d_6) δ : 0.04 (s, 6H); 0.05 s, 6H); 0.83 (s, 18H); 3.22 (s, 1H); 3.71 (bs, 3H); 3.93 (s, 2H); 3.96 (m, 1H); 4.31 (m, 1H); 4.87 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.38 (s, 1H); 5.54 (s, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.51-7.64 (m, 5H); 8.38 (d, 1H).

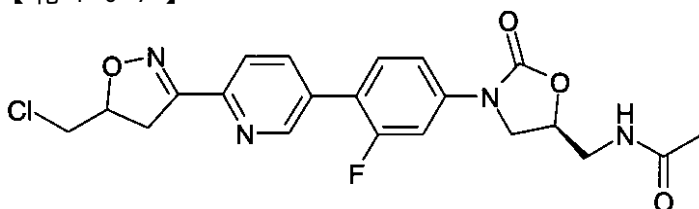
【 0 4 7 9 】

実施例 11 : N - { [(5S) - 3 - (4 - { 6 - [5 - (クロロメチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - 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

40

【 0 4 8 0 】

【 化 1 0 7 】



【 0 4 8 1 】

50

N - { [(5 S) - 3 - (4 - { 6 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ
イソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - 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 (実施例 60 , W O 2
003 / 022824 号) (320 mg , 0.75 mM) およびトリフェニルホスフィン
(293 mg , 1.12 mM) を、10 ml のアセトニトリル中に懸濁させた。四塩化炭
素 (0.7 ml , 7.27 mM) を加え、その混合物を 65 で 30 分間加熱して、透明
溶液を生じた。その混合物を、室温に冷却し、そして直接的に、クロマトグラフィー (シ
リカゲル ; ジクロロメタン中の 4 % メタノールでの溶離) に供して、標題化合物をオフホ
ワイト固体 (186 mg) として生じた。

【 0482 】

MS (エレクトロスプレー) : $C_{21}H_{20}ClN_4O_4F$ について 447 (M + 1)

10

【 0483 】

【 化 108 】

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.83 (s, 3H); 3.41 (m, 3H); 3.63 (dd, 1H); 3.86 (m,

3H); 4.18 (t, 1H); 4.76 (m, 1H); 5.07 (m, 1H); 7.47 (bd, 1H); 7.65 (dd, 1H); 7.

72 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.26 (t, 1H); 8.83 (brs, 1H).

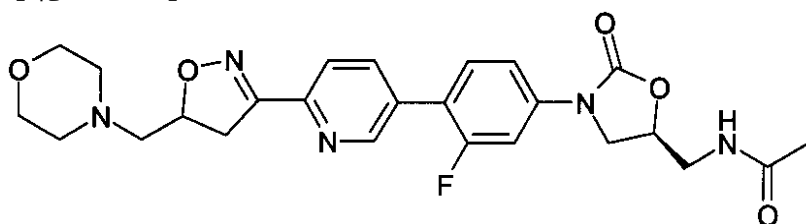
20

【 0484 】

実施例 12 : N - { [(5 S) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5 - (モルホリン
- 4 - イルメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - 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

【 0485 】

【 化 109 】



30

【 0486 】

N - { [(5 S) - 3 - (4 - { 6 - [5 - (クロロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソ
オキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - 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 (実施例 11) (150 m
g , 0.34 mM) 、 モルホリン (0.3 ml , 3.43 mM) およびテトラブチルアン
モニウムヨード (5 mg , 0.014 mM) を、無水 DMSO (1 ml) 中に溶解させ
、 95 で 1 日の間加熱した。その混合物を、室温に冷却後、アセトニトリル (5 ml)
およびジエチルエーテル (5 ml) で希釈した。沈殿を集め、ジエチルエーテルですすぎ
洗浄し、真空中で乾燥させて、標題化合物 (125 mg) を生じた。

40

【 0487 】

MS (エレクトロスプレー) : $C_{25}H_{28}N_5O_5F$ について 498 (M + 1) 。

【 0488 】

【化 1 1 0】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.83 (s, 3H); 2.55 (m, 2H); 3.23 (m, 2H); 3.38 ? 3.

60 (m, 8H); 3.78 (dd, 1H); 4.18 (t, 1H); 4.77 (m, 1H); 4.94 (m, 1H); 7.47 (dd, 1

H); 7.65 (dd, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.06 (dd, 1H); 8.26 (t, 1H); 8.82

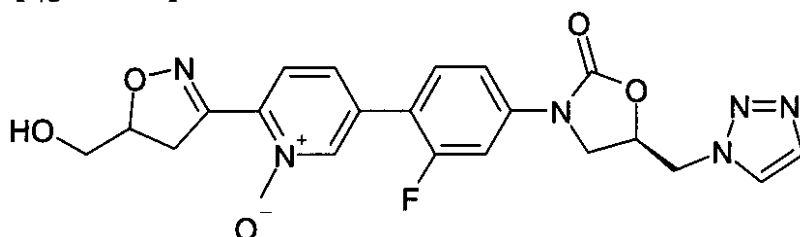
(brs, 1H).

【0 4 8 9】

参照例 1 3 : (5 R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5 - (ヒドロキシメチル)
 - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル }
 フェニル) - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキ
 サゾリジン - 2 - オン :

【0 4 9 0】

【化 1 1 1】



【0 4 9 1】

[3 - (5 - ブロモ - 1 - オキシドピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキ
 サゾール - 5 - イル] メタノール (1 5 0 m g , 0 . 5 5 m M o l) 、 (5 R) - 3 - [
 3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン -
 2 - イル) フェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1
 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (3 2 0 m g , 0 . 8 2 m M o l) 、 炭酸カリウム (3
 0 0 m g , 2 . 1 7 m M o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム
 (0) (6 3 m g , 0 . 0 5 m M o l) を一緒にし、T H F (5 m l) および水 (0 . 5
 m l) 中に懸濁させた。その混合物を、7 5 で 3 時間加熱後、酢酸エチルおよび水で希
 釈した。固体をフィルター上に集め、酢酸エチルで、次に水ですすぎ洗浄し、真空中で乾
 燥させて、純粋な生成物を 1 1 5 m g の黄褐色固体として生じた。

【0 4 9 2】

M S (エレクトロスプレー) : C₂₁ H₁₉ F N₆ O₅ について 4 5 5 (M + 1) 。

【0 4 9 3】

【化 1 1 2】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.39 - 3.66 (m, 4H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4

.77 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (t, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.55 ? 7.6

2 (m, 2H); 7.68 ? 7.83 (m, 3H); 8.18 (s, 1H); 8.53 (s, 1H).

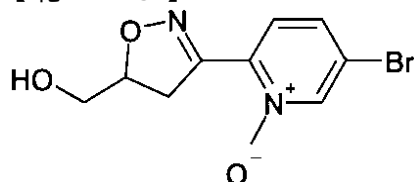
【0 4 9 4】

上の化合物のための中間体は、次のように製造した。

[3 - (5 - ブロモ - 1 - オキシドピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキ
 サゾール - 5 - イル] メタノール

【0 4 9 5】

【化 1 1 3】



【0 4 9 6】

[3 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メタノール (0 . 5 g , 1 . 9 4 m M o l) を、ジクロロメタン (1 0 m l) 中に溶解させ、そして 3 - クロロ過安息香酸 (湿潤 , 7 0 % : 0 . 7 7 g , 4 . 0 5 m M o l) を加えた。その混合物を、4 0 に 1 時間加熱後、追加部分の 3 - クロロ過安息香酸 (湿潤 , 7 0 % : 0 . 7 7 g , 4 . 0 5 m M o l) を加えた後、4 0 で 3 時間加熱し続けた。その溶液を濃縮し、そしてクロマトグラフィー (シリカゲル ; ジクロロメタン中の 2 5 ~ 7 5 % アセトニトリルでの溶離) によって精製して、標題化合物を 3 7 3 m g の白色固体として生じた。

10

【0 4 9 7】

M S (エレクトロスプレー) : C ₉ H ₉ B r N ₂ O ₃ について 2 7 4 (M + 1) 。

【0 4 9 8】

【化 1 1 4】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.45 - 3.65 (m, 4H); 4.75 (m, 1H); 5.05 (t, 1H); 7

20

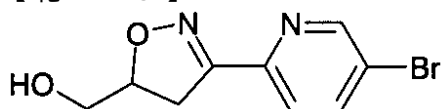
.65 (m, 2H); 8.70 (s, 1H) .

【0 4 9 9】

[3 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] - メタノール

【0 5 0 0】

【化 1 1 5】



30

【0 5 0 1】

5 - ブロモピリジン - 2 - カルボアルデヒドオキシム (6 0 g , 2 9 8 . 5 m m o l) およびアリルアルコール (4 9 . 7 m l) を、テトラヒドロフラン (2 0 0 m l) に加えた後、ブリーチ (2 0 1 6 m l) を加えた。その反応を、4 時間撹拌させた後、テトラヒドロフラン (2 x 2 0 0 m l) での抽出を行った。有機層を一緒にし、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、所望の生成物 (3 8 . 8 g) を生じた。

【0 5 0 2】

【化 1 1 6】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.2 (dd, 1H); 3.41 (dd, 1H); 3.55 (m, 2H); 4.8 (m, 1

40

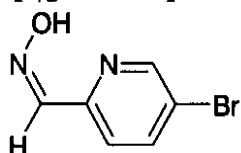
H); 5.02 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 8.8 (s, 1H) .

【0 5 0 3】

5 - ブロモピリジン - 2 - カルボアルデヒドオキシム

【0 5 0 4】

【化 1 1 7】



【0 5 0 5】

5 - ブロモピリジン - 2 - カルボアルデヒド (C A S # 3 1 1 8 1 - 9 0 - 5 , 6 0 g , 3 2 2 m m o l) を、メタノール (7 0 0 m l) に加えた後、水 (7 0 0 m l) を加え、次に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2 8 g , 4 0 3 m m o l) を加えた。次に、水 (2 0 0 m l) 中の炭酸ナトリウム (2 0 . 5 g , 1 9 3 . 2 m m o l) を加え、その反応を 3 0 分間撹拌させた。次に、水 (5 0 0 m l) を加え、沈殿を濾過し、水 (2 × 3 0 0 m l) で洗浄して、所望の生成物 (6 0 g) を生じた。

10

【0 5 0 6】

【化 1 1 8】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.75 (d, 1H); 8.09 (t, 2H), 8.72 (s, 1H); 11.84 (s,

1H).

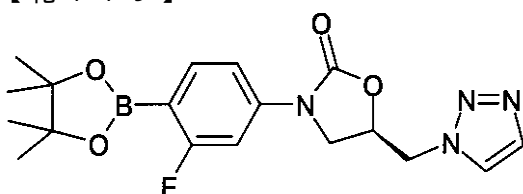
【0 5 0 7】

(5 R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

20

【0 5 0 8】

【化 1 1 9】



30

【0 5 0 9】

(5 R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (2 g , 5 . 1 5 m m o l) (c f . 実施例 1) 、 2 . 6 2 g (1 0 . 3 m m o l) のビス (ピナコラト) ジボラン、 2 . 5 g (2 5 . 5 m m o l) の酢酸カリウム、および 0 . 3 8 g (0 . 5 2 m m o l) の 1 , 1 ' - [ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン (dichloromethane) 錯体を、 1 5 m l の D M S O 中に懸濁させた。その混合物を、 8 0 ° で 4 0 分間加熱して、透明黒色溶液を生じた。次に、酢酸エチル (1 5 0 m l) を加え、その混合物を、セライトを介して濾過し、飽和 N a C l (2 × 1 0 0 m l) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、クロマトグラフィ (シリカゲル , ヘキサン中の 4 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチルの後、酢酸エチル中の 1 ~ 5 % アセトニトリル) によって精製して、生成物を 1 . 9 7 g (9 8 %) の結晶性黄褐色固体として生じた。

40

【0 5 1 0】

【化 1 2 0】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.28 (s, 12H), 3.91 (dd, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.83 (d,

2H); 5.14 (m, 1H); 7.27 (dd, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.62 (t, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.

16 (s, 1H).

50

【化 1 2 2】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.24 – 2.62 (m, 2 H); 2.69 – 2.94 (m, 2H); 2.99 – 3.19 (m, 2 H); 3.35 – 3.56 (m, 2 H); 4.66 – 4.92 (m, 1 H); 5.51 & 5.50 (2 x d, 1H); 7.84 (dd, 1 H); 8.12 (dd, 1 H); 8.79 (d, 1 H); 11.95 (bs, 1H)

【 0 5 1 7 】

3 - [3 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] テトラヒドロチオフェン - 3 - オール 1 , 1 - ジオキシド (3 1 0 m g , 0 . 8 5 8 m M o l) 、 (5 R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (c f . 実施例 1 3) (3 6 6 m g , 0 . 9 4 4 m M o l) 、 炭酸カリウム (7 1 1 m g , 5 . 1 5 m M o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (0) (9 9 m g , 0 . 0 8 5 m M o l) を、 D M F (7 m l) および水 (0 . 5 m l) 中に懸濁させた。その混合物を、 8 5 で 2 . 5 時間加熱し、水で希釈し、そして酢酸エチルで 3 回抽出した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル , ジクロロメタン中の 0 . 5 ~ 5 % メタノール) によって精製して粗製物質を生じ、それを、逆相分離用 H P L C (C 1 8 / アセトニトリル / 水 / 0 . 1 % トリフルオロ酢酸) によって更に精製した。適当な画分の蒸発は、 (5 R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5 - (3 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 3 - チエニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } フェニル) - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オンを、オフホワイト固体 (2 5 m g) として生じた。

【 0 5 1 8 】

MS (エレクトロスプレー) : $C_{24}H_{23}FN_6O_6S$ について 543 (M + 1)。

【 0 5 1 9 】

【化 1 2 3】

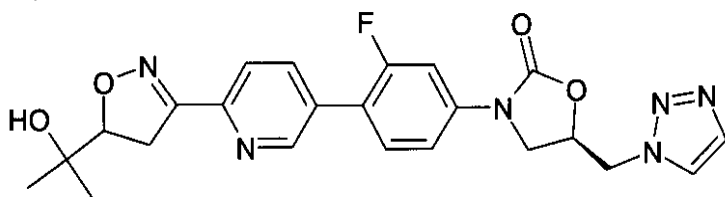
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.15 (m, 2H); 3.13 – 3.29 (m, 4 H); 3.43 – 3.57 (m, 2H); 3.96 (dd, 1 H); 4.30 (t, 1 H); 4.82 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1 H); 7.42 (dd, 1 H); 7.59 (dd, 1 H); 7.69 (t, 1 H); 7.76 (s, 1 H); 7.99 (d, 1H); 8.07 (d, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 8.83 (s, 1 H).

【 0 5 2 0 】

実施例 15 : (5 R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } フェニル) - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【 0 5 2 1 】

【化 1 2 4】



【 0 5 2 2 】

5 - ブロモ - N - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボキシイミドイルクロリド (1 . 0 g 50

, 4.26 mmol) および 2 - メチル - 3 - ブテン - 2 - オール (4.5 ml, 43 mmol) を、酢酸エチル (10 ml) 中で一緒にし、0 に冷却した。酢酸エチル (4 ml) 中のトリエチルアミンの溶液 (0.71 ml, 5.1 mmol) を、10 分間にわたって滴加した。その混合物を、徐々に 4 時間にわたって室温にさせた後、酢酸エチルで 50 ml まで希釈した。その懸濁液を濾過し、固体を酢酸エチルですすぎ洗浄し、濾液を濃縮して濃厚油状物を生じ、それを、ヘキサンと一緒に音波処理し、濾過し、真空下で乾燥させて、粗製 2 - [3 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール - 5 - イル] プロパン - 2 - オールを、1.1 g の灰色固体として生じた。この物質を、更に精製することなく、次の工程で用いた。

【0523】

2 - [3 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール - 5 - イル] プロパン - 2 - オール (200 mg, 0.70 mmol)、(5R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (cf. 実施例 13) (300 mg, 0.77 mmol)、炭酸カリウム (600 mg, 4.34 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (0) (85 mg, 0.074 mmol) を、DMF (4 ml) および水 (0.4 ml) 中に懸濁させた。その混合物を、80 で 1.5 時間加熱後、水で希釈した。固体をフィルター上に集め、メタノール中に溶解させ、シリカゲル上に吸着させ、そしてフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 1 ~ 10 % メタノール / ジクロロメタン) によって精製して固体を生じ、それをエーテルで研和して、(5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - {6 - [5 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル} フェニル) - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オンを白色固体 (116 mg) として生じた。Mp 197。

【0524】

MS (エレクトロスプレー) : $C_{23}H_{23}FN_6O_4$ について 467 ($M+1$)。

【0525】

【化 125】

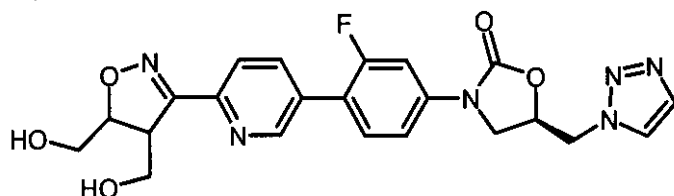
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.11 (s, 3H); 1.12 (s, 3H); 3.40 (d, 2H); 3.97 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.53 (t, 1H); 4.64 (s, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

【0526】

実施例 16 : (5R) - 3 - (4 - {6 - [4, 5 - ビス (ヒドロキシメチル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル} - 3 - フルオロフェニル) - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0527】

【化 126】



10

20

30

40

50

【 0 5 2 8 】

3 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) - 4 , 5 - ビス (ヒドロキシメチル) - 4 , 5 - ジ
 ヒドロイソオキサゾール (0 . 3 4 6 g , 1 . 2 1 m M)、(5 R) - 3 - [3 - フルオ
 ロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)
 フェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキ
 サゾリジン - 2 - オン (c f . 実施例 1 3) (0 . 2 9 1 g , 0 . 7 5 m M) および炭酸
 カリウム (0 . 3 3 7 g , 2 . 4 m M) を、N , N - ジメチルホルムアミド (5 m L) 中
 で撹拌した。テトラキス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (0) (0 . 0 8 7 g ,
 0 . 0 7 5 m M) を加えた後、水 (0 . 5 m L) を加えた。その反応を、8 0 に 2 時間
 加熱した。その混合物に水を加えて、沈殿を生じさせ、それを濾過した。濾液を、酢酸エ
 チルを用いて抽出した。有機層を乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮した。黄
 色油状物を、ジメチルスルホキシド (1 . 5 m L) で希釈し、Gilson H P L C を用いて
 精製した。関係のある画分を集め、凍結乾燥させて、所望の生成物を黄色固体 (0 . 1 0
 1 g) として生じた。

10

【 0 5 2 9 】

M S (E S P) : C ₂₂ H ₂₁ F N ₆ O ₅ について 4 6 9 (M H ⁺)。

【 0 5 3 0 】

【 化 1 2 7 】

300 MHz NMR (DMSO-d₆) δ: 3.74 (s, 3H); 3.3.45-3.58 (水ピークで隠される, 2H); 3.9

20

7 (m, 1H); 4.28 (t, 1H); 4.66 (m, 1H); 4.85 (d, 2H); 5.16 (m, 1H); 7.39 (d, 1H);

7.56 (d, 1H); 7.67 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.95-8.05 (m, 2H); 8.16 (s, 1H); 8.78

(s, 1H).

【 0 5 3 1 】

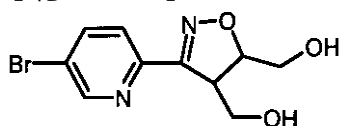
上のための中間体は、次のように製造した。

3 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) - 4 , 5 - ビス (ヒドロキシメチル) - 4 , 5 - ジ
 ヒドロイソオキサゾール

30

【 0 5 3 2 】

【 化 1 2 8 】



【 0 5 3 3 】

5 - ブロモ - N - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボキシイミドイルクロリド (0 . 5 0
 0 g , 2 . 1 2 m M) を、テトラヒドロフラン (5 m L) 中に溶解させ、0 で撹拌した。
 2 - ブテン - 1 , 4 - ジオール (0 . 7 4 8 g , 8 . 4 9 m M) を加えた後、テトラヒ
 ドロフラン (5 m L) 中のトリエチルアミン (0 . 2 3 6 g , 2 . 3 3 m M) を滴加した
 。その反応を室温に暖め、一晚撹拌した。その黄色混合物を、水で希釈し、酢酸エチルを
 用いて抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮し
 て、所望の生成物を黄色固体 (0 . 3 4 6 g) として生じた。

40

【 0 5 3 4 】

M S (E S P) : C ₁₀ H ₁₁ B r N ₂ O ₃ について 2 8 8 (M H ⁺)。

【 0 5 3 5 】

【化 1 2 9】

300 MHz NMR (DMSO- d_6) δ : 3.57 (t, 2H); 3.79-3.98 (m, 3H); 4.68 (m, 1H); 4.83 (t,

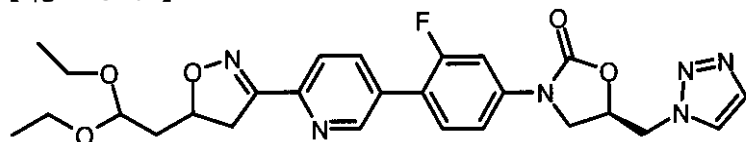
1H); 5.03 (t, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.10 (dd, 1H); 8.76 (ds, 1H).

【0 5 3 6】

実施例 17: (5R) - 3 - (4 - {6 - [5 - (2, 2 - ジエトキシエチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル]ピリジン - 3 - イル} - 3 - フルオロフェニル) - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0 5 3 7】

【化 1 3 0】



【0 5 3 8】

5 - プロモ - 2 - [5 - (2, 2 - ジエトキシエチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル]ピリジン (0.70 g, 2.13 mM)、(5R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル] - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (c.f. 実施例 13) (0.550 g, 1.42 mM) および炭酸カリウム (0.636 g, 4.54 mM) を、N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 中で一緒にし、撹拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム (0) (0.162, 0.142 mM) を加えた後、水 (1 mL) を加えた。その反応を、80 に 6 時間加熱後、水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮した。黄色油状物を、酢酸エチルを用いてクロマトグラフィーによって分離し、濃縮し、水で数回洗浄した。有機層を乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮した。黄色固体をジクロロメタン中に溶解させ、そして分離用 TLC プレート上において 80 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いて精製した。関係のあるバンドを切り取り、酢酸エチルで洗浄し、濾過し、濃縮して、所望の生成物を白色固体 (0.085 g) として生じた。

【0 5 3 9】

MS (ESP): $C_{26}H_{29}FN_6O_5$ について 525 (MH^+)。

【0 5 4 0】

【化 1 3 1】

300 MHz NMR (DMSO- d_6) δ : 0.96-1.22 (m, 6H); 1.78-2.00 (m, 2H); 3.39-3.72 (m, 6H);

3.96 (m, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.65 (t, 1H); 4.70-4.94 (m, 3H); 5.10-5.25 (m, 1H);

7.42 (d, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.90-8.10 (m, 2H); 8.18

(s, 1H); 8.82 (s, 1H).

【0 5 4 1】

上の化合物のための中間体は、次のように製造した。

5 - プロモ - 2 - [5 - (2, 2 - ジエトキシエチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル]ピリジン

【0 5 4 2】

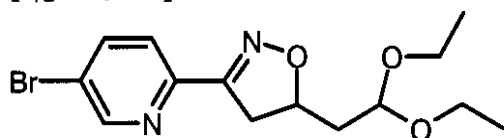
10

20

30

40

【化 1 3 2】



【0 5 4 3】

5 - ブロモ - N - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボキシイミドイルクロリド (0 . 5 4 0 g , 2 . 3 0 m M) を、テトラヒドロフラン (1 0 m L) 中で攪拌した。3 - ブテナルジエチルアセタール (1 . 0 0 g , 6 . 9 3 m M) を加えた後、次亜塩素酸ナトリウム (1 5 m L) を加え、一晚攪拌した。水性層を、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮した。黄色油状物を、1 5 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いてクロマトグラフィーによって分離した。関係のある画分を集めて、所望の生成物を黄色油状物 (0 . 7 0 4 g) として生じた。

10

【0 5 4 4】

M S (E S P) : C ₁₄ H ₁₉ B r N ₂ O ₃ について 3 4 4 (M H ⁺) 。

【0 5 4 5】

【化 1 3 3】

300 MHz NMR (DMSO-d₆) δ: 1.04-1.20 (m, 6H); 1.86-1.95 (m, 2H); 3.17 (dd, 1H); 3.3

5-3.65 (m, 5H); 4.63 (t, 1H); 4.74-4.82 (m, 1H); 7.86 (d, 1H); 8.12 (dd, 1H); 8.

20

78 (ds, 1H).

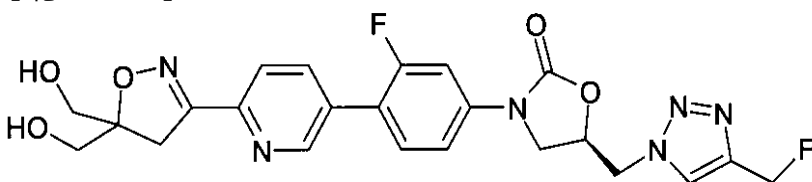
【0 5 4 6】

実施例 1 8 : (5 R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5 , 5 - ビス (ヒドロキシメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } フェニル) - 5 - { [4 - (フルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] メチル } - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0 5 4 7】

【化 1 3 4】

30



【0 5 4 8】

3 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 5 , 5 (4 H) - イソオキサゾールジメタノール (4 0 0 m g , 1 . 3 9 m m o l) 、 (5 R) - 5 - { [4 - (フルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] メチル } - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (c f . 実施例 1 3) (7 0 3 m g , 1 . 6 7 m m o l) 、 炭酸カリウム (7 6 8 m g , 5 . 5 6 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (0) (8 0 m g , 0 . 0 7 m m o l) を、DMF (8 m l) および水 (1 m l) 中で一緒にし、懸濁させた。その混合物を、8 0 で 2 時間加熱後、冷水 (2 0 m l) 中に注いだ。形成された固体を集め、水ですすぎ洗浄し、ジクロロメタン (5 m l) で洗浄し、それら固体を、カラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン中の 8 % メタノールで溶離して更に精製して、標題化合物を白色固体 (2 7 5 m g) として生じた。

40

【0 5 4 9】

M S (E S P) : C ₂₃ H ₂₂ F ₂ N ₆ O ₅ について 5 0 1 . 1 5 (M + 1) 。

50

【 0 5 5 0 】

【 化 1 3 5 】

¹H-NMR(300Mz) (DMSO-d₆) δ: 3.34 (m, 溶媒ピークとオーバーラップ, 2H); 3.51 (d, 4H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.88 (d, 2H); 5.02 (t, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.50 (d, br, 2H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 8.0 (オーバーラップ m, 2H); 8.41 (s, br, 1H); 8.85 (s, br, 1H)ppm.

10

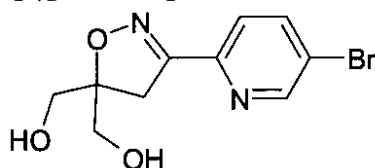
【 0 5 5 1 】

上の実施例のための中間体は、次のように製造した。

3 - (5 - プロモ - 2 - ピリジニル) - 5 , 5 (4 H) - イソオキサゾールジメタノール

【 0 5 5 2 】

【 化 1 3 6 】



20

【 0 5 5 3 】

2 - [5 , 5 - ビス ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] - 5 - プロモピリジン (10 . 2 g , 19 . 8 mmol) を、無水テトラヒドロフラン (30 ml) 中に溶解させ、0 に冷却し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (49 . 4 mL , 49 . 4 mmol) を、その溶液に滴加した。反応混合物を、90 分間撹拌しながら、室温まで暖めた。酢酸エチル (100 ml) および水 (50 ml) を混合物中に加え、二層を分離し、有機相を再度ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル中の 50 % ヘキサンで溶離して精製して、標題化合物を白色固体 (4 . 49 g) として生じた。

30

【 0 5 5 4 】

MS (E S P) : C₁₀ H₁₁ B r N₂ O₃ について 288 (M + 1) 。

【 0 5 5 5 】

【 化 1 3 7 】

¹H-NMR(300Mz) (DMSO-d₆) δ: 3.26 (s, 2H); 3.50 (q, 4H); 5.03 (m, 2H); 7.83 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.77 (s, 1H).

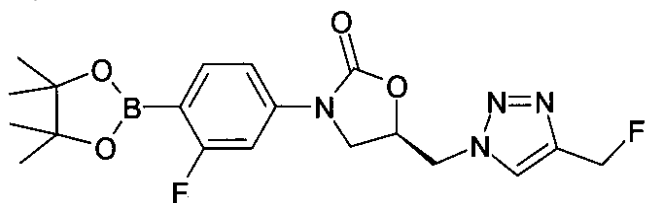
【 0 5 5 6 】

(5 R) - 5 - { [4 - (フルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] メチル } - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

40

【 0 5 5 7 】

【化 1 3 8】



【0 5 5 8】

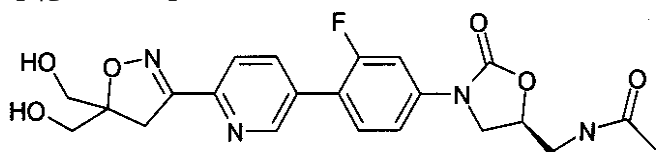
(5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 5 - { [4 - (フルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] メチル } - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (cf. 実施例 1) (4.0 g, 9.5 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボラン (6.0 g, 23.75 mmol)、酢酸カリウム (3.24 g, 33.25 mmol) および 1, 1' - [ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体 (0.695 g, 0.95 mmol) を、DMSO (25 ml) 中に懸濁させた。その混合物を 80 で 90 分間加熱して、透明黒色溶液を生じた。室温に冷却後、続いて酢酸エチル (250 ml) を加え、その混合物を、セライトを介して濾過し、飽和 NaCl (2 x 100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮乾固させた。暗色残留物をジクロロメタン (30 ml) 中に溶解させた後、ヘキサン (100 ml) を徐々に加え、得られた沈殿を濾過し、ヘキサン中の 5% ジクロロメタンで洗浄し、所望の生成物 (2.73 g) として集め、それを、更に精製することなく、中間体として直接的に用いた。

【0 5 5 9】

実施例 19 : N - { [(5S) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5, 5 - ビス(ヒドロキシメチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - 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

【0 5 6 0】

【化 1 3 9】



【0 5 6 1】

3 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 5, 5 (4H) - イソオキサゾールジメタノール (300 mg, 1.045 mmol)、N - ({ (5S) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - 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 (cf. 実施例 13) (434 mg, 1.15 mmol)、炭酸カリウム (577 mg, 4.18 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(0) (60 mg, 0.05 mmol) を、DMF (8 ml) および水 (1 ml) 中で一緒にし、懸濁させた。その混合物を、80 で 2 時間加熱後、冷水 (80 ml) 中に注いだ。形成された固体を集め、水ですすぎ洗浄し、ジクロロメタン (5 ml) で洗浄し、それら固体を、カラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン中の 8% メタノールで溶離して更に精製して、標題化合物を白色固体 (140 mg) として生じた。

【0 5 6 2】

MS (ESP) : C₂₂H₂₃FN₄O₆ について 459.13 (M + 1)。

【0 5 6 3】

【化 1 4 0】

$^1\text{H-NMR}$ (300Mz) (DMSO- d_6) δ : 1.82 (s, 3H); 3.30 (m, 2H); 3.40 (m, 2H); 3.53 (m, 4H); 3.80 (dd, 1H); 4.19 (t, 1H); 4.78 (m, 1H); 5.02 (m, 2H); 7.45 (dd, 1H); 7.70 (m, 2H); 8.0 (オーバーラップ m, 2H); 8.21 (m, 1H); 8.85 (s, 1H) ppm.

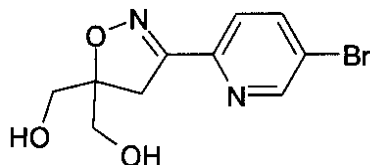
【0 5 6 4】

上のための中間体は、次のように製造した。

3 - (5 - プロモ - 2 - ピリジニル) - 5 , 5 (4 H) - イソオキサゾールジメタノール 10

【0 5 6 5】

【化 1 4 1】



【0 5 6 6】

2 - [5 , 5 - ビス ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] - 5 - プロモピリジン (10 . 2 g , 19 . 8 mmol) を、無水テトラヒドロフラン (30 ml) 中に溶解させ、0 に冷却し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (49 . 4 mL , 49 . 4 mmol) をその溶液に滴加した。反応混合物を、90 分間撹拌しながら、室温まで暖めた。酢酸エチル (100 ml) および水 (50 ml) をその混合物中に加え、二層を分離し、有機相を再度ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル中の 50 % ヘキサンで溶離して精製して、標題化合物を白色固体 (4 . 49 g) として生じた。 20

【0 5 6 7】

MS (ESP) : $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_3$ について 288 (M + 1)。

【0 5 6 8】

【化 1 4 2】

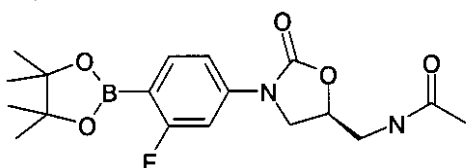
$^1\text{H-NMR}$ (300Mz) (DMSO- d_6) δ : 3.26 (s, 2H); 3.50 (q, 4H); 5.03 (m, 2H); 7.83 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.77 (s, 1H).

【0 5 6 9】

N - ({ (5 S) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - 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 40

【0 5 7 0】

【化 1 4 3】



【0 5 7 1】

N - { [(5 S) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 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 . 0 g , 2 . 65 mmol)、 50

ビス(ピナコラト)ジボラン(1.68 g, 6.6 mmol)、酢酸カリウム(0.9 g、9.27 mmol)および1, 1'-[ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(0.194 g, 0.265 mmol)を、DMSO(10 mL)中に懸濁させた。その混合物を80℃で9分間加熱して、透明黒色溶液を生じた。室温に冷却後、酢酸エチル(150 mL)を加え、その混合物を、セライトを介して濾過し、飽和ブライン(2 x 100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮乾固させた。暗色残留物をジクロロメタン(5 mL)中に溶解させた後、ヘキサン(20 mL)を徐々に加え、得られた沈殿を濾過し、ヘキサン中の5%ジクロロメタンで洗浄し、所望の生成物(0.99 g)として集め、それを、更に精製することなく、中間体として直接的に用いた。

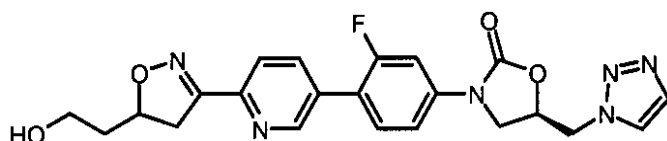
10

【0572】

実施例20: (5R)-3-(3-フルオロ-4-{5-[5-(2-ヒドロキシエチル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【0573】

【化144】



20

【0574】

本質的には、実施例16の場合と同じ手順を用いるが、2-[3-(5-プロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]エタノール(0.305 g, 1.10 mM)で出発して、標題化合物をオフホワイト固体(0.075 g)として生じた。

【0575】

MS(ESP): $C_{22}H_{21}FN_6O_4$ について 452 (MH⁺)。

【0576】

【化145】

300 MHz NMR (DMSO-d₆) δ: 2.98 (t, 2H); 3.27-3.40 (2H, 水ピークで隠される); 3.73-

3.77 (m, 2H); 3.96-3.99 (m, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 4.93 (t, 1H); 5.18-

5.21 (m, 1H); 6.86 (s, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.72 (t, 1H); 7.77 (s, 1

H); 8.07-8.16 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.88 (s, 1H)。

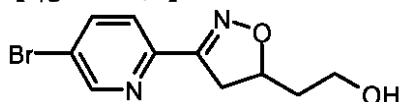
【0577】

上の化合物のための中間体は、次のように製造した。

2-[3-(5-プロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]エタノール

【0578】

【化146】



【0579】

5-プロモ-N-ヒドロキシピリジン-2-カルボキシイミドイルクロリド(1.00 g, 4.25 mM)を、テトラヒドロフラン(20 mL)中で撹拌した。3-ブテン-1-オール(0.764 g, 10.6 mM)を加えた後、次亜塩素酸ナトリウム(30 mL

50

）を加え、一晚撹拌した。水性層を、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層をブラインで洗淨し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濾過し、濃縮した。黄色油状物を、10～50%酢酸エチル／ヘキサンを用いてクロマトグラフィーによって分離した。関係のある画分を濃縮して褐色油状物を生じ、それを、分離用TLCプレートを用い、50%酢酸エチル／ヘキサンを用いて精製して、所望の生成物を黄色固体（0.352g）として生じた。

【0580】

MS（ESP）：C₁₀H₁₁BrN₂O₂ について272（MH⁺）。

【0581】

【化147】

300 MHz NMR (DMSO-d₆) δ: 2.96 (t, 2H); 3.26-3.40 (2H, 水ピークで隠される); 3.74

10

(q, 2H); 4.92 (t, 1H); 6.81 (s, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.83 (s, 1H).

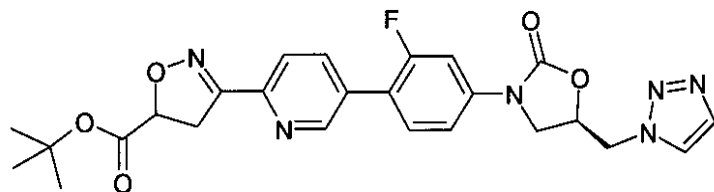
【0582】

実施例21：3-（5-（2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-（1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル）-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル）-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-カルボン酸 tert-ブチル

【0583】

【化148】

20



【0584】

3-（5-ブromopiridin-2-イル）-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-カルボン酸 tert-ブチル（1.37g, 4.20mmol）、（5R）-3-[3-フルオロ-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル]-5-（1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル）-1,3-オキサゾリジン-2-オン（1.96g, 5.04mmol）（cf. 実施例13）、炭酸カリウム（3.5g, 25.4mmol）およびテトラキス（トリフェニルホスフィノ）パラジウム（0）（440mg, 0.38mmol）を、DMF（20ml）および水（2ml）中に懸濁させた。その混合物を、80℃で45分間加熱し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を、飽和塩化ナトリウムで洗淨し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、そしてフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、0.5～5% MeOH / CH₂Cl₂）によって精製して固体を生じ、それを、エーテルで研和して、3-（5-（2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-（1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル）-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル）-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-カルボン酸 tert-ブチルをオフホワイト固体（1.2g）として生じた。Mp 165～168℃。

30

40

【0585】

MS（エレクトロスプレー）：C₂₅H₂₅FN₆O₅ について509（M+1）。

【0586】

【化 1 4 9】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.44 (s, 9H); 3.59 (dd, 1H); 3.80 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.19 (m, 2H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.83 (s, 1H).

【0 5 8 7】

実施例 2 1 のための中間体は、次のように製造した。

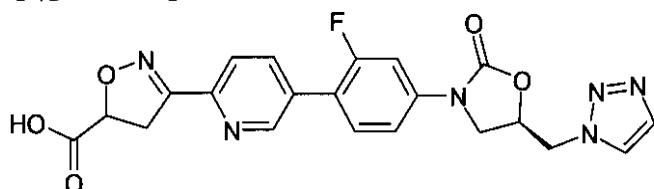
5 - ブロモ - N - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボキシイミドイルクロリド (1.0 g, 4.26 mmol) およびアクリル酸 tert - ブチル (3 ml, 20.5 mmol) を、酢酸エチル (10 ml) 中で一緒にし、0 に冷却した。酢酸エチル (2 ml) 中のトリエチルアミンの溶液 (0.71 ml, 5.1 mmol) を、10 分間にわたって滴加した。その混合物を 0 で 45 分間攪拌し、懸濁液を濾過し、固体を酢酸エチルですすぎ洗浄し、濾液を濃縮して、粗製 3 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - カルボン酸 tert - ブチルを、1.37 g の濃厚な黄色油状物として生じた。この物質を、更に精製することなく用いた。

【0 5 8 8】

実施例 2 2 : 3 - (5 - {2 - フルオロ - 4 - [(5R) - 2 - オキソ - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル]フェニル}ピリジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - カルボン酸

【0 5 8 9】

【化 1 5 0】



【0 5 9 0】

3 - (5 - {2 - フルオロ - 4 - [(5R) - 2 - オキソ - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル]フェニル}ピリジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 2 1) (0.2 g, 0.39 mmol) を、トリフルオロ酢酸 (3 ml) 中に溶解させ、室温で 1 時間攪拌した。その溶液を蒸発させて残留物を生じ、それを、1 : 5 のメタノール : ジエチルエーテル混合物で研和した。得られた固形物を真空中で乾燥させて、標題化合物をオフホワイト固体 (160 mg) として生じた。Mp 190 ~ 194 。

【0 5 9 1】

MS (エレクトロスプレー) : $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}_5$ について 453 ($\text{M} + 1$)。

【0 5 9 2】

10

20

30

40

【化 1 5 1】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.63 (dd, 1H); 3.79 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.30

(t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.24 (dd, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H)

; 7.70 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.84 (s,

1H).

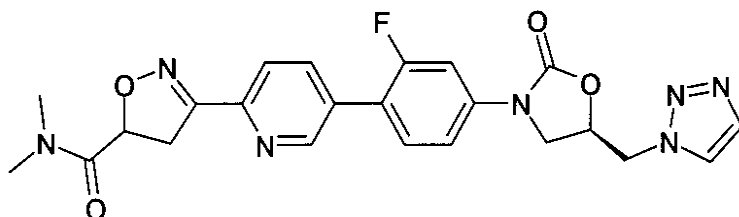
【0 5 9 3】

10

実施例 23: 3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5 R) - 2 - オキソ - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - N , N - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - カルボキシアミド

【0 5 9 4】

【化 1 5 2】



20

【0 5 9 5】

3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5 R) - 2 - オキソ - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (実施例 22) (110 mg , 0.24 mmol)、ペンタフルオロフェノール (90 mg , 0.49 mmol)、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (3 mg , 0.025 mmol) および DMF (1 ml) を一緒にして、透明溶液を生じた。1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (90 mg , 0.47 mmol) を加え、その溶液を室温で 1.5 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈した。その混合物を、水および飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、ペンタフルオロフェニルエステルを濃厚油状物 (150 mg) として生じた。そのペンタフルオロフェニルエステルを、ジメチルアミン (2 M THF 溶液 , 1.25 ml , 2.5 mmol)、ジオキサソ (1 ml) および DMF (0.5 ml) と一緒にした。その混合物を、60 に 5 時間加温し、室温で 3 日間攪拌し、蒸発させ、メタノール中に再溶解させ、そしてシリカゲル上に吸着させた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル , 0.5 ~ 5 % MeOH / CH₂Cl₂) による精製は、固体を生じ、それをエーテルで研和し、真空中で乾燥させて、標題化合物をオフホワイト固体 (55 mg) として生じた。Mp 180 ~ 190 。

30

【0 5 9 6】

MS (エレクトロスプレー) : C₂₃H₂₂FN₇O₄ について 480 (M + 1) 。

40

【0 5 9 7】

【化 1 5 3】

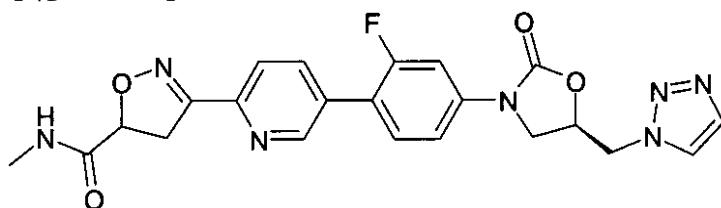
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.89 (s, 3H); 3.12 (s, 3H); 3.60 (dd, 1H); 3.87 (d, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.66 (dd, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.84 (s, 1H).

【0 5 9 8】

実施例 2 4 : 3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5 R) - 2 - オキソ - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - N - メチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - カルボキシアミド

【0 5 9 9】

【化 1 5 4】



【0 6 0 0】

3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5 R) - 2 - オキソ - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (実施例 2 2) (2 5 0 m g , 0 . 5 5 m m o l) 、 ペンタフルオロフェノール (2 0 0 m g , 1 . 0 9 m m o l) 、 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (1 2 m g , 0 . 1 0 m m o l) および D M F (2 m l) を一緒にして、透明溶液を生じた。1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (2 0 0 m g , 1 . 0 4 m m o l) を加え、その溶液を室温で 3 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈した。その混合物を、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、ペンタフルオロフェニルエステルを濃厚油状物として生じた。そのペンタフルオロフェニルエステルを、メチルアミン (2 M T H F 溶液 , 3 m l , 6 m m o l) およびジオキサン (3 m l) と一緒にした。その混合物を、密閉容器中で 6 0 に 1 . 5 時間加温し、蒸発させ、メタノール中に再溶解させ、そしてシリカゲル上に吸着させた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル , 0 . 5 ~ 5 % メタノール / ジクロロメタン) による精製は、固体を生じ、それをエーテルで研和し、真空中で乾燥させて、標題化合物を淡黄色固体 (1 4 1 m g) として生じた。M p 1 8 5 ~ 1 9 5 。

【0 6 0 1】

M S (エレクトロスプレー) : $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_7\text{O}_4$ について 4 6 6 (M + 1) 。

【0 6 0 2】

10

20

30

40

【化 1 5 5】

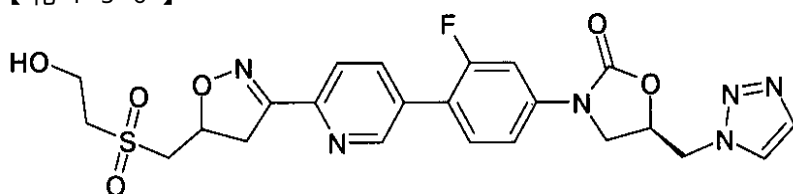
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.63 (d, 3H); 3.61 (dd, 1H); 3.73 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.15 (dd, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.22 (m, 1H); 8.84 (s, 1H).

【0 6 0 3】

実施例 25: (5R) - 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (5 - { [(2 - ヒドロキシエチル) スルホニル] メチル } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル } - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0 6 0 4】

【化 1 5 6】



【0 6 0 5】

2 - ({ [3 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチル } スルホニル) エタノール (309 mg , 0 . 88 mmol)、(5R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (c f . 実施例 13) (377 mg , 0 . 97 mmol)、炭酸カリウム (731 mg , 5 . 297 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (0) (102 mg , 0 . 088 mmol) を、DMF (5 ml) および水 (0 . 5 ml) 中に懸濁させた。その混合物を、85℃で1時間加熱し、水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル , ジクロロメタン中の 0 . 5 ~ 5 % メタノール) によって精製して、標題化合物をオフホワイト固体 (84 mg) として生じた: 融点: 210℃。

【0 6 0 6】

MS (エレクトロスプレー) : C₂₃H₂₃FN₆O₆S について 531 (M + 1) 。

【0 6 0 7】

【化 1 5 7】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.34 - 3.49 (m, 3H); 3.56 (dd, 1H); 3.67 - 3.79 (m, 2H); 3.81 (q, 2H); 3.96 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.16 (t, 2H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.84 (s, 1H).

【0 6 0 8】

実施例 25 のための中間体は、次のように製造した。

[3 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メタノール (5 g , 19 . 46 mmol) を、ジクロロメタン (100 ml) 中に溶解させた。トリフェニルホスフィン (7 . 66 g , 29 . 2 mmol) および四塩化炭

素 (9 . 3 6 m l , 9 7 . 2 8 m m o l) を加え、その混合物を室温で 2 時間攪拌した。追加部分のトリフェニルホスフィン (1 . 5 g , 5 . 7 3 m m o l) および四塩化炭素 (2 . 5 m l , 3 0 m m o l) を加え、攪拌を更に 2 時間続けた。その溶液を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル , 7 : 3 のヘキサン : 塩化メチレン) によって精製後、塩化メチレン溶液からヘキサンで沈殿させて、5 - ブロモ - 2 - [5 - (クロロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン白色固体 (2 . 0 5 g) として生じた。この物質は、トリフェニルホスフィンオキシドを混入していたが、これを更に精製することなく、次の工程で用いた。

【 0 6 0 9 】

5 - ブロモ - 2 - [5 - (クロロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン (5 0 0 m g , 1 . 8 2 m m o l) 、 2 - メルカプトエタノール (1 5 7 m g , 1 . 9 9 m m o l) 、 炭酸カリウム (5 0 2 m g , 3 . 6 4 m m o l) および D M F (2 0 m l) を一緒にし、5 0 に 2 . 5 時間加温した。追加部分の 2 - メルカプトエタノール (7 8 m g , 0 . 9 9 m m o l) を加え、その混合物を 5 0 で更に 1 8 時間加温した後、室温で 7 2 時間攪拌した。その混合物を、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル , ヘキサン中の 1 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル) による精製は、2 - ({ [3 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチル } チオ) エタノールを濃厚な黄色油状物として生じた。この物質 (3 0 0 m g , 0 . 9 4 3 m m o l) を、アセトニトリル (5 m l) 中に溶解させ ; 水 (4 m l) およびペルオキシモノ硫酸カリウム (Oxone , 7 5 9 m g , 1 . 2 2 6 m m o l) を加え、その混合物を室温で 4 時間攪拌した。その溶液を、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。蒸発は、粗製 2 - ({ [3 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチル } スルホニル) エタノールを濃厚油状物 (3 0 9 m g) として生じた。

【 0 6 1 0 】

【 化 1 5 8 】

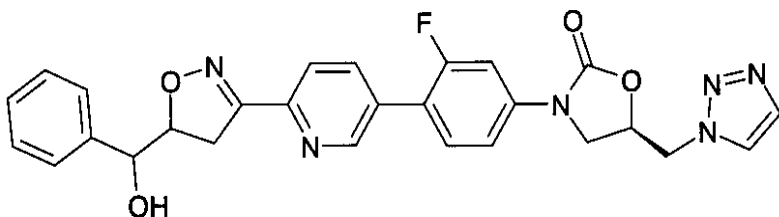
¹H-NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ : 3 . 2 1 - 3 . 4 2 (m , 4 H) ; 3 . 5 4 (d d , 1 H) ; 3 . 6 1 - 3 . 7 4 (m , 2 H) ; 3 . 8 0 (q , 2 H) ; 5 . 1 9 (m , 2 H) ; 7 . 8 7 (d , 1 H) ; 8 . 1 4 (d d , 1 H) ; 8 . 8 0 (d , 1 H) .

【 0 6 1 1 】

実施例 2 6 : (5 R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (6 - { 5 - [ヒドロキシ (フェニル) メチル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジン - 3 - イル) フェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (異性体 A) および実施例 2 7 : 異性体 B

【 0 6 1 2 】

【 化 1 5 9 】



【 0 6 1 3 】

[3 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] (フェニル) メタノール、異性体 A (1 0 7 m g , 0 . 3 2 m m o l) 、 (5 R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチ

ル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (cf. 実施例 13) (137 mg, 0.353 mmol)、炭酸カリウム (266 mg, 1.92 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(0) (37 mg, 0.032 mmol) を、DMF (5 ml) および水 (0.5 ml) 中に懸濁させた。その混合物を、85 で 2 時間加熱し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、そしてフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 0.5 ~ 5% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、標題化合物の異性体 A を淡黄色固体 (87 mg) として生じた。Mp 190。

【0614】

MS (エレクトロスプレー): C₂₇H₂₃FN₆O₄ について 515 (M + 1)。

10

【0615】

【化160】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.27 (dd, 1 H); 3.48 (dd, 1 H); 3.96 (dd, 1 H); 4.

29 (t, 1 H); 4.74 - 4.98 (m, 4 H); 5.11 - 5.25 (m, 1 H); 5.80 (d, 1 H); 7.20 - 7.

.49 (m, 6 H); 7.58 (d, 1 H); 7.68 (t, 1 H); 7.74 - 7.81 (m, 1 H); 7.97 (d, 1 H);

8.04 (d, 1 H); 8.11 - 8.26 (m, 1 H); 8.73 - 8.85 (m, 1 H)

20

【0616】

[3 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] (フェニル) メタノール、異性体 B (130 mg, 0.39 mmol)、(5R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (cf. 実施例 13) (167 mg, 0.429 mmol)、炭酸カリウム (322 mg, 2.34 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(0) (45 mg, 0.039 mmol) を、DMF (5 ml) および水 (0.5 ml) 中に懸濁させた。その混合物を、85 で 1.5 時間加熱し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、そしてフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 0.5 ~ 5% MeOH / ジクロロメタン) によって精製して、標題化合物の異性体 B をオフホワイト固体 (131 mg) として生じた。Mp 182。

30

【0617】

MS (エレクトロスプレー): C₂₇H₂₃FN₆O₄ について 515 (M + 1)。

【0618】

【化161】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.22 (dd, 1 H); 3.33 (dd, 1 H); 3.95 (dd, 1 H); 4.

29 (t, 1 H); 4.69 (t, 1 H); 4.86 (d, 2H); 4.92 (m, 1H); 5.18 (m, 1 H); 5.71 (d,

40

1 H); 7.21 - 7.45 (m, 6 H); 7.58 (d, 1 H); 7.67 (t, 1 H); 7.76 (s, 1 H); 7.93 (d

, 1 H); 8.03 (d, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 8.77 (s, 1 H)

【0619】

それら中間体は、次のように製造した。

ベンズアルデヒド (1 g, 9.42 mmol) を、THF (8 ml) 中に溶解させ、0 に冷却した。ビニルマグネシウムブロミド (1 M THF 溶液, 9.89 ml, 9.89 mmol) を加え、その溶液を 0 で 1 時間撹拌した。その混合物を、エーテルで希釈

50

し、水で、次に飽和 NaCl で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、1 - フェニルプロパ - 2 - エン - 1 - オールを淡黄色油状物 (1 . 1 6 g) として生じた。

【 0 6 2 0 】

【 化 1 6 2 】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 5.05 (m, 2H); 5.24 (dt, 1H); 5.49 (d, 1H); 5.88-5.

99 (m, 1H); 7.19-7.36 (m, 5H).

【 0 6 2 1 】

5 - プロモ - N - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボキシイミドイルクロリド (1 8 9 m g , 2 . 0 8 m m o l) および 1 - フェニルプロパ - 2 - エン - 1 - オール (5 5 8 m g , 4 . 1 6 m m o l) を、酢酸エチル (1 0 m l) 中で一緒にし、0 に冷却した。酢酸エチル (4 m l) 中のトリエチルアミンの溶液 (0 . 4 0 m l , 2 . 2 9 m m o l) を、10 分間にわたって滴加した。その混合物を、0 で1時間攪拌後、酢酸エチルで40 m l に希釈した。その懸濁液を濾過し、固体を酢酸エチルですすぎ洗浄し、濾液を濃縮して濃厚油状物を生じ、それを、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル , 5 ~ 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製して、生成物ジアステレオマーを分割して2ラセミ混合物とした。分割された化合物の相対的な立体化学は確かめられなかったが、それらラセミ体を、異性体 A (t l c R f = 0 . 4 、シリカゲル , 8 0 : 2 0 のヘキサン : 酢酸エチル) および異性体 B (t l c R f = 0 . 2 5 、シリカゲル , 8 0 : 2 0 のヘキサン : 酢酸エチル) と称した。[3 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] (フェニル) メタノールの収量 : 異性体 A (1 6 9 m g) 、異性体 B (1 7 4 m g) 。

【 0 6 2 2 】

異性体 A :

【 0 6 2 3 】

【 化 1 6 3 】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.24 (dd, 1 H); 3.41 (dd, 1 H); 4.78 (t, 1 H); 4.87 (m, 1 H); 5.78 (d, 1 H); 7.23 - 7.43 (m, 5 H); 7.83 (d, 1 H); 8.10 (dd, 1 H); 8.76 (d, 1 H)

【 0 6 2 4 】

異性体 B :

【 0 6 2 5 】

【 化 1 6 4 】

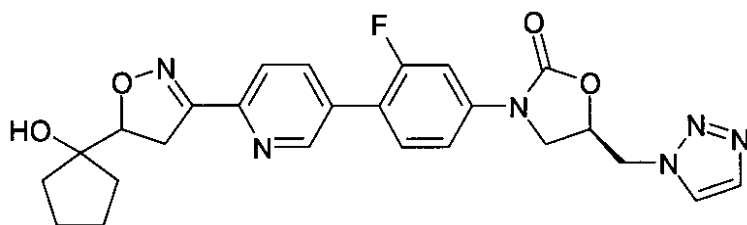
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.18 (dd, 1 H); 3.29 (dd, 1 H); 4.67 (t, 1 H); 4.92 (m, 1 H); 5.70 (d, 1 H); 7.22 - 7.43 (m, 5 H); 7.79 (d, 1 H); 8.08 (dd, 1 H); 8.73 (d, 1 H)

【 0 6 2 6 】

実施例 2 8 : (5 R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5 - (1 - ヒドロキシシクロペンチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } フェニル) - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【 0 6 2 7 】

【化 1 6 5】



【0 6 2 8】

1 - [3 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] シクロペンタノール (8 6 m g , 0 . 2 7 6 m M o l) 、 (5 R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (c f . 実施例 1 3) (1 1 8 m g , 0 . 3 0 4 m M o l) 、 炭酸カリウム (2 2 9 m g , 1 . 6 6 m M o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (0) (3 2 m g , 0 . 0 2 8 m M o l) を、 D M F (5 m l) および水 (0 . 5 m l) 中に懸濁させた。その混合物を、 8 5 で 1 . 5 時間加熱し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、そしてフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル , 0 . 5 ~ 5 % M e O H / C H ₂ C l ₂) によって精製して、 (5 R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5 - (1 - ヒドロキシシクロペンチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } フェニル) - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オンをベージュ色固体 (8 2 m g) として生じた。 M p 2 2 5 。

【0 6 2 9】

M S (エレクトロスプレー) : C ₂₅ H ₂₅ F N ₆ O ₄ について 4 9 3 (M + 1) 。

【0 6 3 0】

【化 1 6 6】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.49-1.78 (m, 8H); 3.37-3.46 (m, 2 H); 3.96 (dd, 1 H); 4.29 (t, 1 H); 4.53 (s, 1 H); 4.67 (t, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1 H); 7.42 (dd, 1 H); 7.58 (dd, 1 H); 7.68 (t, 1 H); 7.76 (s, 1 H); 7.98 (d, 1 H); 8.05 (d, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 8.81 (s, 1 H) 。

【0 6 3 1】

それら中間体は、次のように製造した。

シクロペンタノン (3 . 1 6 m l , 3 5 . 7 m m o l) を、 T H F (1 5 m l) 中に溶解させ、 0 に冷却した。ビニルマグネシウムブロミド (1 M T H F 溶液 , 3 7 . 4 m l , 3 7 . 4 m m o l) を加え、その溶液を 0 で 1 時間撹拌した。その混合物を、酢酸エチルで希釈し、水で、次に飽和 N a C l で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、 1 - ビニルシクロペンタノールを淡黄色油状物 (3 . 1 2 g) として生じた。

【0 6 3 2】

5 - ブロモ - N - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボキシイミドイルクロリド (1 . 6 g , 6 . 8 1 m m o l) および 1 - ビニルシクロペンタノール (1 . 5 3 g , 1 3 . 6 2 m m o l) を、酢酸エチル (1 5 m l) 中で一緒にし、 0 に冷却した。酢酸エチル (5 m l) 中のトリエチルアミンの溶液 (1 . 0 4 m l , 7 . 4 9 m m o l) を、 1 0 分間にわたって滴加した。その混合物を、 0 で 1 時間撹拌後、酢酸エチルで 4 0 m l に希釈した。懸濁液を濾過し、固体を酢酸エチルですすぎ洗浄し、そして濾液を濃縮して濃厚油状物

を生じ、それを、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，15～50%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製した。適当な画分の蒸発は、1-[3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]シクロペンタノールを赤色油状物（858mg）として生じた。

【0633】

【化167】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.40-1.75 (m, 6 H); 1.85-2.17 (m, 2 H); 3.29-3.42

(m, 2 H); 4.51 (s, 1 H); 4.65 (t, 1 H); 7.82 (d, 1 H); 8.10 (dd, 1 H); 8.76 (d,

1 H)

10

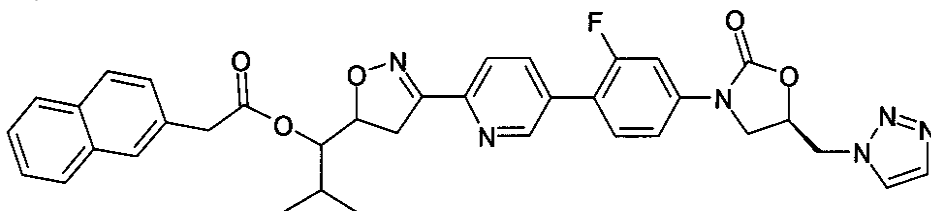
【0634】

実施例29：1-[3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]-2-メチルプロピル2-ナフチルアセテート（異性体A）および実施例30（異性体B）

【0635】

【化168】

20



【0636】

1-[3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]-2-メチルプロピル2-ナフチルアセテート（451mg, 0.97mmol）、(5R)-3-[3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン（cf. 実施例13）（412mg, 1.062mmol）、炭酸カリウム（800mg, 5.79mmol）およびテトラキス（トリフェニルホスフィノ）パラジウム（0）（112mg, 0.097mmol）を、DMF（5ml）および水（0.5ml）中に懸濁させた。その混合物を、85

30

で1.5時間加熱し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、そしてフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，0.5～5%MeOH/CH₂Cl₂）によって精製して、1-[3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]-2-メチルプロピル2-ナフチルアセテートを淡黄色固体（575mg）として生じた。そのジアステレオマー生成物混合物の一部分（100mg）を、逆相分離用HPLC（Phenomenex 4ミクロン Synergi MAX-RP C12, 4.6×100mm, 45:55のアセトニトリル：水、0.1%トリフルオロ酢酸の無勾配溶離，20ml/分）によって部分分割して、（カラムから最初に溶離する）Aおよび（2番目に溶離する）Bの2共溶離性異性体混合物とした。

40

【0637】

異性体混合物A：オフホワイト固体（20mg）Mp 102

MS（エレクトロスプレー）：C₃₆H₃₃FN₆O₅について649（M+1）。

50

【 0 6 3 8 】

【 化 1 6 9 】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.87 (2 x d, 6H); 1.87 (m, 1H); 3.19 (dd, 1H); 3.4

6 (dd, 1 H); 3.80 (s, 2 H); 3.97 (dd, 1H); 4.31 (t, 1 H); 4.87 (d, 1 H); 4.92-5.

01 (m, 2H); 5.19 (m, 1 H); 7.38 (m, 2H); 7.45 (dd, 1 H); 7.58-7.74 (m, 7 H); 7.7

7 (s, 1 H); 7.85 (d, 1 H); 8.00 (d, 1 H); 8.19 (s, 1 H); 8.75 (s, 1 H)

10

【 0 6 3 9 】

異性体混合物 B : オフホワイト固体 (2 2 m g) M p 8 5 :

M S (エレクトロスプレー) : C₃₆ H₃₃ F N₆ O₅ について 6 4 9 (M + 1) 。

【 0 6 4 0 】

【 化 1 7 0 】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.87 & 0.92 (2 x d, 6H); 2.06 (m, 1H); 3.02 (dd, 1

H); 3.51 (dd, 1 H); 3.81 (dd, 2 H); 3.98 (dd, 1H); 4.31 (t, 1 H); 4.87 (m, 3 H);

5.00 (m, 1H); 5.19 (m, 1 H); 7.29 (dd, 1H); 7.39 (m, 2H); 7.44 (dd, 1 H); 7.58-

20

7.75 (m, 6 H); 7.77 (s, 1 H); 7.90 (d, 1 H); 8.00 (d, 1 H); 8.19 (s, 1 H); 8.70

(s, 1 H)

【 0 6 4 1 】

それら中間体は、次のように製造した。

イソブチルアルデヒド (2 . 0 g , 2 7 . 7 m m o l) を、T H F (1 4 m l) 中に溶解させ、0 に冷却した。ビニルマグネシウムプロミド (1 M T H F 溶液 , 2 9 . 1 m l , 2 9 . 1 m m o l) を加え、その溶液を 0 で 3 0 分間攪拌した。その混合物を、ジエチルエーテルで希釈し、水で、次に飽和ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、4 - メチルペンタ - 1 - エン - 3 - オールを、ジエチルエーテルを混入した淡黄色油状物 (2 . 9 g) として生じた。その物質を、更に精製することなく、次の工程に用いた。

30

【 0 6 4 2 】

5 - プロモ - N - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボキシイミドイルクロリド (1 . 6 4 g , 6 . 9 9 m m o l) および 4 - メチルペンタ - 1 - エン - 3 - オール (1 . 4 0 g , 1 4 . 0 m m o l) を、酢酸エチル (1 5 m l) 中で一緒にし、0 に冷却した。酢酸エチル (5 m l) 中のトリエチルアミンの溶液 (1 . 0 7 m l , 7 . 6 9 m m o l) を、10 分間にわたって滴加した。その混合物を、0 で 1 時間攪拌後、酢酸エチルで 4 0 m l に希釈した。懸濁液を濾過し、固体を酢酸エチルですすぎ洗浄し、そして濾液を濃縮して橙色油状物を生じ、それを、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル , 1 5 ~ 8 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製した。適当な画分の蒸発は、1 - { 3 - [5 - (プロモメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル } - 2 - メチルプロパン - 1 - オールを白色固体 (1 . 0 3 g) として生じた。

40

【 0 6 4 3 】

【化 1 7 1】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.91 (m, 6 H); 1.64-1.85 (m, 1 H); 3.11-3.17 (ddd, 1 H); 3.21-3.45 (m, 3H); 4.67-4.81 (m, 1 H); 4.82 & 4.98 (2 x d, 1 H); 7.83 (d m, 1 H); 8.11 (ddd, 1 H); 8.76 (t, 1 H)

【0 6 4 4】

1 - { 3 - [5 - (ブロモメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル } - 2 - メチルプロパン - 1 - オール (6 1 4 m g , 2 . 0 5 m m o l) および 2 - ナフチル酢酸 (1 . 5 3 g , 8 . 2 1 m m o l) を、DMF (1 0 m l) 中に溶解させ、ジイソプロピルカルボジイミド (1 . 2 8 m l , 8 . 2 1 m m o l) および 4 - ジメチルアミノピリジン (5 m g , 0 . 0 4 m m o l) を加え、その溶液を室温で 3 0 分間攪拌した。その混合物を、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、そしてフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル , 1 5 % 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製して、1 - [3 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - メチルプロピル 2 - ナフチルアセテートをオフホワイト固体 (4 8 3 m g) として生じた。

【0 6 4 5】

【化 1 7 2】

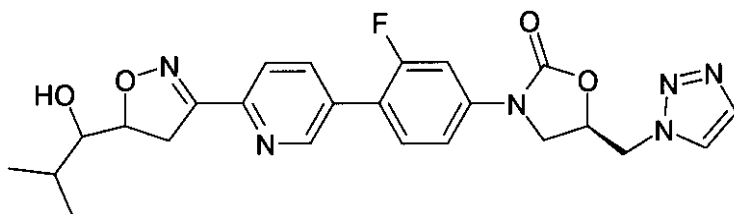
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.86 (m, 6H); 1.85 & 2.05 (2 x m, 1H); 2.89 & 3.09 (2 x dd, 1 H); 3.39 (m, 1 H); 3.79 (dd, 2 H); 4.80 ? 5.01 (m, 2H); 7.28 (d, 1 H); 7.40-7.46 (m, 2 H); 7.60-7.77 (m, 5 H); 8.00 (dd, 1 H); 8.60 (dd, 1 H)

【0 6 4 6】

実施例 3 1 : (R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } フェニル) - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (異性体 A) および実施例 3 2 (異性体 B) :

【0 6 4 7】

【化 1 7 3】



【0 6 4 8】

1 - [3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5 R) - 2 - オキソ - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - メチルプロピル 2 - ナフチルアセテート (ジアステレオマー生成物混合物 A + B) , 4 1 9 m g , 0 . 6 4 6 m m o l) を、メタノール (5 0 m l) およびエタノール (2 5 m l) 中に溶解させた。炭酸カリウム (5 3 4 m g , 3 . 8 8 m m o l) および水 (4 m l) を加え、その混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。その溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、そしてフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル , 0 . 5 ~ 5 % M e O H / C H ₂ C l ₂) によって精製して、(5 R)

- 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } フェニル) - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オンを橙色固体 (2 0 0 m g) として生じた。そのジアステレオマー生成物混合物を、逆相分離用 H P L C (Phenomenex 4 ミクロン Synergi M A X - R P C 1 2 , 4 . 6 × 1 0 0 m m , 3 0 ~ 5 0 % アセトニトリル / 水、0 . 1 % トリフルオロ酢酸の勾配溶離、2 0 m l / 分) によって部分分割して、(カラムから最初に溶離する) A および (2 番目に溶離する) B の 2 共溶離性異性体混合物とした。

【 0 6 4 9 】

異性体混合物 A : オフホワイト固体 (3 0 m g) M p 2 1 2 :

10

M S (エレクトロスプレー) : C ₂₄ H ₂₅ F N ₆ O ₄ について 4 8 1 (M + 1) 。

【 0 6 5 0 】

【 化 1 7 4 】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.93 (d, 6H); 1.82 (m, 1H); 3.15 (m, 1H); 3.46 (m,

2 H); 3.96 (dd, 1 H); 4.29 (t, 1 H); 4.79 (m, 1 H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1 H)

; 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1 H); 7.69 (t, 1 H); 7.77 (s, 1 H); 7.98 (d, 1 H); 8.

04 (d, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 8.81 (s, 1 H)

20

【 0 6 5 1 】

異性体混合物 B : オフホワイト固体 (5 8 m g) M p 1 5 5 :

M S (エレクトロスプレー) : C ₂₄ H ₂₅ F N ₆ O ₄ について 4 8 1 (M + 1) 。

【 0 6 5 2 】

【 化 1 7 5 】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.91 (2 x d, 6H); 1.73 (m, 1H); 3.42 (d, 2 H); 3.9

6 (dd, 1 H); 4.29 (t, 1 H); 4.72 (ddd, 1 H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1 H); 7.42 (

dd, 1H); 7.59 (dd, 1 H); 7.69 (t, 1 H); 7.76 (s, 1 H); 7.98 (d, 1 H); 8.05 (d, 1

H); 8.18 (s, 1 H); 8.82 (s, 1 H) .

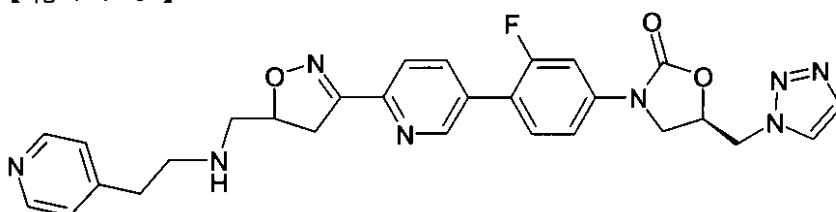
30

【 0 6 5 3 】

実施例 3 3 : (5 R) - 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (5 - { [(2 - ピリジン - 4 - イルエチル) アミノ] メチル } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル } - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【 0 6 5 4 】

【 化 1 7 6 】



【 0 6 5 5 】

{ [3 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチル } (2 - ピリジン - 4 - イルエチル) アミン (2 0 0 m g , 0 . 5 5 7 m

50

M o l)、(5 R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (c f . 実施例 1 3) (2 3 8 m g , 0 . 6 1 3 m M o l)、炭酸カリウム (4 6 1 m g , 3 . 3 4 m M o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (0) (6 4 m g , 0 . 0 5 6 m M o l) を、D M F (5 m l) および水 (0 . 5 m l) 中に懸濁させた。その混合物を、8 5 で 1 . 5 時間加熱し、水で希釈し、そして酢酸エチルで 2 回抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、そしてフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル , 0 . 5 ~ 5 % M e O H / C H ₂ C l ₂) によって精製して、(5 R) - 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (5 - { [(2 - ピリジン - 4 - イルエチル) アミノ] メチル } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル } - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オンをオフホワイト固体 (1 7 0 m g) として生じた。M p 1 8 1 。

10

【 0 6 5 6 】

M S (エレクトロスプレー) : C ₂₈ H ₂₇ F N ₈ O ₃ について 5 4 3 (M + 1) 。

【 0 6 5 7 】

【 化 1 7 7 】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.68-2.85 (m, 6 H); 3.27 (dd, 1 H); 3.47 (dd, 1 H)

; 3.96 (t, 1 H); 4.30 (t, 1 H); 4.82 (m, 1 H); 4.86 (d, 2 H); 5.18 (m, 1 H); 7.23 (d

20

d, 2 H); 7.42 (dd, 1 H); 7.59 (dd, 1 H); 7.69 (t, 1 H); 7.77 (s, 1 H); 7.98 (d, 1 H);

8.06 (d, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 8.40 (dd, 2 H); 8.81 (s, 1 H)

【 0 6 5 8 】

それら中間体は、次のように製造した。

[3 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メタノール (5 g , 1 9 . 4 6 m m o l) を、ジクロロメタン (1 0 0 m l) 中に溶解させた。トリフェニルホスフィン (7 . 6 6 g , 2 9 . 2 m m o l) および四塩化炭素 (9 . 3 6 m l , 9 7 . 2 8 m m o l) を加え、その混合物を室温で 2 時間撹拌した。追加部分のトリフェニルホスフィン (1 . 5 g , 5 . 7 3 m m o l) および四塩化炭素 (2 . 5 m l , 3 0 m m o l) を加え、撹拌を更に 2 時間続けた。その溶液を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル , 7 : 3 のヘキサン : ジクロロメタン) によって精製後、ジクロロメタン溶液からヘキサンで沈殿させて、5 - プロモ - 2 - [5 - (クロロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジンを白色固体 (2 . 0 5 g) として生じた。この物質は、トリフェニルホスフィンオキシドを混入していたが、これを更に精製することなく、次の工程で用いた。

30

【 0 6 5 9 】

5 - プロモ - 2 - [5 - (クロロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン (3 0 0 m g , 1 . 0 9 m m o l)、2 - ピリジン - 4 - イルエタンアミン (1 . 3 3 g , 1 0 . 9 m m o l) およびテトラブチルアンモニウムヨード (約 5 m g , 触媒用) を、D M S O (1 m l) 中で一緒にした。その混合物を、9 0 に 1 8 時間加温し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル , 0 . 5 ~ 5 % M e O H / C H ₂ C l ₂) によって精製して、{ [3 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチル } (2 - ピリジン - 4 - イルエチル) アミンを油状固体 (2 0 7 m g) として生じた。

40

【 0 6 6 0 】

【化 1 7 8】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.80-2.90 (m, 6 H); 3.25 (dd, 1 H); 3.53 (dd, 1 H); 4.97 (m, 1 H); 7.27 (dd, 2 H); 7.85 (d, 1H); 8.12 (dd, 1H); 8.45 (dd, 2 H); 8.78 (d, 1 H)

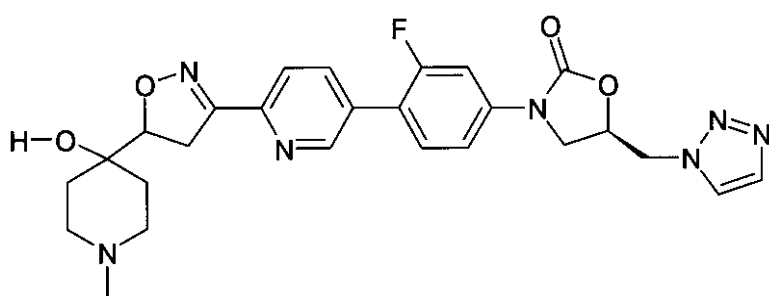
【0 6 6 1】

実施例 3 4 : (5 R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } フェニル) - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

10

【0 6 6 2】

【化 1 7 9】



20

【0 6 6 3】

1 4 - [3 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] - 1 - メチルピペリジン - 4 - オール (3 4 0 m g , 1 . 0 0 m M o l) 、 (5 R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (c f . 実施例 1 3) (4 2 7 m g , 1 . 1 0 m M o l) 、 炭酸カリウム (8 2 7 m g , 5 . 9 9 m M o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (0) (1 1 5 m g , 0 . 0 9 0 m M o l) を、 D M F (5 m l) および水 (0 . 5 m l) 中に懸濁させた。その混合物を、 8 5 ° で 2 . 5 時間加熱し、水で希釈し、そして酢酸エチルで 3 回抽出した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発、そして逆相分離用 H P L C (C 1 8 / アセトニトリル / 水 / 0 . 1 % トリフルオロ酢酸) によって精製した。適当な画分の蒸発は、 (5 R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } フェニル) - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オンを橙色固体 (2 8 0 m g) として生じた。M p 7 3 °。

30

【0 6 6 4】

M S (エレクトロスプレー) : C₂₆H₂₈FN₇O₄ について 5 2 2 (M + 1) 。

40

【0 6 6 5】

【化 1 8 0】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.60-1.90 (m, 4H); 2.79 (d, 2 H); 3.10 (m, 2H); 3.33 (d, 2H); 3.48 (d, 2H); 3.96 (dd, 1 H); 4.30 (t, 1 H); 4.59 (t, 1 H); 4.86 (d, 2H); 5.19 (m, 1 H); 7.41 (dd, 1 H); 7.58 (dd, 1 H); 7.68 (t, 1 H); 7.77 (s, 1 H); 7.99 (d, 1 H); 8.07 (d, 1 H); 8.19 (s, 1 H); 8.82 (s, 1 H); 9.49 (bs, 1H)

50

【 0 6 6 6 】

それら中間体は、次のように製造した。

1 - メチル - 4 - ピペリドン (3 . 2 6 m l , 2 6 . 5 m m o l) を、 T H F (1 5 m l) 中に溶解させ、 0 に冷却した。ビニルマグネシウムブロミド (1 M T H F 溶液 , 2 7 . 8 m l , 2 7 . 8 m m o l) を加え、その溶液を 0 で 1 . 5 時間攪拌した。その混合物を、酢酸エチルで希釈し、水で、次に飽和 N a C l で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、1 - メチル - 4 - ビニルピペリジン - 4 - オールを淡黄色油状物 (1 . 5 0 g) として生じた。

【 0 6 6 7 】

5 - ブロモ - N - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボキシイミドイルクロリド (8 3 0 m g , 3 . 5 3 m m o l) および 1 - メチル - 4 - ビニルピペリジン - 4 - オール (1 . 5 0 g , 1 0 . 6 m m o l) を、酢酸エチル (2 0 m l) 中で一緒にし、0 に冷却した。酢酸エチル (7 m l) 中のトリエチルアミンの溶液 (0 . 5 4 m l , 3 . 8 8 m m o l) を、10 分間にわたって滴加した。その混合物を、0 で 1 時間、次に室温で 1 8 時間攪拌後、50 m l の酢酸エチルで希釈した。懸濁液を濾過し、固体を酢酸エチルですすぎ洗浄し、そして濾液を濃縮して濃厚油状物を生じ、それを、逆相分離用 H P L C (C 1 8 / アセトニトリル / 水 / 0 . 1 % トリフルオロ酢酸) によって精製した。適当な画分の蒸発は、4 - [3 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] - 1 - メチルピペリジン - 4 - オールを淡黄色固体 (6 0 9 m g) として生じた。

【 0 6 6 8 】

【 化 1 8 1 】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.57-1.88 (m, 4 H); 2.78 (d, 2 H); 3.08 (m, 2 H);

3.33 (s, 3 H); 3.42 (d, 2H); 4.58 (t, 1 H); 5.16 (s, 1H); 7.85 (d, 1 H); 8.13 (

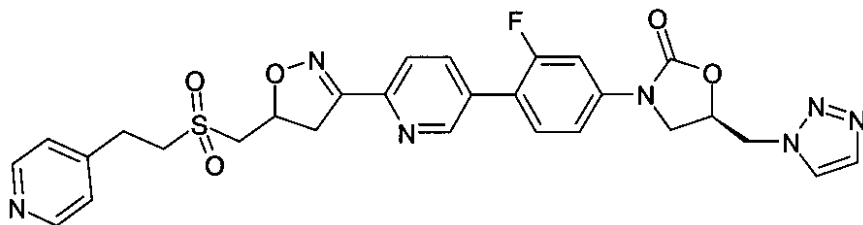
dd, 1 H); 8.79 (d, 1 H); 9.16 (bs, 1H)

【 0 6 6 9 】

実施例 35 : (5 R) - 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (5 - { [(2 - ピリジン - 4 - イルエチル) スルホニル] メチル } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル } - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【 0 6 7 0 】

【 化 1 8 2 】



【 0 6 7 1 】

5 - ブロモ - 2 - (5 - { [(2 - ピリジン - 4 - イルエチル) スルホニル] メチル } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリジン (1 7 3 m g , 0 . 4 2 3 m m o l) 、 (5 R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (c f . 実施例 1 3) (1 8 0 m g , 0 . 4 6 4 m m o l) 、 炭酸カリウム (3 4 9 m g , 2 . 5 3 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (0) (4 9 m g , 0 . 0 4 2 m m o l)

o 1) を、DMF (5 ml) および水 (0.5 ml) 中に懸濁させた。その混合物を、85 で3時間加熱し、水で希釈し、そして酢酸エチルで3回抽出した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, ジクロロメタン中の0.5 ~ 5% メタノール) によって精製して、(5R) - 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (5 - { [(2 - ピリジン - 4 - イルエチル) スルホニル] メチル } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル } - 5 - (1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オンをオフホワイト固体 (55 mg) として生じた: 融点: 195 。

【0672】

MS (エレクトロスプレー): $C_{28}H_{26}FN_7O_5S$ について 592 (M + 1)。

10

【0673】

【化183】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.08 (m, 2H); 3.44 (dd, 1H); 3.52 – 3.64 (m, 3 H); 3.69 – 3.85 (m, 2H); 3.96 (dd, 1 H); 4.30 (t, 1 H); 4.86 (d, 2H); 5.21 (m, 2 H); 7.35 (d, 2H); 7.42 (dd, 1 H); 7.59 (dd, 1 H); 7.70 (t, 1 H); 7.77 (s, 1 H); 8.02 (d, 1H); 8.09 (d, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 8.50 (d, 2H); 8.84 (s, 1 H)。

20

【0674】

それら中間体は、次のように製造した。

[3 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メタノール (5 g, 19.46 mmol) を、ジクロロメタン (100 ml) 中に溶解させた。トリフェニルホスフィン (7.66 g, 29.2 mmol) および四塩化炭素 (9.36 ml, 97.28 mmol) を加え、その混合物を室温で2時間撹拌した。追加部分のトリフェニルホスフィン (1.5 g, 5.73 mmol) および四塩化炭素 (2.5 ml, 30 mmol) を加え、撹拌を更に2時間続けた。その溶液を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 7:3 のヘキサン: ジクロロメタン) によって精製後、ジクロロメタン溶液からヘキサンで沈殿させて、5 - プロモ - 2 - [5 - (クロロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン白色固体 (2.05 g) として生じた。この物質は、トリフェニルホスフィンオキシドを混入していたが、これを更に精製することなく、次の工程で用いた。

30

【0675】

5 - プロモ - 2 - [5 - (クロロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン (500 mg, 1.82 mmol)、2 - ピリジン - 4 - イルエタンチオール (759 mg, 5.45 mmol)、炭酸カリウム (753 mg, 5.45 mmol) およびDMF (20 ml) を一緒にし、50 に1日の間加温した。その混合物を、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル, ヘキサン中の10 ~ 50% 酢酸エチル) による精製は、5 - プロモ - 2 - (5 - { [(2 - ピリジン - 4 - イルエチル) チオ] メチル } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリジンを濃厚な黄色油状物として生じた。この物質 (200 mg, 0.536 mmol) を、アセトニトリル (5 ml) 中に溶解させ; 水 (4 ml) およびペルオキシモノ硫酸カリウム (Oxone, 529 mg, 0.697 mmol) を加え、その混合物を室温で2時間撹拌した。その溶液を、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。蒸発は、粗製 5 - プロモ - 2 - (5 - { [(2 - ピリジン - 4 - イルエチル) スルホニル] メチル } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリジンを濃厚油状物 (175 mg) として生じた。

40

【0676】

【化 1 8 4】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.08 (m, 2H); 3.38 (dd, 1H); 3.50 – 3.63 (m, 3H); 3.69 (dd, 1H); 3.80 (dd, 1H); 5.21 (m, 1H); 7.38 (dd, 2H); 7.88 (d, 1H); 8.14 (dd, 1H); 8.52 (dd, 2H); 8.80 (d, 1H).

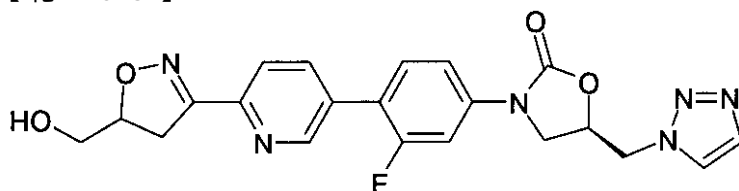
【0 6 7 7】

参照例 3 6 : (5 R) - 3 - [4 - [6 - [4 , 5 - ジヒドロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - イソオキサゾリル] - 3 - ピリジニル] - 3 - フルオロフェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

10

【0 6 7 8】

【化 1 8 5】



【0 6 7 9】

[3 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] - メタノール (2 g , 7 . 7 5 m m o l) (c f . 実施例 1 3) 、 (5 R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (c f . 実施例 1 3) (2 g , 5 . 1 5 m m o l) 、炭酸カリウム (2 . 3 g , 1 6 . 7 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (0) (0 . 6 g , 0 . 5 2 m m o l) を、DMF (2 5 m l) および水 (2 . 5 m l) 中で一緒にし、懸濁させた。その混合物を、80 で 2 時間加熱後、水で 1 0 0 m l に希釈した。固体を集め、水ですすぎ洗浄し、温 DMSO (2 0 m l) 中に再懸濁させた。その懸濁液を、ジクロロメタン (1 0 0 m l) およびエーテル (5 0 m l) で希釈した。固体を集め、エーテルおよびメタノールですすぎ洗浄し、真空中で乾燥させて、純粋な生成物を 9 7 5 m g の淡黄色固体として生じた。

20

30

【0 6 8 0】

MS (エレクトロスプレー) : C₂₁H₁₉FN₆O₄ について 439 (M + 1) 。

【0 6 8 1】

【化 1 8 6】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.36 – 3.58 (m, 3H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.78 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (t, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.05 (dd, 1H); 8.18 (s, 1H).

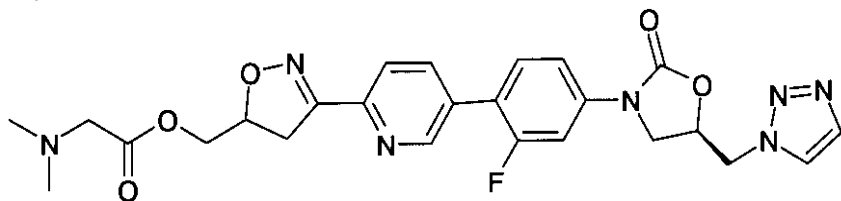
40

【0 6 8 2】

実施例 3 7 : [3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5 R) - 2 - オキソ - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチル N , N - ジメチルグリシネート

【0 6 8 3】

【化 1 8 7】



【 0 6 8 4 】

(5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 4 , 5 - ジ
 ヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } フェニル) - 5 - (1H - 1
 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (25
 0 mg , 0 . 57 mmol) (実施例 36) 、 N , N - ジメチルグリシン (150 mg ,
 1 . 46 mmol) 、 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイ
 ミド塩酸塩 (220 mg , 1 . 15 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (5 m
 g , 0 . 04 mmol) を、4 ml の DMF 中に室温で懸濁させた。その混合物を一晩攪
 拌後、濃縮した。その残留物を、クロマトグラフィー (シリカゲル ; ジクロロメタン中の
 1 ~ 10 % メタノールでの溶離) によって精製して、僅かに不純な物質を生じた。その試
 料をジクロロメタン中に溶解させ、アルコール性 HCl 溶液で処理し、エーテルで沈殿さ
 せた。固体を集め、エーテルですすぎ洗浄し、真空中で乾燥させて、標題化合物の塩酸塩
 を吸湿性の淡橙色固体 (250 mg) として生じた。

10

20

【 0 6 8 5 】

MS (エレクトロスプレー) : $C_{25}H_{26}FN_7O_5$ について 524 (M + 1)。

【 0 6 8 6 】

【化 1 8 8】

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 2.83 (s, 6H); 3.34 - 3.42 (m, 2H); 3.58 - 3.68
 (dd, 1H); 4.22 - 4.46 (m, 5H); 4.86 (d, 2H); 5.06 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.43
 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.99 - 8.09 (dd, 2H);
 8.19 (s, 1H); 8.83 (s, 1H).

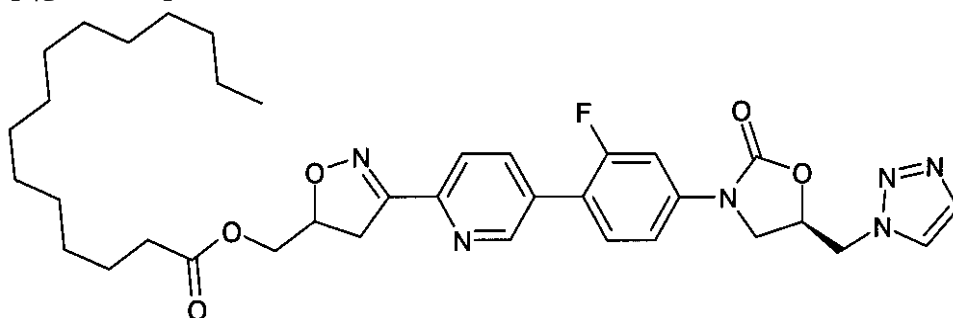
30

【 0 6 8 7 】

実施例 38 : [3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5R) - 2 - オキソ - 5 - (1H -
 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル]
 フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチ
 ルペンタデカノエート

【 0 6 8 8 】

【化 1 8 9】



40

【 0 6 8 9 】

(5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 4 , 5 - ジ
 ヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } フェニル) - 5 - (1H - 1
 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (実施

50

例 36) (150 mg, 0.33 mmol)、ペンタデカン酸 (157 mg, 0.51 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (131 mg, 0.69 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (14 mg, 0.08 mmol) を、DMF (5 ml) に加え、室温で一晩撹拌させた。次に、EtOAc (50 ml) を加え、有機層を水 (2 x 20 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製残留物を生じた。その残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、0~5% MeOH/ジクロロメタンを用いて精製して、生成物を白色固体 (100 mg) として生じた。

【0690】

MS (エレクトロスプレー) : C₃₆H₄₇FN₆O₅ について 663.24 (MH⁺)。

【0691】

【化190】

¹H-NMR (ジクロロメタン-d₂) δ: 0.67 (t, 3H); 1.09 (s, 21H); 1.43 (m, 3H); 2.12 (t, 2H); 3.16 (dd, 1H); 3.41 (dd, 1H); 3.81 (dd, 1H); 4.05 (m, 3H); 4.62 (t, 2H); 4.80 (m, 1H); 4.90 (m, 1H); 7.08 (dd, 1H); 7.34 (m, 2H); 7.54 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 8.59 (s, 1H).

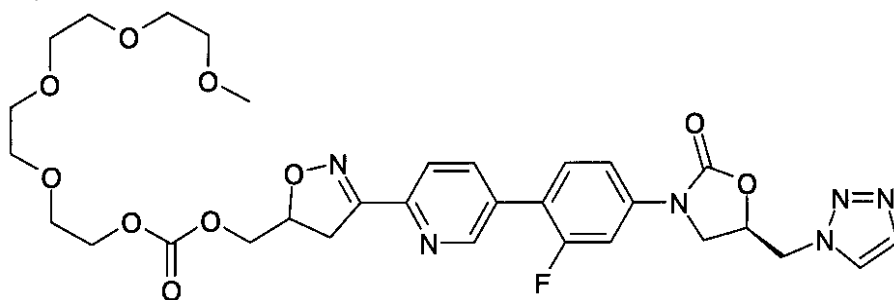
20

【0692】

実施例 39 : [3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5 R) - 2 - オキソ - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチル 3 , 6 , 9 , 12 - テトラオキサトリデカ - 1 - イルカーボネート

【0693】

【化191】



30

【0694】

テトラエチレングリコールモノメチルエーテル (300 mg, 2.27 mmol) を、ジクロロメタン (3 ml) 中に溶解させ、0 に冷却した。ホスゲン (トルエン中 20% : 1.2 ml, 2.27 mmol) を加え、その溶液を、徐々に一晩室温にさせた。溶液を真空中で濃縮して、クロロホルム中間体を透明油状物として生じた。そのクロロホルムが入っているフラスコを、氷浴上で冷却し、そして逐次的に、(5R)-3-(3-フルオロ-4-{6-[5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (実施例 36) (200 mg, 0.46 mmol)、DMF (5 ml) およびピリジン (0.3 ml, 3.7 mmol) を加えた。その混合物を、10 分間にわたって室温にさせた後、更に 20 分間撹拌した。酢酸エチルを加えた後、飽和 NaCl で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、そしてクロマトグラフィー (シリカゲル; ジクロロメタン中の 1~10% メタノールでの溶離) によって精製した。生成物含有画分をプールし、蒸発させ、最

50

少量のジクロロメタン中に溶解させ、そしてエーテルで沈殿させた。固体をフィルター上に集め、1 : 1のエーテル : ヘキサンですすぎ洗浄した。このようにして、標題化合物を、160 mgの吸湿性白色固体として得た。

【0695】

MS (エレクトロスプレー) : $C_{31}H_{37}FN_6O_{10}$ について 673 ($M+1$)。

【0696】

【化192】

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.21 (s, 3H); 3.30 - 3.63 (m, 16H); 3.96 (dd, 1H); 4.17 - 4.34 (m, 5H); 4.86 (d, 2H); 5.04 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.99 - 8.08 (dd, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).

10

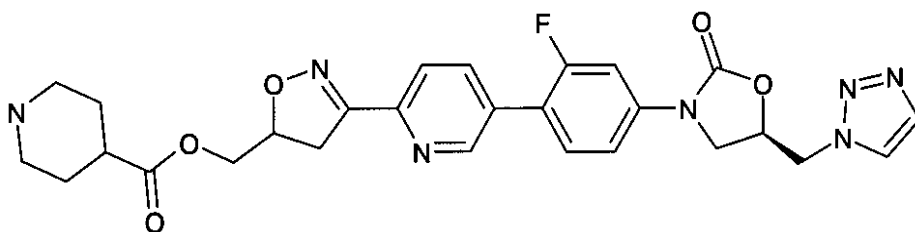
【0697】

実施例40 : [3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5 R) - 2 - オキサ - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル } フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチルピペリジン - 4 - カルボキシレート

【0698】

【化193】

20



【0699】

(5 R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } フェニル) - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (実施例36) (200 mg , 0.46 mmol)、Boc - ピペリジン - 4 - カルボン酸 (157 mg , 0.69 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (175 mg , 0.91 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (14 mg , 0.11 mmol) を、DMF (5 ml) に加えた。その反応を、室温で2時間撹拌させた後、EtOAc (50 ml) を加えた。有機層を、蒸留水 (3 x 20 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製残留物を生じた。その残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、0 ~ 2 % MeOH / ジクロロメタンを用いて精製して、白色粉末 (150 mg) を生じた。その白色粉末 (150 mg) を、50 % TFA / ジクロロメタン (10 ml) に加え、30分間撹拌させた。その反応を真空中で濃縮して、生成物を白色粉末 (150 mg) として生じた。

30

40

【0700】

MS (エレクトロスプレー) : $C_{27}H_{28}FN_7O_5$ について 550.24 (MH^+)。

【0701】

【化 1 9 4】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.38 (m, 2H); 3.77 (s, 2H); 3.95 (m, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.85

(d, 2H); 5.20 (m, 2H); 7.38 (d, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.66 (t, 1H); 7.75 (s, 1H);

8.00 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.80 (s, 1H).

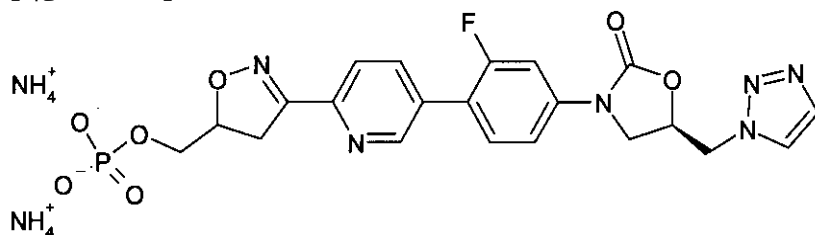
【0 7 0 2】

実施例 4 1 : [3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5 R) - 2 - オキソ - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチルホスフェートの二アンモニウム塩

10

【0 7 0 3】

【化 1 9 5】



20

【0 7 0 4】

[3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5 R) - 2 - オキソ - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチルリン酸ジ - tert - ブチル (2 3 5 m g , 0 . 3 7 m m o l) を、ジオキサン (1 0 m l) に加えた後、ジオキサン (3 m l) 中の 4 N H C l を加え、その混合物を 4 5 分間攪拌させた。次に、エーテル (5 0 m l) を加え、沈殿を濾過によって集めた。その沈殿を、蒸留水 (5 m l) に加えた後、NH₄OH (0 . 2 m l) を加えた。次に、その溶液を、4 5 ミクロンフィルターを介して濾過し、凍結乾燥させて、生成物 (1 8 0 m g) を生じた。

30

【0 7 0 5】

MS (エレクトロスプレー) : C₂₁H₂₀FN₆O₇P について 5 1 9 . 0 8 (M H⁺) 。

【0 7 0 6】

【化 1 9 6】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.38 (m, 2H); 3.77 (s, 2H); 3.95 (m, 1H); 4.29 (t,

1H); 4.85 (d, 2H); 5.20 (m, 2H); 7.38 (d, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.66 (t, 1H); 7.75

(s, 1H); 8.00 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.80 (s, 1H).

40

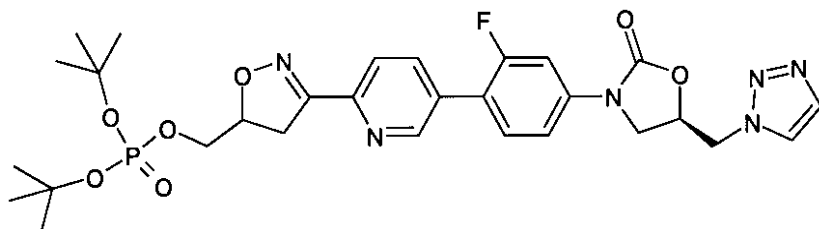
【0 7 0 7】

上のための中間体は、次のように製造した。

[3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5 R) - 2 - オキソ - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチルリン酸ジ - tert - ブチル

【0 7 0 8】

【化 1 9 7】



【0 7 0 9】

[3 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メタノール (3 . 5 g , 1 3 . 6 m m o l) を、T H F (1 0 0 m l) 中に溶解させ、0 に冷却した。次に、ジ - tert - ブチル N , N - ジエチルホスホロアミダイト (4 . 4 3 g , 1 7 . 7 m m o l) を加えた後、テトラゾール (1 . 2 4 g , 1 7 . 7 m m o l) を加えた。その反応を 3 0 分間撹拌させた後、- 4 0 に冷却した。次に、ジクロロメタン (1 0 0 m l) 中の 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (5 g , 2 0 . 4 m m o l) を、添加用漏斗を用いて滴加した。次に、その反応を 2 5 の水浴中に入れ、3 0 分間撹拌させた。次に、反応を 0 に冷却し、1 0 % 重亜硫酸ナトリウム溶液 (5 0 m l) で急冷し、エーテル (3 x 5 0 m l) で抽出した。有機層を集め、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (2 x 3 0 m l) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製残留物を生じた。その残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、1 5 % E t O A c / ヘキサンで精製して、[3 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチルリン酸ジ - tert - ブチルを透明油状物 (2 g) として生じた。[3 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチルリン酸ジ - tert - ブチル (0 . 8 g , 1 . 7 8 5 m m o l)、(5 R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (0 . 6 g , 1 . 5 4 m m o l)、炭酸カリウム (1 . 5 g , 1 0 . 7 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 2 g , 0 . 1 8 m m o l) を、D M F (1 0 m l) および蒸留水 (1 m l) に加え、8 5 に 4 5 分間加熱した。その反応を、セライトを介して濾過し、E t O A c (3 x 2 0 m l) で洗浄した。次に、有機層を集め、蒸留水 (3 x 2 0 m l) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、0 ~ 5 % M e O H / C H₂ C l₂ で精製して、生成物を白色固体 (6 0 0 m g) として生じた。

【0 7 1 0】

【化 1 9 8】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.35 (s, 18H); 3.35 (d, 1H); 3.57 (m, 1H); 3.76 (m, 3H); 4.29 (t, 1H); 4.84 (d, 2H); 5.00 (m, 1H); 5.21 (m, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.57 (s, 1H); 8.02 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).

【0 7 1 1】

実施例 4 2 : [3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5 R) - 2 - オキソ - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチルピバレート

【0 7 1 2】

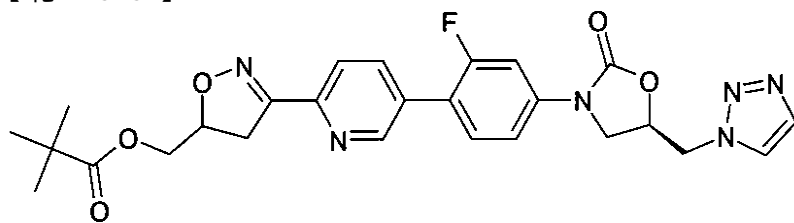
10

20

30

40

【化 1 9 9】



【0 7 1 3】

(5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 4 , 5 - ジ
 ヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } フェニル) - 5 - (1H - 1
 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (実施
 例 3 6) (2 4 0 m g , 0 . 5 5 m M o l) 、 トリメチル酢酸 (1 4 0 m g , 1 . 3 7 m
 M o l) 、 E D A C - H C l (2 1 0 m g , 1 . 0 9 m M o l) および 4 - ジメチルアミ
 ノピリジン (5 m g , 0 . 0 4 m M o l) を、 4 m l の D M F 中に溶解させ、室温で 5 時
 間撹拌した。追加部分のトリメチル酢酸 (1 4 0 m g , 1 . 3 7 m M o l) および E D A
 C - H C l (2 1 0 m g , 1 . 0 9 m M o l) を加え、その混合物を更に 1 日の間撹拌し
 した。第三部分のトリメチル酢酸 (1 4 0 m g , 1 . 3 7 m M o l) および E D A C - H C
 l (2 1 0 m g , 1 . 0 9 m M o l) を加えた後、ピリジン (0 . 6 m l) を加えた。次
 に、その混合物を 5 0 に 7 時間加温し、その後、t l c は部分完了を示した。酢酸エチ
 ルを加え、そしてその溶液を、水で、次に飽和ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾
 燥させた。蒸発およびクロマトグラフィー (シリカゲル; ジクロロメタン中の 1 ~ 3 % メ
 タノールでの溶離) による精製は、物質を生じ、それを、1 : 1 のエーテル : ヘキサンで
 研和して、標題化合物を白色結晶性固体 (8 0 m g) として生じた。

【0 7 1 4】

M S (エレクトロスプレー) : $C_{26}H_{27}FN_6O_5$ について 5 2 3 (M + 1) 。

【0 7 1 5】

【化 2 0 0】

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 3.59 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.14 (dd, 1H); 4.23 -

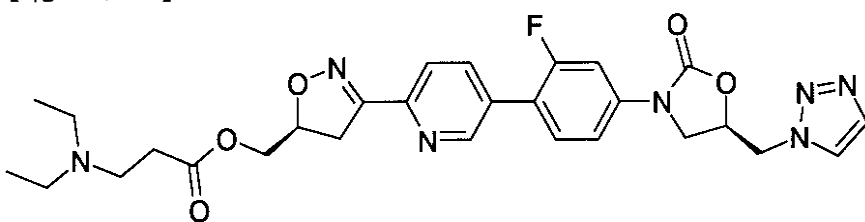
4.43 (m, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd
 , 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.98 ? 8.07 (dd, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s,
 1H).

【0 7 1 6】

実施例 4 3 : [(5 S) - 3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5 R) - 2 - オキソ -
 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン -
 3 - イル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 -
 イル] メチル N , N - ジエチル - アラニネート

【0 7 1 7】

【化 2 0 1】



【0 7 1 8】

(5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [(5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) -

4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } フェニル) - 5 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (実施例 36) (0.25 g, 0.57 mmol)、N, N - ジエチル - アラニン塩酸塩 (0.24 g, 1.43 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (0.02 g, 0.16 mmol) および 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.25 g, 1.30 mmol) を、DMF (4 mL) 中で一緒にした。その懸濁液を、室温で 1 時間撹拌させた。次に、その混合物を、アセトニトリル : エーテル (1 : 1) で希釈し、濾過した。それら固体を、最小量のメタノール中に溶解させ、そしてクロマトグラフィー (シリカゲル, ジクロロメタン中の 5 ~ 20 % メタノール) による精製に直接的に供した。生成物含有画分の蒸発、および得られた固体のジエチルエーテルでの研和は、標題化合物を白色固体 (70 mg) として生じた。融点 : 167 °C。

10

【0719】

MS (エレクトロスプレー) : $C_{28}H_{32}FN_7O_5$ について 566 (MH^+)。

【0720】

【化202】

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.13 (bt, 6H); 2.82 (bm, 2H); 3.08 (bm, 2H); 3.60 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.15 - 4.35 (m, 4H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.68 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.83 (s, 1H)。

20

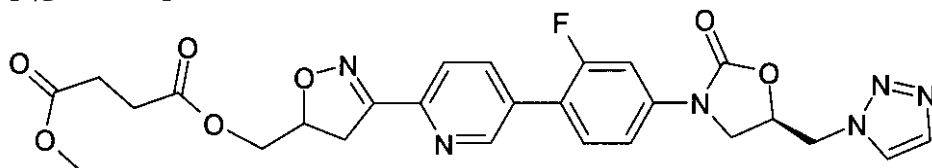
【0721】

実施例 44 : [3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5 R) - 2 - オキソ - 5 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチルメチルスクシネート

【0722】

【化203】

30



【0723】

(5 R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } フェニル) - 5 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (実施例 36) (120 mg, 0.27 mmol) を、10 mL の無水ジメチルホルムアミド中に溶解させ、トリエチルアミン (140 μ L, 1 mmol) を加えた。4 - クロロ - 4 - オキソブタン酸メチル (100 μ L, 0.54 mmol) を徐々に加え、その混合物を 40 °C で 2 時間撹拌した。その反応を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で急冷し、ジクロロメタン (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮乾固させ、そして分離用 HPLC により、0.1 % トリフルオロ酢酸を含有する水中の 35 ~ 70 % アセトニトリルの勾配を用いて精製して、27 mg (18 %) のジアステレオマーの標題化合物をトリフルオロ酢酸塩として生じた。

40

【0724】

MS (APCI) : $C_{26}H_{25}N_6O_7F$ について 553 ($M+1$)。

【0725】

50

【化 2 0 4】

NMR (300MHZ) (CDCl₃) δ: 2.67 (m, 4H); 3.42 (dd, 1H); 3.62 (m, 4H); 4.04 (t, 1H);

4.31 (m, 3H); 4.85 (d, 2H); 5.14 (m, 2H); 7.49 (m, 2H); 7.82 (d, 2H); 7.99 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 8.83 (s, 1H); 1H おそらくは溶媒ピーク下の検出されない芳香族範囲内

NMR (300MHZ) (DMSO-d₆) δ: 2.57 (m, 4H); 3.32 (dd, 1H); 3.97 (m, 1H); 4.23 (m, 3H

10

); 4.86 (d, 2H); 5.10 (m, 1H); 5.14 (m, 1H) 7.42 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.70 (t,

1H); 7.78 (s, 1H); 8.03 (m, 2H); 8.20 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 5H (メチル- およびメチレンプロトン) おそらくは水ピーク下の検出されない 3.3 ppm 範囲内

¹⁹F-NMR (300MHZ) (DMSO-d₆) δ: -115.98 ppm; -74.00 ppm (トリフルオロアセテート)

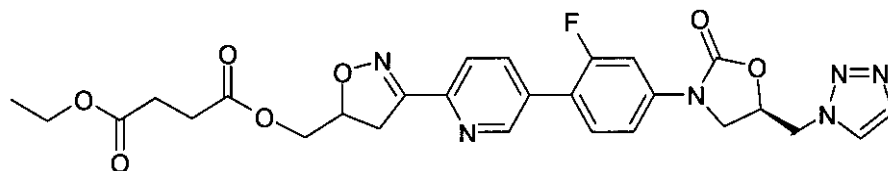
【 0 7 2 6 】

実施例 4 5 : [3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5 R) - 2 - オキソ - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチルコハク酸エチル

20

【 0 7 2 7 】

【化 2 0 5】



30

【 0 7 2 8 】

(5 R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } フェニル) - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (実施例 3 6) (1 2 0 m g , 0 . 2 7 m m o l) を、 1 0 m L の無水ジメチルホルムアミド中に溶解させ、トリエチルアミン (1 4 0 μ L , 1 m m o l) を加えた。4 - クロロ - 4 - オキソブタン酸エチル (1 1 5 μ L , 0 . 5 4 m m o l) を徐々に加え、その混合物を 4 0 °C で 2 時間撹拌した。その反応を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で急冷し、ジクロロメタン (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮乾固させ、そして分離用 H P L C により、 0 . 1 % トリフルオロ酢酸を含有する水中の 3 5 ~ 7 0 % アセトニトリルの勾配を用いて精製して、 5 m o l % のトリフルオロ酢酸塩を含有する 2 2 m g (1 5 %) のジアステレオマーの標題化合物を生じた。

40

【 0 7 2 9 】

M S (A P C I) : C₂₇ H₂₇ N₆ O₇ F について 5 6 7 (M + 1) 。

【 0 7 3 0 】

【化 2 0 6】

NMR (300MHZ) (DMSO-d₆) δ: 1.14 (t, 3H); 2.53 (m, 4H); 3.31 (dd, 1H); 3.61 (dd, 1H); 4.00 (m, 3H); 4.13 (dd, 1H); 4.25 (dd, 2H), 4.86 (d, 2H); 4.99 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.57 (m, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H)

¹⁹F-NMR (300MHZ) (DMSO-d₆) δ: -116.00 ; -73.37 (トリフルオロアセテート)

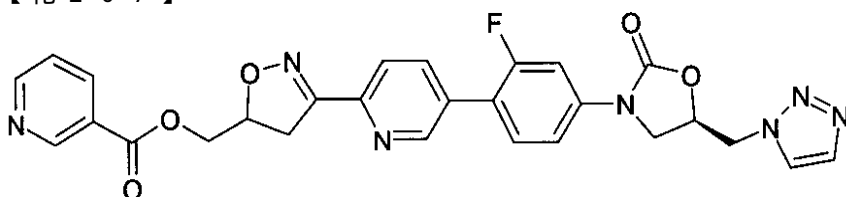
10

【 0 7 3 1】

実施例 4 6 : [(5 S) - 3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5 R) - 2 - オキソ - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチルニコチネート

【 0 7 3 2】

【化 2 0 7】



20

【 0 7 3 3】

(5 R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } フェニル) - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (実施例 3 6) (1 2 0 m g , 0 . 2 7 m m o l) を、 2 m L の無水ジメチルホルムアミド中に懸濁させ、トリエチルアミン (1 6 0 μ L , 1 . 2 m m o l) を加えた。ニコチノイルクロリド塩酸塩 (5 9 m g , 0 . 3 2 m m o l) を加え、その混合物を徐々に 4 0 に加温した。 1 0 分以内に、その溶液は暗色に変わり、そして出発物質の消費を、薄層クロマトグラフィーによって認めた。溶媒を真空中で除去し、そして生成物を、分離用 H P L C により、 0 . 1 % トリフルオロアセテートを含む水中の 5 ~ 9 5 % アセトニトリルの勾配を用いて単離した。合わせた H P L C 画分を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出し、濃縮乾固させて、 1 5 m g (1 1 %) の白色固体を生じた。

30

【 0 7 3 4】

M S (A P C I) : C₂₇ H₂₂ N₇ O₅ F について 5 4 4 (M + 1) 。

【 0 7 3 5】

【化 2 0 8】

NMR (300MHZ) (DMSO-d₆) δ: 3.45 (dd, 1H); 3.66 (dd, 1H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.46 (dd, 1H); 4.55 (dd, 1H); 4.85 (d, 2H), 5.17 (m, 2H); 7.42 (dd, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.70 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.02 (t, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.23 (dd, 1H); 8.78 (d, 1H); 8.83 (s, 1H); 9.01 (s, 1H)

¹⁹F-NMR (300MHZ) (DMSO-d₆) δ: -115.98 ppm; トリフルオロアセテートピークは認められない

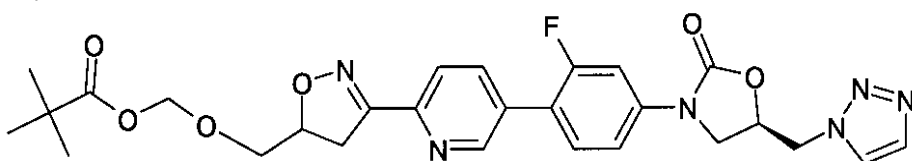
10

【 0 7 3 6】

実施例 47: { [3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5 R) - 2 - オキソ - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メトキシ } メチルピバレート

【 0 7 3 7】

【化 2 0 9】



20

【 0 7 3 8】

(5 R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } フェニル) - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (実施例 36) (120 mg , 0.27 mmol) を、8 mL の無水ジメチルホルムアミド中に溶解させ、そして 2 mL の無水ジメチルホルムアミド中の水素化ナトリウム (13.2 mg , 0.34 mmol , 60% 純度に基づく) を、-20 で加えた。ピバル酸クロロメチル (44 μL , 0.30 mmol) を徐々に加え、その混合物を室温にさせた後、40 に 1 時間加熱した。次に、その混合物を、1 mL の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で急冷し、溶媒を真空中で除去し、そして分離用 HPLC により、0.1% トリフルオロ酢酸を含有する水中の 55 ~ 75% アセトニトリルの勾配を用いて精製して、27 mg (20%) の標題化合物を黄色塩として、トリフルオロアセテートと 1 : 1 の比率で生じた。

30

【 0 7 3 9】

MS (APCI) : C₂₇H₂₉N₆O₆F について 553 (M+1)。

【 0 7 4 0】

【化 2 1 0】

NMR (300MHZ) (DMSO-d₆) δ: 1.17 (s, 9H); 3.29 (dd, 1H); 3.54 (dd, 1H); 3.77 (m, 2H); 3.98 (m, 2H); 4.31 (t, 2H); 4.87 (m, 2H), 5.29 (m, 2H); 7.43 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.68 (t, 1H); 7.71 (s, 1H); 8.04 (dd, 2H); 8.20 (s, 1H); 8.83 (s, 1H)

¹⁹F-NMR (300MHZ) (DMSO-d₆) δ: -116.00 ppm; -72.55 ppm (トリフルオロアセテート)

40

【 0 7 4 1】

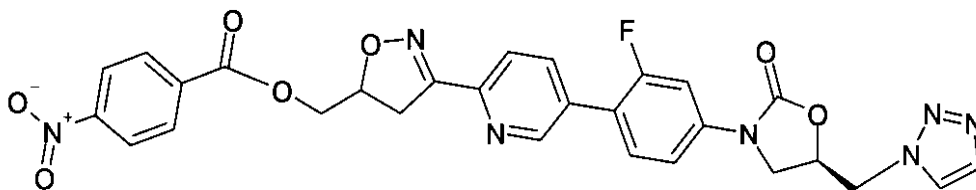
実施例 48: [3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5 R) - 2 - オキソ - 5 - (1 H

50

- 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル} ピリジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチル 4 - ニトロベンゾエート

【 0 7 4 2 】

【 化 2 1 1 】



10

【 0 7 4 3 】

(5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル} フェニル) - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (実施例 36) (100 mg, 0.23 mmol) を、2 mL の無水ジメチルホルムアミドで懸濁させ、そしてトリエチルアミン (80 μL, 0.58 mmol) を加えた。4 - ニトロベンゾイルクロリド (80 mg, 0.54 mmol) を加え、その混合物を 50 で 2 時間撹拌した。その反応をメタノール (1 mL) で急冷し、溶媒を真空中で除去し、そして生成物を、分離用薄層クロマトグラフィーにより、ジクロロメタン中の 10 % (v/v) メタノールを溶離剤として用いて単離して、40 mg (30 %) の標題化合物をオフホワイト固体として生じた。

20

【 0 7 4 4 】

MS (APCI) : C₂₈H₂₂N₇O₇F について 588 (M + 1)。

【 0 7 4 5 】

【 化 2 1 2 】

NMR (300MHz) (DMSO-d₆) δ: 3.48 (dd, 1H); 3.70 (dd, 1H); 3.97 (dd, 1H); 4.31 (t,

1H); 4.49 (dd, 1H), 4.55 (dd, 1H); 4.88 (d, 2H); 5.20 (m, 2H); 7.45 (dd, 1H); 7.

30

60 (dd, 1H); 7.71 (t, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.16 (s, 1H

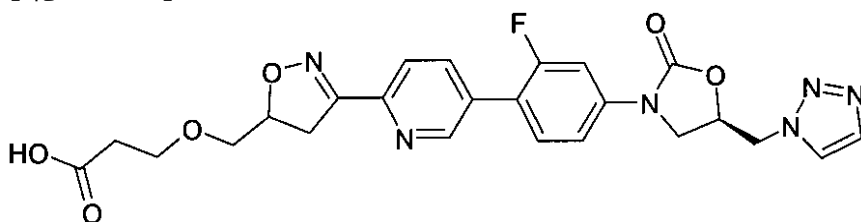
); 8.19 (d, 2H); 8.31 (d, 2H); 8.85 (s, 1H)

【 0 7 4 6 】

実施例 49 : 4 - { [3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5R) - 2 - オキソ - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル} ピリジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メトキシ} - 4 - オキソブタン酸

【 0 7 4 7 】

【 化 2 1 3 】



40

【 0 7 4 8 】

(5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル} フェニル) - 5 - (1H - 1

50

, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (実施例 36) (212 mg, 0.48 mmol) を、3 mL の無水ジメチルホルムアミド中に懸濁させた。無水ピリジン (700 μ L, 8.7 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (DMA P) (30 mg, 0.25 mmol) および無水コハク酸 (125 mg, 1.25 mmol) を加え、その溶液を室温で 16 時間攪拌した。その反応をメタノール (1 mL) で急冷し、溶媒を真空中で除去し、そして生成物を、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン中の 0 ~ 20 % メタノールの勾配を用いて精製後、水性洗浄および凍結乾燥を行って、残留するジメチルホルムアミドを除去して、120 mg (50 %) の標題化合物をオフホワイト塩として生じた。

【0749】

MS (APCI) : $C_{25}H_{23}N_6O_7F$ について 539 ($M+1$)。

【0750】

【化 214】

1H -NMR (300MHz) (DMSO- d_6) δ : 2.42 (d, 2H); 3.30 (dd, 2H); 3.57 (t, 1H); 3.96 (dd, 1

H) 4.23 (m, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.00 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.58 (

dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8

.82 (s, 1H); 2 メチレンプロトンに溶媒ピークとオーバーラップし、2 メチレンプ

ロトンは残留 HOD ピークにより増強される。

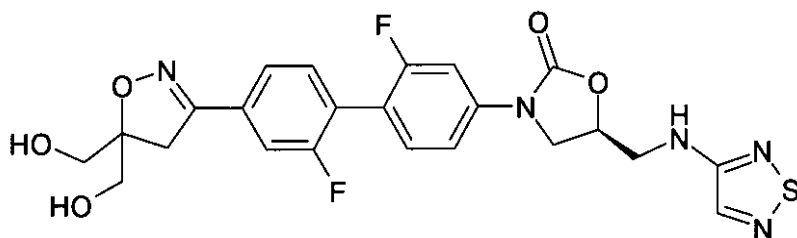
^{19}F -NMR (300MHz) (DMSO- d_6) δ : -115.94

【0751】

実施例 50 : (5S) - 3 - { 4' - [5, 5 - ビス (ヒドロキシメチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] - 2, 2' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル } - 5 - [(1, 2, 5 - チアジアゾール - 3 - イルアミノ) メチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0752】

【化 215】



【0753】

[((5R) - 3 - { 4' - [5, 5 - ビス (ヒドロキシメチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] - 2, 2' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル } - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル) メチル] 1, 2, 5 - チアジアゾール - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (506.0 mg, 0.82 mmol) を、ジクロロメタン (10 mL) 中に溶解させ、0 に冷却した。トリフルオロ酢酸 (4 mL) を加え、その反応混合物を 0 で 3 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残留物を、酢酸エチル (100 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) とに分配した。有機層を、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過後、真空中で濃縮した。得られた油状物を、ジクロロメタン (2 mL) 中に溶解させ、そしてクロマトグラフィー (SiO₂ 20 g ボンドエルトカラム (bond elut columns), 0 ~ 10 % メタノール / ジクロロメ

10

20

30

40

50

タン)に供して、251mg(59%)の(5S)-3-{4'-[5,5-ビス(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]-2,2'-ジフルオロビフェニル-4-イル}-5-[(1,2,5-チアジアゾール-3-イルアミノ)メチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オンを白色固体として生じた。

【0754】

MS(ESP+): $C_{23}H_{21}F_2N_5O_5S$ について $(M+H)^+ 518.12$ 。

【0755】

【化216】

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.28 (s, 2H), 3.53 (d, 4H), 3.72 (m, 2H), 3.91 (q, 1H), 4.26 (t

10

, 1H); 4.98 (m, 1H), 5.06 (t, 2H); 7.47 to 7.68 (m, 6H); 7.80 (t, 1H), 8.08 (s,

1H).

【0756】

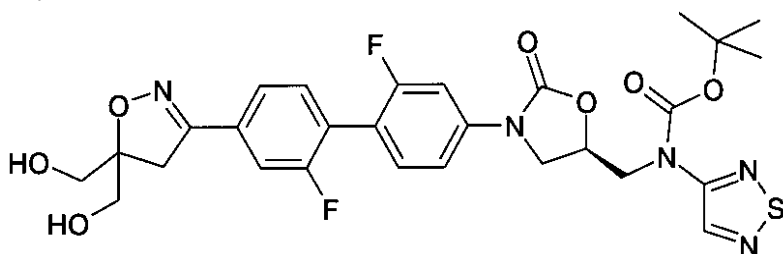
この化合物のための中間体は、次のように製造した。

[(5R)-3-{4'-[5,5-ビス(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]-2,2'-ジフルオロビフェニル-4-イル}-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)メチル]1,2,5-チアジアゾール-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル

20

【0757】

【化217】



【0758】

30

{[(5R)-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル]メチル}1,2,5-チアジアゾール-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル(542mg, 1.04mmol)(cf. 上の実施例3)、{3-[3-フルオロ-4-(トリメチルスタンニル)フェニル]-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5,5-ジイル}ジメタノール(485mg, 1.25mmol)およびヨウ化銅(I)(82mg, 0.42mmol)を、乾燥1-メチル-2-ピロリジノン(10ml)中に溶解させ、その反応混合物をアルゴンの雰囲気下に置いた。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(120mg, 0.1mmol)を加え、反応混合物を90℃で48時間撹拌した。その反応混合物を、室温に冷却後、水(100ml)中に注いだ。生成物を酢酸エチル(100ml)中に抽出した。その酢酸エチル層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過後、真空中で濃縮した。次に、その粗生成物をジクロロメタン(2ml)中に溶解させ、そしてクロマトグラフィー(SiO_2 50g ボンドエルトカラム, 50~100% 酢酸エチル/ヘキサン)に供して、512mg(80%)の所望の化合物を黄色油状物として生じた。

40

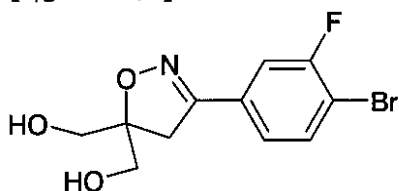
【0759】

MS(ESP+): $C_{28}H_{29}F_2N_5O_7S$ について $(M+H)^+ 618.21$ 。

3-[3-フルオロ-4-(トリメチルスタンニル)フェニル]-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5,5-ジイル}ジメタノール

【0760】

【化 2 1 8】



【 0 7 6 1】

2 - メチレン - 1 , 3 - プロパンジオール (2 . 2 0 g , 2 5 . 0 m M) を、ジクロロメタン (2 0 m L) 中で攪拌し、0 に冷却した。ヘキサン中の 1 N ジエチル亜鉛溶液 (3 . 4 0 g , 2 7 . 5 m M) を加えた後、ジクロロメタン (4 0 m L) 中の 4 - プロモ - 3 - フルオロ - N - ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドクロリドの溶液 (6 . 3 0 g , 2 5 . 0 m M) を加えた。その反応を室温に暖め、4 時間後に完了させた。その溶液を、塩化アンモニウムで希釈し、ジクロロメタンを用いて抽出した。有機層を乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮して、所望の生成物を黄色固体 (4 . 7 2 g) として生じた。

10

【 0 7 6 2】

M S (E S P) : C ₁₁ H ₁₁ B r F N O ₃ について 3 0 5 (M H +) 。

【 0 7 6 3】

【化 2 1 9】

20

300 MHz NMR (DMSO-d₆) δ: 3.29 (s, 2H); 3.55 (s, 2H); 3.57 (s, 2H); 5.10 (t, 2H);

7.52 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.86 (t, 1H).

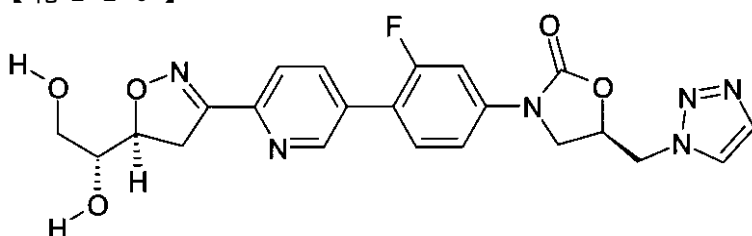
【 0 7 6 4】

実施例 5 1 : (5 R) - 3 - [4 - (6 - { (5 S) - 5 - [(1 R) - 1 , 2 - ジヒドロキシエチル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロフェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【 0 7 6 5】

30

【化 2 2 0】



【 0 7 6 6】

(5 R) - 3 - [4 - (6 - { (5 S) - 5 - [(4 R) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロフェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (0 . 2 2 5 g , 0 . 4 4 m m o l) を、テトラヒドロフラン (1 0 m l) および 1 N H C l (1 0 m l , 1 0 m m o l) 中に溶解させ、油浴中において 5 0 に 9 0 分間加熱した。その反応を室温に冷却し、真空中において、存在する水の量を最小限にするように共溶媒として繰り返し加えられるアセトニトリルと一緒に濃縮して、黄色固体を残した。その粗生成物を、メタノール (3 0 m l) およびジクロロメタン (1 0 m l) の混合物中に溶解させた後、M P - カーボネート樹脂 (1 . 5 g , 4 . 6 m m o l) を加えた。その混合物を、氷浴中に入れ、0 で 1 時間攪拌した。M P - カーボネート樹脂を濾去し、濾液を真空中で濃縮した。得られた粗生

40

50

成物を、シリカゲル（１．５ｇ）上に吸着させ、そしてカラムクロマトグラフィーにより、５グラム Isolute シリカゲルカラムを FlashMaster II システムで用い、ジクロロメタン中の０％～５％メタノールの勾配を１０ｍｌ／分の溶媒流速で用いて精製して、標題生成物（０．０７２ｇ，３４．８％収率）を白色固体として生じた。

【０７６７】

MS (APCI) : $C_{22}H_{21}FN_6O_5$ について 469.2 (MH^+)。

MS (ESP) : $C_{22}H_{21}FN_6O_5$ について 469.09 (MH^+)。

【０７６８】

【化２２１】

1H -NMR(500Mz) (DMSO- d_6) δ : 3.40 (m, 4H); 3.65 (m, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H)

10

; 4.68 (t, 1H); 4.76 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.09 (d, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd

, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.04 (m, 1H); 8.

18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

^{19}F -NMR(500Mz) (DMSO- d_6) δ : -115.96 (s, 1F)

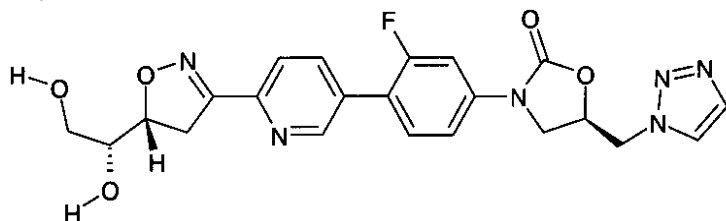
【０７６９】

20

実施例５２：（５Ｒ）－３－〔４－（６－｛（５Ｒ）－５－〔（１Ｒ）－１，２－ジヒドロキシエチル〕－４，５－ジヒドロイソオキサゾール－３－イル｝ピリジン－３－イル）－３－フルオロフェニル〕－５－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イルメチル）－１，３－オキサゾリジン－２－オン

【０７７０】

【化２２２】



30

【０７７１】

５－ブromo－２－｛（５Ｒ）－５－〔（４Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル〕－４，５－ジヒドロイソオキサゾール－３－イル｝ピリジン（３４０ｍｇ，１．０４ｍｍol）、（５Ｒ）－３－〔３－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル〕－５－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イルメチル）－１，３－オキサゾリジン－２－オン（３６６ｍｇ，０．９４ｍmol）、 K_2CO_3 （７８０ｍｇ，５．６５ｍmol）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１０９ｍｇ，０．０９４ｍmol）を、DMF（８ｍｌ）および蒸留水（０．８ｍｌ）に加えた。その反応を、８５℃に３０分間加熱後、室温に冷却した。次に、酢酸エチル（２５ｍｌ）を加え、その混合物を、４５ミクロンフィルターを介して濾過した。濾液を真空中で濃縮して、粗製残留物を生じた。その残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、０～４％MeOH/ CH_2Cl_2 を用いて精製して、白色粉末（１８０ｍｇ）を生じた。その白色粉末（１８０ｍｇ）を、THF（２０ｍｌ）に加えた後、１ＮHCl（５ｍｌ）を加え、その反応を４時間攪拌させた。次に、トリフルオロ酢酸（２ｍｌ）を加え、反応を更に３０分間攪拌させた。次に、その反応混合物を真空中で濃縮して、粗製残留物を生じた。次に、その残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、０～２％MeOH/ CH_2Cl_2 を用いて精製して、生成物を白色固体（５０ｍｇ）として生じた。

40

50

【 0 7 7 2 】

MS (ESP) : $C_{22}H_{21}FN_6O_5$ について 469.11 (MH^+)。

【 0 7 7 3 】

【 化 2 2 3 】

1H -NMR(500MHz) (DMSO- d_6) δ : 3.38 (dd, 1H); 3.48 (m, 4H); 3.95 (m, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.69 (t, 1H); 4.79 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 4.98 (d, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

10

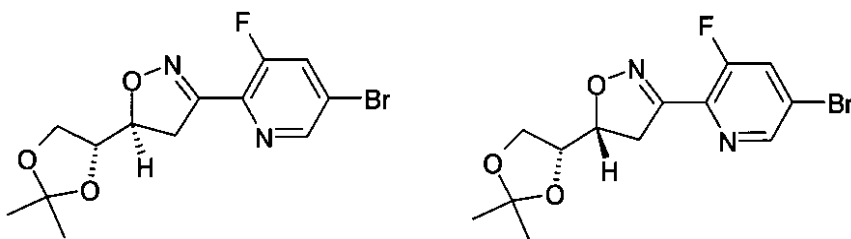
【 0 7 7 4 】

実施例 5 1 および 5 2 のための中間体は、次のように製造した。

5 - ブロモ - 2 - { 5 - [(4 R) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } - 3 - フルオロピリジン

【 0 7 7 5 】

【 化 2 2 4 】



20

【 0 7 7 6 】

(4 S) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - ビニル - 1 , 3 - ジオキソラン (R.J.Crawford, S. B.Lutener, R.D.Cockcroft, Can. J Chem.; 54,3364 (1976)) (2 . 0 8 g , 1 6 . 2 m m o l) を、窒素雰囲気下において 5 - ブロモ - N - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボキシイミドイルクロリド (2 . 5 5 g , 1 0 . 8 m m o l) と一緒にした。無水テトラヒドロフラン (1 5 m l) を加え、15 分間混合後、無水テトラヒドロフラン (1 5 m l) 中のジイソプロピルエチルアミンの溶液 (3 . 8 m l L , 2 1 . 6 m m o l) を滴加漏斗によって室温で徐々に加えた。その反応を、室温で 3 時間攪拌後、酢酸エチル (3 0 0 m l) で希釈し、水 (1 x 1 0 0 m l) 、ブライン (1 x 5 0 m l) で洗浄し、そして無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去して、粗生成物混合物を生じ、それをジクロロメタン (1 0 m l) 中に溶解させ、予め湿潤させた 7 0 グラム Isolute シリカゲルカラムに適用し、20 : 80 ~ 50 : 50 の酢酸エチル : ヘキサンの勾配で溶離した。純粋な生成物を、ジアステレオマーの混合物 (1H NMR およびキラルカラム分析により約 75 : 25 の比率で、主要生成物は (+) - ジアステレオマー) として回収した。それら二つのジアステレオマーを、シリカゲル上において 10 : 90 ~ 20 : 80 の酢酸エチル : ヘキサンのきわめて遅い勾配を用いて分離した (20 : 80 の酢酸エチル : ヘキサン中の R f : 主要部分 = 0 . 4 4 , 少ない方 = 0 . 3 2) 。それらジアステレオマーを、 1H NMR および旋光によって分析した。立体化学帰属は、次の源による情報を用いて行った。Gravestock, M. B., Paton, R. M., Todd, C. J., Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 11, pages 2723-2730; and the PhD Thesis of Christine J. Todd, University of Edinburgh, 1995, "Application of Nitrile Oxide-Isoxazoline Chemistry for the Synthesis of 2-Ulosonic Acid Analogues"。

30

40

【 0 7 7 7 】

5 - ブロモ - 2 - { (5 S) - 5 - [(4 R) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジンの分析：

50

MS (APCI) : $C_{13}H_{15}BrN_2O_3$ について 327.0, 329.0 (MH^+)。

【0778】

MS (ESP) : $C_{13}H_{15}BrN_2O_3$ について 327.20, 329.20 (MH^+)。

旋光 : (589nm, 20) [] = +113.6 (メタノール中 $c = 0.25$)。

【0779】

【化225】

1H -NMR(500Mz) ($CDCl_3$) δ : 1.34 (s, 3H); 1.42 (s, 3H); 3.50 (s, 1H); 3.52 (d, 1H);

3.91 (m, 1H); 4.14 (m, 2H); 4.73 (m, 1H); 7.83 (dd, 1H); 7.88 (d, 1H); 8.65 (d,

1H).

10

【0780】

5 - ブロモ - 2 - { (5R) - 5 - [(4R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル] - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジンの分析 :

MS (APCI) : $C_{13}H_{15}BrN_2O_3$ について 327.0, 329.0 (MH^+)。

【0781】

MS (ESP) : $C_{13}H_{15}BrN_2O_3$ について 327.20, 329.20 (MH^+)。

旋光 : (589nm, 20) [] = -146.4 (メタノール中 $c = 0.25$)。

【0782】

【化226】

1H -NMR(500Mz) ($CDCl_3$) δ : 1.35 (s, 3H); 1.44 (s, 3H); 3.33 (dd, 1H); 3.51 (dd, 1H

); 3.86 (dd, 1H); 4.09 (dd, 1H); 4.30 (m, 1H); 4.83 (m, 1H); 7.84 (dd, 1H); 7.90

(d, 1H); 8.64 (d, 1H).

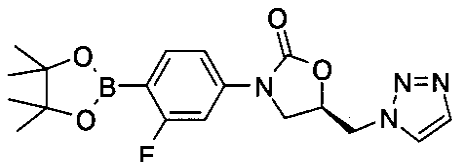
30

【0783】

(5R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0784】

【化227】



40

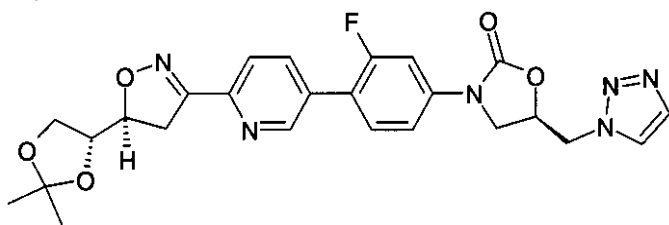
【0785】

実施例13を参照されたい。

(5R) - 3 - [4 - (6 - { (5S) - 5 - [(4R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル] - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロフェニル] - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0786】

【化 2 2 8】



【0 7 8 7】

5 - ブロモ - 2 - { (5 S) - [(4 R) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } - 3 - フルオロピリジン (0 . 4 6 8 g , 1 . 4 3 m m o l) および (5 R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (0 . 5 0 5 g , 1 . 3 0 m m o l) を、無水 N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 中に溶解させた。炭酸カリウム (0 . 9 0 g , 6 . 5 0 m m o l) を加えた後、水 (1 m l) 、そして次に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 1 5 g , 0 . 1 3 m m o l) を加えた。その反応を、85 に 6 0 分間加熱した。次に、反応を室温に冷却し、酢酸エチル (1 5 m l) で希釈し、室温で 1 0 分間攪拌し、そして得られた沈殿を濾去した。濾液を真空中で濃縮して、酢酸エチルおよび N , N - ジメチルホルムアミドを除去した。得られた濃厚な黒色油状物を、ジクロロメタン (1 5 m l) 中に溶解させ、そしてカラムクロマトグラフィーにより、5 0 グラム Isolute シリカゲルカラム (ジクロロメタンで予め湿潤させた) を用い、ジクロロメタン中の 0 ~ 4 % メタノールで溶離して精製した。標題生成物 (0 . 2 6 5 g , 4 0 . 0 % 収率) を白色固体として回収した。

【0 7 8 8】

MS (A P C I) : C₂₅H₂₅FN₆O₅ について 509 . 2 (M H⁺) 。

MS (E S P) : C₂₅H₂₅FN₆O₅ について 509 . 0 9 (M H⁺) 。

【0 7 8 9】

【化 2 2 9】

¹H-NMR (500 Mz) (CDCl₃) δ: 1.35 (s , 3 H) ; 1.43 (s , 3 H) ; 3.56 (s , 1 H) ; 3.58 (d , 1 H) ; 3.92 (dd , 1 H) ; 4.00 (dd , 1 H) ; 4.17 (m , 3 H) ; 4.75 (m , 1 H) ; 4.82 (d , 2 H) ; 5.11 (m , 1 H) ; 7.22 (dd , 1 H) ; 7.43 (t , 1 H) ; 7.46 (dd , 1 H) ; 7.77 (dd , 2 H) ; 7.86 (m , 1 H) ; 8.04 (d , 1 H) ; 8.74 (s , 1 H) 。

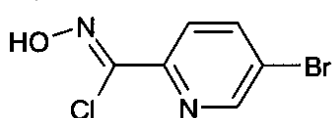
¹⁹F-NMR (300 Mz) (CDCl₃) δ: -114.23 (s , 1 F)

【0 7 9 0】

5 - ブロモ - N - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボキシイミドイルクロリド

【0 7 9 1】

【化 2 3 0】



【0 7 9 2】

5 - ブロモピリジン - 2 - カルボアルデヒドオキシム (4 9 . 5 g , 2 4 6 . 3 m m o l) を、DMF (1 5 0 m l) 中に溶解させた後、N - クロロスクシンイミド (3 9 . 5

g, 295.5 mmol)を加えた。次に、HClガスを、その溶液中に20秒間吹き込んで反応を開始させ、次に、それを1時間を撹拌させた。反応を蒸留水(1L)中に注ぎ、沈殿を真空濾過によって集めた。その濾過ケーキを、蒸留水(2×500ml)で洗浄後、真空オープン中において60(−30インチHg)で一晩乾燥させて、生成物を白色粉末(55g)として生じた。

【0793】

【化231】

$^1\text{H-NMR}$ (300Mz)(CDCl_3) δ : 7.73 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.73 (s, 1H); 12.74 (s, 1H).

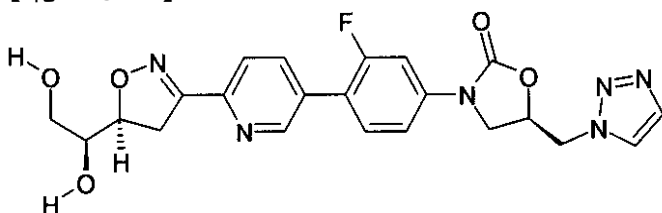
【0794】

注記：催涙剤。

実施例53：(5R)-3-[4-(6-{(5S)-5-[(1S)-1,2-ジヒドロキシエチル]-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル}ピリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル]-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【0795】

【化232】



【0796】

(5R)-3-[4-(6-{(5S)-5-[(4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル]-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル}ピリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル]-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(0.31g, 0.61 mmol)を、テトラヒドロフラン(6ml)および1N HCl(6ml, 6 mmol)中に溶解させ、50に3時間加熱した。その反応を、室温に冷却し、真空中において、存在する水の量を最小限にするように共溶媒として繰り返し加えられるアセトニトリルと一緒に濃縮して、黄色固体を残した。その粗生成物を、メタノール(10ml)およびジクロロメタン(10ml)の混合物中に溶解させ、そしてMP-カーボネート樹脂(2.1g, 6.1 mmol)を加えた。その混合物を、室温で1時間撹拌した。MP-カーボネートを濾去し、溶媒を真空中で除去した。純粋な生成物(0.24g, 84.0%収率)を淡黄色固体として回収した。

【0797】

MS(APCI): $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_5$ について 469.2 (MH^+)。

MS(ESP): $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_5$ について 469.13 (MH^+)。

【0798】

10

20

30

40

【化 2 3 3】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz) (DMSO- d_6) δ : 3.38 (m, 1H); 3.49 (m, 4H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.69 (t, 1H); 4.80 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 4.98 (d, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.68 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.04 (m, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (300MHz) (DMSO- d_6) δ : -115.96 (s, 1F)

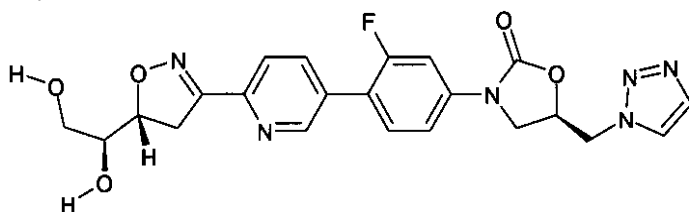
10

【0 7 9 9】

実施例 5 4 : (5R) - 3 - [4 - (6 - { (5R) - 5 - [(1S) - 1 , 2 - ジヒドロキシエチル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロフェニル] - 5 - (1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0 8 0 0】

【化 2 3 4】



20

【0 8 0 1】

5 - ブロモ - 2 - { (5R) - 5 - [(4S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジン (464 mg , 1.41 mmol)、(5R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (500 mg , 1.29 mmol)、 K_2CO_3 (1067 mg , 7.73 mmol) および テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (149 mg , 0.128 mmol) を、DMF (8 ml) および (0.8 ml) に加えた。その反応を、85 に 30 分間加熱後、室温に冷却した。次に、酢酸エチル (25 ml) を加え、その混合物を、45 ミクロンフィルターを介して濾過した。濾液を真空中で濃縮して、粗製残留物を生じた。その残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、0 ~ 4 % MeOH / CH_2Cl_2 を用いて精製して、白色粉末 (331 mg) を生じた。その白色粉末 (331 mg) を、THF (20 ml) に加えた後、1 N HCl (20 ml) を加え、その後、50 で 1 時間加熱した。次に、その反応混合物を真空中で濃縮して、粗製残留物を生じた。次に、その残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、0 ~ 2 % MeOH / CH_2Cl_2 を用いて精製して、生成物を白色固体 (91.5 mg) として生じた。

30

40

【0 8 0 2】

MS (ESI) : $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_5$ について 469.15 (MH^+)。

【0 8 0 3】

【化 2 3 5】

¹H-NMR(500MHz) (DMSO-d₆) δ: 3.41 (m, 5H); 3.96 (m, 1H); 4.29 (dd, 1H); 4.68 (t, 1H); 4.77 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.10 (d, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).

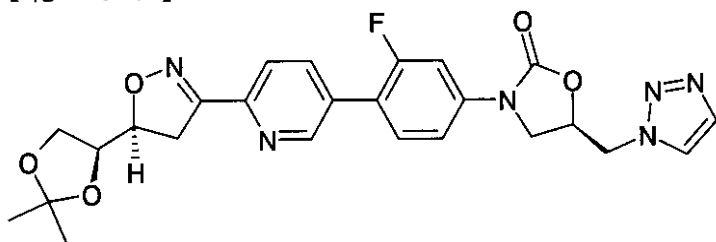
【0 8 0 4】

実施例 5 3 および 5 4 のための中間体は、次のように製造した。

(5R) - 3 - [4 - (6 - { (5S) - 5 - [(4S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロフェニル] - 5 - (1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0 8 0 5】

【化 2 3 6】



【0 8 0 6】

5 - ブロモ - 2 - { (5S) - 5 - [(4S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジン (0 . 4 5 3 g , 1 . 3 8 m m o l) および (5R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (0 . 4 8 9 g , 1 . 2 6 m m o l) を、無水 N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 中に溶解させた。炭酸カリウム (0 . 8 7 g , 6 . 2 9 m m o l) を加えた後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 1 4 5 g , 0 . 1 3 m m o l) 、次に水 (1 m l) を加えた。その反応を、85℃に50分間加熱した。次に、反応を室温に冷却し、酢酸エチル (3 5 m l) で希釈し、室温で15分間攪拌し、そして得られた沈殿を濾去した。濾液を、酢酸エチル (3 5 0 m l) で希釈し、水 (1 0 0 m l) 、次にブライン (7 5 m l) で洗浄後、真空中で濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲル (5 g) 上に吸着させ、そしてカラムクロマトグラフィーにより、50グラム Isolute シリカゲルカラム (ジクロロメタンで予め湿潤させた) を用い、ジクロロメタン中の0~1%メタノールで溶離して精製した。標題生成物 (0 . 3 4 g , 5 3 . 1 % 収率) を淡黄色固体として回収したが、その生成物は、3~4mol%の酸化された (5R) - 3 - [4 - (6 - { 5 - [(4S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル] イソオキサゾール - 3 - イル } ピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロフェニル] - 5 - (1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン副生成物を不純物として含有していることが判明した。

【0 8 0 7】

MS (A P C I) : C₂₅H₂₅FN₆O₅ について 509 . 2 (M H⁺) 。

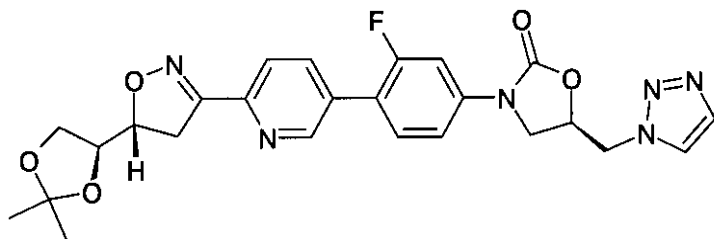
MS (E S P) : C₂₅H₂₅FN₆O₅ について 509 . 1 2 (M H⁺) 。

(5R) - 3 - [4 - (6 - { (5R) - 5 - [(4S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジン

- 3 - イル) - 3 - フルオロフェニル] - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0808】

【化237】



10

【0809】

5 - プロモ - 2 - { (5R) - 5 - [(4S) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル] - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジンから、その (5S) 異性体について記載されたのに類似した手順によって製造する。

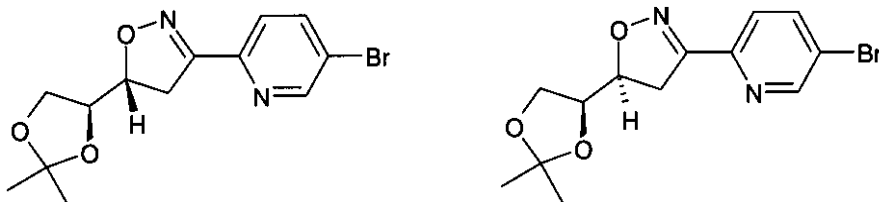
【0810】

5 - プロモ - 2 - { (5R) - 5 - [(4S) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル] - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジンおよび 5 - プロモ - 2 - { (5S) - 5 - [(4S) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル] - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジン

20

【0811】

【化238】



【0812】

5 - プロモ - N - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボキシイミドイルクロリド (5 g, 21.3 mmol) および (4R) - 2, 2 - ジメチル - 4 - ビニル - 1, 3 - ジオキソラン (5.5 g, 42.55 mmol) を、THF (30 ml) に加えた後、0 に冷却した。次に、THF (30 ml) 中のトリエチルアミン (3.3 ml) を、添加用漏斗で 30 分間にわたって滴加した。その反応を、0 で 1 時間撹拌させた。次に、EtOAc (40 ml) を加え、沈殿を濾過した。濾液を真空中で濃縮して、粗製固体 (6.6 g) を生じた。その粗製固体を、カラムクロマトグラフィーにより、0 ~ 10 % EtOAc / ヘキサンを用いて精製して、S, R 異性体 (2.5 g) および S, S 異性体 (0.6 g) を白色固体として生じた。立体化学帰属は、次の源による情報を用いて行った。Gravestock, M. B., Paton, R. M., Todd, C. J., Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 11, pages 2723-2730; and the PhD Thesis of Christine J. Todd, University of Edinburgh, 1995, "Application of Nitrile Oxide-Isoxazoline Chemistry for the Synthesis of 2-Ulsonic Acid Analogues".

30

40

【0813】

(5R) :

【0814】

【化239】

¹H-NMR(500Mz)(CDCl₃) δ: 1.37 (s, 3H); 1.45 (s, 3H); 3.53 (d, 2H); 3.93 (m, 1H);

4.17 (m, 2H); 4.76 (m, 1H); 7.83 (m, 2H); 8.67 (s, 1H).

50

【 0 8 1 5 】

旋光：(5 8 9 n m , 2 0) [] = - 1 1 8 . 4 (メタノール中 c = 2 . 5 m g / m l) 。

(5 S) :

【 0 8 1 6 】

【 化 2 4 0 】

¹H-NMR(500Mz)(CDCl₃) δ: 1.35 (s, 3H); 1.44 (s, 3H); 3.32 (dd, 1 H); 3.50 (dd, 1H); 3.86 (dd, 1H); 4.09 (dd, 1H); 4.31 (m, 1H); 4.83 (m, 1H); 7.83 (dd, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.64 (d, 1H).

10

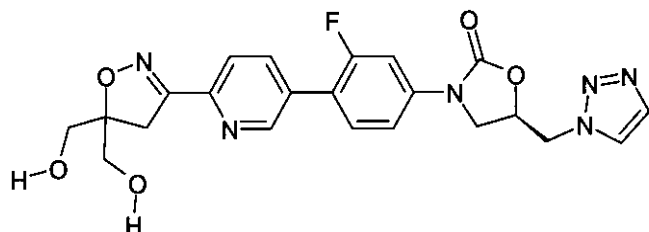
【 0 8 1 7 】

旋光：(5 8 9 n m , 2 0) [] = + 1 4 5 . 6 (メタノール中 c = 2 . 5 m g / m l) 。

実施例 5 5 : (5 R) - 3 - (4 - { 6 - [5 , 5 - ビス (ヒドロキシメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } - 3 - フルオロフェニル) - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【 0 8 1 8 】

【 化 2 4 1 】



20

【 0 8 1 9 】

(5 R) - 3 - (4 - { 6 - [5 , 5 - ビス ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } - 3 - フルオロフェニル) - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (0 . 2 1 g , 0 . 3 0 m m o l) を、窒素雰囲気下において無水テトラヒドロフラン (1 0 m l) 中に溶解させた。テトラブチルアンモニウムフルオリド (0 . 3 1 m l , 0 . 3 1 m m o l) を滴加し、その反応を室温で 9 0 分間攪拌した。酢酸エチル (4 0 m l) および水 (1 0 m l) を加えた後、ブライン (2 0 m l) を加え、そして二つの相を分離した。酢酸エチル層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。その粗生成物は、テトラブチルアンモニウム塩を含有することが判明し、それを、メタノールおよび塩化メチレンの混合物中に溶解させ、シリカゲル (1 g) 上に吸着させ、そしてカラムクロマトグラフィーにより、2 0 グラム Isolute シリカゲルカラムを FlashMaster II システムで使い、ジクロロメタン中の 0 % ~ 5 % メタノールの勾配を 1 5 m l / 分の溶媒流速で用いて精製した。回収された生成物 (0 . 1 0 2 g) を、テトラヒドロフランから再結晶させて、標題生成物 (> 9 8 % 純粋) (0 . 0 3 3 g , 2 3 . 6 % 収率) を生じた。

30

40

【 0 8 2 0 】

MS (A P C I) : C₂₂H₂₁FN₆O₅ について 4 6 9 . 2 (M H⁺) 。

MS (E S P) : C₂₂H₂₁FN₆O₅ について 4 6 9 . 1 6 (M H⁺) 。

【 0 8 2 1 】

【化 2 4 2】

$^1\text{H-NMR}$ (300Mz) (DMSO-d_6) δ : 3.31 (2H, 水ピーク下に隠される); 3.51 (幅広 s, 4H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (幅広 s, 2H); 5.19 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.96 (d, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (300Mz) (DMSO-d_6) δ : -115.96 (s, 1F)

10

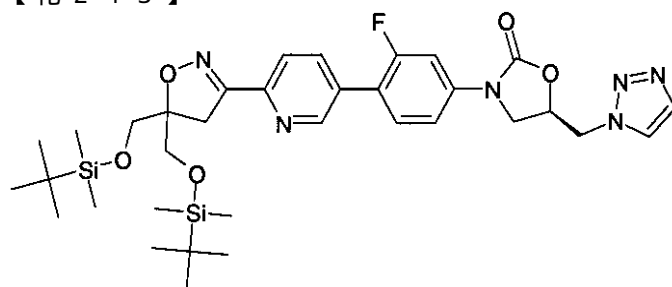
【0 8 2 2】

実施例 5 5 のための中間体は、次のように製造した。

(5R) - 3 - (4 - {6 - [5, 5 - ビス(tert - ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル]ピリジン - 3 - イル} - 3 - フルオロフェニル) - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0 8 2 3】

【化 2 4 3】



20

【0 8 2 4】

2 - [5, 5 - ビス(tert - ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] - 5 - プロモピリジン (0.28 g, 0.54 mmol) および (5R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル] - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (0.32 g, 0.81 mmol) を、無水 N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) 中に溶解させた。炭酸カリウム (1N 溶液) (1.6 ml, 1.63 mmol) を加えた後、水 (1 ml)、次にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.094 g, 0.08 mmol) を加えた。その反応を、85 に 90 分間加熱した。次に、反応を室温に冷却し、酢酸エチル (120 ml) で希釈し、そして水 (2 x 50 ml)、ブライン (1 x 40 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (約 3 ml) を残した。次に、その粗生成物溶液を、ジクロロメタン (5 ml) で希釈し、そしてカラムクロマトグラフィーにより、20 グラム Isolulte シリカゲルカラム (ジクロロメタンで予め湿潤させた) を用いて、ジクロロメタン中の 0 ~ 2 % メタノールで溶離して精製した。標題生成物 (0.205 g, 60.5 % 収率) を白色固体として回収した。

30

40

【0 8 2 5】

MS (APCI): $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{FN}_6\text{O}_5\text{Si}_2$ について 697.2 (MH^+)。

MS (ESP): $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{FN}_6\text{O}_5\text{Si}_2$ について 697.08 (MH^+)。

【0 8 2 6】

【化 2 4 4】

$^1\text{H-NMR}$ (300Mz) (DMSO- d_6) δ : 0.03 (s, 6H); 0.05 (s, 6H); 0.83 (s, 18 H); 3.28 (s, 2 H); 3.73 (m, 4H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (m, 2H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (d, 1H); 8.04 (dt, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.81 (幅広 s, 1H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (300Mz) (DMSO- d_6) δ : -115.97 (s, 1F)

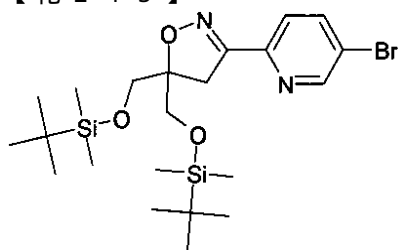
10

【 0 8 2 7】

2 - [5 , 5 - ビス ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] - 5 - プロモピリジン

【 0 8 2 8】

【化 2 4 5】



20

【 0 8 2 9】

2, 2, 3, 3, 9, 9, 10, 10 - オクタメチル - 6 - メチレン - 4, 8 - ジオキサ - 3, 9 - ジシラウンデカン (0.685 g, 1.94 mmol) を、窒素雰囲気下において 5 - プロモ - N - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボキシイミドイルクロリド (0.30 g, 1.3 mmol) と一緒にした。無水テトラヒドロフラン (8 ml) を加えた後、ジイソプロピルエチルアミン (0.45 ml, 2.6 mmol) をシリンジによって室温で徐々に加えた。その反応を、室温で一晩攪拌後、酢酸エチル (200 ml) で希釈し、水 (1 x 100 ml)、ブライン (1 x 75 ml) で洗浄し、そして無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去して、粗生成物混合物を生じた。その生成物を、ジクロロメタン (10 ml) 中に溶解させ、予め湿潤させた 50 グラム Isolute シリカゲルカラムに適用し、20 : 80 の酢酸エチル : ヘキサンで溶離した。生成物は、二つの画分、すなわち、過剰の 2, 2, 3, 3, 9, 9, 10, 10 - オクタメチル - 6 - メチレン - 4, 8 - ジオキサ - 3, 9 - ジシラウンデカンを含む第一画分と、第二画分とに溶離し、純粋であることが判明した (0.28 g, 42.6% 収率)。

30

【 0 8 3 0】

MS (APCI) : $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{Si}_2$ について 515.2, 517.1 (MH^+)。

【 0 8 3 1】

40

【化 2 4 6】

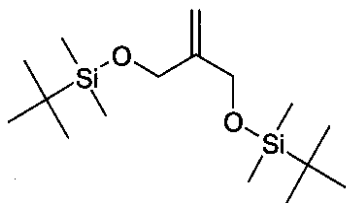
$^1\text{H-NMR}$ (300Mz) (CDCl_3) δ : 0.04 (s, 6H); 0.06 (s, 6H); 0.85 (s, 18 H); 3.32 (s, 2H); 3.73 (q, 4H); 7.81 (m, 1H); 7.87 (m, 1H); 8.64 (m, 1H).

【 0 8 3 2】

2, 2, 3, 3, 9, 9, 10, 10 - オクタメチル - 6 - メチレン - 4, 8 - ジオキサ - 3, 9 - ジシラウンデカン

【 0 8 3 3】

【化 2 4 7】



【0 8 3 4】

2 - メチレン - 1 , 3 - プロパンジオール (1 . 0 g , 1 1 . 3 m m o l) を、窒素雰囲気下において無水 N , N - ジメチルホルムアミド (1 5 m l) 中に溶解させた。イミダゾール (1 . 9 3 g , 2 8 . 4 m m o l) を加え、その反応を室温で 1 0 分間攪拌後、tert - ブチルジメチルシリルクロリド (3 . 7 6 g , 2 5 . 0 m m o l) を加えた。その反応混合物を、室温で一晩攪拌後、酢酸エチル (3 5 0 m l) で希釈し、水 (2 x 1 0 0 m l) 、次にブライン溶液 (1 x 1 0 0 m l) で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。その生成物を、更に精製することなく、次の反応へと進めた。

【0 8 3 5】

【化 2 4 8】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz) (CDCl₃) δ : 0.05 (s, 12H); 0.89 (s, 18H); 4.14 (t, 4H); 5.06 (m, 2H)

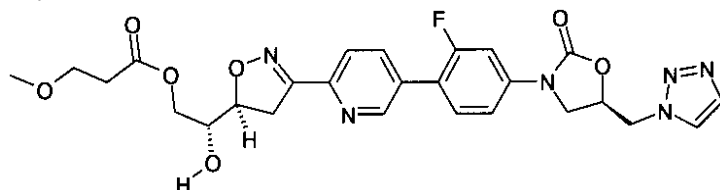
20

【0 8 3 6】

実施例 5 6 : (2 R) - 2 - [(5 S) - 3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5 R) - 2 - オキソ - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - ヒドロキシエチル 3 - メトキシプロパノエート

【0 8 3 7】

【化 2 4 9】



30

【0 8 3 8】

(5 R) - 3 - [4 - (6 - { (5 S) - 5 - [(1 R) - 1 , 2 - ジヒドロキシエチル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロフェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (実施例 5 1 , 0 . 2 g , 0 . 4 3 m m o l) を、DMF (3 m l) 中に溶解させ、ピリジン (0 . 6 m l , 7 . 4 m m o l) を加えた。その溶液を 0 に冷却し、そしてジクロロメタン (0 . 5 m l) 中に溶解した 3 - メトキシプロパン酸無水物 (0 . 1 2 g , 0 . 6 3 m m o l) を加えた。その溶液を攪拌させ、徐々に 1 8 時間室温にさせ、その後、混合物を再度 0 に冷却した。第二部分の 3 - メトキシプロパン酸無水物 (0 . 2 5 g , 1 . 3 2 m m o l) を加え、その溶液を攪拌させ、徐々に 3 時間室温にさせた。次に、その混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾過および蒸発で得られた残留物を、クロマトグラフィー (シリカゲル , 酢酸エチル中の 1 0 ~ 3 0 % アセトニトリル) によって精製し、少量で生じてもいた極性がより少ないビスアシル化された物質から、モノアシル化された生成物を分離した。生成物含有画分の蒸発、および得られた固体のジエチルエーテルでの研和は、標題化合物を白色固体 (0 . 0 7 8 g) として生じた。融点 : 1 3 0 。

40

50

【 0 8 3 9 】

MS (ESP) : $C_{26}H_{27}FN_6O_7$ について 555 (MH^+)。

【 0 8 4 0 】

【 化 2 5 0 】

1H -NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.64 (t, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.56 (dd, 1H); 3.65 – 3.70 (m, 3H); 3.99 – 4.07 (m, 2H); 4.19 – 4.27 (m, 2H); 4.39 (dd, 1H); 4.78 – 4.82 (m, 3H); 5.11 (m, 1H); 7.23 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.90 (bd, 1H); 8.06 (bd, 1H); 8.76 (s, 1H).

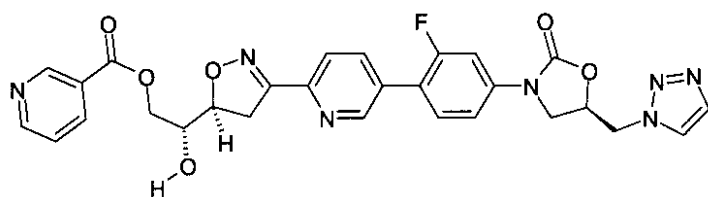
10

【 0 8 4 1 】

実施例 57 : (2R) - 2 - [(5S) - 3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5R) - 2 - オキサゾール - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - ヒドロキシエチルニコチネート

【 0 8 4 2 】

【 化 2 5 1 】



20

【 0 8 4 3 】

(5R) - 3 - [4 - (6 - { (5S) - 5 - [(1R) - 1, 2 - ジヒドロキシエチル] - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロフェニル] - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (実施例 51, 0.2 g, 0.43 mmol) およびニコチン酸 (0.063 g, 0.51 mmol) を、DMF (2 ml) およびピリジン (0.2 ml, 2.5 mmol) の混合物中に溶解させた。その溶液を 0 に冷却し、ジイソプロピルカルボジイミド (0.27 ml, 1.73 mmol) を加えた。溶液を 0 で 8 時間攪拌させた後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。水性層を、THF : 酢酸エチル (1 : 1) で抽出し、プールした有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾過および蒸発で得られた残留物を、クロマトグラフィー (シリカゲル, ジクロロメタン中の 1 ~ 5 % メタノール) によって精製し、少量で生じていた極性がより少ないビスアシル化された物質から、モノアシル化された生成物を分離した。生成物含有画分の蒸発、および得られた固体のジエチルエーテルでの研和は、標題化合物をオフホワイト固体 (0.095 g) として生じた。融点 : 210 。

30

【 0 8 4 4 】

MS (ESP) : $C_{28}H_{24}FN_7O_6$ について 574 (MH^+)。

40

【 0 8 4 5 】

【 化 2 5 2 】

1H -NMR(500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 3.53 – 3.55 (m, 2H); 3.94 – 3.99 (m, 2H); 4.28 – 4.32 (m, 2H); 4.42 (dd, 1H); 4.85 – 4.90 (m, 3H); 5.18 (m, 1H); 5.68 (d, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.56 – 7.60 (m, 2H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.05 (bd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.33 (bd, 1H); 8.82 (m, 2H); 9.14 (bs, 1H).

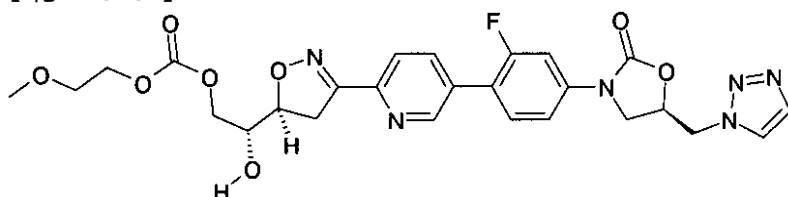
50

【 0 8 4 6 】

実施例 58 : (2 R) - 2 - [(5 S) - 3 - (5 - { 2 - フルオロ - 4 - [(5 R) - 2 - オキソ - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - ヒドロキシエチル 2 - メトキシエチルカーボネート

【 0 8 4 7 】

【 化 2 5 3 】



10

【 0 8 4 8 】

(5 R) - 3 - [4 - (6 - { (5 S) - 5 - [(1 R) - 1 , 2 - ジヒドロキシエチル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロフェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (実施例 51 , 0 . 2 g , 0 . 43 mmol) を、DMF (3 ml) 中に溶解させ、ピリジン (0 . 5 ml , 6 . 2 mmol) を加えた。その溶液を 0 に冷却し、2 - メトキシエチルクロロホルメート (0 . 07 ml , 0 . 6 mmol) を加えた。溶液を 0 で 1 時間撹拌させた後、第二部分の 2 - メトキシエチルクロロホルメート (0 . 07 ml , 0 . 6 mmol) を加えた。その反応を、0 で更に 45 分間進行させた後、1 ml のメタノールの添加によって急冷した。5 分間撹拌後、その混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾過および蒸発で得られた残留物を、クロマトグラフィー (シリカゲル , ジクロロメタン中の 1 ~ 10 % メタノール) によって精製し、少量で生じてもいた極性がより少ないビスアシル化された物質から、モノアシル化された生成物を分離した。生成物含有画分の蒸発、および得られた固体のジエチルエーテルでの研和は、標題化合物をオフホワイト固体 (0 . 052 g) として生じた。融点 : 125 。

20

【 0 8 4 9 】

MS (E S P) : C₂₆H₂₇FN₆O₈ について 571 (M H⁺) 。

30

【 0 8 5 0 】

【 化 2 5 4 】

¹H-NMR (500 MHz , DMSO-d₆) δ : 3.25 (s , 3H) ; 3.46 - 3.53 (m , 4H) ; 3.82 (m , 1H) ; 3.96 (dd , 1H) ; 4.07 (dd , 1H) ; 4.17 - 4.21 (m , 3H) ; 4.30 (t , 1H) ; 4.70 - 4.75 (m , 1H) ; 4.86 (d , 2H) ; 5.18 (m , 1H) ; 5.61 (d , 1H) ; 7.42 (dd , 1H) ; 7.59 (dd , 1H) ; 7.69 (t , 1H) ; 7.77 (s , 1H) ; 7.99 (d , 1H) ; 8.06 (bd , 1H) ; 8.18 (s , 1H) ; 8.83 (s , 1H) 。

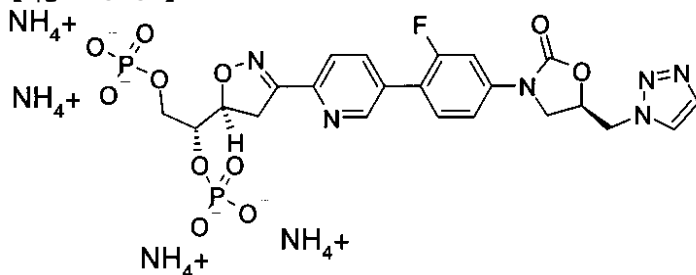
40

【 0 8 5 1 】

実施例 59 : リン酸モノ - (1 R) - [(5 R) - 2 - (3 - { (5 S) - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 5 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イルメチル オキサゾリジン - 3 - イル) - フェニル] - ピリジン - 2 - イル } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - ホスホノオキシエチル] エステル ・ テトラキスアンモニウム塩

【 0 8 5 2 】

【化 2 5 5】



【0 8 5 3】

リン酸ジ - tert - ブチルエステル - (1 R) - 2 - (ジ - tert - ブトキシホスホリルオキシ) - (5 R) - 2 - (3 - { (5 S) - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 5 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イルメチルオキサゾリジン - 3 - イル) - フェニル] - ピリジン - 2 - イル } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) - エチルエステル (0 . 7 3 2 g) を、メタノール (1 2 m L) 中に入れた。これに、ジオキサン中の 4 N H C l 溶液 (7 m L) を加え、得られた黄色溶液を、室温で 3 時間攪拌させた。溶媒を真空中で除去して、黄色泡状物を与え、それをトルエンおよびジクロロメタン中に入れ、蒸発させた。得られた黄色泡状物を、メタノールおよびジエチルエーテル中で研和し、濾過して、中間体ジホスホン酸 (0 . 3 3 3 g) である黄色固体を与えた。次に、その中間体を水 (8 m L) および濃縮された水酸化アンモニウム水溶液 (4 m L) 中に溶解させ、凍結乾燥させて、黄色固体 (0 . 3 6 1 g) を与えた。次に、その固体をメタノール中で研和し、濾過して、淡黄色粉末 (0 . 2 6 9 g) を与えた。

【0 8 5 4】

M p : 1 7 5 ~ 1 8 0 (分解)。

M S (A P C I) : C ₂₂ H ₂₃ F N ₆ O ₁₁ P ₂ について 6 2 9 . 1 2 (M H ⁺)。

【0 8 5 5】

【化 2 5 6】

¹H-NMR (D₂O) δ: 3.59 (m, 1H); 3.69 (m, 1H); 4.06 (m, 3H); 4.31 (m, 2H); 4.90 (m,

1H); 4.93 (m, 1H); 5.11 (m, 1H); 5.22 (m, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.53 (

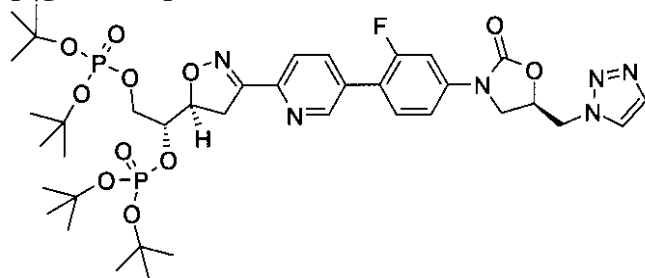
s, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.06 (m, 2H); 8.68 (s, 1H)。

【0 8 5 6】

リン酸ジ - tert - ブチルエステル - (1 R) - 2 - (ジ - tert - ブトキシホスホリルオキシ) - (5 R) - 2 - (3 - { (5 S) - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 5 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イルメチルオキサゾリジン - 3 - イル) - フェニル] - ピリジン - 2 - イル } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) - エチルエステル

【0 8 5 7】

【化 2 5 7】



【0 8 5 8】

(5R) - 3 - [4 - (6 - { (5S) - 5 - [(1R) - 1 , 2 - ジヒドロキシエチル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロフェニル] - 5 - (1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (実施例 51 , 0 . 282 g , 0 . 60 mmol) を、 3 . 5 mL の N , N - ジメチルホルムアミド中に入れた。 0 に (外部用氷水浴) 冷却後、 ジエチルアミド亜リン酸ジ - tert - ブチル (1 . 1 mL , 3 . 7 mmol) を、 シリンジによって加えた後、 アセトニトリル中の 3 wt % 1H - テトラゾール溶液 (3 . 7 mmol) 1.1 mL を加えた。 0 で 8 分間攪拌後、 氷水浴を除去し、 反応を 2 時間攪拌させた。 次に、 反応混合物を - 78 に (外部用乾燥氷アセトン浴) 冷却後、 m - クロロ過安息香酸 (0 . 906 g , 3 . 7 mmol) を加えた。 その反応を - 78 で 40 分間攪拌後、 チオ硫酸ナトリウム水溶液で急冷した。 乾燥氷アセトン浴を除去し、 反応混合物を室温に暖めた。 その反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、 層を分離した。 水性相を酢酸エチルで 2 回抽出し、 合わせた有機層を、 飽和水性重炭酸ナトリウムで 2 回およびブラインで 1 回洗浄した。 有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、 濾過し、 真空中で濃縮して、 淡黄色油状物 (0 . 912 g) を与えた。 その粗生成物を、 シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより、 ジクロロメタン中の 5 % メタノール ~ ジクロロメタン中の 7 . 5 % メタノールの勾配を用いて精製して、 標題生成物 (0 . 732 g) を与えた。

【 0859 】

MS (APCI) : $C_{38}H_{55}FN_6O_{11}P_2$ について 853 . 3 (MH^+) 。

【 0860 】

【 化 258 】

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.23 (s, 9H); 1.25 (s, 9H); 1.29 (s, 18H); 3.44 (d, 1H); 3.48

(s, 1H); 3.62 (m, 1H); 3.82 (m, 1H); 3.98 (m, 1H); 4.16 (m, 1H); 4.29 (m, 1H);

4.72 (d, 2H); 4.82 (m, 1H); 5.04 (m, 1H); 7.28 (dd, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.56 (t,

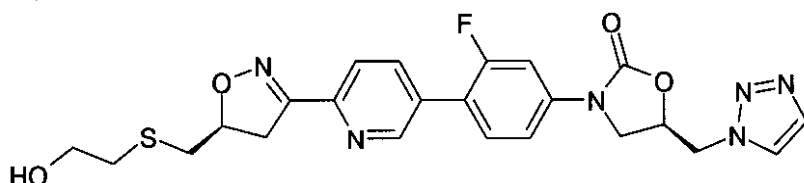
1H); 7.63 (d, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.94 (m, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.69 (s, 1H).

【 0861 】

実施例 60 : (5R) - 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - ((5S) - 5 - { [(2 - ヒドロキシエチル) チオ] メチル } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル } - 5 - (1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【 0862 】

【 化 259 】



【 0863 】

(5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [(5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } フェニル) - 5 - (1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (0 . 3 g , 0 . 68 mmol) を、 DMF (5 mL) 中に加温しながら溶解させた後、 室温に冷却させた。 トリフェニルホスフィン (0 . 27 g , 1 . 03 mmol) および四塩化炭素 (0 . 6 mL , 6 . 21 mmol) を加え、 その混合物を室温で 45 分間攪拌した。 その溶液を、 酢酸エチルで希釈し、 水で 2 回、 次に飽和塩化ナトリウムで洗浄し、 硫酸ナトリウム上で乾燥させ、 蒸発させた。 カラムクロマトグラフィー (シリカゲル ,

ジクロロメタン中の 1 ~ 10 % メタノール) による精製は、(5R) - 3 - (4 - { 6 - [(5S) - 5 - (クロロメチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } - 3 - フルオロフェニル) - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (0.31 g) を生じた。この物質は、トリフェニルホスフィンオキシドを混入していたが、これを更に精製することなく、次の工程に用いた。

【0864】

(5R) - 3 - (4 - { 6 - [(5S) - 5 - (クロロメチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } - 3 - フルオロフェニル) - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (300 mg, < 0.66 mmol)、2 - メルカプトエタノール (0.1 ml, 1.43 mmol)、炭酸カリウム (280 mg, 2.03 mmol)、テトラブチルアンモニウムヨード (1 ~ 2 mg, 触媒量) および DMF (2 ml) を一緒にし、50 に 16 時間加温した。追加部分の 2 - メルカプトエタノール (0.1 ml, 1.43 mmol) を加え、その混合物を 50 で更に 24 時間加温した。その混合物を、アセトニトリルで希釈し、濾過し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 酢酸エチル中の 2 ~ 10 % アセトニトリル) による精製は、固体を生じ、それを音波処理し、そして 3 ml の 1 : 1 の酢酸エチル : エーテルで研和した。このようにして、(5R) - 3 - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - ((5S) - 5 - { [(2 - ヒドロキシエチル) チオ] メチル } - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル } - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オンを、オフホワイト固体 (154 mg) として得た。融点 : 162 。

【0865】

MS (エレクトロスプレー) : $C_{23}H_{23}FN_6O_4S$ について 499 ($M + 1$) 。

【0866】

【化260】

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.66 (t, 2H); 2.79 – 2.89 (m, 2H); 3.31 (m, 3H); 3.55 (bt, 2H); 3.58 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.79 (bt, 1H); 4.86 (d, 2H); 4.96 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H)。

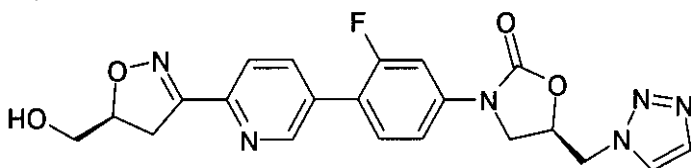
【0867】

この実施例のための中間体は、次のように製造した。

(5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [(5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } フェニル) - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0868】

【化261】



【0869】

[(5S) - 3 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メタノール (0.277 g, 1.08 mmol)、(5R) - 3 - [3

-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(実施例13を参照されたい, 0.35g, 0.9mmol)、炭酸カリウム(0.622g, 4.5mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(0)(0.1g, 0.09mmol)を、DMF(7ml)および水(1ml)中で一緒にし、懸濁させた。その混合物を、75℃で2時間加熱後、冷水(30ml)中に注いだ。形成された固体を集め、水ですすぎ洗浄し、ジクロロメタン(2×10ml)で洗浄した後、それら固体を、温トリフルオロエタノール(2ml)中に溶解させ、そして更に、カラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン中の8%メタノールで溶離して精製して、標題化合物を白色固体(0.193g)として生じた。

10

【0870】

MS(ESP): $C_{21}H_{19}FN_6O_4$ について 439.22 (M+1)。

【0871】

【化262】

NMR(300MHz)(DMSO- d_6) δ : 3.36–3.58 (m, 4H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.78 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (t, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.05 (dd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.78 (s, 1H).

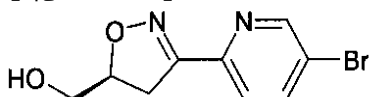
20

【0872】

[(5S)-3-(5-プロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メタノール

【0873】

【化263】



【0874】

[(5S)-3-(5-プロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチルブチレート(16.88g, 0.051mol)を、メタノール(110ml)中に溶解させた。50%水性水酸化ナトリウム(3.6ml, 0.068mol)を加えた。その溶液を、RTで15分間攪拌し、1M HCl(75ml)を加えた後、真空中で濃縮して、約100mlの全容量とした。水(約50ml)を加え、そして白色沈殿を集め、水ですすぎ洗浄した。濾液を酢酸エチルで2回抽出し、有機層をプールし、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。固体残留物を集め、10:1のヘキサン:酢酸エチルですすぎ洗浄後、最初の沈殿と一緒にした後、真空中で乾燥させて、標題化合物を12.3g(93%)の白色結晶性固体として生じた。キラルHPLC分析は、<0.5%の(-)異性体が存在したことを示した。

30

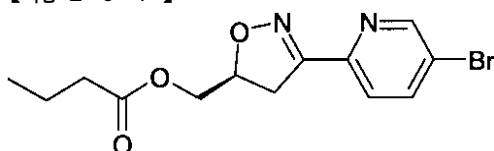
【0875】

$[\alpha]_D = +139$ (メタノール中 $c = 0.01$ g/ml)。

[(5S)-3-(5-プロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチルブチレート

【0876】

【化264】



50

【0877】

Chem. Lett. 1993 p.1847 との比較に基づき、(5S)として帰属する(+)異性体。

ラセミ体の[3-(5-プロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチルブチレート(80g, 0.244mol)を、アセトン(4L)中に溶解させ、0.1Mリン酸カリウム緩衝液(pH約7)(4L)を激しく攪拌しながら加えて、透明黄色溶液を生じた。PS-リパーゼ(1.45g, Sigma カタログ番号L-9156)を加え、その混合物を周囲温度で穏やかに42時間攪拌した。その溶液を、約2.6Lの3等容量に分け、そして各々を、ジクロロメタン(2×1L)で抽出し、プールされた有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。未反応の[(5S)-3-(5-プロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチルブチレートを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(9:1のヘキサン:酢酸エチル)によって、36.4g(45.5%)の透明黄色油状物として単離した。

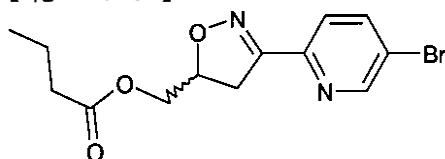
10

【0878】

[3-(5-プロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチルブチレート

【0879】

【化265】



20

【0880】

5-プロモ-N-ヒドロキシピリジン-2-カルボキシイミドイルクロリド(46g, 195.7mmol)を、EtOAc(200ml)に加えた後、酪酸アリル(145ml, 1020.4mmol)を加え、その溶液を0℃に冷却した。次に、EtOAc(100ml)中のトリエチルアミン(30ml, 215.8mmol)を、1時間にわたって滴加した。次に、その反応を0℃で1時間攪拌させた後、EtOAc(1L)を加えた。沈殿を真空濾過によって除去し、濾液を真空中で濃縮して、生成物(65g)を生じた。

30

【0881】

【化266】

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.81 (t, 3H); 1.43 (m, 2H); 2.24 (t, 2H); 3.21 (dd, 1H); 3.54

(dd, 1H); 4.13 (dd, 1H); 4.23 (dd, 1H); 5.01 (m, 1H); 7.85 (dd, 1H); 8.12 (dd, 1

H); 8.81 (d, 1H).

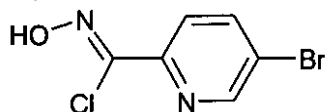
【0882】

5-プロモ-N-ヒドロキシピリジン-2-カルボキシイミドイルクロリド

40

【0883】

【化267】



【0884】

5-プロモピリジン-2-カルボアルデヒドオキシム(49.5g, 246.3mmol)を、DMF(150ml)中に溶解させた後、N-クロロスクシンイミド(39.5g, 295.5mmol)を加えた。次に、HClガスをその溶液中に20秒間吹き込ん

50

で、反応を開始させ、その後、それを 1 時間攪拌させた。その反応を蒸留水 (1 L) 中に注ぎ、沈殿を真空濾過によって集めた。濾過ケーキを蒸留水 (2 × 5 0 0 m l) で洗浄後、真空オープン中において 6 0 (- 3 0 インチ H g) で一晩乾燥させて、生成物を白色粉末 (5 5 g) として生じた。

【 0 8 8 5 】

【 化 2 6 8 】

¹H-NMR (300MHz) (CDCl₃) δ: 7.73 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.73 (s, 1H); 12.74 (s, 1H).

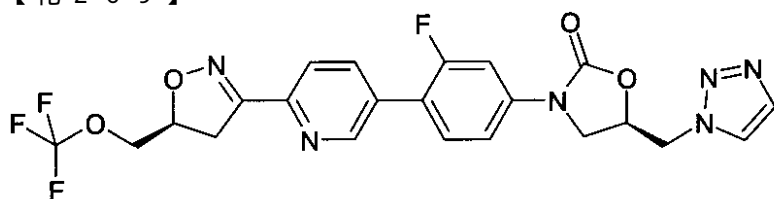
【 0 8 8 6 】

注記：催涙剤。

実施例 6 1 : (5 R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - [(5 S) - 5 - [(トリフルオロメトキシ) メチル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - ピリジニル] フェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) オキサゾリジン - 2 - オン

【 0 8 8 7 】

【 化 2 6 9 】



【 0 8 8 8 】

5 - プロモ - 2 - { (5 S) - 5 - [トリフルオロメトキシ) メチル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジン (5 2 0 m g , 1 . 6 m m o l) 、 (5 R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - [(1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] オキサゾリジン - 2 - オン (6 2 0 m g , 1 . 6 m m o l) および炭酸ナトリウム (6 7 8 m g , 6 . 4 m m o l) を、 N , N - ジメチルホルムアミド / 水 (1 0 m l , 1 0 : 1) 中に溶解 / 懸濁させた。それを脱気し、窒素でフラッシュし、そしてテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1 8 0 m g , 0 . 1 6 m m o l) を加えた。それを 7 0 で 5 時間加熱し、室温に冷却し、そして溶媒を蒸発させた。シリカゲル上におけるジクロロメタン / D M F (3 0 : 1 ~ 2 0 : 1) でのクロマトグラフィーは、 4 7 8 m g の生成物 (5 9 %) を無色固体として生じた。 m p 1 8 5 。

【 0 8 8 9 】

M S (E S P) : C₂₂H₁₈F₄N₆O₄ について 5 0 7 . 4 4 (M H⁺) 。

【 0 8 9 0 】

【 化 2 7 0 】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.26-3.37 (m, 1H); 3.63 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.21-4.3

6 (m, 3H); 4.86 (d, 2H); 5.07 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (d

d, 1H); 7.69 (dd, 1H); 7.76 (brs, 1H); 8.02 (dd, 1H); 8.07 (m, 1H); 8.18 (b

rs, 1H); 8.83 (s, 1H).

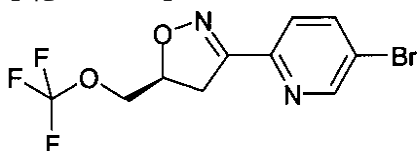
【 0 8 9 1 】

実施例 6 1 のための中間体は、次のように製造した。

5 - プロモ - 2 - { (5 S) - 5 - [トリフルオロメトキシ) メチル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジン

【 0 8 9 2 】

【 化 2 7 1 】



【 0 8 9 3 】

1, 3 - ジブromo - 5, 5 - ジメチルヒダントイン (1 . 6 5 g , 5 . 7 7 m m o l) を、乾燥ジクロロメタン (6 m L) 中に溶解させ、 - 7 8 に冷却した。H F / p y (6 5 ~ 7 0 % , 4 m L) を加えた後、ジクロロメタン (6 m L) 中の O - [[(5 S) - 3 (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチル } S - メチルジチオカーボネート (7 4 8 m g , 粗製、約 1 . 9 4 m m o l , 下で得られる) の溶液を滴加した。それを 0 に加温し、4 5 分間攪拌した。その反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、0 . 5 M N a H C O ₃ および 0 . 2 5 M N a ₂ S O ₃ から成る緩衝液 (K O H で p H 1 0 に p H 調整される緩衝液) で洗浄し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥させた。シリカゲル上における 6 : 1 のヘキサン / 酢酸エチルでのクロマトグラフィーは、生成物を 5 2 0 m g (8 2 %) の無色固体として生じた。

10

【 0 8 9 4 】

【 化 2 7 2 】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.25 (dd, 1H); 3.58 (dd, 1H); 4.21 (dd, 1H); 4.30 (dd, 1H); 5.05 (m, 1H); 7.86 (d, 1H); 8.13 (dd, 1H); 8.78 (d, 1H).

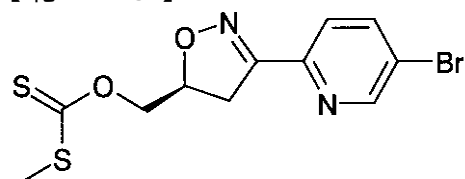
20

【 0 8 9 5 】

O - [[(5 S) - 3 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メチル } S - メチルジチオカーボネート

【 0 8 9 6 】

【 化 2 7 3 】



30

【 0 8 9 7 】

5 - ブロモ - 2 - [(5 S) - 5 - ヒドロキシメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン (5 0 0 m g , 1 . 9 4 m m o l) および n B u ₄ N H S O ₄ (6 6 m g , 1 0 m o l %) を、二硫化炭素 (4 m L) および 5 0 % 水性水酸化ナトリウム (4 m L) から成る 2 相系中に溶解させた。ヨウ化メチル (1 3 4 μ L , 2 . 1 4 m m o l) を加え、それを室温で激しく 3 0 分間攪拌した。それを、ジクロロメタンおよび水で希釈し、有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。粗製ジチオ炭酸メチルを、相間移動触媒 (7 4 8 m g , 定量的) と一緒に得、それを更に精製することなく、次の工程に用いた。

40

【 0 8 9 8 】

M S (E S P) : C ₁₁ H ₁₁ B r N ₂ O ₂ S ₂ について 3 4 7 . 2 5 / 3 4 9 . 2 5 (M H ⁺) 。

【 0 8 9 9 】

【化 2 7 4】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.46 (s, 3H); 3.35 (dd, 1H); 3.61 (dd, 1H); 4.67 (dd, 1H); 4

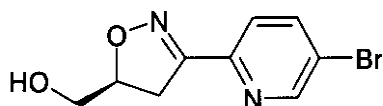
.78 (dd, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.86 (d, 1H); 8.13 (dd, 1H); 8.78 (d, 1H).

【0 9 0 0】

5 - ブロモ - 2 - [(5 S) - 5 - ヒドロキシメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン

【0 9 0 1】

【化 2 7 5】



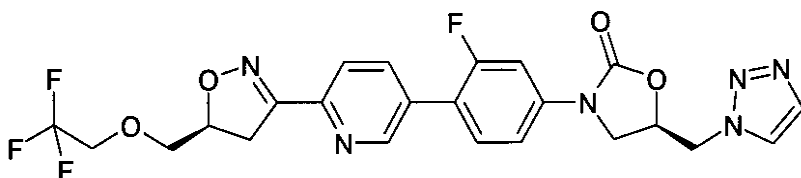
【0 9 0 2】

下の実施例 6 3 の中間体 8、9 および 10 から の 中間体 11 の製造例を参照されたい。

実施例 6 2 : (5 R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - [(5 S) - 5 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) メチル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - ピリジニル] フェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) オキサゾリジン - 2 - オン

【0 9 0 3】

【化 2 7 6】



【0 9 0 4】

5 - ブロモ - 2 - { (5 S) - 5 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) メチル] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジン (2 3 0 m g , 0 . 6 8 m m o l)、(5 R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - [(1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] オキサゾリジン - 2 - オン (2 6 3 m g , 0 . 6 8 m m o l)、炭酸ナトリウム (2 8 7 m g , 2 . 7 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (7 8 m g , 0 . 0 6 8 m m o l) を、実施例 1 について記載のように反応させた。シリカゲル上におけるジクロロメタン / D M F (3 0 : 1) でのクロマトグラフィーは、1 8 0 m g の生成物 (5 1 %) を無色固体として生じた。m p 1 9 9

【0 9 0 5】

MS (E S P) : C₂₃ H₂₀ F₄ N₆ O₄ について 5 2 1 . 4 7 (M H⁺)。

【0 9 0 6】

【化 2 7 7】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.26-3.37 (m, 1H); 3.55 (dd, 1H); 3.70-3.84 (m, 2H); 3.96 (d

d, 1H); 4.15 (dd, 2H); 4.29 (dd, 1H); 4.86 (d, 2H); 4.95 (m, 1H); 5.19 (m, 1H);

7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (dd, 1H); 7.76 (brs, 1H); 8.01 (dd, 1H); 8.05

(m, 1H); 8.18 (brs, 1H); 8.82 (brs, 1H).

【0 9 0 7】

10

20

30

40

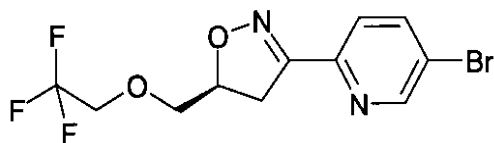
50

実施例 6 2 のための中間体は、次のように製造した。

5 - ブロモ - 2 - { (5 S) - 5 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) メチル]
- 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル } ピリジン

【 0 9 0 8 】

【 化 2 7 8 】



【 0 9 0 9 】

5 - ブロモ - 2 - [(5 S) - 5 - ヒドロキシメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン (5 0 0 m g , 1 . 9 4 m m o l) および 1 , 1 - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (9 8 1 m g , 3 . 8 9 m m o l) を、ベンゼン (1 0 m L) 中に溶解させ、トリス n - ブチルホスフィン (9 6 0 μ L , 3 . 8 9 m m o l) を加え、それを室温で 1 0 分間攪拌した。2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール (1 . 4 2 m L , 1 9 . 4 m m o l) を加えた。それを 1 0 分間攪拌後、ベンゼン (1 0 m L) で希釈し、一晚攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残留物をトルエン (約 4 0 m L) 中に入れた。それを濾過し、そして濾液をシリカゲルカラム上に適用して、5 : 1 のヘキサン / アセトンで溶離した。粗生成物を、シリカゲル上において 5 : 1 のヘキサン / 酢酸エチルで再度クロマトグラフィーによって分離して、高真空下での乾燥で、2 3 0 m g 、 3 5 % の無色固体として生成物を生じた。

【 0 9 1 0 】

【 化 2 7 9 】

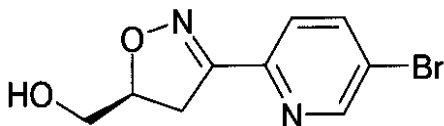
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.20 (dd, 1H); 3.49 (dd, 1H); 3.70-3.81 (m, 2H); 4.12 (dd, 2H); 4.94 (m, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.12 (dd, 1H); 8.78 (d, 1H).

【 0 9 1 1 】

5 - ブロモ - 2 - [(5 S) - 5 - ヒドロキシメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン

【 0 9 1 2 】

【 化 2 8 0 】



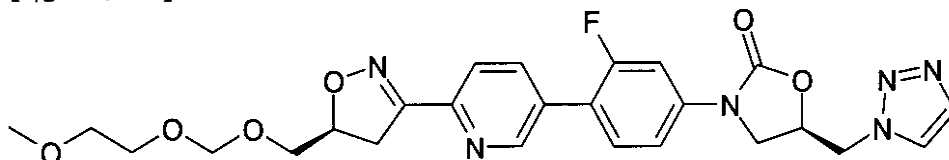
【 0 9 1 3 】

下の実施例 6 3 の中間体 8 、 9 および 1 0 からの中間体 1 1 の製造例を参照されたい。

実施例 6 3 : (5 R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - [(5 S) - 5 - { [(2 - メトキシエトキシ) メトキシ] メチル } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - ピリジニル] フェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル)
オキサゾリジン - 2 - オン

【 0 9 1 4 】

【 化 2 8 1 】



【 0 9 1 5 】

10

20

30

40

50

(5R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - [((5S) - 5 - ヒドロキシメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - ピリジニル] フェニル] - 5 - (1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) オキサゾリジン - 2 - オン (250 mg , 0 . 57 mmol) を、乾燥 DMF (5 mL) 中に溶解 / 懸濁させた。ジイソプロピルエチルアミン (238 μ L , 1 . 37 mmol) を加えた後、2 - メトキシエトキシメチルクロリド (「 MEMCl 」 , 78 μ L , 0 . 68 mmol) を加え、それを室温で一晩撹拌した。更にジイソプロピルエチルアミン (250 μ L , 1 . 44 mmol) および MEMCl (100 μ L , 0 . 88 mmol) を加え、そしてそれを更に 6 時間撹拌した。次に、もう一度 MEMCl (90 μ L , 0 . 79 mmol) を加え、それを一晩撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させた。シリカゲル上における 3 : 1 のアセトン / ヘキサンでのクロマトグラフィー、およびジクロロメタン / ヘキサンからの沈殿は、生成物を 261 mg、87 % のオフホワイト固体として生じた。

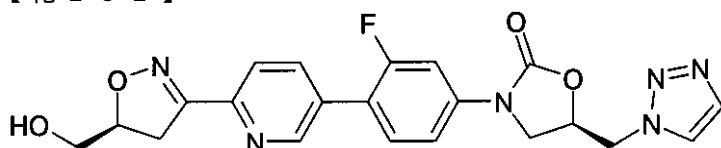
10

【 0916 】

(5R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - [((5S) - 5 - ヒドロキシメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - ピリジニル] フェニル] - 5 - (1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) オキサゾリジン - 2 - オン

【 0917 】

【 化 282 】



20

【 0918 】

[(5S) - 3 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メタノール (中間体 11 , 0 . 277 g , 1 . 08 mmol)、(5R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (中間体 7 , 0 . 35 g , 0 . 9 mmol)、炭酸カリウム (0 . 622 g , 4 . 5 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (0) (0 . 1 g , 0 . 09 mmol) を、DMF (7 mL) および水 (1 mL) 中で一緒にし、懸濁させた。その混合物を、75 で 2 時間加熱後、冷水 (30 mL) 中に注いだ。形成された固体を集め、水ですすぎ洗浄し、ジクロロメタン (2 x 10 mL) で洗浄した後、それら固体を温トリフルオロエタノール (2 mL) 中に溶解させ、そして更に、カラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン中の 8 % メタノールで溶離して精製して、標題化合物を白色固体 (0 . 193 g) として生じた。

30

【 0919 】

MS (ESI) : C₂₁H₁₉FN₆O₄ について 439 . 22 (M + 1) 。

【 0920 】

【 化 283 】

NMR (300MHz) (DMSO-d₆) δ : 3.36 – 3.58 (m , 4H) ; 3.95 (dd , 1H) ; 4.29 (t , 1H) ; 4.78 (m , 1H) ; 4.86 (d , 2H) ; 5.02 (t , 1H) ; 5.18 (m , 1H) ; 7.41 (dd , 1H) ; 7.58 (dd , 1H) ; 7.69 (t , 1H) ; 7.77 (s , 1H) ; 7.98 (d , 1H) ; 8.05 (dd , 1H) ; 8.18 (s , 1H) ; 8.78 (s , 1H) 。

40

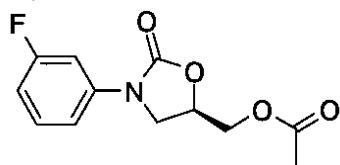
【 0921 】

中間体 1 : 酢酸 (5R) - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イルメチルエステル

【 0922 】

50

【化 2 8 4】



【0 9 2 3】

(5R) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシメチルオキサゾリジン - 2 - オン (40 g, 0.189 mol, Upjohn W O 9 4 - 1 3 6 4 9 号を参照されたい) を、窒素下において乾燥ジクロロメタン (400 ml) 中で撹拌することによって懸濁させた。トリエチルアミン (21 g, 0.208 mol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (0.6 g, 4.9 mmol) を加えた後、無水酢酸 (20.3 g, 0.199 mol) を 30 分間にわたって滴加し、そして撹拌を周囲温度で 18 時間続けた。飽和水性重炭酸ナトリウム (250 ml) を加え、有機相を分離し、2%リン酸二水素ナトリウムで洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、蒸発させて、所望の生成物 (49.6 g) を油状物として生じた。

10

【0 9 2 4】

MS (ESP) : $C_{12}H_{12}FNO_4$ について 254 (MH^+)。

【0 9 2 5】

【化 2 8 5】

NMR(300MHz) ($CDCl_3$) δ : 2.02 (s, 3H); 3.84 (dd, 1H); 4.16 (t, 1H); 4.25 (dd, 1H)

20

; 4.32 (dd, 1H); 4.95 (m, 1H); 6.95 (td, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.51

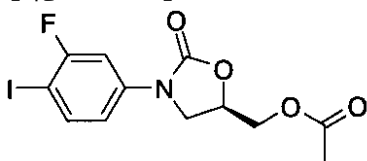
(d, 1H).

【0 9 2 6】

中間体 2 : 酢酸 (5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 2 - オキサオキサゾリジン - 5 - イルメチルエステル

【0 9 2 7】

【化 2 8 6】



30

【0 9 2 8】

酢酸 (5R) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキサオキサゾリジン - 5 - イルメチルエステル (中間体 1, 15.2 g, 60 mmol) を、窒素下においてクロロホルム (100 ml) およびアセトニトリル (100 ml) の混合物中に溶解させ、そしてトリフルオロ酢酸銀 (16.96 g, 77 mmol) を加えた。その激しく撹拌された溶液に、ヨウ素 (18.07 g, 71 mmol) を少量ずつ 30 分間にわたって加え、撹拌を周囲温度で 18 時間続けた。反応は完了しなかったため、追加部分のトリフルオロ酢酸銀 (2.64 g, 12 mmol) を加え、撹拌を 18 時間続けた。濾過後、その混合物を、チオ硫酸ナトリウム溶液 (3%, 200 ml) およびジクロロメタン (200 ml) に加え、そして有機相を分離し、チオ硫酸ナトリウム (200 ml)、飽和水性重炭酸ナトリウム (200 ml)、ブライン (200 ml) で洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、イソヘキサン (100 ml) 中に懸濁させ、そして十分なジエチルエーテルを加えて、1 時間撹拌しながら、褐色不純物を完全に溶解させた。濾過は、所望の生成物 (24.3 g) をクリーム色固体として生じた。

40

50

【 0 9 2 9 】

MS (ESP) : $C_{12}H_{11}FINO_4$ について 380 (MH^+)。

【 0 9 3 0 】

【 化 2 8 7 】

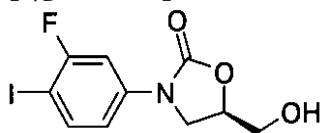
NMR(300MHz) (DMSO- d_6) δ : 2.03 (s, 3H); 3.82 (dd, 1H); 4.15 (t, 1H); 4.24 (dd, 1H); 4.30 (dd, 1H); 4.94 (m, 1H); 7.19 (dd, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.84 (t, 1H).

【 0 9 3 1 】

中間体 3 : (5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 5 - ヒドロキシメ
チルオキサゾリジン - 2 - オン 10

【 0 9 3 2 】

【 化 2 8 8 】



【 0 9 3 3 】

酢酸 (5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 2 - オキサオキサゾリジン - 5 - イルメチルエステル (中間体 2, 30 g, 79 mmol) を、メタノール (800 ml) およびジクロロメタン (240 ml) の混合物中の炭酸カリウム (16.4 g, 0.119 mmol) で、周囲温度において 25 分間処理し、その直後に、酢酸 (10 ml) および水 (500 ml) の添加によって中和した。沈殿を濾過し、水で洗浄し、ジクロロメタン (1.2 L) 中に溶解させ、その溶液を、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、乾燥させた (硫酸マグネシウム)。濾過および蒸発は、所望の生成物 (23 g) を生じた。 20

【 0 9 3 4 】

MS (ESP) : $C_{10}H_9FINO_3$ について 338 (MH^+)。

【 0 9 3 5 】

【 化 2 8 9 】

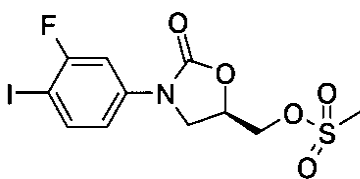
NMR (300MHz) (DMSO- d_6) δ : 3.53 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.82 (dd, 1H); 4.07 (t, 1H); 4.70 (m, 1H); 5.20 (t, 1H); 7.21 (dd, 1H); 7.57 (dd, 1H); 7.81 (t, 1H). 30

【 0 9 3 6 】

中間体 4 : [(5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 2 - オキサ - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] メチルメタンスルホネート

【 0 9 3 7 】

【 化 2 9 0 】



【 0 9 3 8 】

(5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (中間体 3, 25.0 g, 74.2 mmol) を、ジクロロメタン (250 ml) 中において 0 で攪拌した。トリエチルアミン (10.5 g, 104 mmol) を加えた後、メタンスルホンイルクロリド (11.2 g, 89.0 mmol) を加え、そしてその反応を、徐々に室温に加温しながら一晩攪拌した。その黄色溶液を重炭酸ナトリウムで希釈し、そしてジクロロメタン (3 x 250 ml) を用いて化合 50

物を抽出した。有機層を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濾過し、濃縮して、所望の生成物を淡黄色固体（30.3g）として生じた。

【0939】

MS (ESP) : $C_{11}H_{11}FINO_5S$ について 416 (MH^+)。

【0940】

【化291】

1H -NMR(300MHz) (DMSO- d_6): 3.24 (s, 3H); 3.82 (dd, 1H); 4.17 (t, 1H); 4.43-4.52 (m, 2H); 4.99-5.03 (m, 1H); 7.21 (dd, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.83 (t, 1H).

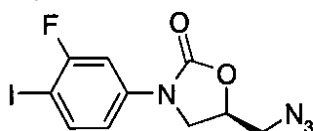
10

【0941】

中間体5 : (5R) - 5 - (アジドメチル) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0942】

【化292】



【0943】

[(5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル]メチルメタンスルホネート(中間体4, 6.14g, 14.7mmol)を、N, N - ジメチルホルムアミド(50ml)中に溶解させた。アジ化ナトリウム(1.92g, 29.6mmol)を加え、その反応を75℃で一晩撹拌した。その黄色混合物を、半飽和重炭酸ナトリウム中に注ぎ、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を、水で3回洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濾過し、濃縮して、標題化合物を黄色固体(4.72g)として生じた。

20

【0944】

MS (ESP) : $C_{10}H_8FIN_4O_2$ について 363 (MH^+)。

【0945】

【化293】

1H -NMR(300MHz) (DMSO- d_6): 3.72-3.82 (m, 3H); 4.14 (t, 1H); 4.89-4.94 (m, 1H); 7.22 (dd, 1H); 7.57 (dd, 1H); 7.83 (t, 1H).

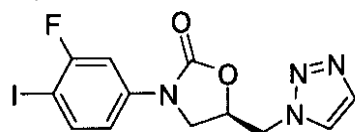
30

【0946】

中間体6 : (5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【0947】

【化294】



40

【0948】

(5R) - 5 - (アジドメチル) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン(中間体5, 30.3g, 72.9mmol)を、1, 4 - ジオキサン中で撹拌した。ビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2, 5 - ジエン(40.3g, 437mmol)を加え、その反応を100℃で一晩加熱した。得られた褐色混合物を濾過し、そして所望の生成物を淡褐色固体(14.8g)として得た。

50

【 0 9 4 9 】

MS (ESP) : $C_{12}H_{10}FIN_4O_2$ について 389 (MH^+)。

【 0 9 5 0 】

【 化 2 9 5 】

 1H -NMR(300Mz) (DMSO- d_6): 3.90 (dd, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.84 (d, 2H); 5.11-5.18 (m,

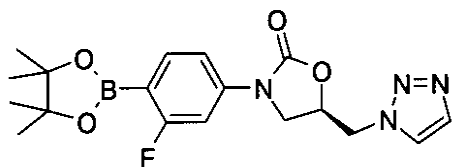
1H), 7.14 (dd, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.82 (t, 1H); 8.17 (s, 1H).

【 0 9 5 1 】

中間体 7 : (5R) - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【 0 9 5 2 】

【 化 2 9 6 】



【 0 9 5 3 】

(5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (中間体 6 , 2 g , 5 . 15 mmol)、2 . 62 g (10 . 3 mmol) のビス (ピナコラト) ジボラン、2 . 5 g (25 . 5 mmol) の炭酸カリウム、および 0 . 38 g (0 . 52 mmol) の 1 , 1' - [ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体を、15 ml の DMSO 中に懸濁させた。その混合物を 80 に 40 分間加熱して、透明黒色溶液を生じた。次に、酢酸エチル (150 ml) を加え、その混合物を、セライトを介して濾過し、飽和 NaCl (2 x 100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。その暗色残留物を、クロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中の 40 ~ 100 % 酢酸エチルの後、酢酸エチル中の 1 ~ 5 % アセトニトリル) によって精製して、生成物を 1 . 97 g (98 %) の結晶性黄褐色固体として生じた。(注記 - きわめて着色した不純物が、生成物バンドより先に溶離し、生成物を得るのに延長された溶離を必要とする)。

【 0 9 5 4 】

【 化 2 9 7 】

NMR(300Mz) (DMSO- d_6) δ : 1.28 (s, 12H), 3.91 (dd, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.83 (d, 2H);

5.14 (m, 1H); 7.27 (dd, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.62 (t, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.16 (s

, 1H).

【 0 9 5 5 】

或いは:

(5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 5 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (中間体 6 , 5 g , 12 . 9 mmol)、2 . 9 ml (20 mmol) のピナコールボラン、5 . 4 ml (39 mmol) のトリエチルアミン、および 0 . 92 g (1 . 3 mmol) のトランスジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) を、70 ml のジオキサン中に溶解させた。その混合物を 100 で 90 分間加熱して、黒色溶液を生じ、それを濃縮し、酢酸エチル中に溶解させ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた

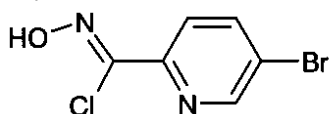
。その残留物を、クロマトグラフィー（シリカゲル，１％トリエチルアミンを含むジクロロメタン中の０～５％メタノール）によって精製して、生成物を３．１ｇの淡褐色固体として生じた。

【０９５６】

中間体８：５－ブromo－N－ヒドロキシピリジン－２－カルボキシイミドイルクロリド

【０９５７】

【化２９８】



10

【０９５８】

５－ブromoピリジン－２－カルボアルデヒドオキシム（４９．５ｇ，２４６．３mmol）を、DMF（１５０ml）中に溶解させた後、N－クロロスクシンイミド（３９．５ｇ，２９５．５mmol）を加えた。次に、その溶液中にHClガスを２０秒間吹き込んで、反応を開始させ、その後、それを１時間撹拌させた。その反応を蒸留水（１L）中に注ぎ、沈殿を真空濾過によって集めた。濾過ケーキを蒸留水（２×５００ml）で洗浄後、真空オープン中において６０（－３０インチHg）で一晩乾燥させて、生成物を白色粉末（５５ｇ）として生じた。

【０９５９】

20

【化２９９】

¹H-NMR(300Mz)(CDCl₃) δ: 7.73 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.73 (s, 1H); 12.74 (s, 1H).

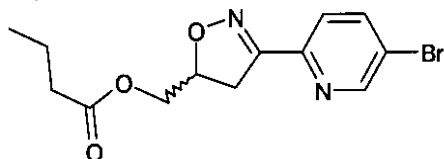
【０９６０】

注記：催涙剤。

中間体９：[３－（５－ブromoピリジン－２－イル）－４，５－ジヒドロイソオキサゾール－５－イル]メチルブチレート

【０９６１】

【化３００】



30

【０９６２】

５－ブromo－N－ヒドロキシピリジン－２－カルボキシイミドイルクロリド（中間体８，４６ｇ，１９５．７mmol）を、EtOAc（２００ml）に加えた後、酪酸アリル（１４５ml，１０２０．４mmol）を加え、そしてその溶液を０に冷却した。次に、EtOAc（１００ml）中のトリエチルアミン（３０ml，２１５．８mmol）を、１時間にわたって滴加した。次に、その反応を０で１時間撹拌させた後、EtOAc（１L）を加えた。沈殿を真空濾過によって除去し、濾液を真空中で濃縮して、生成物（６５ｇ）を生じた。

40

【０９６３】

【化３０１】

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.81 (t, 3H); 1.43 (m, 2H); 2.24 (t, 2H); 3.21 (dd, 1H); 3.54

(dd, 1H); 4.13 (dd, 1H); 4.23 (dd, 1H); 5.01 (m, 1H); 7.85 (dd, 1H); 8.12 (dd, 1

H); 8.81 (d, 1H).

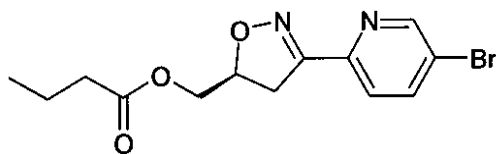
50

【0964】

中間体10：(5S)-3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチルブチレート

【0965】

【化302】



10

【0966】

Chem. Lett. 1993 p.1847 との比較に基づき、(5S)として帰属する(+)異性体。

ラセミ体の[3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチルブチレート(中間体9, 80g, 0.244mol)を、アセトン(4L)中に溶解させ、そして0.1Mリン酸カリウム緩衝液(pH約7)(4L)を、激しく攪拌しながら加えて、透明黄色溶液を生じた。PS-リパーゼ(1.45g, Sigma カタログ番号L-9156)を加え、その混合物を周囲温度で穏やかに42時間攪拌した。その溶液を、約2.6Lの3等容量に分け、そして各々を、ジクロロメタン(2×1L)で抽出し、プールされた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。未反応の[(5S)-3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチルブチレートを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(9:1のヘキサン:酢酸エチル)によって、36.4g(45.5%)の透明黄色油状物として単離した。

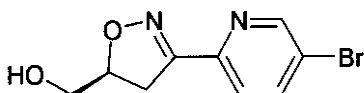
20

【0967】

中間体11：[(5S)-3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メタノール

【0968】

【化303】



30

【0969】

[(5S)-3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチルブチレート(中間体10, 16.88g, 0.051mol)を、メタノール(110ml)中に溶解させた。50%水性水酸化ナトリウム(3.6ml, 0.068mol)を加えた。その溶液を、RTで15分間攪拌した。1M HCl(75ml)を加えた後、真空中で濃縮して、約100mlの全容量とした。水(約50ml)を加え、白色沈殿を集め、水ですすぎ洗浄した。濾液を、酢酸エチルで2回抽出し、有機層をプールし、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。固体残留物を集め、10:1のヘキサン:酢酸エチルですすぎ洗浄後、最初の沈殿と一緒にした後、真空中で乾燥させて、標題化合物を12.3g(93%)の白色結晶性固体として生じた。キラルHPLC分析は、<0.5%の(-)異性体が存在したことを示した。

40

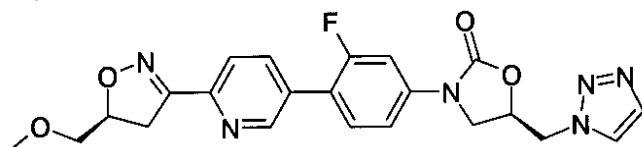
【0970】

[]_D = +139 (メタノール中 c = 0.01 g/ml)。

実施例64：(5R)-3-(3-フルオロ-4-{6-[(5S)-5-(メトキシメチル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【0971】

【化 3 0 4】



【 0 9 7 2】

(5R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [(5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - イル } フェニル) - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (実施例 63 を参照されたい, 0.20 g, 0.46 mmol) を、DMF (3 ml) 中に加温しながら溶解させた後、0 に冷却した。ヨウ化メチル (0.3 ml, 4.8 mmol) を加えた後、水素化ナトリウム (鉱油中の 60% 分散液, 40 mg, 1.0 mmol) を加え、その懸濁液を攪拌し、徐々に室温に 2 時間にわたって暖めた後、更に 5 時間攪拌した。その混合物を、水で注意深く希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、そしてクロマトグラフィー (シリカゲル, ジクロロメタン中の 0.5 ~ 5% メタノール) によって精製した。生成物含有画分の蒸発、および得られた固体のジエチルエーテル : ジクロロメタン : メタノール (約 5 : 5 : 1) での研和は、標題化合物をベージュ色固体 (100 mg, 48% 収率) として生じた。融点 : 161 。

10

20

【 0 9 7 3】

MS (エレクトロスプレー) : $C_{22}H_{21}FN_6O_4$ について 453 (MH^+)。

【 0 9 7 4】

【化 3 0 5】

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 3.25 (dd, 1H); 3.30 (s, 3H); 3.50 (m, 3H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 4.91 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H)。

30

【 0 9 7 5】

実施例 64 の別の製造例 :

[(5S) - 3 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メタノール (実施例 63 の中間体 11, 2.1 g, 8.17 mmol) を、THF (20 ml) 中に溶解させた後、0 に冷却した。ヨウ化メチル (1.5 ml, 24 mmol) を加えた後、水素化ナトリウム (鉱油中の 60% 分散液, 0.56 g, 14 mmol) を加え、その懸濁液を攪拌し、徐々に室温に 18 時間にわたって暖めた。その混合物を、水および 1 M HCl で注意深く希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、そしてクロマトグラフィー (シリカゲル, ヘキサン中の 1 ~ 20% 酢酸エチル) によって精製した。生成物含有画分の蒸発および真空中での乾燥は、[(5S) - 3 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル] メタノールをロウ質白色固体 (1.83 g) として生じた。

40

【 0 9 7 6】

【化 3 0 6】

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 3.18 (dd, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.42 - 3.52 (m, 3H); 4.89 (m, 1H); 7.84 (d, 1H); 8.11 (dd, 1H); 8.77 (d, 1H)。

50

【0977】

〔(5S)-3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル〕メタノール(1.8g, 6.64mmol)、(5R)-3-[3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(実施例63の中間体7, 2.71g, 6.97mmol)、炭酸カリウム(2.9g, 21mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.5g, 0.43mmol)を、DMF(25ml)および蒸留水(4ml)中で一緒にした後、80℃に1時間加熱した。その反応を水中に注ぎ、沈殿した物質を集め、そして水、エーテル、およびエーテル：メタノール(1：1)ですすぎ洗浄した。得られたペーストを、最小量の2,2,2-トリフルオロエタノール中に溶解させ、そしてシリカゲルパッド(50g)を介して濾過し、ジクロロメタン中の5%メタノールですすぎ洗浄した。その溶液を蒸発させ、そして更に、カラムクロマトグラフィーにより、0.5~5%メタノール/ジクロロメタンで精製して、粗製残留物を生じ、それをジクロロメタン(15ml)中に溶解させた後、酢酸エチル(100ml)で沈殿させた。その懸濁液を加温し、音波処理した後、得られた固体を集め、酢酸エチルおよびジエチルエーテルですすぎ洗浄し、そして真空中において70℃で乾燥させて、(5R)-3-(3-フルオロ-4-{6-[(5S)-5-(メトキシメチル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オンをオフホワイト固体(2.3g)として生じた。融点：172℃。

【0978】

MS(エレクトロスプレー)：C₂₂H₂₁FN₆O₄について453(MH⁺)。

【0979】

【化307】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.25 (dd, 1H); 3.30 (s, 3H); 3.50 (m, 3H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 4.91 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/GB 03/05087

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07F7/18 C07D413/14 C07D413/10 C07D417/14 C07F9/09
A61K31/422 A61K31/4439 A61P31/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D C07F A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03/022824 A (ASTRAZENECA AB, SWED.; ASTRAZENECA UK LIMITED) 20 March 2003 (2003-03-20) the whole document	1-19
X	WO 01/94342 A (DONG A PHARM. CO., LTD., S. KOREA) 13 December 2001 (2001-12-13) claims; example 143	1-19
A	EP 0 693 491 A (BAYER AG) 24 January 1996 (1996-01-24) the whole document	1-19
A	EP 0 352 781 A (DU PONT) 31 January 1990 (1990-01-31) the whole document	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 2004

Date of mailing of the international search report

02/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, J-C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. application No.
PCT/GB 03/05087

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 11 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/GB 03/05087

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claim 11 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: -

Present claim 10 relates to a prodrug which is thus defined by reference to a desirable property, namely they should be broken down in the animal or human body to a compound of claim 1. The claim covers all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the product by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the prodrugs mentioned in the description at pages 20 and 22

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB 03/05087

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03022824 A	20-03-2003	WO 03022824 A1	20-03-2003
WO 0194342 A	13-12-2001	KR 2002071576 A	13-09-2002
		AU 5889701 A	17-12-2001
		BR 0111280 A	10-06-2003
		CA 2411859 A1	13-12-2001
		CN 1433413 T	30-07-2003
		EP 1289984 A1	12-03-2003
		HU 0301562 A2	29-12-2003
		JP 2003535860 T	02-12-2003
		WO 0194342 A1	13-12-2001
		NZ 522990 A	29-08-2003
		US 2003166620 A1	04-09-2003
EP 0693491 A	24-01-1996	DE 4425613 A1	25-01-1996
		AU 695661 B2	20-08-1998
		AU 2498895 A	01-02-1996
		BG 99791 A	30-04-1996
		CA 2154026 A1	21-01-1996
		CN 1121919 A	08-05-1996
		CZ 9501873 A3	14-02-1996
		EE 9500044 A	15-02-1996
		EP 0693491 A1	24-01-1996
		FI 953476 A	21-01-1996
		HR 950391 A1	30-06-1997
		HU 74003 A2	28-10-1996
		IL 114622 A	14-07-1999
		JP 8053443 A	27-02-1996
		NO 952866 A	22-01-1996
		NZ 272596 A	24-03-1997
		PL 309685 A1	22-01-1996
		RO 115161 B1	30-11-1999
		SG 33428 A1	18-10-1996
		SK 91695 A3	07-02-1996
		US 5698574 A	16-12-1997
		ZA 9506015 A	22-02-1996
EP 0352781 A	31-01-1990	US 4948801 A	14-08-1990
		AU 622465 B2	09-04-1992
		AU 3911589 A	01-02-1990
		CA 1337526 C	07-11-1995
		DK 374389 A	30-01-1990
		EP 0352781 A2	31-01-1990
		FI 893618 A	30-01-1990
		HU 58062 A2	28-01-1992
		IE 892438 L	29-01-1990
		JP 2124877 A	14-05-1990
		JP 2899319 B2	02-06-1999
		NO 893076 A	30-01-1990
		NZ 230108 A	25-10-1991
		PT 91315 A	08-02-1990
		US 5130316 A	14-07-1992
		US 5043443 A	27-08-1991
		US 5254577 A	19-10-1993
		ZA 8905778 A	27-03-1991

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/661 (2006.01)	A 6 1 K 31/661	
A 6 1 K 31/695 (2006.01)	A 6 1 K 31/695	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 F 7/18 (2006.01)	C 0 7 F 7/18	U
C 0 7 F 9/653 (2006.01)	C 0 7 F 9/653	

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

- (72) 発明者 カーカナグ, ダニエル・ロバート
アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン
- (72) 発明者 グレイブストック, マイケル・バリ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン
- (72) 発明者 ヘイルズ, ニール・ジェームズ
イギリス国チェシャー エスケイ 1 0・4 ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー
- (72) 発明者 ハウック, シーラ・アイリーン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン
- (72) 発明者 ウェーバー, トーマス・ピーター
アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB03 BB06 CC52 CC92 DD12 DD42
DD51 EE01
4C084 AA19 ZB351 ZB352 ZC222 ZC242
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC69 BC73 DA34 DA44 GA04 GA07
GA08 GA09 GA12 MA01 MA02 MA04 NA05 ZB35
4H049 VN01 VP02 VQ64 VR23 VR41 VS64 VW02
4H050 AA01 AA02 AB20 AC70 BE01 BE14

【要約の続き】

