

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 29 年 8 月 17 日 (2017.8.17)

【公表番号】特表 2016-535039 (P2016-535039A)

【公表日】平成 28 年 11 月 10 日 (2016.11.10)

【年通号数】公開・登録公報 2016-063

【出願番号】特願 2016-526946 (P2016-526946)

【国際特許分類】

C 0 7 D 263/38 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 263/38 C S P

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/04 1 7 1

【手続補正書】

【提出日】平成 29 年 7 月 5 日 (2017.7.5)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

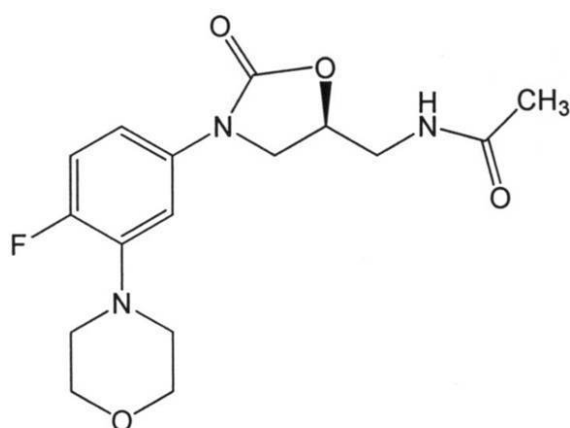
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



化合物I

のオキサゾリジノン抗菌化合物 [ ( S ) - N - [ [ 3 - [ 4 - フルオロ - 3 - モルホリノ  
フェニル ] - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル ] メチル ] アセトアミド ]、その薬学

的に許容される塩、溶媒和物、又は水和物。

【請求項 2】

$\underline{3335\text{ cm}^{-1}}$ 、 $\underline{3085\text{ cm}^{-1}}$ 、 $\underline{2984\text{ cm}^{-1}}$ 、 $\underline{2900\text{ cm}^{-1}}$ 、 $\underline{2743\text{ cm}^{-1}}$ 、 $\underline{2697\text{ cm}^{-1}}$ 、 $\underline{1736\text{ cm}^{-1}}$ 、 $\underline{1671\text{ cm}^{-1}}$ 、 $\underline{1609\text{ cm}^{-1}}$ 、 $\underline{1597\text{ cm}^{-1}}$ 、 $\underline{1542\text{ cm}^{-1}}$ 、 $\underline{1512\text{ cm}^{-1}}$ 、 $\underline{1474\text{ cm}^{-1}}$ 、 $\underline{1420\text{ cm}^{-1}}$ 、 $\underline{1369\text{ cm}^{-1}}$ 、 $\underline{1348\text{ cm}^{-1}}$ 、 $\underline{1318\text{ cm}^{-1}}$ 、 $\underline{1285\text{ cm}^{-1}}$ 、 $\underline{1231\text{ cm}^{-1}}$ 、 $\underline{1142\text{ cm}^{-1}}$ 、 $\underline{1114\text{ cm}^{-1}}$ 、 $\underline{1083\text{ cm}^{-1}}$  の IR スペクトルデータを有する、請求項 1 に記載のオキサゾリジノン化合物。

【請求項 3】

$\underline{2.01\text{ (s, 3H) ppm}}$ 、 $\underline{3.06\text{ (t, 4H) ppm}}$ 、 $\underline{3.60\sim 3.78\text{ (m, 4H) ppm}}$ 、 $\underline{3.85\sim 3.86\text{ (t, 2H) ppm}}$ 、 $\underline{4.03\text{ (t, 2H) ppm}}$ 、 $\underline{4.78\text{ (m, 1H) ppm}}$ 、 $\underline{6.12\text{ (s, 1H) ppm}}$ 、 $\underline{6.82\sim 6.85\text{ (m, 1H) ppm}}$ 、 $\underline{6.98\sim 7.03\text{ (q, 1H) ppm}}$ 、 $\underline{7.32\sim 7.34\text{ (dd, 1H) ppm}}$  の H - NMR :  $\text{CDCl}_3$  を有する、請求項 1 に記載のオキサゾリジノン化合物。

【請求項 4】

$\underline{22.7\text{ ppm}}$ 、 $\underline{41.7\text{ ppm}}$ 、 $\underline{47.7\text{ ppm}}$ 、 $\underline{50.5\text{ ppm}}$ 、 $\underline{66.6\text{ ppm}}$ 、 $\underline{71.8\text{ ppm}}$ 、 $\underline{109.6\text{ ppm}}$ 、 $\underline{111.9\text{ ppm}}$ 、 $\underline{116.2\text{ ppm}}$ 、 $\underline{134.3\text{ ppm}}$ 、 $\underline{139.9\text{ ppm}}$ 、 $\underline{140.0\text{ ppm}}$ 、 $\underline{150.8\text{ ppm}}$ 、 $\underline{153.2\text{ ppm}}$ 、 $\underline{154.6\text{ ppm}}$ 、 $\underline{171.2\text{ ppm}}$  の  $^{13}\text{C}$  - NMR :  $\text{CDCl}_3$  を有する、請求項 1 に記載のオキサゾリジノン化合物。

【請求項 5】

$\underline{338.37\text{ (M+1)}}$  の ESI - MS (m/z) を有する、請求項 1 に記載のオキサゾリジノン化合物。

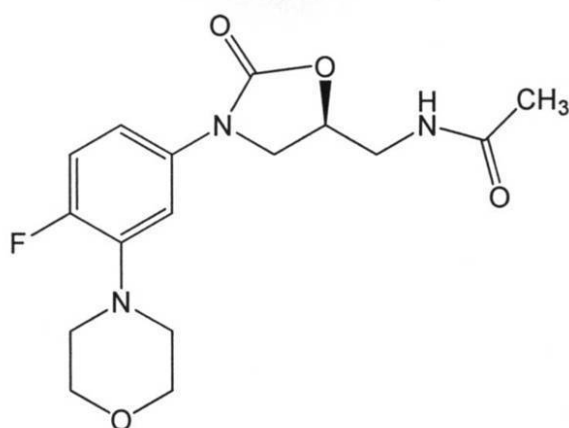
【請求項 6】

$\underline{8.898}$ 、 $\underline{13.05}$ 、 $\underline{13.799}$ 、 $\underline{15.849}$ 、 $\underline{18.817}$ 、 $\underline{19.138}$ 、 $\underline{19.454}$ 、 $\underline{20.193}$ 、 $\underline{21.395}$ 、 $\underline{21.686}$ 、 $\underline{22.289}$ 、 $\underline{22.833}$ 、 $\underline{23.504}$ 、 $\underline{26.133}$  及び  $\underline{32.448^\circ 2\theta}$  に主ピークを有する XRD スペクトルを有する、請求項 1 に記載のオキサゾリジノン化合物。

【請求項 7】

式 I

【化 2】

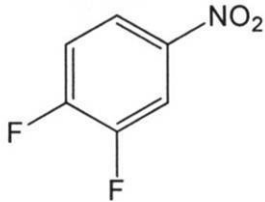


化合物I

のオキサゾリジノン化合物 (S) - N - ( ( 3 - ( 4 - フルオロ - 3 - モルホリノフェニル ) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル ) メチル ) アセトアミドを調製するための方法であって、

a ) 式 II

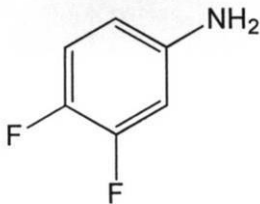
【化 3】



化合物II

の 3 , 4 - ジフルオロニトロベンゼン化合物を還元して、式 III

【化 4】

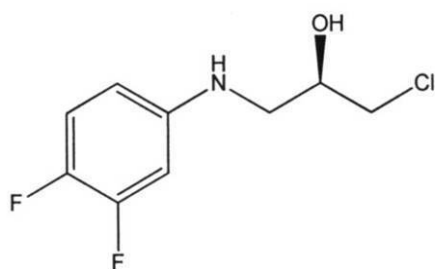


化合物III

の 3 , 4 - ジフルオロ - アニリン化合物を得るステップ ;

b ) 化合物 III を ( R ) エピクロロヒドリンと反応させて、式 IV

## 【化 5】

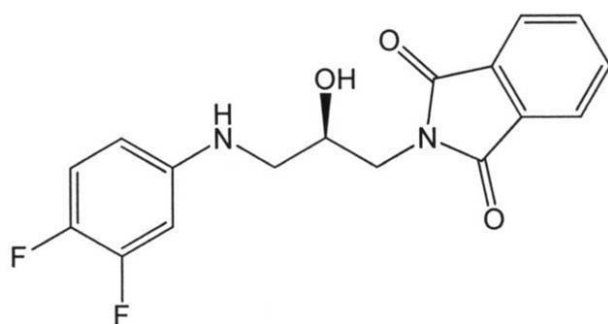


化合物IV

の (R) - 1 - クロロ - 3 - ( ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) アミノ ) プロパン - 2 - オール化合物を得るステップ ;

c ) 式 IV の 前記 ( R ) - 1 - クロロ - 3 - ( ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) アミノ ) プロパン - 2 - オール化合物をフタルイミドカリウムとカップリングさせて、式 V

## 【化 6】

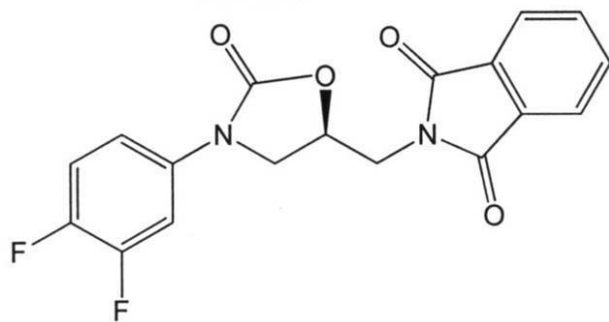


化合物V

の ( R ) - 2 - ( 3 - ( ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシルプロピル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン化合物を得るステップ ;

d ) C D I を使い、式 V の ( R ) - 2 - ( 3 - ( ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシルプロピル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン化合物を環化させて、式 VI

【化 7】

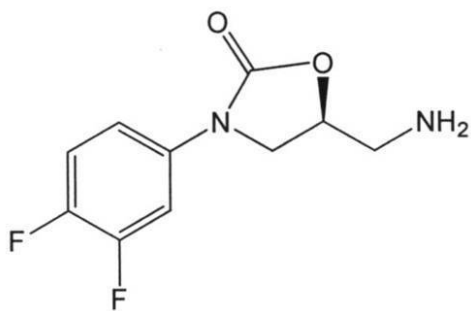


化合物VI

の (S) - 2 - ( ( 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル ) メチル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン化合物を得るステップ ;

e ) ヒドラジン水和物と反応させることにより、化合物VIのフタルイミド環を開環して、式VII

【化 8】

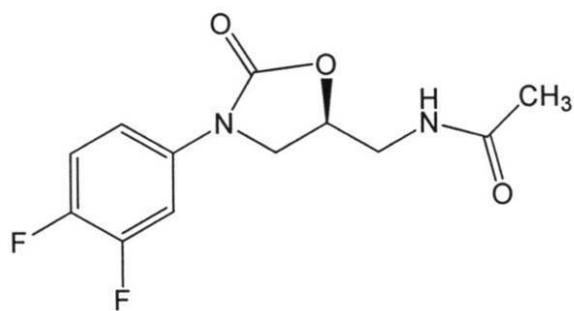


化合物VII

の (S) - 5 - ( アミノメチル ) - 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) オキサゾリジン - 2 - オン化合物を得るステップ ;

f ) 無水酢酸を用い化合物VIIをアシル化して、対応する式VIII

【化 9】

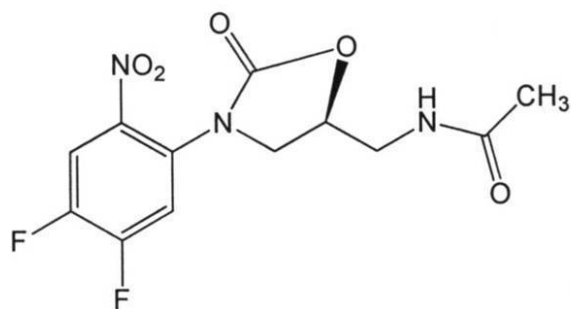


化合物VIII

の (S) - N - ( ( 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル ) メチル ) アセトアミド化合物を得るステップ ;

g ) ニトロ化試薬である硝酸及び硫酸を用い化合物VIIIをニトロ化して、式IX

【化 10】

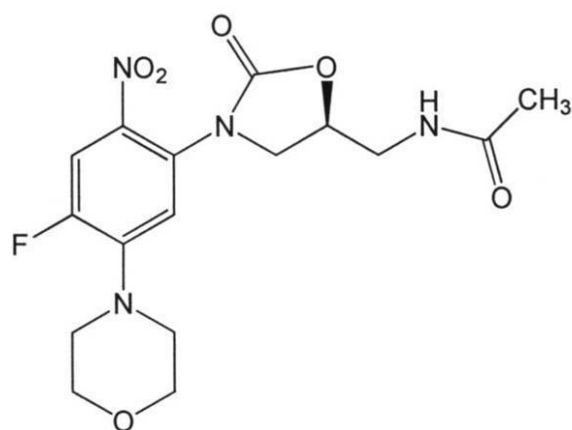


化合物IX

の (S) - N - ( ( 3 - ( 4 , 5 - ジフルオロ - 2 - ニトロフェニル ) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル ) メチル ) アセトアミド化合物を得るステップ ;

h ) (S) - N - ( ( 3 - ( 4 , 5 - ジフルオロ - 2 - ニトロフェニル ) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル ) メチル ) アセトアミド化合物IXをモルホリンと反応させて、式X

## 【化 1 1】

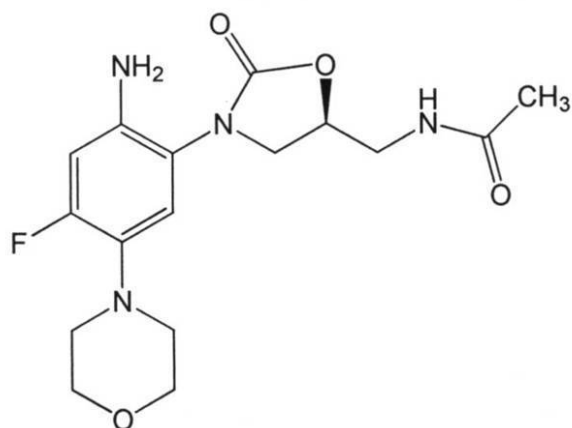


化合物X

の (S) - N - ( ( 3 - ( 4 - フルオロ - 5 - モルホリノ - 2 - ニトロフェニル ) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル ) メチル ) アセトアミド化合物を得るステップ ;

i ) 式 X の (S) - N - ( ( 3 - ( 4 - フルオロ - 5 - モルホリノ - 2 - ニトロフェニル ) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル ) メチル ) アセトアミド化合物を還元して、式XI

## 【化 1 2】

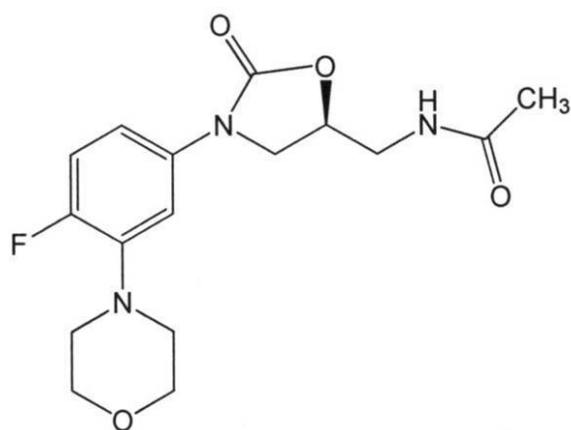


化合物XI

の (S) - N - ( ( 3 - ( 2 - アミノ - 4 - フルオロ - 5 - モルホリノフェニル ) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル ) メチル ) アセトアミドを得るステップ ;

j ) (S) - N - ( ( 3 - ( 2 - アミノ - 4 - フルオロ - 5 - モルホリノフェニル ) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル ) メチル ) アセトアミド ( 化合物XI ) を脱アミノ化して、式 I

【化 1 3】



化合物I

の (S) - N - ( ( 3 - ( 4 - フルオロ - 3 - モルホリノフェニル ) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル ) メチル ) アセトアミド化合物を得るステップを含む、前記方法。

【請求項 8】

鏡像異性的に純粋な、請求項 1 に記載の式 I の化合物。

【請求項 9】

請求項 7 に記載の方法により得られる、鏡像異性的に純粋な式 I の化合物。

【請求項 10】

薬学的に許容される担体、及び請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載のオキサゾリジノン化合物 I 又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 11】

式 I の化合物を、組成物の 0 . 1 重量 % ~ 99 重量 % の量で含む、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 11 に記載の医薬組成物を含む製剤。

【請求項 13】

約 1  $\mu$ g ~ 約 100 mg / kg 体重 / 日の量で式 I の化合物を含む、請求項 12 に記載の製剤。