(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2004-518677
(P2004-518677A)
(43)公表日　平成16年6月24日(2004.6.24)

(51)Int.Cl.⁷	F I	テーマコード（参考）
C07D 405/04	C07D 405/04	4C063
A61K 31/4709	A61K 31/4709	4C072
A61K 31/496	A61K 31/496	4C086
A61P 31/00	A61P 31/00	4H039
A61P 31/04	A61P 31/04	4H048

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 121 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2002-559418(P2002-559418)
(86)(22)出願日　平成13年11月29日(2001.11.29)
(85)翻訳文提出日　平成15年6月23日(2003.6.23)
(86)国際出願番号　PCT/US2001/044731
(87)国際公開番号　WO2002/059116
(87)国際公開日　平成14年8月1日(2002.8.1)
(31)優先権主張番号　60/257,904
(32)優先日　平成12年12月21日(2000.12.21)
(33)優先権主張国　米国(US)

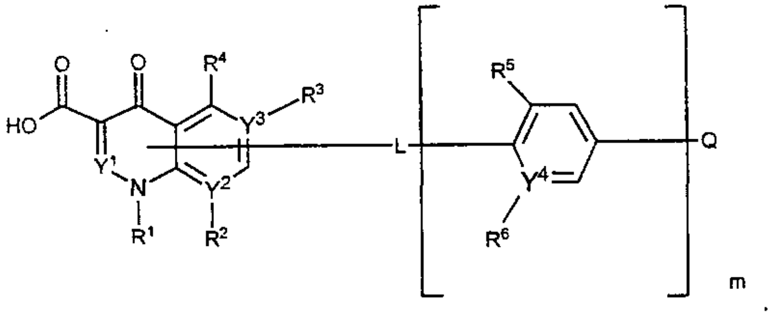
(71)出願人　397006612
ファルマシア・アンド・アップジョン・カンパニー
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
アメリカ合衆国４９００１ミシガン州カラマズー、ヘンリエッタ・ストリート３０１番
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100106231
弁理士　矢野　正樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗菌性キノロン誘導体および細菌感染を治療するためのその使用

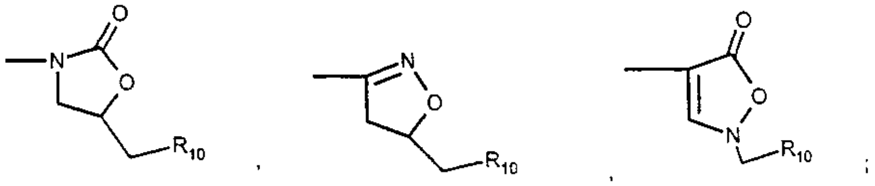
(57)【要約】
オキサゾリジノン、イソオキサゾリノンまたはイソオキサゾリンがキノロンに共有結合した置換キノロン誘導体、そのキノロン誘導体の使用方法、ならびにそのキノロン誘導体を含有する医薬組成物が開示されている。また、これらの置換キノロン誘導体の合成法、特に、４－（２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル）アリールボロン酸と７－ハローキノロン誘導体との縮合による７－（２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル）アリール－３－キノリンカルボン酸の製法が開示されている。該キノロン誘導体は抗菌活性を所有し、細菌疾患の治療において多数のヒトおよび動物の病原体に対して有効である。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
構造式：
【化１】



(I)

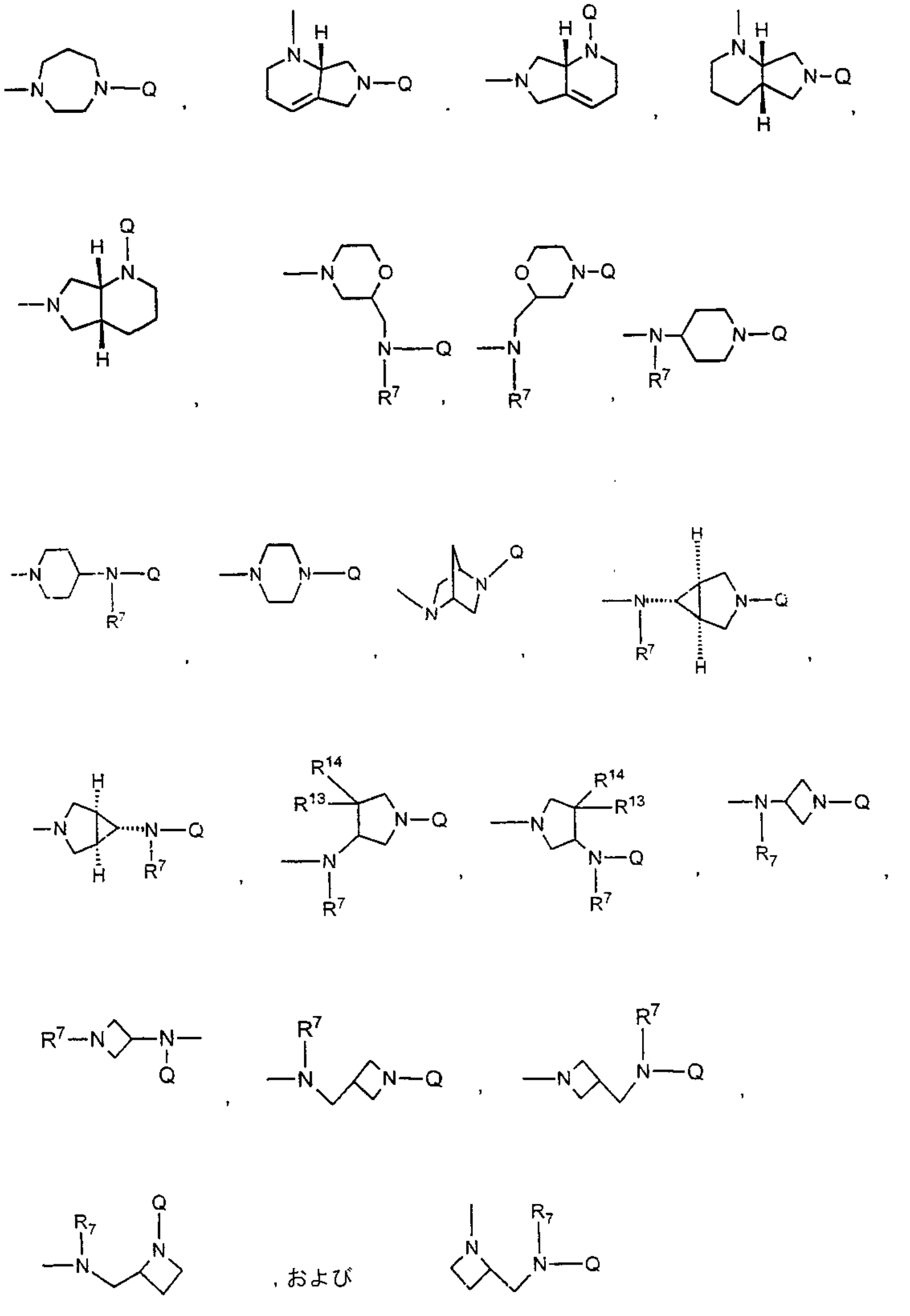
［式中、Y^1 はＣＨまたはＮ；
Y^2、Y^3 および Y^4 は独立して、ＣまたはＮ；
Ｌは、キノリン環の７位の炭素にもしくはキノリン環の１位のＮに結合した結合またはリンカー基であり、結合、NR^7 および $NR^8(CR^9{}_2)_nNR^8$ よりなる群から選択され；
ｍは０または１；
ｎは０～３；
Ｑは、
【化２】



よりなる群から選択され；
R^1 は、不存在、Ｈ、C_1-C_4 アルキル、C_3-C_5 シクロアルキル、C_1-C_4 ハロアルキルおよびハロフェニルよりなる群から選択され；
R^2 は、Y^2 がＮである場合、不存在であるか、または Y^2 がＣである場合、Ｈ、アルキル、C_1-C_2 アルコキシ、ハロおよびハロアルコキシよりなる群から選択され、あるいは Y^2 がＣである場合、R^1 および R^2 は一緒になって５－または６－員の、所望により置換されていてもよいヘテロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成でき；
R^3 は、Y^3 がＣである場合、ＨもしくはＦであるか、または Y^3 がＮである場合、R^3 は不存在であり；
R^4 は、Ｈ、メチル、アミノおよびＦよりなる群から選択され；
R^5 は、Ｈ、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；
R^6 は、Y^4 がＣである場合、Ｈ、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択されるか、または Y^4 がＮである場合、R^6 は不存在であり；
R^7 は、Ｈ、C_1-C_4 アルキル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニルおよびアルコキシカルボニルよりなる群から選択され；
R^8 は独立して、Ｈもしくは C_1-C_4 アルキルであるか、または一緒になって４－ないし９－員の、所望により置換されていてもよいヘテロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成し；
R^9 は独立して、Ｈもしくは C_1-C_4 アルキルであるか、または一緒になって、所望により C_1-C_2 アルキル、ハロアルキルもしくはメトキシイミノで置換されていてもよい

４－ないし９－員の複素環もしくはヘテロ二環を形成し；
R^{10}は、ＯＨ、アルコキシ、アリールオキシおよびＮＨＣ（＝Ｚ）R^{11}よりなる群から選択され；
R^{11}は、Ｈ、C_1-C_7アルキル、C_3-C_5シクロアルキル、ヒドロキシメチル、ハロアルキル、CH_2SMe、$NR^{12}{}_2$、C_1-C_4アルコキシおよびアリールオキシよりなる群から選択され；
R^{12}は、C_1-C_4アルキル；および
ＺはＯまたはＳである］
を有する化合物またはその医薬上許容される塩、水和物もしくはプロドラッグ。
【請求項２】
Ｌが結合である請求項１記載の化合物。
【請求項３】
ＬがＮR^7またはＮR^8（Ｃ$R^9{}_2$）$_n$ＮR^8である請求項１記載の化合物。
【請求項４】
ｍが０であって、Ｌ－Ｑが、

【化３】



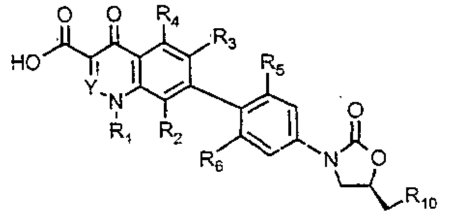
［式中、Ｒ^{13}およびＲ^{14}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-2}$アルキルもしくはＣ$_{1-2}$ハロアルキルであるか、または一緒になってシクロプロピルもしくはメトキシイミノ基を形成する］

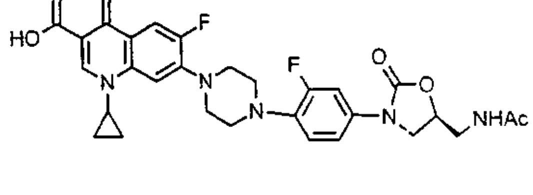
よりなる群から選択される請求項１記載の化合物。

【請求項５】

Ｑがオキサゾリジノン基である請求項１記載の化合物。

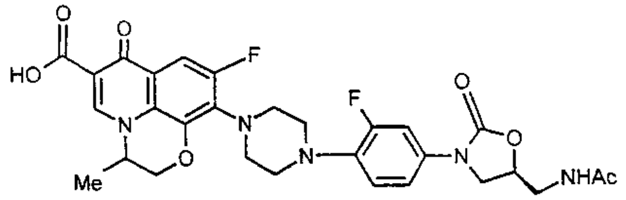
【請求項６】

Ｑがイソオキサゾリン基である請求項１記載の化合物。
【請求項７】
Ｑがイソオキサゾリノン基である請求項１記載の化合物。
【請求項８】
Y^{2}、Y^{3}およびY^{4}がＣである請求項１記載の化合物。
【請求項９】
Y^{2}がＮであって、Y^{3}およびY^{4}がＣである請求項１記載の化合物。
【請求項１０】
Y^{2}およびY^{3}がＮであって、Y^{4}がＣである請求項１記載の化合物。
【請求項１１】
構造式：
【化４】


［ＹはＣＨまたはＮ；
R^{1}は、Ｈ、$C_{1}-C_{4}$アルキル，$C_{3}-C_{5}$シクロアルキル、$C_{1}-C_{4}$ハロアルキルおよびハロフェニルよりなる群から選択され；
R^{2}は、Ｈ、アルキル、$C_{1}-C_{2}$アルコキシ、ハロおよびハロアルコキシよりなる群から選択され；
R^{3}はＨもしくはＦ；
R^{4}は、Ｈ、メチル、アミノおよびＦよりなる群から選択され；
R^{5}は、Ｈ、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；
R^{6}は、Ｈ、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；
R^{10}は、ＯＨ、アルコキシ、アリールオキシおよびＮＨＣ（＝Ｚ）R^{11}よりなる群から選択され；
R^{11}は、Ｈ、$C_{1}-C_{7}$アルキル、$C_{3}-C_{5}$シクロアルキル、ヒドロキシメチル、ハロアルキル、$CH_{2}SMe$、$NR^{12}{}_{2}$、$C_{1}-C_{4}$アルコキシおよびアリールオキシよりなる群から選択され；
R^{12}は、$C_{1}-C_{4}$アルキル；および
ＺはＯまたはＳである］
を有する化合物またはその医薬上許容される塩、水和物もしくはプロドラッグ。
【請求項１２】
構造式：
【化５】


を有する化合物、または医薬上許容される塩、水和物もしくはプロドラッグ。
【請求項１３】
構造式：

【化６】

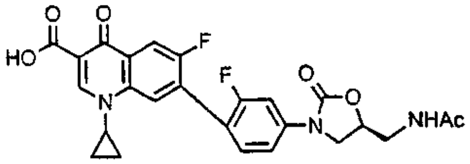


を有する化合物、または医薬上許容される塩、水和物もしくはプロドラッグ。

【請求項１４】

構造式：

【化７】

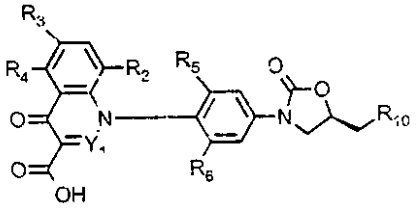


を有する化合物、または医薬上許容される塩、水和物もしくはプロドラッグ。

【請求項１５】

構造式：

【化８】

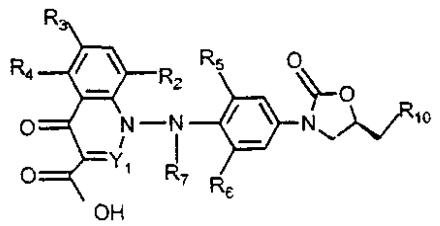


［式中、Y^1はＣＨまたはＮ；
R^1は、Ｈ、C_1-C_4アルキル、C_3-C_5シクロアルキル、C_1-C_4ハロアルキルおよびハロフェニルよりなる群から選択され；
R^2は、Ｈ、アルキル、C_1-C_2アルコキシ、ハロおよびハロアルコキシよりなる群から選択され；
R^3は、ＨまたはＦ；
R^4は、Ｈ、メチル、アミノおよびＦよりなる群から選択され；
R^5は、Ｈ、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；
R^6は、Ｈ、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；
R^{10}は、ＯＨ、アルコキシ、アリールオキシおよびＮＨＣ（＝Ｚ）R^{11}よりなる群から選択され；
R^{11}は、Ｈ、C_1-C_7アルキル、C_3-C_5シクロアルキル、ヒドロキシメチル、ハロアルキル、CH_2SMe、$NR^{12}{}_2$、C_1-C_4アルコキシおよびアリールオキシよりなる群から選択され；
R^{12}は、C_1-C_4アルキル；および
ＺはＯまたはＳである］
を有する化合物、または医薬上許容される塩、水和物もしくはプロドラッグ。

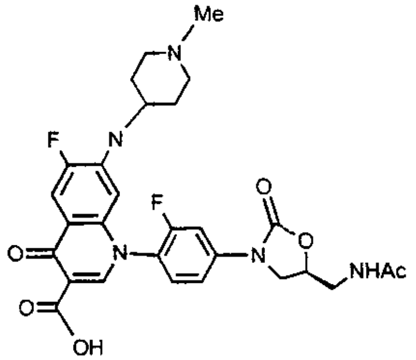
【請求項１６】

構造式：

【化９】



［式中、Y^1はＣＨまたはＮ；
R^2は、Ｈ、アルキル、C_1-C_2アルコキシ、ハロおよびハロアルコキシよりなる群から選択され；
R^3は、ＨまたはＦ；
R^4は、Ｈ、メチル、アミノ、およびＦよりなる群から選択され；
R^5は、Ｈ、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；
R^6は、Ｈ、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；
R^7は、Ｈ、C_1-C_4アルキル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニルおよびアルコキシカルボニルよりなる群から選択され；
R^{10}は、ＯＨ、アルコキシ、アリールオキシおよびＮＨＣ（＝Ｚ）R^{11}よりなる群から選択され；
R^{11}は、Ｈ、C_1-C_7アルキル、C_3-C_5シクロアルキル、ヒドロキシメチル、ハロアルキル、CH_2SMe、$NR^{12}{}_2$、C_1-C_4アルコキシおよびアリールオキシよりなる群から選択され；
R^{12}は、C_1-C_4アルキル；および
ＺはＯまたはＳである］
を有する化合物または医薬上許容される塩、水和物もしくはプロドラッグ。
【請求項１７】
構造式：
【化１０】



を有する化合物または医薬上許容される塩、水和物もしくはプロドラッグ。
【請求項１８】
該化合物が、オキサゾリジノンまたはイソオキサゾリン環のC^5にてＳ配置を有する光学的に純粋なエナンチオマーである請求項１記載の化合物。
【請求項１９】
該化合物が、オキサゾリジノン環のC^5にてＳ配置を有する光学的に純粋なエナンチオマーである請求項１２記載の化合物。
【請求項２０】
２－メチルプロピル（４－ブロモ－３－フルオロフェニル）カルバメート、（５Ｒ）－３－（４－ブロモ－－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、［（５Ｒ）－３－（４－ブロモ－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　３－ニトロベンゼンスルホネート

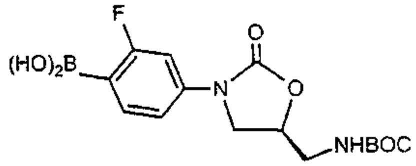
およびｔｅｒｔ－ブチル［（５Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－フルオロフェニル）－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル］メチルカルバメート

よりなる群から選択される化合物。

【請求項２１】

一般構造式：

【化１１】

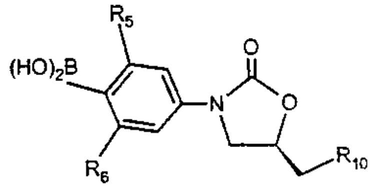


を有する化合物またはその塩もしくは水和物。

【請求項２２】

一般構造式：

【化１２】

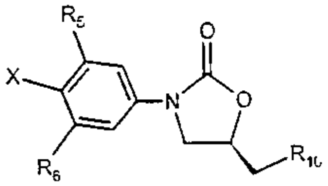


［式中、R^5およびR^{6}は、独立して、Ｈ、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；R^{10}は、ＯＨ、アルコキシ、アリールオキシおよびＮＨＣ（＝Ｚ）R^{11}よりなる群から選択され；R^{11}は、Ｈ、C_1－C_7アルキル、C_3－C_5シクロアルキル、ヒドロキシメチル、ハロアルキル、CH_2SMe、$NR^{12}{}_2$，C_1－C_4アルコキシおよびアリールオキシよりなる群から選択され；R^{12}は、C_1－C_4アルキル；およびＺはＯまたはＳである］

を有するボロン酸、またはその塩もしくは水和物を製造する方法であって、

一般構造式：

【化１３】



［式中、Ｘはハロゲンである］を有するハロアリールオキサゾリジノンと、アルカリ塩基（共役酸が約１０を超えるｐＫａを有する）およびアルキルボラートとを接触させることを含むことを特徴とする該方法。

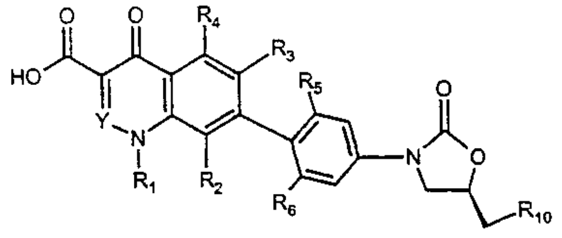
【請求項２３】

該アルキルボラートがトリメチルボラートであることを特徴とする請求項２２記載の方法。

【請求項２４】

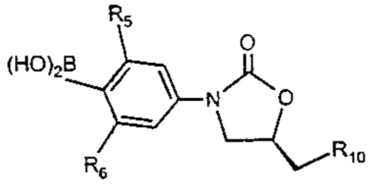
一般構造式：

【化１４】



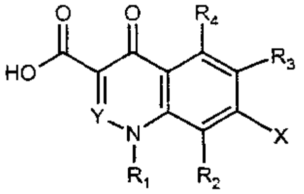
［式中、ＹはＣＨまたはＮ；
R^1は、Ｈ、C_1-C_4アルキル、C_3-C_5シクロアルキル、C_1-C_4ハロアルキルおよびハロフェニルよりなる群から選択され；
R^2は、Ｈ、アルキル、C_1-C_2アルコキシ、ハロおよびハロアルコキシよりなる群から選択され；
R^3は、ＨまたはＦ；
R^4は、Ｈ、メチル、アミノおよびＦよりなる群から選択され；
R^5は、Ｈ、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；
R^6は、Ｈ、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；
R^{10}は、ＯＨ、アルコキシ、アリールオキシおよびＮＨＣ（＝Ｚ）R^{11}よりなる群から選択され；
R^{11}は、Ｈ、C_1-C_7アルキル、C_3-C_5シクロアルキル、ヒドロキシメチル、ハロアルキル、CH_2SMe、$NR^{12}{}_2$、C_1-C_4アルコキシおよびアリールオキシよりなる群から選択され；
R^{12}はC_1-C_4アルキル；および
ＺはＯまたはＳである］
を有する化合物またはその塩もしくは水和物を製造する方法であって、
パラジウム触媒の存在下、一般構造式：

【化１５】



を有するボロン酸またはその塩もしくは水和物と、一般構造式：

【化１６】

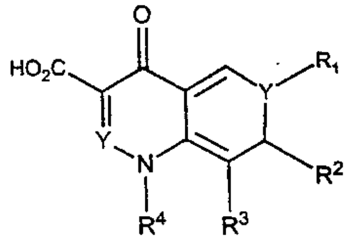


［式中、Ｘは、ハロゲン、ハロアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、ハロアリールスルホニルまたはアリールスルホニルである］
を有するキノロンまたはその塩もしくは水和物とを接触させることを含むことを特徴とする該方法。

【請求項２５】
該パラジウム触媒がジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）であることを特徴とする請求項２４記載の方法。

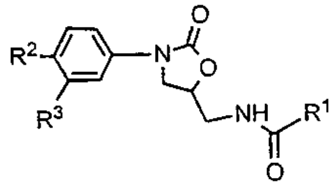
【請求項２６】
医薬上許容される補助剤、希釈剤または担体と混合して請求項１の化合物を含む医薬組成

物。
【請求項２７】
温血動物における微生物感染を治療する方法であって、治療上有効量の請求項１の化合物を該動物に投与することを特徴とする該方法。
【請求項２８】
該動物がヒトであることを特徴とする請求項２７記載の方法。
【請求項２９】
温血動物における微生物感染を治療する方法であって、医薬上許容される補助剤、希釈剤または担体と混合した請求項１の化合物を含む治療上有効量の組成物を該動物に投与することを含むことを特徴とする該方法。
【請求項３０】
該動物がヒトであることを特徴とする請求項２９記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
本発明は、オキサゾリジノン、イソオキサゾリノンまたはイソオキサゾリン化合物がキノロンと化学結合した置換キノロン誘導体に関する。また、本発明は、薬理学的に活性なキノロン誘導体の製法およびその方法に用いた種々の中間体に関する。そのキノロン誘導体は、特に、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｉ、例えば、Ｓ．　ａｕｒｅｕｓ；Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｉ、例えば、Ｅ．　ｆａｅｃａｌｉｓ；Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｉ、例えば、Ｓ．　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ；Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ、例えば、Ｈ．　ｉｎｆｌｕｅｎｚａ；Ｍｏｒａｘｅｌｌａ、例えば、Ｍ．　ｃａｔａｒｒｈａｌｉｓ；およびＥｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　例えば、Ｅ．　ｃｏｌｉ；Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉａ、例えば、Ｍ．　ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ；細胞間微生物、例えば、ＣｈｌａｍｙｄｉａおよびＲｉｃｋｅｔｔｓｉａｅ；ならびにＭｙｃｏｐｌａｓｍａ、例えば、Ｍ．　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅを含めた多数のヒトまたは動物のグラム陽性ならびにグラム陰性病原体に対して有効な広範囲のスペクトルの抗菌剤として有用である。また、本発明は、キノロン誘導体を含む医薬組成物、キノロン誘導体を用いて細菌感染を治療する方法、およびキノロン誘導体の製法に関する。
【０００２】
発明の背景
現存する抗菌剤に対する細菌耐性の増加は主要な臨床的問題である。従って、細菌感染に罹り、通常の抗菌的処置に抵抗性である温血動物を治療する化合物、組成物および方法につき当該技術分野における要求が存在する。キノロンカルボン酸クラスの抗菌性化合物に対する耐性の発生および増加は、他の抗菌剤と同様には広がっていない。従って、新しいキノロンカルボン酸化合物は、耐性細菌と戦うのに有用であり得る。
【０００３】
一般式（ＩＩ）［式中、ＹはＣ－$Ｒ^5$もしくはＮのいずれかであり、$Ｒ^1$ないし$Ｒ^5$は非常に広範囲の置換基を含む］により表される７－置換キノロンカルボン酸誘導体は、抗真菌剤および抗菌剤、ならびに関連化合物への合成中間体としてよく知られている。化合物（ＩＩ）の７－置換誘導体には、抗菌性のシノキサシン（米国特許第３，６６９，９６５号）；シプロフロキサシン（米国特許第４，５６３，４５９号および第４，６２０，００７号）；オフロキサシン（米国特許第４，３８２，８９２号）；ならびにレボフロキサシン（米国特許第４，９８５，５５７号、第５，０５３，４０７号および第５，１４２，０４６号）が含まれる。
【０００４】
【化１】



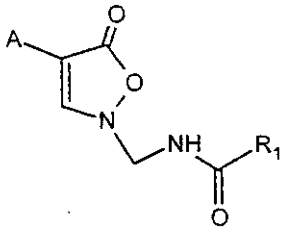
(II)

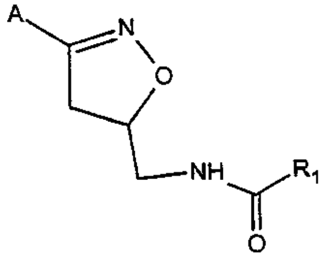
【０００５】
また、一般構造式（ＩＩＩ）を有するオキサゾリジノンは、よく知られたクラスの経口的に活性な合成抗菌剤である。文献には、オキサゾリジノン（ＩＩＩ）［式中、Ｒ^{1}ないしＲ^{3}には非常に広範囲の置換基が含まれる］に対する多数の参考文献が含まれる。フェニル環に１または２個の置換基を有するオキサゾリジノンは、例えば、米国特許第４，７０５，７９９号；第５，５２３，４０３号；および第５，６５４，４３５号に開示されている。オキサゾリジノン（ＩＩＩ）には、ＤｕＰ７２１として命名された抗菌剤が含まれ、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、３２，１６７３（１９８９）を参照されたし。
【０００６】
【化２】



(III)

【０００７】
オキサゾリジノン環にアリールベンゼン置換基を有するオキサゾリジノン（ＩＩＩ）は、米国特許第４，９４８，８０１号および第５，１３０，３１６号に開示されている。３－［（ジーまたは縮合－環置換）フェニル］－２－オキサゾリジノンは、米国特許第４，９７７，１７３号；第４，９２１，８６９号；第４，８０１，６００号；および第５，１６４，５１０号に開示されている。欧州特許出願第０６９７４１２号；第０６９４５４４号；第０６９４５４３号；および第０６９３４９１号ならびに国際特許公開番号ＷＯ９３／０９１０３は、抗菌剤として、５－ないし９－員の置換アリール－およびヘテロアリール－フェニルオキサゾリジノンを開示する。米国特許第５，２５４，５７７号は、抗菌剤として、アミノメチルオキソオキサゾリジニルアリールベンゼン誘導体を開示する。オキサゾリジノンを開示している他の参考文献には、米国特許第４，８０１，６００号および第４，９２１，８６９号が含まれる。前記の特許に開示されたいくつかのピリジン置換のフェニルオキサゾリジノン誘導体は、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓおよびＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅのごときグラム陽性細菌に対して有効である。しかしながら、該オキサゾリジノンは、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ、ＰｒｏｔｅｕｓおよびＳｅｒａｔｉａ ｍａｒｃｅｎｓｅｓのごときグラム陰性細菌に対して活性ではない。さらに、オキサゾリジノンは、その遊離アミノ形態はやや溶けにくいために注射溶液として投与できない。
【０００８】
一般構造式（ＩＶ）を有するイソオキサゾリノン誘導体は、抗菌剤としてＷＯ００／１０５６６に開示されている。また、単純なイソオキサゾリノンが、発芽前除草剤として用いられている。例えば、米国特許第４，０６５，４６３号は、２－メチル－４－（クロロ－ｍ－トリル）－３－イソオキサゾリン－５－オンを開示し、それは、雑草成長を防止するのに有用である。

【０００９】
【化３】

(IV)

【００１０】
一般構造式（Ｖ）を有するイソオキサゾリン誘導体が、抗菌剤として、ＷＯ９９／４１２４４、ＷＯ９８／０７７０８および米国特許第３，７６９，２９５号に開示されている。また、単純なイソオキサゾリンが、発芽前除草剤として用いられている。加えて、米国特許第４，２８３，４０３が、３－アリール－２－イソオキサゾリンを開示し、それは植物真菌病を防止するのに有用である。
【００１１】
【化４】

(V)

【００１２】
キノロン、オキサゾリジノン、イソオキサゾリノンおよびイソオキサゾリンが知られているが、出願人は、オキサゾリジノン、イソオキサゾリノンまたはイソオキサゾリンにキノロンを共有結合させ、グラム陽性およびグラム陰性の細菌の双方に対する広範囲スペクトルの抗菌剤として得られたキノロン誘導体を用いることを開示する参考文献がないことを意識する。
【００１３】
本発明は、抗菌性オキサゾリジノン、イソオキサゾリノンまたはイソオキサゾリン化合物を置換キノロン化合物に共有結合させることにより製造される構造上新規な化合物に指向される。本発明の化合物は、キノロンの１または７位の連結基（ｌｉｎｋｉｎｇ　ｇｒｏｕｐ）を介して、オキサゾリジノン、イソオキサゾリノンまたはイソオキサゾリンで置換されたキノリン構造を有する。
【００１４】
本発明の化合物は、グラム陰性細菌およびグラム陽性細菌に対して活性があり、従って、広範囲スペクトルの抗菌剤として有用である。本発明化合物は、驚くべきことに、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｉ、例えば、Ｓ．　ａｕｒｅｕｓ；Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｉ、例えば、Ｅ．　ｆａｅｃａｌｉｓ；Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｉ、例えば、Ｓ．　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ；Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ、例えば、Ｈ．　ｉｎｆｌｕｅｎｚａ；Ｍｏｒａｘｅｌｌａ、例えば、Ｍ．　ｃａｔａｒｒｈａｌｉｓ；およびＥｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ、例えば、Ｅ．　ｃｏｌｉ．を含めた多数のヒトおよび動物の病原体に対して有効である。他の例には、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉａ、例えば、Ｍ．　ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ；細胞間微生物、例えば、ＣｈｌａｍｙｄｉａおよびＲｉｃｋｅｔｔｓｉａｅ；ならびにＭｙｃｏｐ

ｌａｓｍａ、例えば、Ｍ．　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅが含まれる。また、本発明の化合物は、細胞毒性抗癌剤として想定される。

【００１５】

単純なキノロン誘導体の合成は、当該技術分野においてよく知られている。しかしながら、オキサゾリジノン、イソオキサゾリノンまたはイソオキサゾリンに共有結合したキノロンの合成は容易ではない。かくして、本発明の化合物の合成方法も開示される。

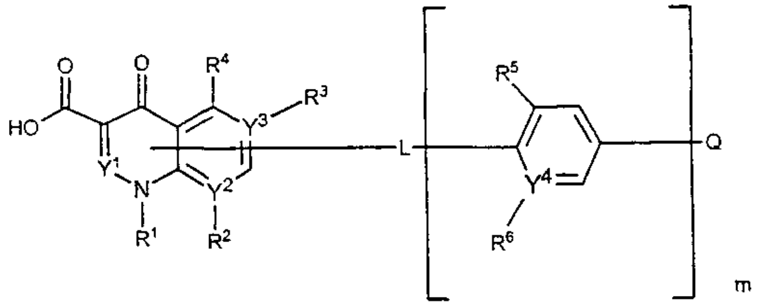
【００１６】

発明の概要

本発明の一つの態様は、構造式（Ｉ）：

【００１７】

【化５】



(I)

【００１８】

［式中、Y^1はＣＨまたはＮ；

Y^2、Y^3およびY^4は独立して、ＣまたはＮ；

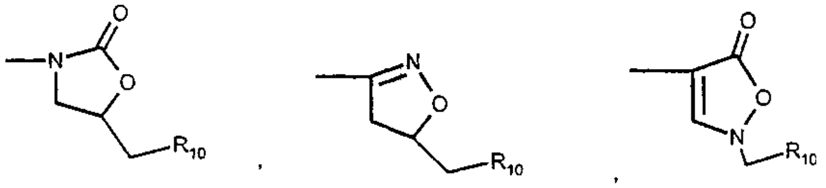
Ｌは、キノリン環の７位の炭素にもしくはキノリン環の１位のＮに結合した結合またはリンカー基であり、結合、NR^7および$NR^8(CR^9{}_2)_nNR^8$よりなる群から選択され；

ｍは０または１；

ｎは０～３；

Ｑは、

【化６】



よりなる群から選択され；

R^1は、不存在、Ｈ、C_1-C_4アルキル、C_3-C_5シクロアルキル、C_1-C_4ハロアルキルおよびハロフェニルよりなる群から選択され；

R^2は、Y^2がＮである場合、不存在であるか、またはY^2がＣである場合、Ｈ、アルキル、C_1-C_2アルコキシ、ハロおよびハロアルコキシよりなる群から選択され、あるいはY^2がＣである場合、R^1およびR^2は一緒になって５－または６－員の、所望により置換されていてもよいヘテロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成でき；

R^3は、Y^3がＣである場合、ＨもしくはＦであるか、またはY^3がＮである場合、R^3は不存在であり；

R^4は、Ｈ、メチル、アミノおよびＦよりなる群から選択され；

R^5は、Ｈ、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；

R^6は、Y^4がＣである場合、Ｈ、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択さ

れるか、またはY^4がＮである場合、R^6は不存在であり；
R^7は、Ｈ、C_1－C_4アルキル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニルおよびアルコキシカルボニルよりなる群から選択され；
R^8は独立して、ＨもしくはＣ$_1$－C_4アルキルであるか、または一緒になって４－ないし９－員の、所望により置換されていてもよいヘテロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成し；
R^9は独立して、ＨもしくはC_1－C_4アルキルであるか、または一緒になって、所望によりC_1－C_2アルキル、ハロアルキルもしくはメトキシイミノで置換されていてもよい４－ないし９－員の複素環もしくはヘテロ二環を形成し；
R^{10}は、ＯＨ、アルコキシ、アリールオキシおよびＮＨＣ（＝Ｚ）R^{11}よりなる群から選択され；
R^{11}は、Ｈ、C_1－C_7アルキル、C_3－C_5シクロアルキル、ヒドロキシメチル、ハロアルキル、CH_2SMe、$NR^{12}{}_2$、C_1－C_4アルコキシおよびアリールオキシよりなる群から選択され；
R^{12}は、C_1－C_4アルキル；および
ＺはＯまたはＳである]
を有する置換キノロン誘導体またはその医薬上許容される塩、水和物もしくはプロドラッグを提供することにある。
【００１９】
本発明のもう一つの態様は、式（Ｉ）の化合物および医薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物を提供することにある。
【００２０】
本発明の一つの他の態様は、哺乳動物における微生物感染を治療する方法であって、医薬上有効量の式（Ｉ）の化合物を該哺乳動物に投与することを含むことを特徴とする該方法を提供することにある。
【００２１】
本発明のもう一つの態様は、癌を治療する方法であって、医薬上有効量の式（Ｉ）の化合物をそれを必要とする哺乳動物に投与することを含むことを特徴とする該方法を提供することにある。
【００２２】
本発明のさらにもう一つの態様は、構造式（Ｉ）の化合物の製法を提供することにある。
【００２３】
好ましい具体例の詳細な記載
本明細書に用いた用語および語句は、当該技術分野において知られた意味および定義を有する。共通して用いたいくつかの語句を以下に詳細に記載する。
【００２４】
「アルキル」とは、炭素および水素だけを含む環状、分岐鎖または直鎖の化学基、例えば、メチル、ペンチルおよびアダマンチルをいう。アルキル基は、１以上の置換基、例えば、ハロゲン、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシ、ベンジルオキシ、フェニルおよびベンジルで置換されいなくても置換されていてもよい。アルキル基は、１またはいくつかの位置で飽和されていても飽和されていなくてもよい（例えば、アルケニルまたはアルキニルサブユニットを含む）。典型的には、アルキル基は、１ないし約１２個の炭素原子、例えば、１ないし約１０個または１ないし約８個の炭素原子を含む。
【００２５】
「ヘテロアルキル」とは、炭素、水素および少なくとも１つのヘテロ原子を含む環状、分岐鎖または直鎖の化学基をいう。ヘテロアルキルには、二環系化合物が含まれる。該ヘテロ原子は、典型的には、窒素、酸素または硫黄である。ヘテロアルキル基は、１以上の置換基、例えば、ハロゲン、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシ、ベンジルオキシ、フェニルおよびベンジルで置換されていなくても置換

されていてもよい。該ヘテロアルキル基が窒素原子を含む場合、該窒素原子は第一級、第二級、第三級または第四級であり得るか、あるいはアミドまたはスルホンアミドのごとき種々の形態であり得る。ヘテロアルキル基は、１以上の不飽和の（例えば、アルケニルまたはアルキニル）サブユニットであり得る。典型的には、ヘテロアルキル基は、１ないし約１２個の原子、例えば、１ないし約８個または１ないし約４個の炭素原子を含む。

【００２６】

「アリール」とは、単環（例えば、フェニル）、多環（例えば、ビフェニル）または多縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する一価の芳香族炭素環基をいう。アリール基は、アミノ、ヒドロキシル、アルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロ、メルカプトおよび他の置換基で置換されていなくても置換されていてもよい。典型的には、該アリール基は、置換された単環系化合物である。例えば、該アリール基は、置換されたフェニル環である。

【００２７】

「ヘテロアリール」とは、炭素原子を含み、該環内に少なくとも１つのヘテロ原子を有する単環（例えば、ピリジルまたはフリル）または多縮合環（例えば、インドリジニルまたはベンゾチエニル）を有する一価の芳香族基をいう。該ヘテロ原子は、好ましくは、窒素、酸素または硫黄である。ヘテロアリール基は、所望により、アミノ、ヒドロキシル、アルキル、ヘテロアルキ、アルコキシ、ハロ、メルカプトおよび他の置換基で置換されていなくても置換されていてもよい。一つの具体例において、該ヘテロアリール基は置換されたピリジルである。

【００２８】

「ハロ」または「ハロゲン」なる用語は本明細書に定義され、フッ素、臭素、塩素およびヨウ素を含む。

【００２９】

「ハロアルキル」なる用語は、１以上のハロ置換基の、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、またはその組合せのいずれかで置換されたアルキル基と本明細書に定義される。同様に、「ハロシクロアルキル」は、１以上のハロ置換基を有するシクロアルキル基と定義される。

【００３０】

「アルコキシ」および「アリールオキシ」なる用語は、－ＯＲ（ここに、Ｒは、各々、アルキルまたはアリールである）と定義される。

【００３１】

「ヒドロキシ」なる用語は、－ＯＨと定義される。

【００３２】

「アミノ」なる用語は、$-NR^2$（ここに、各Ｒは独立して、アルキルまたは水素である）と定義される。

【００３３】

「アルキルカルボニル」なる用語は、Ｒ－Ｃ（＝Ｏ）－（ここに、Ｒはアルキルである）と定義される。

【００３４】

「アルコキシカルボニル」なる用語は、ＲＯ－Ｃ（＝Ｏ）－（ここに、Ｒはアルキルである）と定義される。

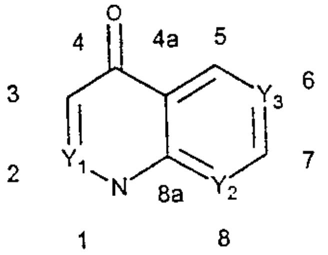
【００３５】

「アルキルスルホニル」なる用語は、$R-SO_3$（ここに、Ｒはアルキルである）と定義される。

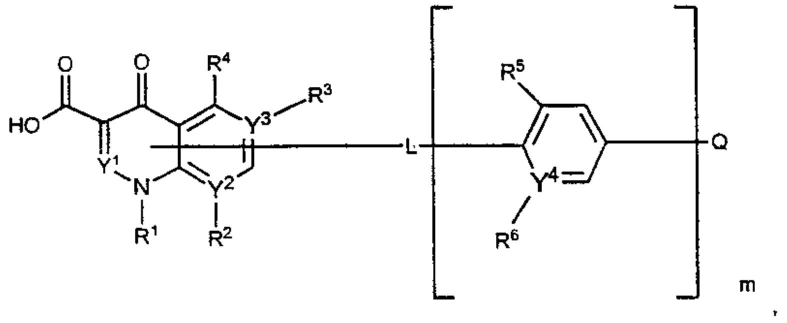
該キノロン環系は、以下の通り番号付けされる：

【００３６】

【化７】

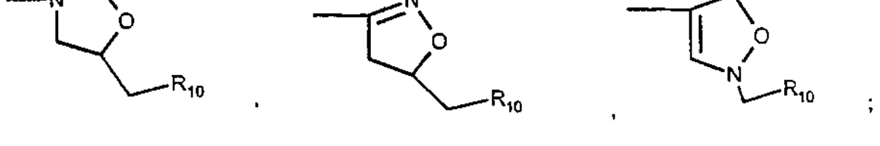


【００３７】
「生物学的に活性な化合物」または「生物活性化合物」とは、生物活性を示す本発明のキノロン誘導体をいう。例として、生物学的に活性な化合物は、酵素または受容体と、その各々の基質（群）または内因性リガンド（群）との間の相互作用を阻害できるか、または１０$^{-3}$モル濃度以下の溶液濃度にて少なくとも約１５％微生物の細胞増殖を阻害できる（すなわち、阻害活性を有する）。例えば、生物学的に活性な化合物は、約１０$^{-4}$Ｍ以下、好ましくは、１０$^{-5}$Ｍ以下、より好ましくは、約１０$^{-6}$Ｍ以下の溶液濃度でかかるプロセスを阻害できる。
【００３８】
本発明は、以下に定義される構造式（Ｉ）：
【００３９】
【化８】



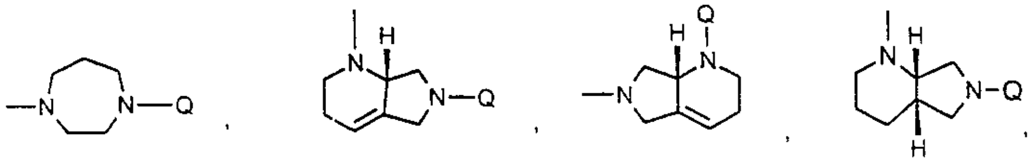
(I)

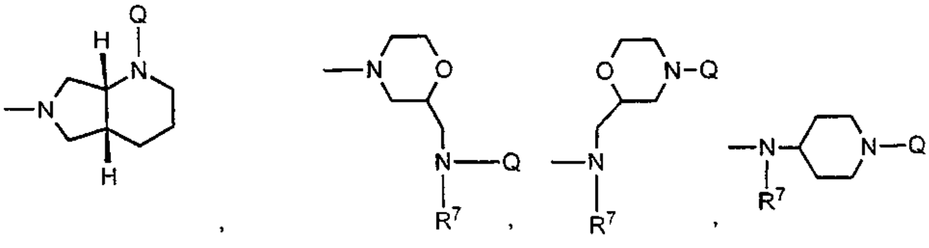
【００４０】
［式中、Ｙ^{1}はＣＨまたはＮ；
Ｙ^{2}、Ｙ^{3}およびＹ^{4}は独立して、ＣまたはＮ；
Ｌは、キノリン環の７位の炭素にもしくはキノリン環の１位のＮに結合した結合またはリンカー基であり、結合、ＮＲ^{7}およびＮＲ^{8}（ＣＲ$^{9}{}_{2}$）$_{n}$ＮＲ^{8}よりなる群から選択され；
ｍは０または１；
ｎは０～３；
Ｑは、
【化９】

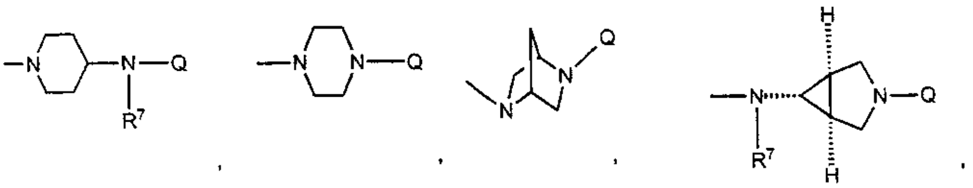


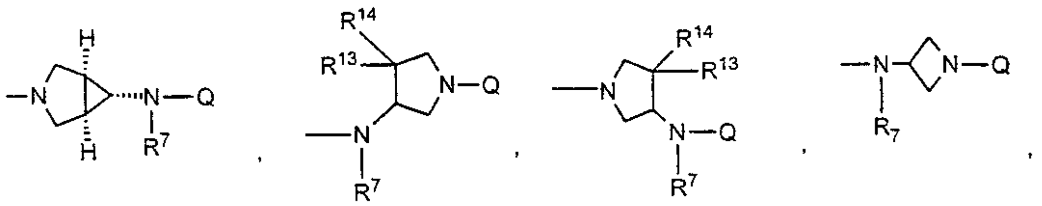
よりなる群から選択され；
Ｒ^{1}は、不存在、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{5}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$ハロアルキルおよびハロフェニルよりなる群から選択され；
Ｒ^{2}は、Ｙ^{2}がＮである場合、不存在であるか、またはＹ^{2}がＣである場合、Ｈ、アルキ

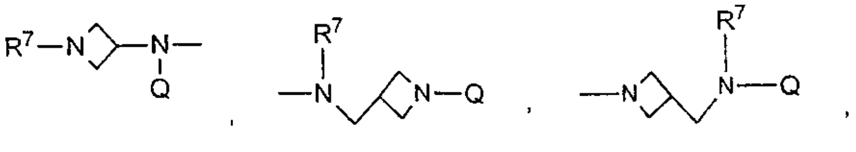
ル、C_1－C_2アルコキシ、ハロおよびハロアルコキシよりなる群から選択され、あるいはY^2がＣである場合、R^1およびR^2は一緒になって５－または６－員の、所望により置換されていてもよいヘテロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成でき；
R^3は、Y^3がＣである場合、ＨもしくはＦであるか、またはY^3がＮである場合、R^3は不存在であり；
R^4は、Ｈ、メチル、アミノおよびＦよりなる群から選択され；
R^5は、Ｈ、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択され；
R^6は、Y^4がＣである場合、Ｈ、メチル、ヒドロキシおよびハロよりなる群から選択されるか、またはY^4がＮである場合、R^6は不存在であり；
R^7は、Ｈ、C_1－C_4アルキル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニルおよびアルコキシカルボニルよりなる群から選択され；
R^8は独立して、ＨもしくはC_1－C_4アルキルであるか、または一緒になって４－ないし９－員の、所望により置換されていてもよいヘテロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成し；
R^9は独立して、ＨもしくはC_1－C_4アルキルであるか、または一緒になって、所望によりC_1－C_2アルキル、ハロアルキルもしくはメトキシイミノで置換されていてもよい４－ないし９－員の複素環もしくはヘテロ二環を形成し；
R^{10}は、ＯＨ、アルコキシ、アリールオキシおよびＮＨＣ（＝Ｚ）R^{11}よりなる群から選択され；
R^{11}は、Ｈ、C_1－C_7アルキル、C_3－C_5シクロアルキル、ヒドロキシメチル、ハロアルキル、CH_2SMe、$NR^{12}{}_2$、C_1－C_4アルコキシおよびアリールオキシよりなる群から選択され；
R^{12}は、C_1－C_4アルキル；および
ＺはＯまたはＳである］
で表されるキノロン－オキサゾリジノン、キノロン－イソオキサゾリノンおよびキノロン－イソオキサゾリンまたはその医薬上許容される塩、水和物もしくはプロドラッグに指向される。
【００４１】
本発明の化合物は、グラム陽性、グラム陰性および嫌気性細菌を含めた多数のヒトおよび動物病原体に対して、および哺乳動物における微生物感染を治療するのに有効な抗菌剤である。また、本化合物は、細胞毒性抗癌化合物として用いることができる。
【００４２】
一般式（Ｉ）の好ましい化合物は、
Y^1がＣＨ；
Y^2、Y^3およびY^4がＣ；
Ｌが結合または$NR^8(CR^9{}_2)_nNR^8$；
ｎが２；
R^4がＨまたはＦ；
R^4がＨ、メチル、アミノまたはＦ；
R^5およびR^6が独立して、Ｈ、メチル、ヒドロキシまたはハロ；
R^{10}が、Ｑがオキサゾリジノンまたはイソオキサゾリン基である場合、ＯＨ、アルコキシ、アリールオキシまたはＮＨＣ（Ｚ）R^{11}であるか、またはＱがイソオキサゾリン基である場合、アリールオキシ、ＮＨＣ（Ｚ）R^{11}であって；
ＺがＯであるものである。
【００４３】
好ましいＱは、オキサゾリジノン基である。好ましいＬ－Ｑ基（ここに、ｍは０である）は、
【００４４】
【化１０】

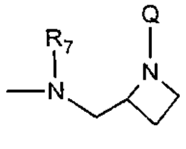
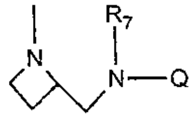










、および 

【００４５】

［式中、R^{13}およびR^{14}は独立して、Ｈ、C_{1-2}アルキルもしくはC_{1-2}ハロアルキルであるか、または一緒になってシクロプロピルもしくはメトキシイミノ基を形成する］

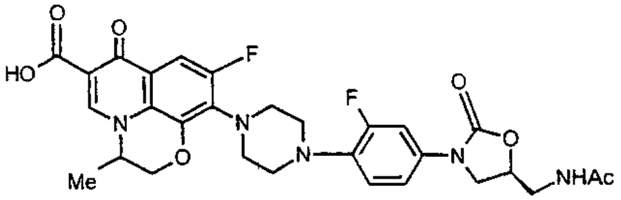
よりなる群から選択される。

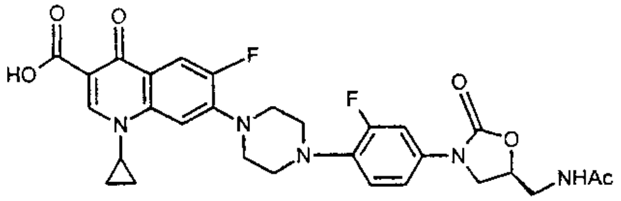
【００４６】

また、式（Ｉ）の化合物は、オキサゾリジノンまたはイソオキサゾリン環の５位の炭素にてＳ配置を有する光学的に純粋なエナンチオマーであるのが好ましい。

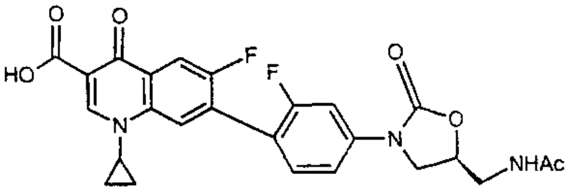
【００４７】

本発明の好ましい化合物には、（ＡｃはＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$である）：
【００４８】
【化１１】



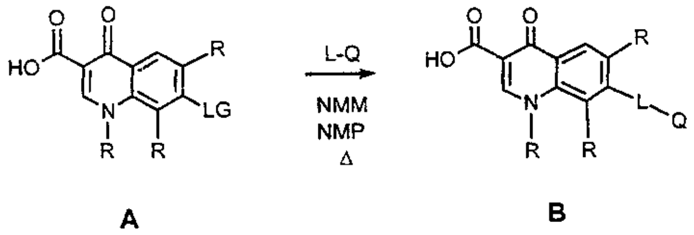


および

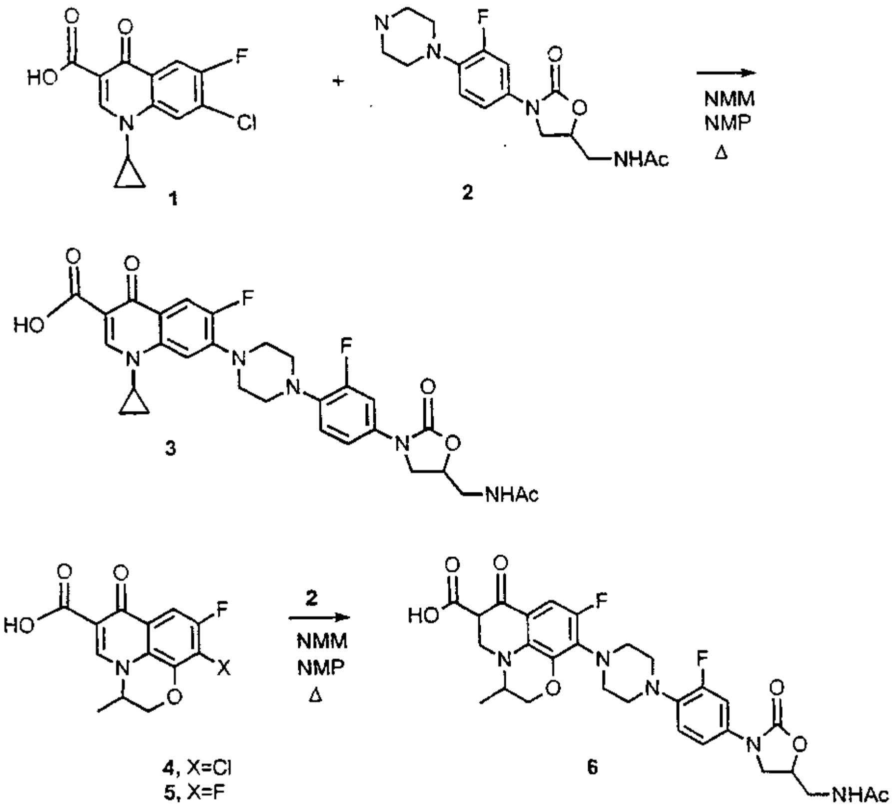


【００４９】
が含まれる。
【００５０】
また、医薬上活性なオキサゾリジノン－、イソオキサゾリン－およびイソオキサゾリノン－置換キノロン（Ｉ）の合成法およびその合成に用いた中間体化合物に指向される。本発明の置換キノロン誘導体は、以下の一般的な合成の反応図式により調製できる。
【００５１】
反応図式１は、本発明の７－オキサゾリジノン－、イソオキサゾリン－およびイソオキサゾリノン－置換キノロン化合物（Ｂ）の一つの一般的な合成法を示す。反応図式２は、本発明のオキサゾリジノン－置換キノロン化合物（３および６）の特定の合成例を示す。
【００５２】
【化１２】

反応図式１



反応図式２



【００５３】
反応図式１において、好ましくは、フルオロ、クロロまたはトリフレート誘導体のごとき７位（化合物Ａ）にて脱離基（ＬＧ）を含む適当に置換されたキノロンが出発物質として用いられる。かかる化合物の特定の例は、化合物（１）、（４）および（５）により示される。化合物（１）、（４）および（５）は、多数の商業源から容易に入手可能であるか、あるいは化学文献で知られているか、または当業者により容易に調製できる。７－クロロ－１－シクロプロピル－６－フルオロ－４－オキソヒドロキノリン－３－カルボン酸（１）は、Ａｃｒｏｓ　Ｏｒｇａｎｉｃｓから商業的に入手でき、その合成は、ドイツ特許ＤＥ３１４２８５４、ＤＥ３２４８５０５およびＤＥ３２４８５０７に記載されている。１－シクロプロピル－６，７－ジフルオロ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸は、Ｌｏｕｓｔｏｎ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌから商業的に入手でき、その合成は、ドイツ特許ＤＥ３２４８５０７に記載されている。９，１０－ジフルオロ－３－メチル－７－オキソ－２，３－ジヒドロ－７Ｈ－［１，４］オキサジノ［２，３，４－λ］キノリン－６－カルボン酸は、Ｍａｙｂｒｉｄｇｅ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐａｎｙから入手でき、その合成は、日本国特許ＪＰ５７０８８１８２およびＪＰ５８０７２５８９ならびにＥＰ４７００５に記載されている。９－クロロ－１０－フルオロ－３－メチル－７－オキソ－２，３－ジヒドロ－７Ｈ－［１，４］オキサジノ［２，３，４－λ］キノリン－６－カ

ルボン酸は、Ｚｈｅｊｉａｎｇ　Ｈｅｎｇｄｉａｎ　Ｉｍｐ．　＆　Ｅｘｐ．　Ｃｏ．、Ｌｔｄ．から商業的に入手でき、その合成は、Ｃｈｅｍ．　Ｐｈａｒｍ．　Ｂｕｌｌ．，３２，４９０７－１３（１９８４）およびＥＰ２０６２８３に記載されている。

【００５４】

一つの具体例において、適当に置換されたキノロン（１）、（４）または（５）は、置換基の求核置換反応がワンポット反応系列にて、各々の粗製のオキサゾリジノンー、イソオキサゾリンーまたはイソオキサゾリノンー置換キノロン（Ｉ）を供するように、十分に求核性の連結基Ｌで置換されたオキサゾリジノン、イソオキサゾリンまたはイソオキサゾリノンで処理される。

【００５５】

オキサゾリジノン、イソオキサゾリンまたはイソオキサゾリノン上のＬ基は、後記のごとき商業的に入手可能な試薬から標準的合成法により誘導できる。例えば、キノロン（１）、（４）または（５）がＮ－メチルピロリン－２－オン（ＮＭＰ）およびＮ－メチルモルホリン（ＮＭＭ）中の５－（Ｓ）－アミノメチル－３－（３－フルオロ－４－ピペラジノフェニル）オキサゾリジン－２－オンで処理される場合、各粗製のオキサゾリジノン－置換キノロン（３）または（６）は、中ないし高収率で形成される。次いで、化合物（３）および（６）は、当該技術分野においてよく知られたクロマトグラフィー技術に従い精製できる。

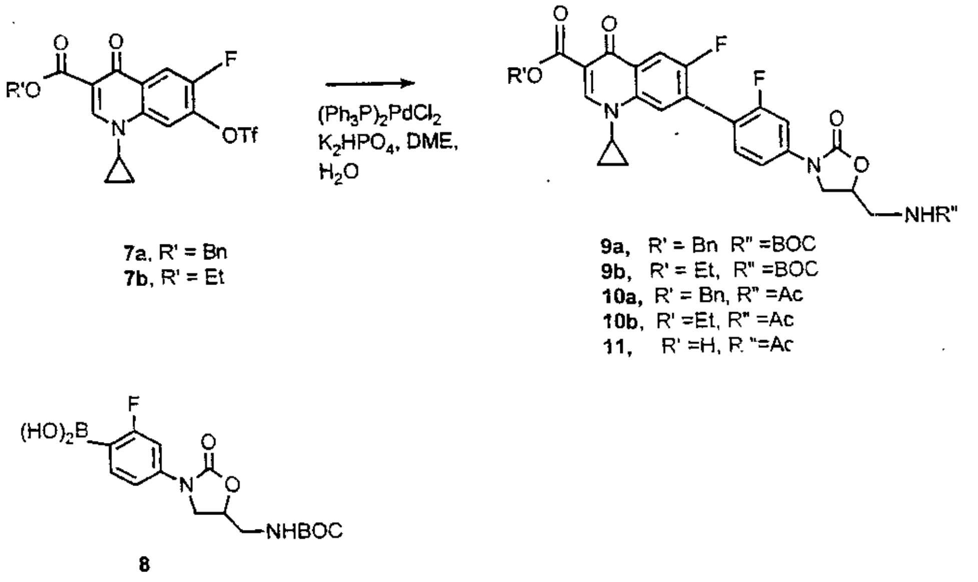
【００５６】

別法として、反応図式３は、炭素－炭素結合がキノロンフラグメントをフェニルオキサゾリジノンサブユニットに連結する場合の化合物の代表的な製法を概説する。

【００５７】

【化１３】

反応図式3.



【００５８】

キノロントリフレート７ａ，ｂ（Ｋｉｅｌｙら　Ｊ．　Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｃ　Ｃｈｅｍ．　１９９１，２８，１５８１－１５８５）を、１，２－ジメトキシエタン、二塩基リン酸カリウム水溶液、およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム　二塩化物またはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムのごとき適当なパラジウム触媒の存在下、適当な温度、好ましくは、還流にて、ボロン酸８と反応させて、各々の結合した生成物９ａ，ｂを生成する。化合物９ａ，ｂは共に抗菌化合物および合成中間体であることは当業者には明らかであろう。例えば、９ａ，ｂのｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（ＢＯ

Ｃ）基は、例えば、トリフルオロ酢酸で除去して、アミノ中間体を得、それをさらに、後記の条件を使用して、例えば、アシル化して合成できる。加えて、１０または引き続いてのアシル化誘導体のエステル部分を酸性または塩基性条件下で加水分解して、対応するカルボン酸１１を得ることができる。さらに、Ｒ^{1}＝Ｂｎである場合、炭素上のパラジウムのごとき適当な触媒の存在下での水素化分解も対応するカルボン酸１１を与える。

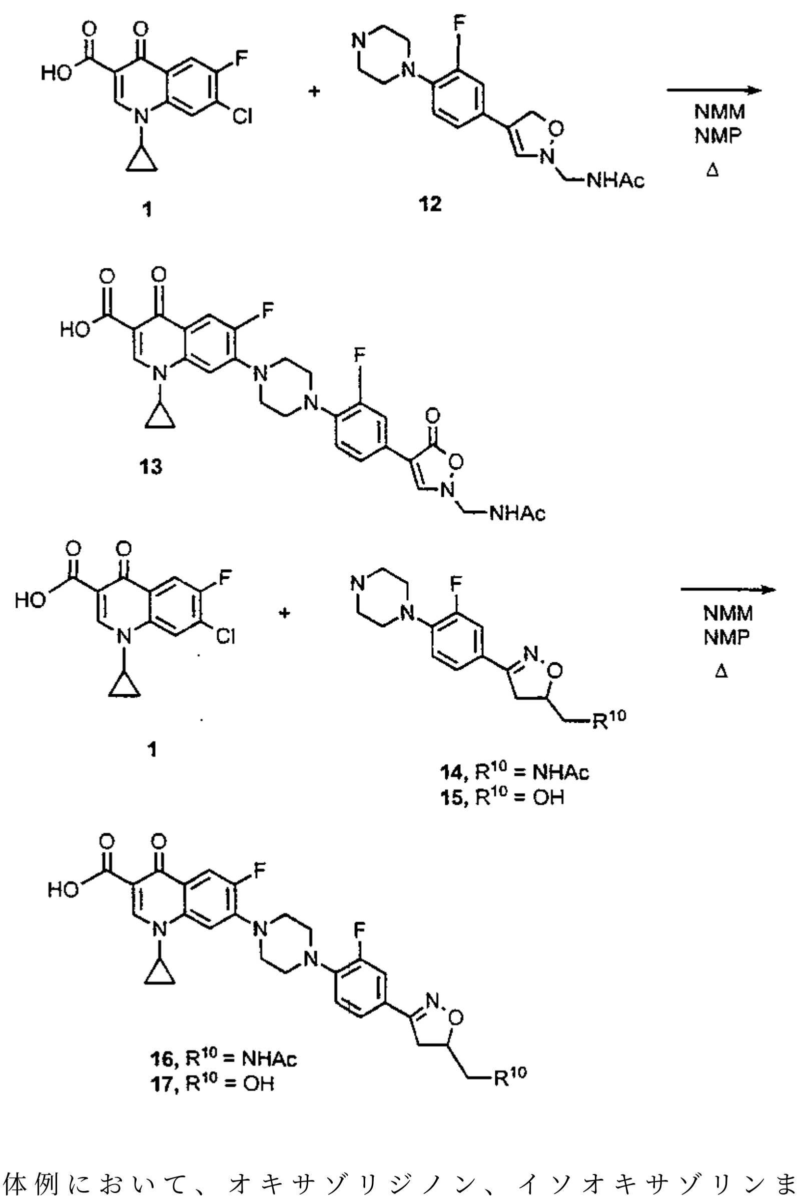
【００５９】

以下の反応図式４に示すように、本発明のイソオキサゾリン－およびイソオキサゾリノン－置換キノロンに誘導する合成手法は、前記の手法に密接に類似している。

【００６０】

【化１４】

反応図式４.



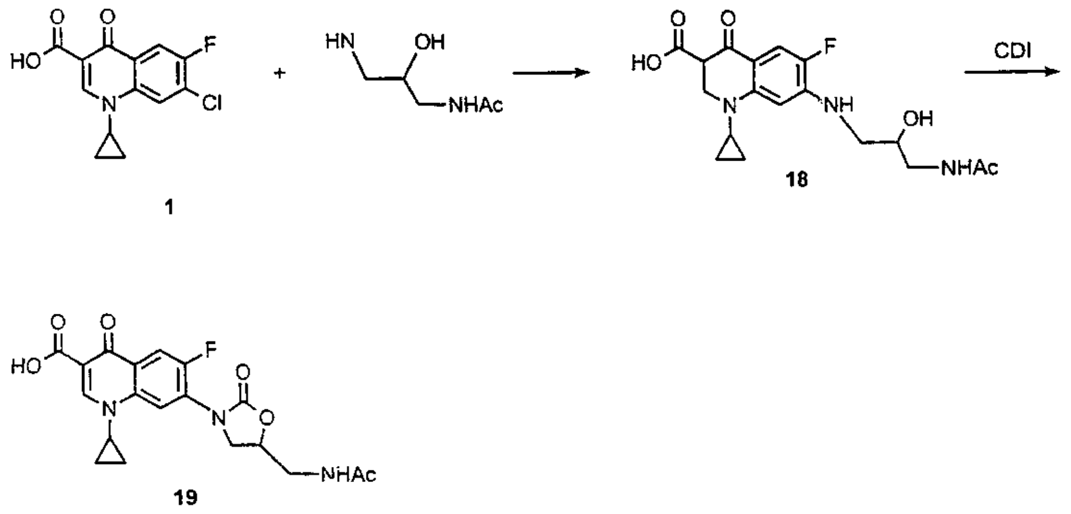
【００６１】

もう一つの具体例において、オキサゾリジノン、イソオキサゾリンまたはイソオキサゾリノン環と、本発明のキノロン化合物（反応図式１）のキノロン環との間の連結基は結合である。これらの場合には、オキサゾリジノン、イソオキサゾリンおよびイソオキサゾリノンは、求核置換反応に引き続いて形成される。これを反応図式５に示す。

【００６２】

【化１５】

反応図式５.



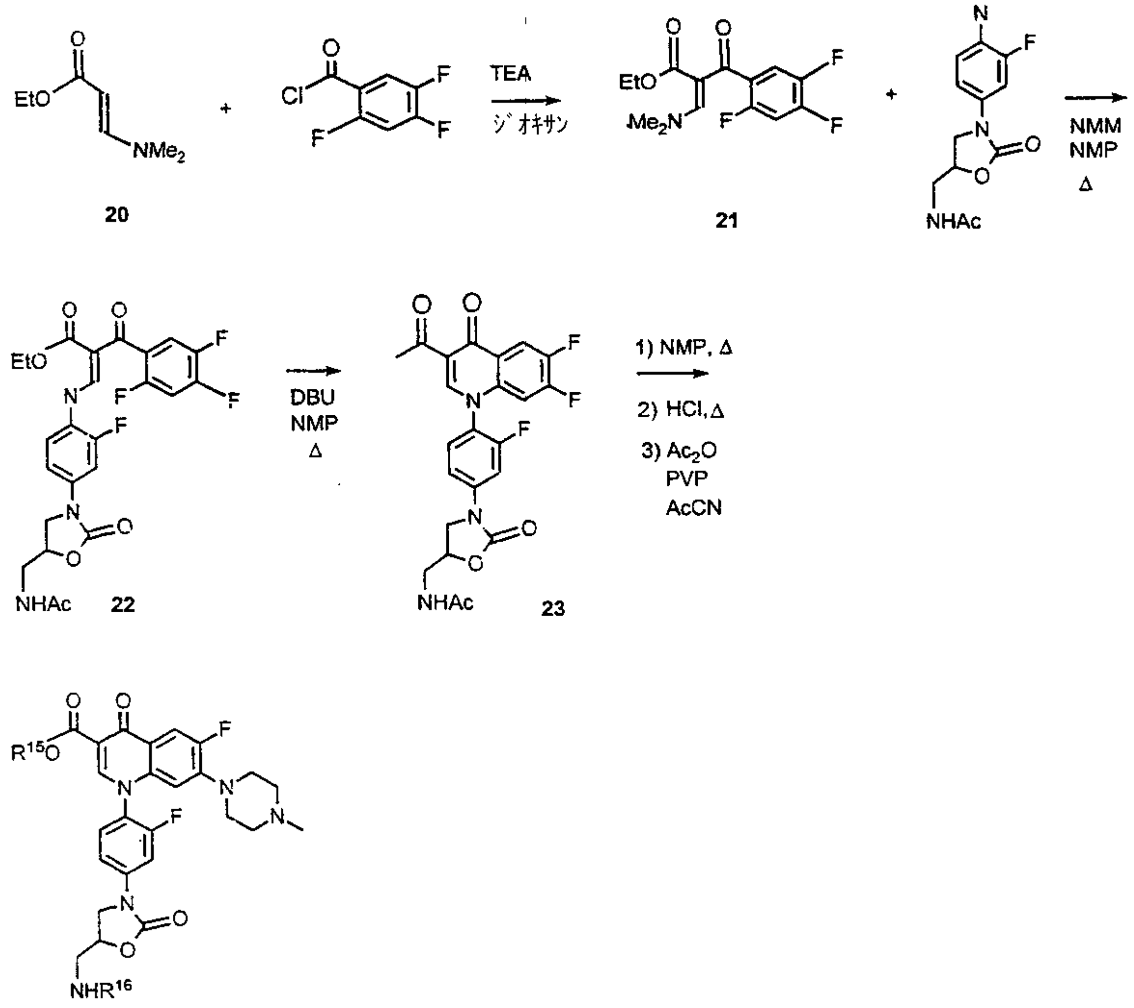
【００６３】
例えば、キノロン（１）を前記のごとく、ＮＭＰおよびＮＭＭ中の１－アセチル－３－アミノ－２－（Ｓ）－オキシプロピルアミンで処理して、アミノアルコール中間体（１８）を得る。次いで、該アミノアルコール中間体（１８）をワンポット反応系列にて、カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）での処理により、粗製のオキサゾリジノン－置換キノロン（１９）に変換する。　アミノアルコールのオキサゾリジノンへの変換を、公知の製法（例えば、Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．、３２，１６７３（１９８９）参照）により達成する。

【００６４】
もう一つの具体例において、該オキサゾリジノン－、イソオキサゾリン－およびイソオキサゾリノン－置換基は、該キノロン環系の１位の窒素に共有結合させる。反応図式６は、本発明の１－オキサゾリジノン置換キノロン化合物の合成を示す。

【００６５】

【化１６】

反応図式６.



24, R^{15} = Et, R^{16} = Ac
25, $R^{15,16}$ = H
26, R^{15} = H, R^{16} = Ac

【００６６】
略言すると、３－ジメチルアミノアクリル酸エチル（２０）を２，４，５－トリフルオロベンゾイルクロリド、トリエチルアミンおよび１，４－ジオキサンの存在下で２－（ジメチルアミノ）メチレン－２－（２，４，５－トリフルオロベンゾイル）酢酸エチル（２１）に変換する。化合物（２１）と５－（Ｓ）－アセトアミドメチル－３－（４－アミノ－３－フルオロフェニル）－オキサゾリジン－２－オンとの反応は化合物（２２）を供し、次いで、それをジアゾビシクロ［４．４．０］ウンデカ－２－エン（ＤＢＵ）および過剰のＮＭＰの存在下で加熱して、キノロン－オキサゾリジノン（２３）への環化を促す。キノロン－オキサゾリジノン（２３）をＮＭＰの存在下、１－メチルピペラジンでの処理により直接的に対応するＮ－メチルピペラジニル化合物（２４）に変換できる。塩化水素水溶液の存在下の化合物（２４）の加水分解は、酸アミン（２５）を与える。アミン（２５）のアシル化は、本発明のオキサゾリジノン－置換キノロン（２６）を供する。本発明のN^1－イソオキサゾリン－およびイソオキサゾリノン－置換キノロンを供する合成手法は、前記の手法に密接に類似している。

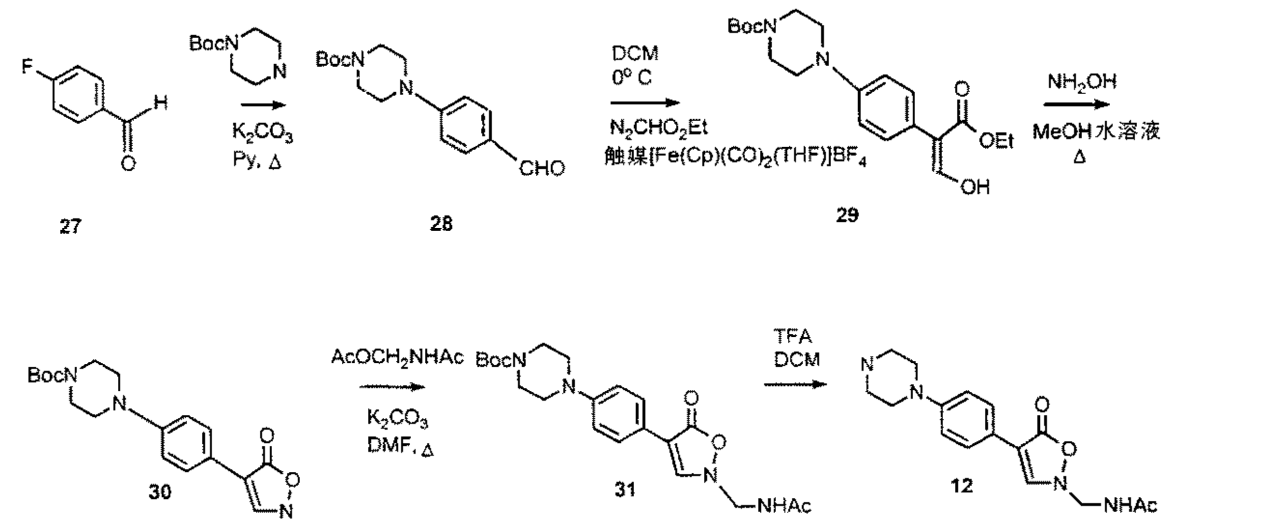
【００６７】
イソオキサゾリン－およびイソオキサゾリノン中間体（１２）、（１４）および（１５）は、種々の合成で得ることができる。好ましい経路を反応図式７および８に示す。以下の

ものが代表例であり、開示された合成プロトコールの修飾は、イソオキサゾリン－およびイソオキサゾリノン中間体の調製につき可能であることは当業者には明らかであろう。

【００６８】

【化１７】

反応図式7.



【００６９】

反応図式７に示すように、ｐ－フルオロベンズアルデヒド（２７）は、炭酸カリウムおよびピリジン（Ｐｙ）のごとき適当な溶媒の存在下、適当な温度（例えば、還流）にて、商業的に入手可能なＢＯＣ－保護ピペラジン、１－（ｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン（Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｉｎｃ．、Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ、ＷＩ）と反応させて、ピペラジニル中間体（２８）を得ることができる。エステルアルコール（２９）の形成は、Ｍａｈｍｏｏｄら、Ｊ．　Ｏｒｇ．　Ｃｈｅｍ．、６３、ｐｇｓ．　３３３３－３３３６（１９９８）に記載のごときジアゾ酢酸エチルとの化合物（２８）の縮合から生じる。ヒドロキシルアミンの添加に続いて、メタノール水溶液中で還流温度まで温めると、ピペラジニルアリールイソオキサゾリノン（３０）を得る。次いで、化合物（３０）をＮ－（ヒドロキシメチル）アセトアミドアセテート／ＤＭＦとの反応により対応するメチルアセトアミド（３１）に変換する。次いで、ＢＯＣ基を酸、好ましくは、ジクロロメタン（ＤＣＭ）中のトリフルオロ酢酸での処理により除去して、ピペラジニルアリールイソオキサゾリノン化合物（１２）を得る。

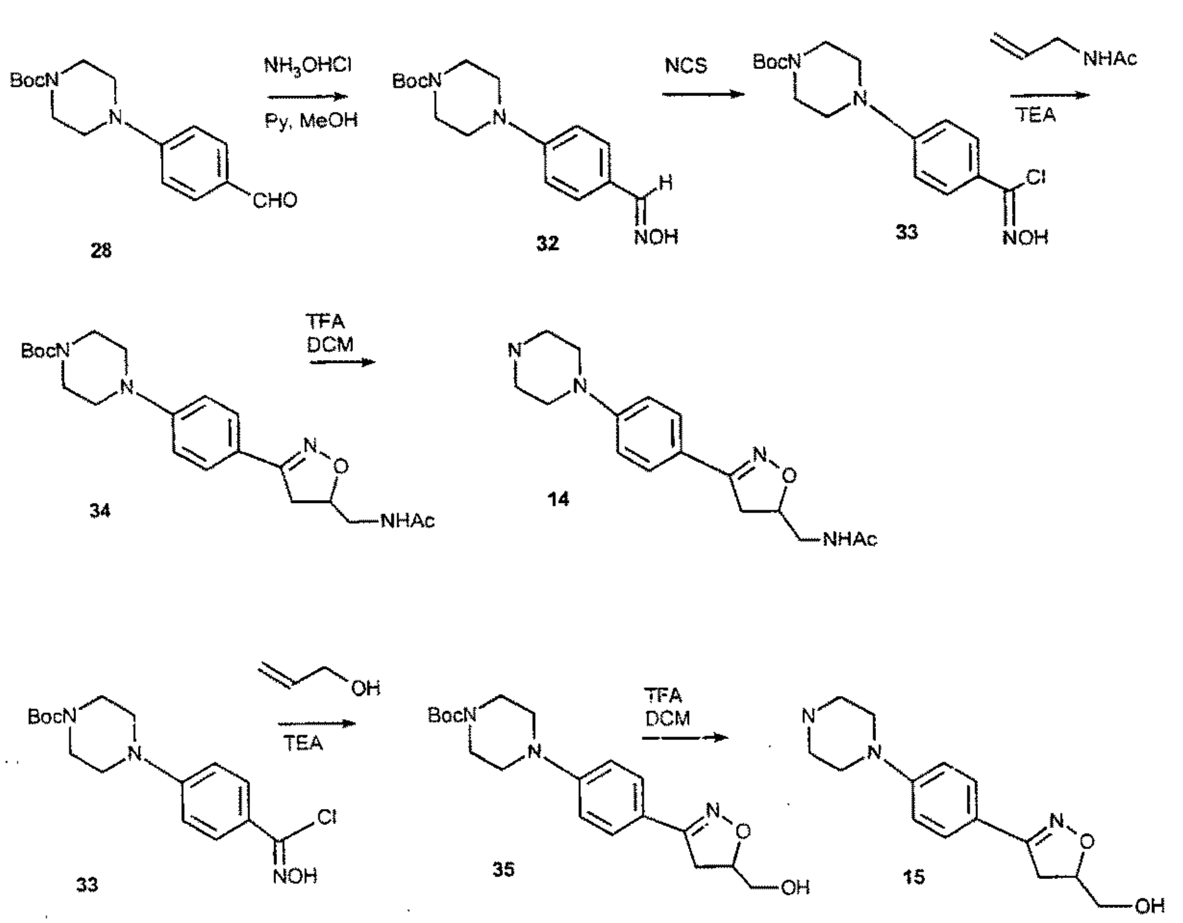
【００７０】

また、反応図式８に示すように、中間体（２８）は、ピリジンのごとき塩基の存在下、メタノール（ＭｅＯＨ）のごとき極性プロトン溶媒中の塩酸ヒドロキシルアミンと反応させて、オキシム（３２）を得ることができる。次いで、オキシム（３２）を、ジクロロメタンのごとき適当な溶媒中のＮ－クロロスクシンアミド（ＮＣＳ）により酸化して、塩化オキシミル（３３）を得ることができる。別法として、塩化オキシミル（３３）を系内にて形成でき、ジクロロメタン（ＤＣＭ）のごとき適当な溶媒の存在下、アリル化合物で直接的に処理して、各々、化合物（３４）および（３５）を得る。次いで、ＢＯＣ保護基は、酸、好ましくはジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸での反応により除去して、各々、ピペラジニルアリールイソオキサゾリノン化合物（１４）および（１５）を供する。

【００７１】

【化１８】

反応図式８.



【００７２】
また、キノロンと、オキサゾリジノン、イソオキサゾリノンまたはイソオキサゾリンとの他の組合せが可能である。一つの具体例は、オキサゾリジノン、イソオキサゾリノンまたはイソオキサゾリンの好ましいＣ－７キノロン置換基の側鎖、例えば、光学活性（アミノ）シクロアルキルアミノ　Ｃ－７置換基の側鎖アミノ基への共有結合を含む。

【００７３】
本発明のオキサゾリジノン－およびイソオキサゾリン－置換キノロン（Ｉ）は、少なくとも１つの不斉中心を含む。一つの不斉中心が存在する場合、その化合物は、２つの可能な光学異性体（（Ｒ）および（Ｓ）エナンチオマー）のうちの一つ、または両者のラセミ体混合物として存在し得ることは当業者には明らかである。個々の（Ｒ）および（Ｓ）エナンチオマーの双方、ならびにその混合物は、本発明のオキサゾリジノン－およびイソオキサゾリン－置換キノロン（Ｉ）の範囲内にある。また、第二の不斉中心がオキサゾリジノン－およびイソオキサゾリン－置換キノロン（Ｉ）に存在する場合には、ラセミ体およびエナンチオマー的に富化した形態で得られたジアステレオマーは、本発明の化合物（Ｉ）の範囲内にある。

【００７４】
本発明の好ましい化合物は、例えば、Ｓ－オフロキサシンがＲ－オフロキサシンよりも１０ないし１００倍大きな効力を示すために、オキサゾリジノンまたはイソオキサゾリン環のＣ^{5}位にて（Ｓ）配置を有する光学的に純粋なエナンチオマーである。しかしながら、ラセミ体混合物も有用であるが、大量のラセミ体物質が純粋なＳ－エナンチオマーと同一の効果を生成するのに必要とされ得る。

【００７５】
所望ならば、エナンチオマーの混合物を当業者に知られた手段により分割する。光学的に純粋な物質を、化合物１５についての実施例４および６に記載され、反応図式２に示され

るＣｈｉｒａｌｐａｃｋ　ＡＤ　カラムのごときキラル相を用いるＨＰＬＣによりラセミ体混合物の分割により得ることができる。別法として、ラセミ体混合物の分割は、当業者に知られた方法を用いて塩形態の選択的結晶化により達成できる。例えば、「Ｏｐｔｉｃａｌ　Ｒｅｍｉｘｔｕｒｅ　Ｐｒｏｃｅｄｕｒｅｓ　ｆｏｒ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ、Ｖｏｌ　１；Ａｍｉｎｅｓ　ａｎｄ　Ｒｅｌａｔｅｄ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，」Ｐａｕｌ　Ｎｅｗｍａｎ、Ｏｐｔｉｃａｌ　Ｒｅｍｉｘｔｕｒｅ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ　Ｃｅｎｔｅｒ，　Ｍａｎｈａｔｔａｎ　Ｃｏｌｌｅｇｅ、Ｒｉｖｅｒｄａｌｅ、Ｎ．　Ｙ．、１０４７１，１９７８参照。例えば、Ｒ、Ｓ－アミノメチル混合物（２５）の（＋）－酒石酸、あるいは（－）－酒石酸のごとき適当に光学活性な酸での処理は、ジアステレオマー塩の混合物を与え、それを分別結晶により分離して、ラセミ体混合物の一つのエナンチオマーを含む塩を得る。他の適当な光学活性の酸には、（－）－ジベンゾイル－酒石酸、（＋）－ショウノウ酸、（＋）－および（－）－リンゴ酸、ならびに（＋）－カンファー－１０－スルホン酸が含まれる。ジアステレオマー塩と塩基との反応により、光学的に純粋な遊離アミノ化合物（２５）を得る。

【００７６】

式（Ｉ）の化合物、またはそのプロドラッグもしくは生理学的に許容される塩もしくは溶媒和物を純粋な化合物として、またはいずれの物質も含む医薬組成物として、投与できる。

【００７７】

本発明の医薬組成物は、標準的および慣用的な技術を使用して、式（Ｉ）の化合物と固体または液体の医薬上許容される担体、および所望により、医薬上許容される補助剤および賦形剤とを混和して調製できる。固体形態組成物には、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤および坐剤が含まれる。固体担体は、少なくとも１つの物質であり得、それは希釈剤、矯味剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、錠剤崩壊剤およびカプセル化剤として機能し得る。不活性固体担体には、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース系物質、低融解ワックス、カカオ脂等が含まれる。液体形態組成物には、液剤、懸濁剤および乳剤が含まれる。例えば、本発明の化合物は、所望により、適当な慣用的な着色剤、矯味剤、安定化剤および増粘剤を含む水、水－プロピレングリコール、または水－ポリエチレングリコールに溶解できる。オキサゾリジノン－、イソオキサゾリン－およびイソオキサゾリノン－置換キノロン（Ｉ）は、単独で、または当業者に知られた他の抗菌剤および／または非－抗菌剤と組み合せて用いることができる。

【００７８】

医薬上許容されるとは、組成、処方、安定性、患者の許容性およびバイオアベイラビリティに関して、薬理学的／毒性学的な観点から、また物理的／化学的な観点から許容されるその特性および／または物質をいう。医薬上許容される水和物は、本発明の化合物を投与するのに有用な水和物を意味し、適当な水和物には、少なくとも１つの水分子と錯体を形成する化合物が含まれる。

【００７９】

医薬上許容される塩は、本発明の化合物を投与するのに有用な塩を意味する。適当な塩には、塩基性基が存在する場合の酸付加塩が含まれ、好ましいピペラジニル基で生じる。酸付加塩には、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等、有機スルホン酸、例えば、メタンスルホン酸、２－ヒドロキシエチルスルホネート、有機カルボン酸、例えば、アミノ酸および炭水化物酸、例えば、グルコン酸、ガラクツロン酸、酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸、フマル酸塩等が含まれると当業者に認められている。これらの塩は、水和形態であり得る。

【００８０】

医薬上許容されるプロドラッグは、本発明の化合物を投与するのに有用なプロドラッグを意味する。適当なプロドラッグには、酸誘導体、例えば、アミド、エステル、例えば、メ

チルエステル、エチルエステル等が含まれる。また、オキサゾリジノンー、イソオキサゾリンーおよびイソオキサゾリノンー置換キノロン（Ｉ）の窒素の適当なＮ－オキシドは、本発明の範囲内に含まれる。また、これらのプロドラッグは、水和形態であり得る。

【００８１】

本発明の使用に適当な化合物および医薬組成物には、有効量にて投与して、その意図された目的を達成するものが含まれる。より詳細には、「治療上有効量」とは、治療されるべき患者の発症を予防するか、または彼らに存在する症状を緩和するのに有効な量を意味する。有効量の決定は、特に、本明細書に供された詳細な開示に徴して当業者の技量内にある。

【００８２】

「治療上有効量」とは、所望の効果の達成を生じる化合物の量をいう。かかる化合物の毒性および治療効果は、例えば、LD_{50}（５０％の集団に対する致死用量）およびED_{50}（５０％の集団に対する致死用量）を測定するための細胞培養または実験動物における標準的な医薬上の手法により決定できる。毒性および治療効果間の用量比は治療指数であり、それはLD_{50}およびED_{50}の間の比として表される。高い治療指数を示す化合物が好ましい。かかるデータから得られたデータは、ヒトに用いた用量範囲を形成するのに用いることができる。かかる化合物の用量は、好ましくは、ほとんどまたは全く毒性のないED_{50}を含む循環濃度の範囲内にある。その用量は、使用される投与形態および利用される投与経路に依存してこの範囲で変更できる。

【００８３】

ヒトならびに他の哺乳動物、例えば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、イヌおよびネコを、本発明のオキサゾリジノンー、イソオキサゾリンーおよびイソオキサゾリノンー置換キノロン（Ｉ）で治療できる。本発明のキノロン（Ｉ）は、前記の公知の抗菌剤と同様の方法および投与形態で投与できる。ヒトおよび温血動物における細菌感染を治療するまたはそれと戦うための治療上の使用において、式（Ｉ）の化合物、またはその医薬組成物は、抗菌的に有効または適当である治療を受けている動物における有効成分の濃度、すなわち、量または血中レベルを獲得および維持するための単位投与形態にて、固体および液体の投与形態で経口的におよび／または非経口的（ＩＶ、ＩＭ、ＳＱ）のごとき慣用的な手法により投与される。

【００８４】

一般的には、医薬組成物中の化合物（Ｉ）の量は、約０．５重量％ないし約９０重量％である。式（Ｉ）の抗菌的に有効な用量は、約０．１ないし約１００ｍｇ／ｋｇ体重／日、より好ましくは、約3ないし約５０ｍｇ／ｋｇ体重／日である。該医薬組成物中の式（Ｉ）のオキサゾリジノンー、イソオキサゾリンーおよびイソオキサゾリノンー置換キノロン化合物の量、投与されるべきその正確な単位投与形態、投与の頻度、および投与経路は、投与の特定の様式、用いられるべき特定の化合物、特定の化合物の効力、所望の濃度、患者の年齢、体重、性別および一般的な身体状態ならびに患者の要求、処置されるべき細菌感染の性質および重篤度等を含めた当業者に知られた多数の因子に依存して、広範囲に変化し、調整でき、それは感染疾患を治療する医師によく知られている。また、初期投与用量は、所望の血中レベルを迅速に達成するために上限レベルを超えて増加できるか、または初期用量は、最適より少なくでき、毎日用量は、特定の状態に依存して治療経過中に漸増できる。非経口（混合物、油中の懸濁剤）および経口（錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁剤等）投与に適当な通常の医薬投与形態は、当業者に知られている。

【００８５】

本発明の化合物は、いずれかの適当な経路、例えば、経口、局所、口腔内、吸入、舌下、直腸、膣内、経尿道的、経鼻、局所、皮内、すなわち、経皮、または非経口的（静脈内、筋肉内、皮下および冠動脈内を含む）投与により投与できる。非経口投与は、針およびシリンジを用いて、またはＰＯＷＤＥＲＪＥＣＴ[ＴＭ]のように高圧技術を用いて達成できる。

【００８６】

本発明の化合物または医薬組成物が、非経口的に、すなわち、注射、例えば、静脈内注射または他の非経口投与経路により投与されるならば、それは、一般的には、例えば、注射用水、および例えば、約３．５ないし約６のｐＨを有する適当な等張緩衝液を供する緩衝液のごとき医薬上許容される液体担体中に溶解された医薬上許容される量で式（Ｉ）に記載の化合物の可溶性塩（酸付加塩または塩基塩）として存在する。

【００８７】

適当な緩衝化剤には、例えば、オルトリン酸三ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、Ｎ－メチルグルカミン、Ｌ（＋）－リジンおよびＬ（＋）－アルギニンが含まれる。式（Ｉ）の化合物は、一般的には、溶液の約１ないし約４００ｍｇ／ｍｌの範囲の医薬上許容される注射濃度を供するのに十分な量にて、担体に溶解される。得られた液体医薬組成物は、前記の抗菌的に有効な量の用量を得るように投与される。

【００８８】

ヒト使用では、式（Ｉ）の化合物は、単独で投与できるが、一般的には、意図された投与経路および標準的な医薬プラクティスに関して選択された医薬担体と混合して投与される。本発明に用いる医薬組成物は、式（Ｉ）の化合物の医薬上用いることができる製剤への加工を促す賦形剤および補助剤を含む１以上の生理学上許容される担体を用いて、通常の方法で処方できる。

【００８９】

医薬組成物は、例えば、通常の混合、溶解、顆粒化、糖衣製造、研和、懸濁化、カプセル化、閉じ込め（ｅｎｔｒａｐｐｉｎｇ）、または凍結乾燥プロセスによる通常の方法で製造できる。適切な処方は、選定された投与経路に依存する。治療上有効量の本発明の化合物が経口投与される場合、該組成物は、典型的には、錠剤、カプセル剤、散剤、液剤またはエリキシル剤の形態となる。錠剤形態で投与される場合、該組成物は、ゼラチンまたはアジュバントのごとき固体担体を付加的に含有できる。錠剤、カプセル剤および散剤は、約５ないし約９５％の本発明の化合物、好ましくは、約２５ないし約９０％の本発明の化合物を含有する。液体形態にて投与される場合、水、鉱油、または動物または植物由来の油のごとき液体担体を添加できる。該組成物の液体形態は、さらに、生理食塩水、デキストロースまたは他の糖類溶液あるいはグリコールを含有できる。液体形態で投与される場合、該組成物は、約０．５ないし約９０重量％の本発明の化合物、好ましくは、約１ないし約５０重量％の本発明の化合物を含有する。

【００９０】

治療上有効量の本発明の化合物が静脈内、皮膚、または皮下注射により投与される場合、該組成物は、パイロジェン・フリーの、非経口的に許容される水溶液の形態である。ｐＨ、等張性、安定性等に十分に配慮したかかる非経口的に許容される溶液の調製は当業者の技量内にある。静脈内、皮膚、または皮下注射に好ましい組成物は、典型的には、本発明の化合物に加えて、等張性ビヒクルを含有する。

【００９１】

経口投与では、該化合物は、式（Ｉ）の化合物と、当該技術分野においてよく知られた医薬上許容される担体と組み合せて容易に処方できる。かかる担体は、この化合物が治療されるべき患者による経口摂取のための錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー、懸濁剤等として処方されるのを可能とする。経口的に用いる医薬製剤は、式（Ｉ）の化合物を固体賦形剤と共に添加し、所望により、得られた混合物を研磨し、次いで、錠剤または糖衣錠のコアを得るために所望ならば適当な補助剤を添加した後、顆粒の混合物を加工することにより得ることができる。適当な賦形剤には、例えば、充填剤およびセルロース製剤が含まれる。所望ならば、崩壊剤を添加できる。

【００９２】

吸入投与では、本発明の化合物は、適当な高圧ガスを用いる加圧パックからのエアゾールスプレー提示またはネブライザーの形態で送達できる。加圧エアゾールの場合には、投与単位は、一定量を送達するためのバルブを設けることにより決定できる。インヘラーまたは吸入器中で用いる、化合物および乳糖またはデンプンのごとき適当な粉末基剤の粉末混

合物を含有する、例えば、ゼラチンのカプセルおよびカートリッジを処方できる。
【００９３】
該化合物は、例えば、ボーラス注射または持続性点滴の注射による非経口投与用に処方できる。注射用処方は、添加した保存剤と共に、単一投与形態、例えば、アンプルまたは複数用量容器中で存在できる。該組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁剤、液剤または乳剤のごとき形態で服用でき、懸濁化剤、安定化剤および／または分散剤のごとき処方剤を含有できる。
【００９４】
非経口投与用の医薬処方には、水溶性形態の活性化合物の水溶液が含まれる。さらに、活性化合物の懸濁剤は、適当な油性注射懸濁剤として調製できる。適当な親油性溶媒またはビヒクルには、脂肪油または合成脂肪酸エステルが含まれる。水性注射懸濁剤は、該懸濁剤の粘度を増加できる物質を含有できる。また、所望により、該懸濁剤は、適当な安定剤または化合物の溶解性を増加させ、高度に濃縮された溶液の調製を可能とする剤を含有できる。あるいは、本組成物は、使用前に、適当なビヒクル、例えば、滅菌パイロジェン・フリー水と構成されるための散剤形態であり得る。
【００９５】
また、本発明の化合物は、例えば、通常の坐剤基剤を含有する坐剤または停留浣腸剤のごとき直腸組成物に処方できる。また、従前に記載された処方に加えて、化合物は、デポ製剤として処方できる。かかる持続性の処方は、埋込み（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉注射により投与できる。かくして、例えば、該化合物は、適当なポリマーまたは親水性の物質（例えば、許容される油中の乳剤として）またはイオン交換樹脂と共に、またはやや溶けにくい誘導体、例えば、溶けにくい塩として処方できる。
【００９６】
局所投与では、本化合物は、例えば、該化合物が液体である場合に、純粋形態で適用できる。しかしながら、固体、半固体または液体であり得る皮膚学的に許容される担体と組み合せた組成物として、該化合物を皮膚に投与することが望ましい。有用な固体担体には、限定されるものではないが、タルク、クレー、結晶性セルロース、シリカ、アルミナ等のごとき細かく分かれた固体が含まれる。有用な液体担体には、限定されるものではないが、水、アルコール、グリコールおよび水ーアルコール／グリコールブレンドが含まれ、ここに、本化合物は、所望により、界面活性剤の援助で、有効レベルにて溶解または分散できる。芳香剤のごときアジュバンドおよびさらなる抗菌剤を添加して、所与の使用につき特性を最適化できる。得られた液体組成物は、吸収パッドにより局所的に適用でき、包帯および他の包帯剤に染み込ませるように用い、ポンプータイプまたはエアゾールスプレー缶を用いて罹患した領域にスプレーできる。
【００９７】
獣医学的使用では、式（Ｉ）の化合物またはその非毒性セイル（ｓａｌｅ）は、通常の獣医学的プラクティスにより適当に許容される製剤として投与される。獣医は、特定の動物に最適である投与法および投与経路を容易に決定できる。
【００９８】
一般的方法および定義
試薬は、商用源から購入され、さらなる精製なくして用いた。全ての温度は、摂氏温度で表される。溶媒ペアを用いる場合、用いた溶媒の比は、容積／容積（ｖ／ｖ）である。溶媒中の固体の溶解度が用いられる場合、固体ー対ー溶媒の比は、重量／容積（ｗｔ／ｖ）である。水分に敏感な試薬との反応は、窒素雰囲気下で行われた。溶液の濃縮は、減圧回転蒸発により行なった。ブラインとは、飽和塩化ナトリウム水溶液混合物をいう。高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）分析および精製は、Ｂｅｃｋｍａｎ Ｓｙｓｔｅｍ Ｇｏｌｄ^{R}を用いて行ない；２２０ｎｍにて検出した。分析用ＨＰＬＣをＹＭＣ ５ ミクロンＣ１８（４．６ｍｍ×５０ｍｍ）逆相（ＲＰ）カラム（６分間の１００％の０．１％トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）水溶液からアセトニトリル（ＭｅＣＮ）中の１００％の０．１％ ＴＦＡの勾配、流速２．０ｍＬ／分）で行なった。分取用薄層クロマトグラフィ

ー（ＴＬＣ）をＥＭシリカゲル（ＳＧ）６０　F_{254}プレート（２０×２０ｃｍ、厚さ２ｍｍ）を用いて行なった。ＮＭＲとは、核磁気共鳴分光学をいう。^{1}Ｈ　ＮＭＲとは、プロトン核磁気共鳴分光学をいい、化学シフトは、テトラメチルシランからの低磁場へのｐｐｍで報告される。質量分析（ＭＳ）とは、ｍ／ｅまたは質量／荷電単位で表された質量分析をいい、電子衝撃（ＥＩ）技術を用いて得られた。$[M+H]^{+}$とは、親＋水素原子の陽イオンをいう。保持時間（R_t）は分で表され、ｘをいう。ＩＲとは、赤外分光学をいう。ＦＴＩＲとは、Ｆｏｕｒｉｅｒ　Ｔｒａｎｓｆｏｒｍ　ＩＲをいう。

【００９９】

以下の実施例において、以下の略語が用いられる：ミリモル（ｍｍｏｌ）、ミリリットル（ｍＬ）、炭酸カリウム（K_2CO_3）、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）、ＤＭＳＯ（ジメチルスルホキシド）、硫酸マグネシウム（$MgSO_4$）、炭酸水素ナトリウム（$NaHCO_3$）およびエチルアルコール（ＥｔＯＨ）。

【０１００】

実施例

以下の実施例は、種々の化合物の製法および／または本発明の種々の工程を行う方法を記載し、単に例示として構成され、何ら前記の開示を限定するものではない。当業者ならば、試薬に関してならびに反応条件および手法に関して共に手順からの適当な変形を即座に認識するであろう。

【０１０１】

キノロン－７－イル結合したキノロン－オキサゾリジノンおよび関連アナログの合成についての一般的な手順

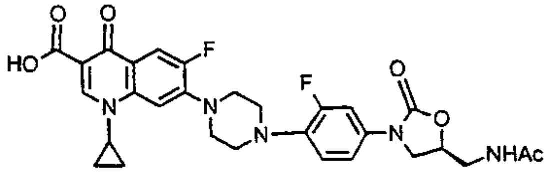
Ｎ－メチルピロリジン－２－オン（ＮＭＰ）（２ｍＬ）、Ｎ－メチルモルホリン（ＮＭＭ）（０．４ｍＬ）および（所望により、さらなる共溶媒としてのＤＭＳＯ中の求核性結合した適当なオキサゾリジノン、またはアミノアルコールのごときオキサゾリジノン前駆体（１～２ｍｍｏｌ）と、適当な７－置換キノロン（好ましくは、７－フルオロ、７－クロロまたは７－トリフレート誘導体）（１ｍｍｏｌ）との混合物を、１１０－１３０℃にて、２４－９６時間（好ましくは、７－フルオロおよび７－クロロキノロンとの反応につき、各々、２４－４８時間および９６時間）撹拌する。混合物を室温（ｒ．ｔ．）まで冷却し、大部分の溶媒を真空下で除去した。残渣を水（７ｍＬ）でトリチュレートし、沈殿させ、濾過し、過剰の水、ＴＨＦ（約４×１５ｍＬ）、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させた。所望により、得られた中間体アミノアルコール誘導体を適当な溶媒（例えば、ＭｅＯＨ）からの結晶化により、またはシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出剤：ジクロロメタン－ＭｅＯＨ）により精製する。アミノアルコール（１ｍｍｏｌ）を非プロトン性有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）またはＮＭＰ）（２－５ｍＬ）に溶解させ、カルボニルジイミダゾール（１．１ｍｍｏｌ）を添加する。所望により、有機塩基を添加する（例えば、イミダゾール）（１．１ｍｍｏｌ）。混合物を２０－４０℃にて１－３時間撹拌する。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を適当な溶媒（例えば、ＭｅＯＨ）からの結晶化により、またはシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出剤：ジクロロメタン－ＭｅＯＨ）により精製する。所望により、カルボン酸の官能性を（例えば、２０－４０℃の４－８時間のポリエチレングリコールと、ＮＭＰ中のシアノリン酸ジエチル、４－ジメチルアミノピリジンとの）標準的なアルコールカップリング条件）下エステル化して、エステルプロドラッグ誘導体を得る。

【０１０２】

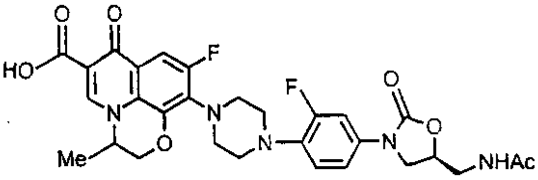
実施例１

【０１０３】

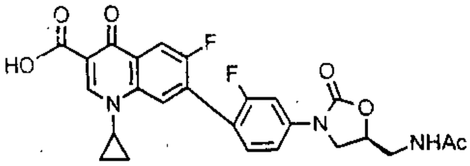
【化１９】



【０１０４】
７－［４－［（５－（Ｓ）－アセトアミドメチルオキサゾリジン－２－オン－３－イル）－２－フルオロフェニル］ピペラジン－１－イル］－３－カルボキシ－１－シクロプロピル－－６－フルオロ－１，４－ジヒドロキノリン－４－オン（化合物３）の調製
キノロン－７－結合したオキサゾリジノンの合成についての一般的な手順に従い、化合物３を、５－（Ｓ）－アミノメチル－３－（３－フルオロ－４－ピペラジノフェニル）オキサゾリジン－２－オン（０．３７２ｇ、１．１ｍｍｏｌ）および３－カルボキシ－１－シクロプロピル－７－クロロ－６－フルオロ－１，４－ジヒドロキノリン－４－オン（０．２８２ｇ、１ｍｍｏｌ）から調製した。反応は、１２０℃にて９６時間行なった。収量０．３６ｇ（６２％）。ＭＳ（ｍ／ｚ）：５８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．　$Ｒ_{t}$　４．６分間．
【０１０５】
実施例２
【０１０６】
【化２０】



【０１０７】
１０－［４－［（５－（Ｓ）－アセトアミドメチルオキサゾリジン－２－オン－３－イル）－２－フルオロフェニル］ピペラジン－１－イル］－６－カルボキシ－９－フルオロ－２，３－ジヒドロ－３－メチル－７－オキソ－７Ｈ－ピリド［１，２，３－ｄｅ］－１，４－ベンゾオキサジン（化合物６）の調製。
キノロン－７－結合したオキサゾリジノンの合成についての一般的な手順に従い、化合物６を５－（Ｓ）－アミノメチル－３－（３－フルオロ－４－ピペラジノフェニル）オキサゾリジン－２－オン（０．３７２ｇ、１．１ｍｍｏｌ）および９，１０－ジフルオロ－２，３－ジヒドロ－３－メチル－７－オキソ－７Ｈ－ピリド［１，２，３－ｄｅ］－１，４－ベンゾオキサジン－６－カルボン酸（０．２８１ｇ、１ｍｍｏｌ）から調製した。反応は１１０℃にて２４時間行なった。収量０．４４４ｇ（７４％）．　ＭＳ（ｍ／ｚ）：５９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．　$Ｒ_{t}$　４．５分間．　キラルＨＰＬＣによるエナンチオマーの分割は、好ましい（Ｓ）－配置異性体を供する。
【０１０８】
実施例３
【０１０９】
【化２１】



【０１１０】
７－（４｛（５Ｓ）－５－［（アセチルアミノ）メチル］２－オキソ－１，３－オキサゾ

リジン－３－イル}－２－フルオロフェニル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－４－オキソ－１，４－ジヒドロ－３－キノリンカルボン酸（化合物１１）の調製．
ベンジル－１－シクロプロピル－６－フルオロ－４－オキソ－７－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ}－１，４－ジヒドロ－３－キノリンカルボキシレート（化合物７ａ）．
乾燥ピリジン（１５ｍＬ）中の、Ｋｉｅｌｙ、Ｊ．Ｓ．；Ｌａｂｏｒｄｅ、Ｅ．；Ｌｅｓｈｅｓｈｋｉ、Ｌ．Ｅ．；Ｂｕｓｃｈ、Ｒ．Ａ．Ｊ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍ．１９９１，２８，１５８１－１５８５に記載のごとく調製された１－シクロプロピル－６－フルオロ－４－オキソ－７－ヒドロキシ－１，４－ジヒドロ－３－キノリンカルボキシレート（１．５１ｇ、５．７５モル）のスラリーを０℃まで冷却し、シリンジを介して、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（２．５ｍＬ、１４．８６モル）で処理した。得られた均質な琥珀色の冷却溶液を室温までゆっくり温め、２４時間攪拌した。ベンジルアルコール（２０ｍＬ、１９３．３モル）を添加し、反応物を室温にて２時間攪拌した。該溶液を１００ｍＬの水に注いだ後、水相をCH_2Cl_2で抽出した（３×）。合わせた有機層を乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をＢｉｏｔａｇｅ ４０ｇカラムでクロマトグラフィーに付した。該カラムを調整し、CH_2Cl_2を負荷し、８５０ｍＬのCH_2Cl_2および８００ｍＬの５％ ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2で溶出させた。画分７－１３（Ａ）および画分２７－２８（Ｂ）（約４５ｍＬカット）を合わせ、蒸発させたが、いずれも純粋ではなかった。不純な反応物Ａはベンジルアルコールを含み、それを窒素流中で除去した。得られた固体をＥｔＯＡｃでトリチュレートし、濾過し、乾燥（ハウス真空、５５℃、１時間）させて、化合物７ａを白色固体（３６Ａ）として得、それは９９．０ｍｇ（３．５％）と秤量された。もう一つの６７ｍｇの７ａを濾液から得た。不純な画分ＢをＭｅＯＨ／CH_2Cl_2およびＥｔＯＡｃから再結晶した。固体（３６Ｂ）を吸引濾過により集め、乾燥（ハウス真空、５５℃、１時間）させて、化合物７ａを灰色がかった白色固体として得、それは２８５ｍｇ（１０％）と秤量された。もう一つの２３５ｍｇの化合物７ａが母液中で得られた。これらの生成物のＥＳ－ＭＳは、有用な情報を提供しなかった。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳ）－d_6、ＴＭＳ）：δ ８．５４（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｄ、Ｊ＝ ８Ｈｚ、１Ｈ）、８．０４（ｄ、Ｊ＝１２Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９（ｍ、２Ｈ）、７．４２－７．３３（ｍ、３Ｈ）、５．２９（ｓ、２Ｈ）、３．６９（ｍ、１Ｈ）、１．２６（ｍ、２Ｈ）、１．１１（ｍ、２Ｈ）．３６Ｂの^{1}Ｈ ＮＭＲは、３６Ａのものと同一であった。（３６Ａおよび３６Ｂの）ＴＬＣ：R_f＝０．６７（５％ ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ）；ＵＶ－－可視化
【０１１１】
［（５Ｓ）－３－（４－ブロノ－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］メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物８）
２－メチルプロピル（４－ブロモ－３－フルオロフェニル）カルバメートの調製。
１２Ｌの丸底フラスコ中の５００ｇ（４．５０モル）の３－フルオロアニリン および２ＬのCH_2Cl_2の溶液に、２Ｌの水中の４７３ｇ（３．４２モル、０．７６当量）のK_2CO_3の溶液を添加した。等温を可能とし、混合物を穏やかな還流にて温め、維持するように、攪拌しつつ、クロロギ酸イソブチル（６６３ｇ、４．８６モル、１．０８当量）をさらなる漏斗を介して３時間にわたり添加した。気体は、添加の終わり近くに激しく発生する。有機相を添加の完了１時間前にＧＣ分析用に採取し；０．５％未満の３－フルオロアニリンを残存させた。混合物を７２ｍＬの濃NH_4OHの添加によりクエンチした。１５分間の攪拌後、混合物を１２０ｍＬの濃塩酸水溶液の添加によりｐＨを中性化した。層を分離し、水層を１．５ＬのCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層に９８７ｇ（３．４５モル、０．７７当量）の１，３－ジブロモ－５，５－ジメチルヒダントインおよび２．５Ｌの水を添加した。混合物を３９℃で等温とし、穏やかな加熱によりその温度を２時間保った。反応は有機層のＨＰＬＣ分析により完了を判断した。混合物を５００ｇの氷の添加により３２℃に冷却し、いずれの液体層にも溶解性でない固体（大部分はヒダントインで、部分的に臭素化ヒダントインである）を濾過により除去した。濾液層を分離し、

その水層を５００ｍＬのCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層を急速に攪拌しつつ３Ｌの水中の４１０ｇのNa_2SO_3の溶液に添加した。層を分離し、水層を３４００ｍＬのCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層をロトバップ（ｒｏｔｏｖａｐ）で蒸留し、ヘプタンで置き換え、一定量を維持した。得られた濃いスラリーを４°に２．５時間冷却した。固体を濾過により集め、ヘプタン（２×７５０ｍＬ）で洗浄し、空気乾燥させ、１０９７ｇ（８４％）の２－メチルプロピル（４－ブロモ－３－フルオロフェニル）カルバメートを白色結晶性固体として得た。

【０１１２】

（５Ｒ）－３－（４－ブロモ－－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．

２２Ｌの丸底フラスコ中の－１５℃に冷却した６．６５ＬのＴＨＦ中の１０５６ｇ（３．６４モル）の２－メチルプロピル（４－ブロモ－３フルオロフェニル）カルバメートの溶液に４２８ｇ（４．５５モル、１．２５当量）のリチウムｔ－アミレートの溶液を－１５ないし－１２°を維持しつつ、さらなる漏斗を介して１０分間にわたり添加した。別の５Ｌフラスコ中で、１．７５ＬのＴＨＦ中の４３８ｇ（４．３７モル、１．２０当量）の（Ｓ）－３－クロロ－１，２－プロパンジオールの溶液を－２５℃に冷却し、ＴＨＦ（２６４５ｍＬ、４．２９モル、１．１８当量）中の２０％　ｔ－ＢｕＯＫ溶液で２５分間処理し、濃いが攪拌可能なスラリーを得た。これを１０°まで７５分間温め、次いで、そのカルバメート溶液を含む２２Ｌのフラスコに注いだ。得られたスラリーを－７°ないし７°に１．５時間温め、ＨＰＬＣにより反応の進行をモニターした。完了（各約２．５％の残存２－メチルプロピル（４－ブロモ－３－フルオロフェニル）カルバメートおよび過剰添加生成物）に際して、１．０５　ＡｃＯＨおよび３．５Ｌの水よりなるクエンチ溶液を添加した。その層を分離した。水層を１ＬのＴＨＦで戻し抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄した。揮発性物質を除去し、酢酸で湿った白色固体を得た。この物質を１．６ＬのＥｔＯＡｃ中でスラリーとした。ヘキサン（４Ｌ）を１時間にわたり添加した。得られたスラリーを２°に１時間冷却し、濾過し、９１６ｇ（８７％）の（５Ｒ）－３－（４－ブロモ－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－オンを粗い白色結晶　として得た：ＴＬＣ　R_f＝　０．００８（５０％　ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）；ＨＰＬＣ　ｒｔ　＝　２．５５分間；ｍｐ　１１４－－１２１°；［α］$_D$＝　＋５２．２°ｃ＝１、ＭｅＯＨ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ　７．４９（ｍ、２Ｈ）、７．１５（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．５Ｈｚ）、５．３０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、４．５４（ｍ、１Ｈ）、３．８９（ｔ、１Ｈ、Ｊ＝８．６Ｈｚ）、３．６７（ｍ、１Ｈ）、３．５０（ｄｄ、１Ｈ、Ｊ＝３．０、１１．８Ｈｚ）、３．３９（ｄｄ、１Ｈ、３．８、１１．８Ｈｚ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ　１５８．１（ｓ、J_{CF}＝２４１ｈｚ）、１５４．２（Ｓ）、１３９．７（ｓ、J_{CF}＝　１０ｈｚ）、１３３．３（Ｄ）、１１４．９（Ｄ）、１０５．９（ｄ、J_{CF}＝２９Ｈｚ）、１００．９（ｓ、J_{CF}＝２１Ｈｚ）、７３．３（ｄ）、６１．５（ｔ）、４５．９（ｔ）；元素分析　$C_{10}H_9BrFNO_3$として計算値：Ｃ、４１．４０；Ｈ、３．１３；Ｎ、４．８３：Ｂｒ、２７．５５；実測値：Ｃ、４１．１１；Ｈ、３．０６；Ｎ、４．８３；Ｂｒ、２６．９７．

【０１１３】

［（５Ｒ）－３－（４－ブロモ－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　３－ニトロベンゼンスルホネート．

２２Ｌの丸底フラスコの４．５ＬのCH_2Cl_2中の９０７ｇ（３．１３モル）の（５Ｒ）－３－（４－ブロモ－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－オンのスラリーに、６５４ｍＬ（４．６９モル、１．５０当量）のトリエチルアミンを添加する。混合物を０℃に冷却し、温度を６℃未満の温度を保ちつつ、２ＬのCH_2Cl_2中の８３２ｇ（３４．７５モル、１．２０当量）のｍ－ニトロベンゼンスルホニルクロリドの溶液を添加した。混合物をＨＰＬＣ用に採取し、さらに５５ｇの固体ｍ－ニトロベンゼンスルホニルクロリドを添加して、反応を完了まで駆動させた。塩酸（１Ｍ、４．５Ｌ）を該スラリーに添加した。固体を濾過により集め、水で洗浄した

。濾液中の相を分離し、水層を２×５００ｍＬのCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、先に単離した固体、２ＬのCH_2Cl_2および２Ｌのメタノールと合わせた。このスラリーを、メタノールの添加により容積を約５Ｌに保ちつつ、ロータリーエバポレーターで蒸留した。固体を濾過により集め、１ＬのＭｅＯＨで洗浄し、空気乾燥させて、１４１５ｇ（９５％）の［（５Ｒ）－３－（４－ブロモ－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　３－ニトロベンゼンスルホネートを得た。ＴＬＣ　R_f＝　０．１５（５０％　ＥｔＯＡｃ．　ヘキサン）；ＨＰＬＣ　ｒｔ＝５．６８分間；ｍｐ　１５３－１５６°；$[\alpha]_D$＝－７６．６°Ｃ＝１、ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）；^1H　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ８．７７（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．２Ｈｚ）、８．７１（ｓ、１Ｈ）、８．５２（ｄ、１Ｈ、７．９Ｈｚ）、８．１４（ｔ、１Ｈ、Ｊ＝８．１Ｈｚ）、７．８５（ｔ、１Ｈ、Ｊ＝８．５Ｈｚ）、７．７３（ｄｄ、１Ｈ、Ｊ＝２．３、１１．４Ｈｚ）、７．４０（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．９Ｈｚ）、５．１２（ｍ、１Ｈ）、４．６８（ｍ、２Ｈ）、４．２８（ｔ、１Ｈ、Ｊ＝９．４Ｈｚ）、３，８９（ｍ、１Ｈ）；^{13}C　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ　１５７．３（ｓ、J_{CF}＝２４２ｈｚ）、１５２．４（Ｓ）、１４７．２（Ｓ）、１３８．３（Ｓ、J_{CF}＝１０ｈｚ）、１３５．４（Ｓ）、１３２．７（Ｄ）、１３２．６（Ｄ）、１３１．１（Ｄ）、１２８．２（Ｄ）、１２１．７（Ｄ）、１１４．２（Ｄ）、１０５．３（Ｄ、J_{CF}＝２９Ｈｚ）、１００．６（ｓ、J_{CF}＝２０Ｈｚ）、７０．４（ｔ）、６９．０（ｄ）、４４．８（ｔ）；元素分析　$C_{16}H_{12}BrFN_2O_7S$として計算値：Ｃ、４０．４４；Ｈ、２．５５；Ｎ、５．８９；Ｂｒ、１６．８１；実測値：Ｃ、４０．２２；Ｈ、２．４５；Ｎ、５．８６；Ｂｒ、１６．６０．

【０１１４】

［（５Ｓ）－３－（４－ブロモ－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］メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル．

３回に分けて、該スルホネート［（５Ｒ）－３－（４－ブロモ－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　３－ニトロベンゼンスルホネート（１４００ｇ．、２．９５モル）をオートクレーブ中の１５ｍＬ／ｇの５：２．５：１の比の２９％NH_4OH水溶液、ＭｅＣＮおよびＭｅＯＨの溶媒混合物に懸濁させた。この系を密閉し、攪拌しつつ８０℃に３～４時間加熱した。冷却に際して、混合物をCH_2Cl_2で３回抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、粗製アミンを固体として得た。固体を８．５ＬのCH_2Cl_2に懸濁させた。ジ－ｔ－ブチルジカーボネート（９８５ｇ、４．４２モル、１．５当量）を固体として１５分間にわたって添加すると、激しくガスが発生した。混合物を室温にて一晩攪拌し、その後、反応をＴＬＣにより完了させた。水（３Ｌ）を添加し、３０分間攪拌を続けた。混合物を濾過し、さらなるCH_2Cl_2で集めた固体を洗浄した。濾液中の層を分離した。有機層を白色固体の、粗製の［（５Ｓ）－３－（４－ブロモ－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］メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルまで濃縮した。これを３ＬのＥｔＯＡｃ中に懸濁させ、７０℃まで加熱し、溶解させた。室温までの冷却に際して、３Ｌのヘキサンを１時間にわたって添加した。得られたスラリーを０℃まで冷却した。固体を濾過により集め、ヘキサンで洗浄して、７６３ｇの［（５Ｓ）－３－（４－ブロモ－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］メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。第二の収量は、母液を１．２Ｌに濃縮し、０℃まで冷却することにより得、さらに５０ｇを得た。（合計８１３ｇ、７１％）：ＴＬＣ　R_f＝　０．３１（５０％　ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）；ＨＰＬＣ　ｒｔ　＝　５．０２分間；ｍｐ　１４５－１４６°；$[\alpha]_D$＝＋３０．０°　ｃ＝１、ＭｅＯＨ）：^1H　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　７．５０（ｍ、２Ｈ）、７．１２（ｄ、１Ｈ、８．５Ｈｚ）、５．０４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、４．７７（ｍ、１Ｈ）、４．０１（ｔ、１Ｈ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、３．８４（ｍ、１Ｈ）、３，５３（ｍ、２Ｈ）、１．４０（Ｓ、９Ｈ）；^{13}C　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　１６０．２（Ｓ）、１５７．３（ｓ、J_{CF}＝２４２Ｈｚ）、１５４．０（Ｓ）、１３８．８（ｓ、J_{CF}＝９Ｈｚ）、１３３．５（ｄ）、１１４．４（ｄ）、１０６．８（ｄ

、J_{CF}＝２８Ｈｚ）、１０３．３（ｓ、J_{CF}＝ ２１Ｈｚ）、８０．４（ｓ）、７２．１（ｄ）、４７．３（ｔ）、４３．２（ｔ）、２８．２（ｑ）；元素分析 $C_{15}H_{18}BrFN_2O_4$として計算値：Ｃ、４６．２９；Ｈ、４．６６；Ｎ、７．２０；Ｂｒ、２０．５３；．実測値：Ｃ、４６．３２、Ｈ、４．５７；Ｎ、７．２１、Ｂｒ、２０．６３．

【０１１５】

［（５Ｓ）－３－（４－ブロノ－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］メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物８）．

４０ｍＬのＴＨＦ中の２．００ｇ（５．１４ｍｍｏｌ）の［（５Ｓ）－３－（４－ブロモ－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］メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの溶液に、１．９４ｍＬ（１．４９ｇ、１２．８ｍｍｏｌ、２．５０当量）のＮ，Ｎ，Ｎ´，Ｎ´－テトラメチレンジアミンを添加した。溶液を－５０°に冷却し、ＴＨＦ溶液中の４．８６ｍＬ（５．４５ｍｍｏｌ、１．０６当量）の１．１２Ｍ臭化エチルマグネシウムをシリンジを介して添加した。５分後、４５℃未満の温度を保ちつつ、ヘキサン溶液中の４．０６ｍＬ（１０．８ｍｍｏｌ、２．１０当量）の２．６６Ｍ ｎ－ブチルリチウムをシリンジにより滴下した。濃いスラリーを得、それをさらに１５分間撹拌した。ホウ酸トリメチル（１．１７ｍＬ、１．０７ｇ、１０．３ｍｍｏｌ、２．００当量）をシリンジにより添加した。混合物を２０℃に９０分間温めた。次いで、それを２５ｍＬの４Ｍ塩酸に注ぎ、１５分間撹拌した。層を分離し、水層を２０ｍＬのCH_2Cl_2で抽出して、ボロン酸の除去を完了した。合わせた有機抽出物を乾燥（$MgSO_4$）させ、濾過し、濃縮して、粗製の化合物８を油状物質として得た。

【０１１６】

ベンジル－７－［４－（（５Ｓ）－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］メチル｝－２－オキソ－１，３－オキサゾリン－３－イル）－２－フルオロフェニル］－１－シクロプロピル－６－フルオロ－４－オキソ－１，４－ジヒドロ－３－キノリンカルボキシレート（化合物９ａ）．

１，２－ジメトキシタン（８ｍＬ）中の化合物７ａ（３６９ｍｇ、０．７６モル）および化合物８（２９８ｍｇ、０．８４モル）の混合物を脱気し、窒素で数回勢いよく流した。ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（５６．３ｍｇ、０．０８モル）および２Ｍ K_2HPO_4（０．７７ｍＬ、１．５４モル）を添加した。混合物を脱気し、窒素で数回勢いよく流し、次いで、９０℃にて２２時間加熱した。室温まで冷却後、反応物を減圧下で濃縮し、残渣をＢｉｏｔａｇｅ ４０ グラムカラムのクロマトグラフィーに付した。カラムを３：３：４のCH_2Cl_2／ＥｔＯＡｃ／ヘプタンで濃縮し、CH_2Cl_2を負荷し、９００ｍＬの３：３：４のCH_2Cl_2／ＥｔＯＡｃ／ヘプタンおよび５００ｍＬのＥｔＯＡｃで溶出させせた。画分２３－４９（約２０ｍＬカット）を合わせ、蒸発させ、乾燥（高真空、ｒ． ｔ．、１時間）して、２５７．１ｍｇ（５２％）の化合物９を黄褐色の無定形固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋） $C_{35}H_{33}F_2N_3O_7$としてｍ／ｚ ６４６．３（Ｍ＋Ｈ）$^+$． ^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$、ＴＭＳ）；δ ８．６４（Ｓ、１Ｈ）、８．２４（Ｄ、Ｊ＝１３Ｈｚ、１Ｈ）、７．９８（ｄ、Ｊ＝７ｈｚ、１Ｈ）、７．７１－７．６１（ｍ、２Ｈ）、７．５５－７．４７（ｍ、３Ｈ）、７．４２－７．３３（ｍ、３Ｈ）、５．４２（ｓ、２Ｈ）、５．０３（ｍ、１Ｈ）、４．８２（ｍ、１Ｈ）、４．１１（ｍ、１Ｈ）、３．９４（ｍ、１Ｈ）、３．５７（ｍ、２Ｈ）、３．４９（ｍ、１Ｈ）、１．４３（ｓ、９Ｈ）、１．３３（ｍ、２Ｈ）、１．１６（ｍ、２Ｈ）． ＴＬＣ：R_f＝ ０．１４（８０％ ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）；ＵＶ－可視化．

【０１１７】

ベンジル－７－（４－｛（５Ｓ）－５－｛（アセチルアミノ）メチル｝－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－４－オキソ－１，４－ジヒドロ－３－キノリンカルボキシレート（化合物１０ａ）．

０℃の５．２ｍＬのCH_2Cl_2中の化合物９ａ（２５３ｍｇ、０．３９１モル）の溶液をシリンジを介してトリフルオロ酢酸（２．６ｍＬ、３３．７モル）で処理した。得られた溶液を０℃にて３０分間、次いで、室温にて１．５時間撹拌した。減圧下の反応物の濃縮後、残渣を乾燥（高真空、ｒ．　ｔ．、２時間）させて、トリフルオロ酢酸塩として琥珀色の無定形固体（３７２ｍｇ、理論上）を得た。前記の塩を室温にて６．５ｍＬのピリジンに溶解させ、無水酢酸（１．５ｍＬ、１５．９モル）で処理した。室温にて１７時間撹拌後、反応物を０℃まで冷却し、１．５ｍＬのＭｅＯＨでクエンチした。反応物を０℃にて１０分間、次いで、室温にて２０分間撹拌した。溶媒を減圧下除去し、粗生成物（８６３ｍｇ）をＢｉｏｔａｇｅ　４０　グラムカラムのクロマトグラフィーに付した。カラムをＥｔＯＡｃで調整し、ＥｔＯＡｃ（＋少量のCH_2Cl_2）を負荷し、５００ｍＬのＥｔＯＡｃ、５００ｍＬの２％　ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2および５００ｍＬの５％　ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2で溶出させた。わずかに不純な画分４２－７０（約２０ｍＬカット）を合わせ、蒸発させ（２７１ｍｇ）、Ｂｉｏｔａｇｅ　８　グラムカラムのクロマトグラフィーに再び付した。カラムを５％　ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2で調整し、負荷し、次いで溶出させた。画分７－４４（約７ｍＬカット）を合わせ、蒸発させ、乾燥（ハウス真空（ｈｏｕｓｅ　ｖａｃｕｕｍ）、ｒ．　ｔ．、１６時間）して、２１８．５ｍｇ（９５％）の化合物１０ａをベージュ色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）　$C_{32}H_{27}F_2N_3O_6$としてｍ／ｚ　５８８．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$、＋２滴のCD_3OD、ＴＭＳ）：δ　８．７０（ｓ、１Ｈ）、８．１７（ｄ、Ｊ＝１０Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｍ、１Ｈ）、７．６０（ｍ、１Ｈ）、７．５０－７．４６（ｍ、３Ｈ）、７．４１－７．３１（ｍ、４Ｈ）、５．４１（ｓ、２Ｈ）、４．８３（ｍ、１Ｈ）、４．１１（ｔ、Ｊ＝９Ｈｚ、１Ｈ）、３．８６（ｍ、１Ｈ）、３．６６（ｍ、２Ｈ）、３．５４（ｍ、１Ｈ）、２．０３（ｓ、３Ｈ）、１．３６（ｍ、２Ｈ）、１．１８（ｍ、２Ｈ）．
　ＴＬＣ：R_f＝０．２８（５％　ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）；ＵＶ－視覚化

【０１１８】

７－（４－｛（５Ｓ）－５－［（アセチル　アミノ）メチル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－４－オキソ－１，４－ジヒドロ－３－キノリンカルボン酸（化合物１１）．

無水エタノール中の化合物１０ａ（２１５ｍｇ、０．３６５モル）の溶液を３０ｍｇの１０％　Ｐｄ／Ｃで処理した。混合物を室温、４０　ｐｓｉ　H_2にて、３時間水素添加器に入れた。ＴＬＣ分析は出発物質の存在を示したので、さらに３０ｍｇの触媒を添加し、反応物を４０　ｐｓｉ　H_2にて、１６時間水素添加器に戻した。Ｅｌｉｔｅのパッドを通しての濾過によりその触媒を除去した後、フィルターケーキを無水アルコールで洗浄し、濾液を合わせ、濃縮し、黄色を帯びた黒色残渣（１６０ｍｇ）を残した。残渣をＢｉｏｔａｇｅ　８ｇカラムでクロマトグラフィーに付した。カラムを濃縮し、５％　ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2を負荷し、溶出させてたが、混合した画分だけが得られた。所望の生成物を含有する画分を合わせ、濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ヘプタンから結晶化した形態である固体を残した。固体（２２ｍｇ）のＴＬＣ分析は、結晶化が、生成物の純度を高めないことを明らかにした。従って、固体および母液を最小量のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2に溶解させ、２つの５００μｍ分取用ＴＬＣプレートに負荷した。５％　ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2で一度溶出させた後、プレートを５％　ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2＋０．５％　ＨＯＡｃで２度目に溶出させた。分離は完璧ではなかったが、所望のバンドのきれいな試料を単離し、金色固体として２１．８ｍｇ（１２％）の化合物１１を得た。この生成物を１２０℃にて分解させた。ＭＳ（ＥＳＩ＋）　$C_{25}H_{21}F_2N_3$）６としてｍ／ｚ　４９８．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．　高分解能ＭＳ（ＦＡＢ）：$C_{25}H_{21}F_2N_3O_6$＋Ｈとして、４９８．１４７６；実測値、４９８．１４７４．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$＋１滴のCD_3OD、ＴＭＳ）：δ　８．８９０（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝１３Ｈｚ、１Ｈ）．　８．１６（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｍ、１Ｈ）、７．５２（ｍ、１Ｈ）、７．３８（ｍ、１Ｈ）、４　８６（ｍ、１Ｈ）、４．１４（ｍ、１Ｈ）、３．８９（ｍ、１Ｈ）、３．７０－３．６１（ｍ、３Ｈ）、２．０５（ｓ、３Ｈ）、１．４１（ｍ、２Ｈ）、

１．２５（ｍ、２Ｈ）．　ＴＬＣ：R_f＝０．２２（５％　ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2＋１％　ＨＯＡｃ）；ＵＶ－可視化）．

【０１１９】

７－［４－（（５Ｓ｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］メチル｝－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル］－１－シクロプロピル－６－フルオロ－４－オキソ－１，４－ジヒドロ－３－キノリンカルボン酸エチル（化合物９ｂ）．

９ｍＬの１，２－ジメトキシタン中のＫｉｅｌｙ、Ｊ．　Ｓ．；Ｌａｂｏｒｄｅ、Ｅ，；Ｌｅｓｈｅｓｈｋｉ、Ｌ．　Ｅ．；Ｂｕｓｃｈ、Ｒ．　Ａ．　Ｊ．　Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ　Ｃｈｅｍ．　１９９１，２８，１５８１－１５８５に記載されたごとく調製された化合物７ｂ（３８０ｍｇ、０．８９８モル）および化合物８（３５０ｍｇ、０．９８８モル）の懸濁液を窒素での排気およびフラッシュの繰り返しにより脱気した。２Ｍ　K_2HPO_4（０．９ｍＬ、１．８モル）の添加はピペットを介して行い、続いて、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（６５ｍｇ、０．０９３モル）を添加した。得られた混合物を脱気し、窒素下で２１時間還流した。暗茶色の均質溶液を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。粗生成物（６８５ｍｇ）を４０Ｓ　Ｂｉｏｔａｇｅカラムでクロマトグラフィーに付した。そのカラムを８０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタンで調整し、ＥｔＯＡｃ（＋少量のCH_2Cl_2）を負荷し、８０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタンに続いて５００ｍＬのＥｔＯＡｃで溶出させた。画分３０－５２（２０ｍＬカット）を合わせ、蒸発させ、乾燥（ハウス真空、４５℃、３日間）させて化合物９ｂ（１７５．５ｍｇ、３３．５％）をクリーム色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）　$C_{30}H_{31}F_2N_3O_7$として：ｍ／ｚ　５８４．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$、ＴＭＳ）：δ　８．６５（ｓ、１Ｈ）、８．２３（ｄ、Ｊ＝１０．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、Ｊ＝５．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．６３（ｍ、１Ｈ）、７．５０（ｍ、１Ｈ）、７．３６（ｍ、１Ｈ）、５．０１（ｍ、１Ｈ）、４．８２（ｍ、１Ｈ）、４．４２（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、４．１０（ｍ、１Ｈ）；３．９４（ｍ、１Ｈ）；３．５８－３．５０（ｍ、３Ｈ）、１．４５－１．４２（ｍ、１２Ｈ）、１．３４（ｍ、２Ｈ）、１．１８（ｍ、２Ｈ）．　ＴＬＣ：R_f＝０．３２（５％　ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）；ＵＶ－視覚化．

【０１２０】

７－（４－｛（５Ｓ）－５－［（アセチルアミノ）メチル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル｝－２－フルオロフェニル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－４－オキソ－１，４－ジヒドロ－３－キノリンカルボン酸エチル（化合物１０ｂ）．

０℃の２ｍＬの塩化メチレン中の化合物９ｂ（９０ｍｇ、０．１５４モル）の溶液をシリンジを介してトリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ、１２．９８モル）で処理した。得られた黄色溶液を０℃にて３０分間、次いで、室温にて１時間撹拌した。ＴＬＣ分析は、反応が完了したことを示した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を室温にて高真空下で２時間乾燥させて、エチル－７　｛４０［（５Ｓ）－５－（アミノメチル）－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル］－２－フルオロフェニル｝－１－シクロプロピル－６－フルオロ－４－オキソ－１，４－ジヒドロ－３－キノリンカルボキシレート、トリフルオロ酢酸塩（９４．９ｍｇ、定量）を粘着性の金色固体として得た。ＭＳ：（ＥＳＩ＋）　$C_{25}H_{23}F_2N_3O_5$としてｍ／ｚ　４８４．４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．　ＴＬＣ：R_f＝０．１９（４％　ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2　＋　１％　NH_4OH）；ＵＶ－視覚化。室温の２．５ｍＬのピリジン中のエチル－７　｛４０［（５Ｓ）－５－（アミノメチル）－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル］－２－フルオロフェニル｝－１－シクロプロピル－６－フルオロ－４－オキソ－１，４－ジヒドロ－３－キノリンカルボキシレート、トリフルオロ酢酸塩（９４．５ｍｇ、０．１５８モル）の溶液をシリンジを介して無水酢酸（６４０μＬ、６．７８モル）で作成した。得られた琥珀色溶液を窒素下室温にて１時間撹拌した。ＴＬＣ分析は、反応が完了したことを示した。溶液を０℃に冷却し、０．６ｍＬのメタノールでクエンチした。窒素下で０℃にて１５分間、次いで、室温にて２０分間撹拌した後、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物（１１２．２ｍｇ）を１４×８０ｍｍ　Ｂ

ｉｏｔａｇｅカラム．のクロマトグラフィーに付した。カラムを５％　４Ｎ　NH_3 ¯ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2で調整し、負荷し、溶出させた。画分６－１２（５ｍＬカット）を合わせ、蒸発させ、高真空下、室温にて１６時間乾燥させて、１８６－１８７℃で融解する灰色がかった白色固体として化合物１０ｂ（４５．９ｍｇ、５５％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ＋）　$C_{27}H_{25}F_2N_3O_6$として：ｍ／ｚ　５２６．３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

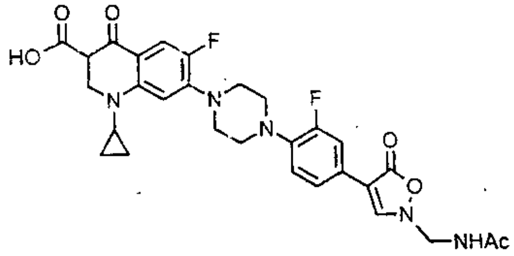
【０１２１】

実施例４

キノロン－イソオキサゾリノンの合成：７－［２－アセトアミドメチル－２－ヒドロイソキサゾール－５－オン－４－イル］－３－カルボキシ－１－シクロプロピル－１，４－ジヒドロキノリン－４－オン（化合物１３）．

【０１２２】

【化２２】



【０１２３】

化合物１３の合成は、後記のいくつかの工程を含む。

【０１２４】

４－（４－ホルミルフェニル）ピペラジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物２８）．

乾燥ピリジン（１０ｍＬ）中の１－（ｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン（１．８６ｇ、１０ｍｍｏｌ）、ｐ－フルオロベンズアルデヒド　２７（１．２４ｇ、１０ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１．７４ｇ、１１ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、還流にて２４時間撹拌する。大部分の溶媒を真空下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）および水（１００ｍＬ）間に分配させた。水層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で洗浄させ、合わせた有機層を、順次、３％クエン酸水溶液（２×１００ｍＬ）、水（１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させた。溶媒を真空下で除去し、残渣をヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させた。生成物をそれ自体用いることができ、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン－ＭｅＯＨ勾配）により精製できる。

【０１２５】

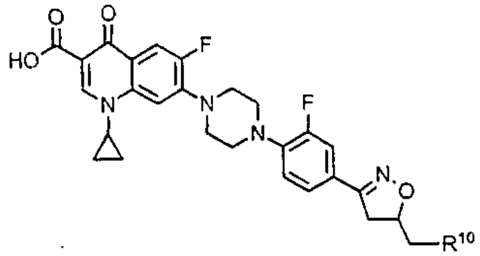
エチル（２Ｅ）－２－（４－｛４－［（ｔｅｒｔ－ブチル）オキシカルボニル］ピペラジニル｝　フェニル）－３－ヒドロキシプロポ－２－エノアート（化合物２９）．

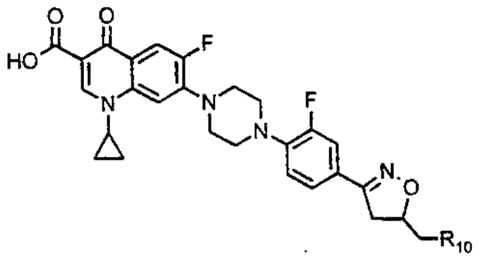
合成は、Ｍａｈｍｏｏｄら、Ｊ　Ｏｒｇ．　Ｃｈｅｍ．、６３、ｐｇｓ．　３３３３－３３３６（１９９８）に記載された方法に類似する方法にて行なった。ジクロロメタン（４０ｍＬ）中のジアゾ酢酸エチル（６ｍｍｏｌ）を０℃、窒素雰囲気下のジクロロメタン（６０ｍＬ）中のアルデヒド２７（１．４５ｇ、５ｍｍｏｌ）および［Ｆｅ（Ｃｐ）（ＣＯ）$_2$（ＴＨＦ）］BF_4（０．５ｍｍｏｌ）の溶液にゆっくり添加（シリンジポンプ、約７時間）する。混合物を０℃にてさらに１２時間撹拌し、次いで、エチルエーテル（１００ｍＬ）を添加する。得られた懸濁液をシリカゲルのプラグを通して濾過し、溶媒を真空下で除去し、得られた化合物２７をカラムクロマトグラフィーにより精製する。

【０１２６】

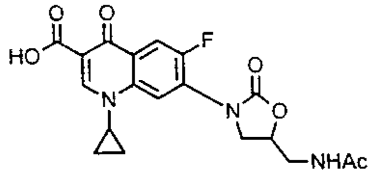
４－［４－（５－オキソ－２－ヒドロイソキサゾール－４－イル）フェニル］ピペラジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物３０）．

ＭｅＯＨ（７０ｍＬ）および水（１８ｍＬ）中のヒドロキシルアミン水溶液（５０％、１０ｍｍｏｌ）および化合物２９（４ｍｍｏｌ）を還流下、３時間加熱する。ＭｅＯＨを減圧下で除去し、残渣を水でトリチュレートする。その沈殿した化合物３０を濾過し、冷水

で洗浄させ、真空下で乾燥させた。
【０１２７】
４－（４－｛２－［（アセチルアミノ）メチル］－５－オキソ－２－ヒドロイソキサゾール－４－イル｝　フェニル）ピペラジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物３１）．
Ｎ－（ヒドロキシメチル）アセトアミドアセテート（１０ｍｍｏｌ）を乾燥ジメチルホルムアミド（１８ｍＬ）中の化合物３０（２ｍｍｏｌ）に添加し、続いて、$Ｋ_2ＣＯ_3$（１０ｍｍｏｌ）を添加する。混合物を５時間撹拌し、次いで、氷水中に注いだ。約１８時間後に、沈殿した化合物３１を濾過し、真空下にて乾燥させる。
【０１２８】
Ｎ－｛［５－オキソ－４－（４－ピペラジニルフェニル）－２－ヒドロイソキサゾール－２－イル］メチル｝アセトアミド（化合物１２）．
トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）をジクロロメタン（５ｍＬ）中の化合物３１（１ｍｍｏｌ）の溶液に添加する。３０分間後、ジクロロメタンを真空下で除去し、生成物１２をエチルエーテルで沈殿させ、濾過し、真空下で乾燥させる。
【０１２９】
７－［２－アセトアミドメチル－２－ヒドロイソキサゾール－５－オン－４－イル］－３－カルボキシ－１－シクロプロピル－－１，４－ジヒドロキノリン－４－オン（化合物１３）．
Ｎ－メチルピロリジン－２－オン（２．０ｍＬ）およびＮ－メチルモルホリン（０．４ｍＬ）中の化合物１２（１．１ｍｍｏｌ）および３－カルボキシ－１－シクロプロピル－７－クロロ－６－フルオロ－１，４－ジヒドロキノリン－４－オン（１ｍｍｏｌ）の混合物を１１０－１３０℃にて４８時間撹拌する。混合物を室温まで冷却し、大部分の溶媒を真空下除去する。残渣を水でトリチュレートし、得たれた沈殿を濾過し、順次、過剰の水、ＴＨＦおよびエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させる。化合物１３は、分取用ＨＰＬＣにより精製する。
【０１３０】
実施例５
【０１３１】
【化２３】

【０１３２】
キノロン－イソオキサゾリンの合成：７－（５－アセトアミドメチル－４，５－ジヒドロイソキサゾール－３－イル）－３－カルボキシ－１－シクロプロピル－１，４－ジヒドロキノリン－４－オン（化合物１６、$Ｒ^1$＝ＮＨＡｃ）．
化合物１６の合成は、後記のいくつかの工程を含む。
【０１３３】
４－［４－（（ヒドロキシイミノ）メチル）フェニル］ピペラジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物３２）．
ピリジン（２ｍＬ）を含むＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中のアルデヒド２８（１０ｍｍｏｌ）および塩酸ヒドロキシルアミン（１５ｍｍｏｌ）の混合物を室温にて１２～１５時間撹拌する。溶媒を真空下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）および水（３０ｍＬ）間に分配させる。有機層を２％クエン酸水溶液（２×３０ｍＬ）、水（３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（$ＭｇＳＯ_4$）させる。溶媒を蒸発させ、化合物３２を真空

下で乾燥させる。
【０１３４】
４－［４－（クロロ（ヒドロキシイミノ）メチル）フェニル］ピペラジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物３３）．
Ｎ－クロロスクシンイミド（１２ｍｍｏｌ）を、攪拌しつつ、０℃にてジクロロメタン（５０ｍＬ）およびピリジン（１０ｍＬ）中のアルドキソム（ａｌｄｏｘｉｏｍｅ）　３２（１０ｍｍｏｌ）の溶液に滴下する。混合物をこの温度にて3時間、次いで、室温にて1～2時間攪拌する。溶媒を真空下で除去し、残渣を氷水でトリチュレートし、沈殿した化合物３３を順次、氷水、３％冷クエン酸水溶液、水で洗浄し、真空下で乾燥させる。
【０１３５】
４－（４－｛５－［（アセチルアミノ）メチル］－４，５－ジヒドロイソキサゾール－３－イル｝　フェニル）ピペラジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物３４）．
トリエチルアミン（７．５ｍｍｏｌ）を、攪拌しつつ、ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のＮ－アセチルアリルアミン（７．５ｍｍｏｌ）および化合物３３（５ｍｍｏｌ）の混合物に滴下する。混合物を室温にて一晩攪拌する。溶媒を真空下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）および水（３０ｍＬ）間に分配させる。有機層を順次、２％クエン酸水溶液（２×３０ｍＬ）、水（３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させる。溶媒を蒸発させ、化合物３４をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出剤：ジクロロメタン－ＭｅＯＨ勾配）により精製する。
【０１３６】
Ｎ－｛［３－（４－ピペラジニルフェニル）－４，５－ジヒドロイソキサゾール－５－イル］メチル｝アセトアミド（化合物１４）．
トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）をジクロロメタン（５ｍＬ）中の化合物３４（１ｍｍｏｌ）の溶液に添加する。３０分後、ジクロロメタンを真空下で除去し、化合物１４をエチルエーテルで沈殿させ、濾過し、真空下で乾燥させる。
【０１３７】
７－（５－アセトアミドメチル－４，５－ジヒドロイソキサゾール－３－イル）－３－カルボキシ－１－シクロプロピル－１，４－ジヒドロキノリン－４－オン（化合物１６）．
ＮＭＰ（２．０ｍＬ）およびＮＭＭ（０．４ｍＬ）中の化合物１４（１．１ｍｍｏｌ）および３－カルボキシ－１－シクロプロピル－７－クロロ－６－フルオロ－１，４－ジヒドロキノリン－４－オン（１ｍｍｏｌ）の混合物を１１０～１３０℃にて４８時間攪拌する。混合物を室温まで冷却し、大部分の溶媒を真空下で除去する。残渣を水でトリチュレートし、得られた沈殿を濾過し、過剰の水、ＴＨＦ、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させる。化合物１６を分取用ＨＰＬＣにより精製する。所望により、（該イソオキサゾリン基におけるラセミ中心から生じる）個々の５－（Ｒ）－および５－（Ｓ）－エナンチオマーに（Ｃｈｉｒａｌｐａｃｋ　ＡＤ　カラムのごとき）キラル相を用いてＨＰＬＣにより分割する。
【０１３８】
実施例６
【０１３９】
【化２４】


【０１４０】

キノロン－イソオキサゾリンの合成：７－（５－ヒドロキシメチル－４，５－ジヒドロイソキサゾール－３－イル）－３－カルボキシ－１－シクロプロピル－－１，４－ジヒドロキノリン－４－オン（化合物１７、Ｒ^{10}＝ＯＨ）．
化合物１７の合成は、後記のいくつかの工程を含む。
【０１４１】
４－（４－｛５－ヒドロキシメチル－４，５－ジヒドロイソキサゾール－３－イル｝フェニル）ピペラジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物３５）．
トリエチルアミン（７．５ｍｍｏｌ）を、撹拌しつつ、ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のアリルアルコール（７．５ｍｍｏｌ）および化合物３２（５ｍｍｏｌ）の混合物に滴下する。得られた混合物を室温にて一晩撹拌する。溶媒を真空下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）および水（３０ｍＬ）間に分配させる。有機層を２％クエン酸水溶液（２×３０ｍＬ）、水（３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（ＭｇSO_4）させる。　溶媒を蒸発させ、化合物３５をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出剤：ジクロロメタン－ＭｅＯＨ勾配）により精製する。
【０１４２】
３－（４－ピペラジニルフェニル）－４，５－ジヒドロイソキサゾール－５－イルメチロール（化合物１５）．
トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）をジクロロメタン（５ｍＬ）中の化合物３５（１ｍｍｏｌ）の溶液に添加する。３０分後、ジクロロメタンを真空下で除去し、化合物１５をエチルエーテルで沈殿させ、濾過し、真空下で乾燥させる。
【０１４３】
７－（５－ヒドロキシメチル－４，５－ジヒドロイソキサゾール－３－イル）－３－カルボキシ－１－シクロプロピル－１，４－ジヒドロキノリン－４－オン（化合物１７）．
ＮＭＰ（２．０ｍＬ）およびＮＭＭ（０．４ｍＬ）中の化合物１５（１．１ｍｍｏｌ）および３－カルボキシ－１－シクロプロピル－７－クロロ－６－フルオロ－１，４－ジヒドロキノリン－４－オン（１ｍｍｏｌ）の混合物を１１０～１３０℃にて４８時間撹拌する。混合物を室温まで冷却し、大部分の溶媒を真空下で除去する。残渣を水でトリチュレートし、得られた沈殿を濾過し、順次、過剰の水、ＴＨＦ、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させる。化合物１７を分取用ＨＰＬＣにより精製する。所望により、（該イソオキサゾリン基におけるラセミ中心から生じる）個々の５－（Ｒ）－および５－（Ｓ）－エナンチオマーに（Ｃｈｉｒａｌｐａｃｋ　ＡＤ　カラムのごとき）キラル相を用いてＨＰＬＣにより分割する。
【０１４４】
実施例７
【０１４５】
【化２５】


【０１４６】
７－［５－（Ｓ）－アセトアミドメチルオキサゾリジン－２－オン－３－イル］－３－カルボキシ－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロキノリン－４－オン（化合物１９）．
化合物１９を３－カルボキシ－１－シクロプロピル－７－クロロ－６－フルオロ－１，４－ジヒドロキノリン－４－オン（０．２８２ｇ、１ｍｍｏｌ）を用いる１－アセチル－３－アミノ－２－（Ｓ）－オキシプロピルアミン（２ｍｍｏｌ）からのキノロン－７－イル結合オキサゾリジノンの一般的な合成手順に従い調製する。第１の反応工程は、１２０～

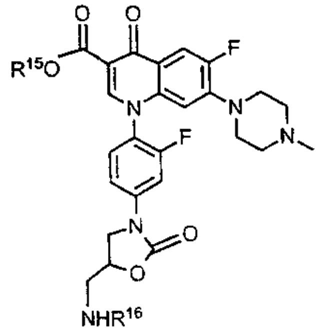
１３０℃にて４８時間行なう。混合物を室温（ｒ．ｔ．）まで冷却し、大部分の溶媒を真空下で除去する。得られたアミノアルコール中間体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出剤：ジクロロメタン－ＭｅＯＨ）により精製する。環化は、カルボニルジイミダゾール（１．１ｍｍｏｌ）の存在下、非プロトン性有機溶媒（例えば、ＴＨＦまたはＮＭＰ）（２－５ｍＬ）に当該アミノアルコール（１ｍｍｏｌ）を溶解し、イミダゾール（１．０ｍｍｏｌ）を添加することにより行なう。混合物を２０～４０℃にて１～３時間攪拌する。溶媒を真空下で除去し、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出剤：ジクロロメタン－ＭｅＯＨ）により精製する。

【０１４７】

実施例８～１０

【０１４８】

【化２６】



【０１４９】

N^1－結合キノロン－オキサゾリジノン：３－カルボエトキシ－１－［４－（５－（Ｓ）－アセトアミドメチルオキサゾリジン－２－オン－３－イル）－２－フルオロフェニル］－７－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６－フルオロ－１，４－ジヒドロキノリン－４－オン（化合物２４、R^{15}＝Ｅｔ、R^{16}＝Ａｃ）、３－カルボキシ－１－［４－（５－（Ｓ）－アミノメチルオキサゾリジン－２－オン－３－イル）－２－フルオロフェニル］－７－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６－フルオロ－１，４－ジヒドロキノリン－４－オン（化合物２５、R^{15}＝Ｈ、R^{16}＝Ｈ）および３－カルボキシ－１－［４－（５－（Ｓ）－アセトアミドメチルオキサゾリジン－２－オン－３－イル）－２－フルオロフェニル］－７－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６－フルオロ－１，４－ジヒドロキノリン－４－オン（化合物２６、R^{15}＝Ｈ、R^{16}＝Ａｃ）．

前記化合物の合成は、後記の手順によりいくつかの工程において行なった。

【０１５０】

エチル（２Ｚ）－３－［（４－｛５－［（アセチルアミノ）メチル］－２－オキソ（１，３－オキサゾリジン－３－イル）｝－２－フルオロフェニル）アミノ］－２－［（２、４，５－トリフルオロフェニル）カルボニル］プロポ－２－エノアート（化合物２２）．

トリエチルアミン（２．０９ｍＬ、１５ｍｍｏｌ）を、攪拌しつつ、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の２，４，５－トリフルオロベンゾイルクロリド（１．９５ｇ、１０ｍｍｏｌ）および３－ジメチルアミノアクリル酸エチル　２０（１．４３ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。混合物を室温にて一晩攪拌し、溶媒を真空下で除去した。残渣をエチルエーテル（１００ｍＬ）およびヘキサン（２０ｍＬ）に溶解させ、得られた混合物を水（２×１００ｍＬ）、２％クエン酸水溶液（２×１００ｍｌ）、ブライン（１００ｍＬ）、２．５％$NaHCO_3$水溶液（２×１００ｍＬ）およびブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥（$MgSO_4$）させ、溶媒を真空下で除去して、エチル－２（ジメチルアミノ）メチレン－２－（２，４，５－トリフルオロベンゾイル）アセテート２１を薄オレンジ色油状物質として得た（収量２．５５ｇ（８５％）。ＭＳ（ｍ／ｚ）：３０２．［Ｍ＋Ｈ］$^+$．　R_t　４．９分間．）。ＥｔＯＨ（９ｍＬ）中の化合物２１（０．３０１ｇ、１．０ｍｍｏｌ）および５－（Ｓ）－アセトアミドメチル－３－（４－アミノ－３

－フルオロフェニル）－オキサゾリジン－２－オン（０．２６７ｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液を４０℃にて１６時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、得られた残渣をエチルエーテル（７５ｍＬ）に溶解させた。そのエーテル溶液を３％クエン酸水溶液（２×４０ｍＬ）、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させた。溶媒を真空下で除去して、薄オレンジ色の濃い油状物質を得た。収量０．５０ｇ（９０％）．　ＭＳ（ｍ／ｚ）：５２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．　R_t　５．５分間．

【０１５１】

１－（４－｛５－［（アセチルアミノ）メチル］－２－オキソ（１，３－オキサゾリジン－３－イル）｝－２－フルオロフェニル）－６，７－ジフルオロ－４－オキソヒドロキノリン－３－カルボキシレート（化合物２３）．

化合物２２（０．４０ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下でＮ－メチルピロリジン－２－オン（４ｍＬ）中の３％ジアザビシクロ［４．４．０］ウンデカー２－エンと共に８０℃にて３０分間加熱した。大部分の溶媒を高真空下で除去し、残渣を酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（５０ｍＬ）および水（３０ｍＬ）間に分配させた。有機層を順次、水（３０ｍＬ）、３％クエン酸水溶液（２×３０ｍＬ）、水（３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させた。溶媒を真空下で除去し、残渣を過剰のエチルエーテルで洗浄して、化合物２３をオレンジ色結晶物質として得た。収量０．２７５ｇ（７２％）．　ＭＳ（ｍ／ｚ）：５０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．　R_t　４．５分間．

【０１５２】

３－カルボエトキシ－１－［４－（５－（Ｓ）－アセトアミドメチルオキサゾリジン－２－オン－３－イル）－２－フルオロフェニル］－７－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６－フルオロ－１，４－ジヒドロキノリン－４－オン（化合物２４）および３－カルボキシ－１－［４－（５－（Ｓ）－アミノメチルオキサゾリジン－２－オン－３－イル）－２－フルオロフェニル］－７－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６－フルオロ－１，４－ジヒドロキノリン－４－オン（化合物２５）．

Ｎ－メチルピロリジン－２－オン中の化合物２３（０．０５ｇ、約０．１ｍｍｏｌ）および１－メチルピペラジン（０．０４ｍＬ、０．３４ｍｍｏｌ）の溶液を８０℃にて１８時間加熱した。大部分の溶媒を高真空下で除去し、得られた粗製の化合物２４を密閉バイアル中で６Ｎ　ＨＣｌ水溶液と共に８０℃にて４時間加熱した。溶媒を真空下約２ｍＬまで蒸発させ、次いで、アミン２５を分取用ＲＰ　ＨＰＬＣにより精製した。ＭＳ（ｍ／ｚ）：５１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．　R_t　３．５分間．

【０１５３】

３－カルボキシ－１－［４－（５－（Ｓ）－アセトアミドメチルオキサゾリジン－２－オン－３－イル）－２－フルオロフェニル］－７－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６－フルオロ－１，４－ジヒドロキノリン－４－オン（化合物２６）．

無水酢酸（０．０５ｍＬ）をＭｅＣＮ（３ｍＬ）中のポリ（ビニルピリジン）（０．１ｇ）を含むアミン２５（０．０１ｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）の懸濁液に添加する。混合物を室温にて３０分間撹拌した。　上清を濾過し、分離した樹脂をＭｅＯＨ（２×３ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾液を真空下で蒸発させた。得られた固体を最小のＭｅＯＨから再結晶させて、化合物２６を白色結晶物質として得た。収量６．９ｍｇ（６４％）．　ＭＳ（ｍ／ｚ）：５５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．　R_t　３．７分間．

【０１５４】

表１に示すように、実施例１、２および３の化合物は、強力な抗菌活性を示した。

【０１５５】

【表１】

表１－選択された実施例の抗菌活性

実施例番号	MIC(μg/mL)					
	E.faecalis UC9217	*S. aureus* UC9218	*S. pneumoniae* UC9912	*H. influenzae* UC30063	*M. catarrhalis* UC30607	*E. coli* UC6674
1	0.25	0.5	0.125	8	1	16
2	0.5	1	0.25	4	2	16
3	8	2	4	0.5	4	4

【０１５６】
本発明の化合物は、種々の細菌により惹起される感染障害の治療および予防に用いることができる。実施例には、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｉ、例えば、Ｓ．　ａｕｒｅｕｓ；Ｅｎｔｔｅｒｏｃｏｃｃｉ、例えば、Ｅ．　ｆａｅｃａｌｉｓ；Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｉ、例えば、Ｓ．　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ；Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ、例えば、Ｈ．　ｉｎｆｌｕｅｎｚａ；Ｍｏｒａｘｅｌｌａ、例えば、Ｍ．　ｃａｔａｒｒｈａｌｉｓ；およびＥｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　例えば、Ｅ．　ｃｏｌｉ．を含めたグラム陽性およびグラム陰性の好気性および嫌気性細菌が含まれる。他の例には、　Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉａ、例えば、Ｍ．　ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ；細胞間微生物、例えば、Ｃｈｌａｍｙｄｉａおよびｌ Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａｅ；およびＭｙｃｏｐｌａｓｍａ、例えば、Ｍ．　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅが含まれる。
【０１５７】
本発明の範囲または精神から逸脱することなく、種々の修飾および変形を本発明において成すことができることは当業者には明らかであろう。本発明の他の具体例は、本明細書に開示された本明細書の考えおよび本発明の実施から明らかであろう。明細書および実施例は単に例示として考えられることを意図し、本発明の本当の範囲および精神は以下の特許請求の範囲により示される。

【国際公開パンフレット】

[illegible]N PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

[illegible]ization
International Bureau

(43) International Publication Date
1 August 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/059116 A2

(51) International Patent Classification[7]: C07D 413/12, 498/04, 413/10, 413/04, A61K 31/4709, A61P 31/04

(21) International Application Number: PCT/US01/44731

(22) International Filing Date: 29 November 2001 (29.11.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/257,904 21 December 2000 (21.12.2000) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY** [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49007 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **GORDEEV, Mikhail, F.** [US/US]; 5072 Stone Canyon Drive, Castro Valley, CA 94552 (US). **PATEL, Dinesh, V.** [US/US]; 45109 Cougar Circle, Fremont, CA 94539 (US). **BARBACHYN, Michael, R.** [US/US]; 2900 Redbud Trail, Kalamazoo, MI 49009 (US). **GAGE, James, R.** [US/US]; 341 Point-O-Woods Drive, Portage, MI 49002 (US).

(74) Agent: **HOPKINS, Mark, H.**; Marshall, Gerstein & Borun, 6300 Sears Tower, 233 South Wacker Drive, Chicago, IL 60606 (US).

(81) Designated States *(national)*: 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, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/059116 A2

(54) Title: ANTIMICROBIAL QUINOLONE DERIVATIVES AND USE OF THE SAME TO TREAT BACTERIAL INFECTIONS

(57) Abstract: Substituted quinolone derivatives in which an oxazolidinone, isoxazolinone, or isoxazoline is covalently bonded to a quinolone, methods of using the quinolone derivatives, and pharmaceutical compositions containing the quinolone derivatives are disclosed. Methods of synthesizing these substituted quinolone derivatives are also disclosed, and in particular a method of manufacturing a 7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)aryl-3-quinolinecarboxylic acid by condensing a 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)aryl boronic acid with a 7-halo-quinolone derivative. The quinolone derivatives possess antibacterial activity, and are effective against a number of human and veterinary pathogens in the treatment of bacterial diseases.

ANTIMICROBIAL QUINOLONE DERIVATIVES AND USE OF THE SAME TO TREAT BACTERIAL INFECTIONS

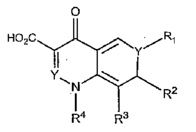
FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to substituted quinolone derivatives wherein an oxazolidinone, isoxazolinone, or isoxazoline compound is chemically combined with a quinolone. The present invention also relates to a method of preparing pharmacologically active quinolone derivatives and various intermediates used in the method. The present quinolone derivatives are useful as broad spectrum antimicrobial agents effective against a number of human and veterinary Gram positive and Gram negative pathogens, including the *Staphylococci*, for example S. *aureus*; *Enterococci*, for example *E. faecalis*; *Streptococci*, for example *S. pneumoniae*; *Haemophilus*, for example *H. influenza*; *Moraxella*, for example *M. catarrhalis*; and *Escherichia* for example *E. coli; Mycobacteria*, for example *M. tuberculosis*; intercellular microbes, for example *Chlamydia* and *Rickettsiae*; and *Mycoplasma*, for example *M. pneumoniae,* amongst others. The present invention also relates to pharmaceutical compositions containing the quinolone derivatives, to methods of treating a bacterial infection using the quinolone derivatives, and to a process for producing the quinolone derivatives.

BACKGROUND OF THE INVENTION

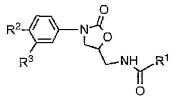
The increase in bacterial resistance to existing antibacterial agents is a major clinical problem. Accordingly, there is a need in the art for compounds, compositions, and methods of treating warm-blooded animals that suffer from a bacterial infection and are resistant to conventional antibacterial treatments. The development and increase in resistance to the quinolone carboxylic acid class of antibacterial compounds has not been as pervasive as with other antibacterial agents. Therefore, new quinolone carboxylic acid compounds may be useful in combating resistant bacteria.

The 7-substituted quinolone carboxylic acid derivatives, represented by the general formula (II), wherein Y is either C-R^5 or N, and R^1 through R^5 include a wide variety of substituents, are well known as anti-fungal and anti-bacterial agents, and as synthetic intermediates to related compounds. The 7-substituted derivatives of compound (II) include the antibacterials cinoxacin (U.S. Patent No. 3,669,965); ciprofloxacin (U.S. Patent Nos. 4,563,459 and 4,620,007); ofloxacin (U.S. Patent No. 4,382,892); and levofloxacin (U.S. Patent Nos. 4,985,557, 5,053,407, and 5,142,046).



(II)

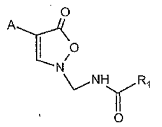
Oxazolidinones having a general structural formula (III) also are a well known class of orally active, synthetic antibacterial agents. The literature contains numerous references to oxazolidinones (III), wherein R^1 through R^3 include a wide variety of substituents. Oxazolidinones having one or two substituents on the phenyl ring are disclosed in U.S. Patent Nos. 4,705,799; 5,523,403; and 5,654,435, for example. Oxazolidinones (III) include the antibacterial agent designated as DuP 721, see *J. Med. Chem., 32*, 1673 (1989).



(III)

Oxazolidinones (III) having an arylbenzene substituent on the oxazolidinone ring are disclosed in U.S. Patent Nos. 4,948, 801 and 5,130,316. 3-[(Di- or fused-ring substituted)phenyl]-2-oxazolidinones are disclosed in U.S. Patent Nos. 4,977,173; 4,921,869; 4,801,600; and 5,164,510. European Patent Applications 0 697 412; 0 694 544; 0 694 543; and 0 693 491, and International Patent Publication No. WO 93/09103, disclose 5- to 9-membered substituted aryl- and heteroaryl-phenyl oxazolidinones as antibacterial agents. U.S. Patent No. 5,254,577 discloses aminomethyloxooxazolidinyl arylbenzene derivatives as antibacterial agents. Other references disclosing oxazolidinones include U.S. Patent Nos. 4,801,600 and 4,921,869. Some of the pyridine-substituted phenyl oxazolidinone derivatives disclosed in the above patents are effective against Gram positive bacteria, such as *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. However, the oxazolidinones are not active against Gram negative bacteria, such as *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, and *Seratia marcenses*. Moreover, oxazolidinones cannot be administered as an injection solution because their free amino forms are sparingly soluble.

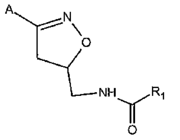
Isoxazolinone derivatives having a general structural formula (IV) are disclosed in WO 00/10566 as anti-bacterial agents. Simple isoxazolinones also are used as preemergent herbicides. For example, U.S. Patent No. 4,065,463 discloses 2-methyl-4-(chloro-m-tolyl)-3-isoxazolin-5-one, which is useful in preventing weed growth.



(IV)

Isoxazoline derivatives having a general structural formula (V) are disclosed in WO 99/41244, WO 98/07708 and U.S. Patent No. 3,769,295 as anti-

microbial agents. Simple isoxazolines also are used as preemergent herbicides. In addition, U.S. Patent No. 4,283,403 discloses 3-aryl-2-isoxazolines, which are useful in preventing plant fungal diseases.



(V)

Although quinolones, oxazolidinones, isoxazolinones, and isoxazolines are known, applicants are aware of no reference which discloses covalently bonding a quinolone to an oxazolidinone, an isoxazolinone, or an isoxazoline, and using the resulting quinolone derivatives as broad spectrum anti-bacterial agents against both Gram positive and Gram negative bacteria.

The present invention is directed to structurally novel compounds produced by covalently bonding an antibacterial oxazolidinone, isoxazolinone, or isoxazoline compound to a substituted quinolone compound. The compounds of the present invention have a quinolone structure substituted with an oxazolidinone, isoxazolinone, or isoxazoline via a linking group at the 1- or 7- position of the quinolone.

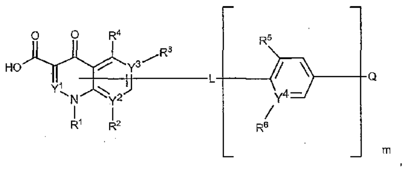
The present compounds are active against Gram negative bacteria and Gram positive bacteria, and accordingly are useful as broad spectrum antibacterial agents. The present compounds are surprisingly effective against a number of human and veterinary pathogens, including *Staphylococci*, for example S. *aureus*; *Enterococci*, for example *E. faecalis; Streptococci*, for example *S. pneumoniae; Haemophilus*, for example *H. influenza; Moraxella*, for example *M. catarrhalis*; and *Escherichia* for example *E. coli*. Other examples include *Mycobacteria*, for example

M. tuberculosis; intercellular microbes, for example *Chlamydia* and R*ickettsiae*; and *Mycoplasma*, for example *M. pneumoniae*.. The present compounds also are envisioned as cytotoxic anticancer agents.

Syntheses of simple quinolone derivatives are well known in the art. However, the synthesis of a quinolone covalently linked to an oxazolidinone, an isoxazolinone, or an isoxazoline is not straightforward. Thus, a method of synthesizing compounds of the present invention also is disclosed.

SUMMARY OF THE INVENTION

One aspect of the present invention is to provide substituted quinolone derivatives having a structural formula (I):



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or prodrug thereof,

wherein Y^1 is CH or N;

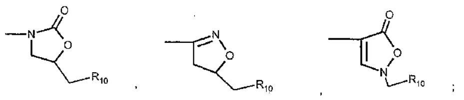
Y^2,Y^3, and Y^4, independently, are C or N;

L is a bond or is a linker group attached to a carbon at the seven quinolone ring position or to an N at the one quinolone ring position, and selected from the group consisting of a bond, NR^7, and $NR^8(CR^9{}_2)_nNR^8$;

m is 0 or 1;

n is 0-3;

Q is selected from the group consisting of



R^1 is selected from the group consisting of null, H, C_1-C_4alkyl, C_3-C_5cycloalkyl, C_1-C_4haloalkyl, and halophenyl;

R^2 is null when Y^2 is N, or is selected from the group consisting of H, alkyl, C_1-C_2alkoxy, halo, and haloalkoxy, when Y^2 is C, or when Y^2 is C, R^1 and R^2 can be taken together to form a 5- or 6-membered, optionally substituted, heteroalkyl or heteroaryl ring;

R^3 is H or F when Y^3 is C, or R^3 is null when Y^3 is N;

R^4 is selected from the group consisting of H, methyl, amino, and F;R^5 is selected from the group consisting of H, methyl, hydroxy, and halo;

R^6 is selected from the group consisting of H, methyl, hydroxy, and halo, when Y^4 is C, or R^6 is null when Y^4 is N;

R^7 is selected from the group consisting of H, C_1-C_4 alkyl, formyl, alkylcarbonyl,
alkylsulfonyl, and alkoxycarbonyl;

R^8, independently, are H or C_1-C_4alkyl, or are taken together to form a 4- to 9-membered, optionally substituted, heteroalkyl or heteroaryl ring;

R^9, independently, are H or C_1-C_4alkyl, or are taken together to form a 4- to 9-membered heterocyclic or heterobicyclic ring, optionally substituted with C_1-C_2alkyl, haloalkyl, or methoximino;

R^{10} is selected from the group consisting of OH, alkoxy, aryloxy, and NHC(=Z)R^{11};

R^{11} is selected from the group consisting of H, C_1-C_7alkyl, C_3-C_5cycloalkyl, hydroxymethyl, haloalkyl, CH_2SMe, $NR^{12}{}_2$, C_1-C_4alkoxy, and aryloxy;

R^{12} is C_1-C_4alkyl; and

Z is O or S.

Another aspect of the present invention is to provide a pharmaceutical composition containing a compound of formula (I) and a pharmaceutical acceptable carrier, diluent, or excipient.

One other aspect of the present invention is to provide a method of treating microbial infections in a mammal comprising administering to the mammal a pharmaceutically effective amount of a compound of formula (I).

Another aspect of the present invention is to provide method of treating a cancer comprising administering to a mammal in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of formula (I).

Yet another aspect of the present invention is to provide a method of manufacturing a compound of structural formula (I).

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

As used herein, the terms and phrases have the meanings and definitions known in the art. Some of the more commonly used phrases are described in more detail below.

"Alkyl" refers to a cyclic, branched, or straight chain chemical group containing only carbon and hydrogen atoms, for example methyl, pentyl, and adamantyl. Alkyl groups can be unsubstituted or substituted with one or more substituents, *e.g.*, halogen, alkoxy, acyloxy, amino, hydroxyl, mercapto, carboxy, benzyloxy, phenyl, and benzyl. Alkyl groups can be saturated or unsaturated (e.g., containing alkenyl or alkynyl subunits), at one or several positions. Typically, alkyl groups contain 1 to about 12 carbon atoms, for example 1 to about 10, or 1 to about 8 carbon atoms.

"Heteroalkyl" refers to a cyclic, branched, or straight chain chemical group containing carbon, hydrogen and at least one heteroatom. Heteroalkyl includes bicyclic compounds. The heteroatom typically is nitrogen, oxygen, or sulfur. Heteroalkyl groups can be unsubstituted or substituted with one or more substituents, *e.g.*, halogen, alkoxy, acyloxy, amino, hydroxyl, mercapto, carboxy, benzyloxy, phenyl, and benzyl. When the heteroalkyl group contains a nitrogen atom, the nitrogen atom can be primary, secondary, tertiary, or quaternary, or can be in various forms such as an amide or sulfonamide. Heteroalkyl groups can contain one or more unsaturated (e.g., alkenyl or alkynyl) subunits. Typically, heteroalkyl groups contain 1 to about 12 atoms, for example 1 to about 8, or 1 to about 4 carbon atoms.

"Aryl" refers to a monovalent aromatic carbocyclic group having a single ring (e.g. phenyl), multiple rings (e.g. biphenyl), or multiple condensed rings (e.g. naphthyl or anthryl). Aryl groups can be unsubstituted or substituted with amino, hydroxyl, alkyl, heteroalkyl, alkoxy, halo, mercapto, and other substituents. Typically, the aryl group is a substituted single ring compound. For example, the aryl group is a substituted phenyl ring.

"Heteroaryl" refers to a monovalent aromatic group having a single ring (*e.g.*, pyridyl or furyl) or multiple condensed rings (e.g., indolizinyl or benzothienyl) containing carbon atoms and having at least one heteroatom within the ring. The heteroatom preferably is nitrogen, oxygen or sulfur. Heteroaryl groups can be optionally unsubstituted or substituted with amino, hydroxyl, alkyl, heteroalky, alkoxy, halo, mercapto, and other substituents. In one embodiment, the heteroaryl group is substituted pyridyl.

The term "halo" or "halogen" is defined herein to include fluorine, bromine, chlorine, and iodine.

The term "haloalkyl" is defined herein as an alkyl group substituted with one or more halo substituents, either fluoro, chloro, bromo, iodo, or

combinations thereof. Similarly, "halocycloalkyl" is defined as a cycloalkyl group having one or more halo substituents.

The term "alkoxy" and "aryloxy " are defined as -OR, wherein R is alkyl or aryl , respectfully.

The term "hydroxy" is defined as -OH.

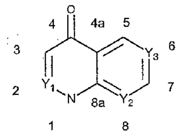
The term "amino" is defined as $-NR_2$, wherein each R, independently, is alkyl or hydrogen.

The term "alkylcarbonyl" is defined as R-C(=O)-, where R is alkyl.

The term "alkoxycarbonyl" is defined as RO-C(=O)-, where R is alkyl.

The term "alkylsulfonyl " is defined as $R-SO_3$, where R is alkyl.

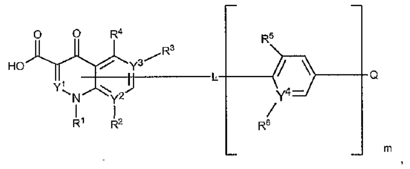
The quinolone ring system is numbered as follows:



"Biologically active compounds" or "bioactive compounds" refers to present quinolone derivatives that exhibit biological activity. For instance, a biologically active compound can inhibit the interaction between an enzyme or receptor and its respective substrate(s) or endogenous ligand(s), or inhibit cell growth of a microorganism, by about at least 15% at a solution concentration of 10^{-3} molar or lower (i.e., has inhibitory activity). For example, a biologically active compound can

inhibit such processes at solution concentrations of about 10^{-4} M or lower, preferably 10^{-5} M or lower, and more preferably about 10^{-6} M or lower.

The present invention is directed to quinolone-oxazolidinones, quinolone- isoxazolinones, and quilolone-isoxazolines of structural formula (I) as defined below:



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or prodrug thereof,

wherein Y^1 is CH or N;

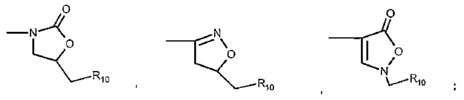
Y^2,Y^3, and Y^4, independently, are C or N;

L is a bond or is a linker group attached to a carbon at the seven quinolone ring position or to an N at the one quinolone ring position, and selected from the group consisting of a bond, NR^7, and $NR^8(CR^9{}_2)_nNR^8$;

m is 0 or 1;

n is 0-3;

Q is selected from the group consisting of



R^1 is selected from the group consisting of null, H, C_1-C_4alkyl, C_3-C_5cycloalkyl, C_1-C_4haloalkyl, and halophenyl;

R^2 is null when Y^2 is N, or is selected from the group consisting of H, alkyl, C_1-C_2alkoxy, halo, and haloalkoxy, when Y^2 is C, or when Y^2 is C, R^1 and R^2 can be taken together to form a 5- or 6-membered, optionally substituted, heteroalkyl or heteroaryl ring;

R^3 is H or F when Y^3 is C, or R^3 is null when Y^3 is N;

R^4 is selected from the group consisting of H, methyl, amino, and F;R^5 is selected from the group consisting of H, methyl, hydroxy, and halo;

R^6 is selected from the group consisting of H, methyl, hydroxy, and halo, when Y^4 is C, or R^6 is null when Y^4 is N;

R^7 is selected from the group consisting of H, C_1-C_4 alkyl, formyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, and alkoxycarbonyl;

R^8, independently, are H or C_1-C_4alkyl, or are taken together to form a 4- to 9-membered, optionally substituted, heteroalkyl or heteroaryl ring;

R^9, independently, are H or C_1-C_4alkyl, or are taken together to form a 4- to 9-membered heterocyclic or heterobicyclic ring, optionally substituted with C_1-C_2alkyl, haloalkyl, or methoximino;

R^{10} is selected from the group consisting of OH, alkoxy, aryloxy, and $NHC(=Z)R^{11}$;

R^{11} is selected from the group consisting of H, C_1-C_7alkyl, C_3-C_5cycloalkyl, hydroxymethyl, haloalkyl, CH_2SMe, NR^{12}_2, C_1-C_4alkoxy, and aryloxy;

R^{12} is C_1-C_4alkyl; and

Z is O or S.

The compounds of the present invention are effective antimicrobial agents against a number of human and veterinary pathogens, including Gram-positive, Gram negative, and anaerobic bacteria, and in treating microbial infections in mammals. The present compounds also can be used as cytotoxic anticancer compounds.

Preferred compounds of general formula (I), are those wherein:

Y^1 is CH;

Y^2,Y^3, and Y^4 are C;

L is a bond or $NR^8(CR^9{}_2)_nNR^8$;

n is 2;

R^3 is H or F;

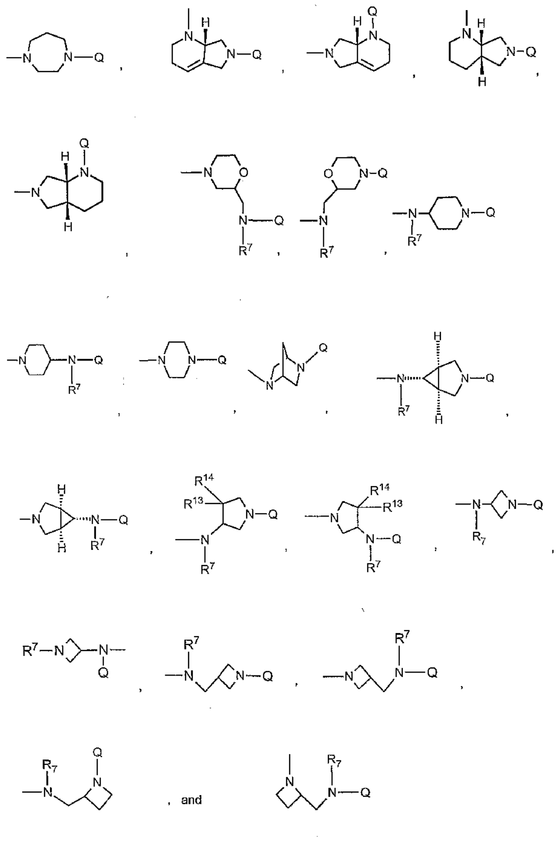
R^4 is H, methyl, amino, or F;

R^5 and R^6, independently, are H, methyl, hydroxy, or halo;

R^{10} is OH, alkoxy, aryloxy, or $NHC(Z)R^{11}$ when Q is an oxazolidinone or isoxazoline group, or is aryloxy, $NHC(Z)R^{11}$, when Q is a isoxazoline group; and

Z is O.

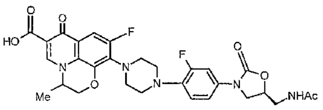
A preferred Q is an oxazolidinone group. Preferred L-Q groups, wherein m is zero, are selected from the group consisting of:

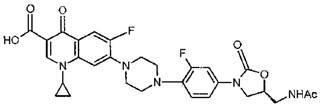

Q
R7
R13
R14
and

wherein R^{13} and R^{14}, independently, are H, C_{1-2}alkyl, or C_{1-2} haloalkyl, or are taken together to form a cyclopropyl or methoximino group.

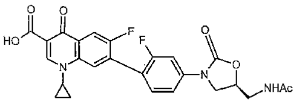
It also is preferred that compounds of formula (I) are optically pure enantiomers having the S-configuration at the five-position carbon of the oxazolidinone or isoxazoline ring.

Preferred compounds of the present invention include (Ac is $C(=O)CH_3$):





and

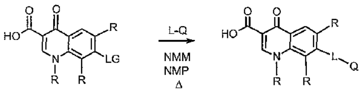


The present invention is also directed to methods of synthesizing pharmaceutically active oxazolidinone-, isoxazoline-, and isoxazolinone- substituted quinolones (I) and intermediate compounds used in the synthesis. The substituted

quinolone derivatives of the present invention can be prepared by the following general synthetic schemes.

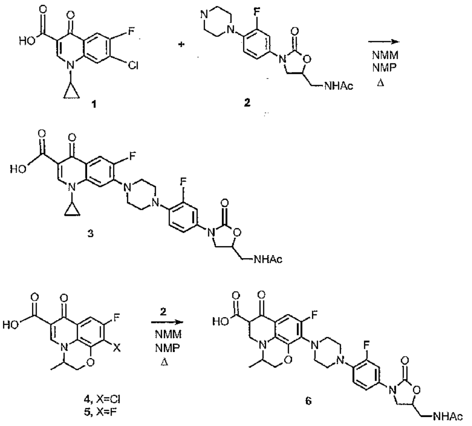
Scheme 1 illustrates one general method of synthesizing the 7-oxazolidinone-, isoxazoline-, and isoxazolinone- substituted quinolone compounds (B) of the present invention. Scheme 2 illustrates specific examples of synthesizing oxazolidinone-substituted quinolone compounds (3 and 6) of the present invention.

Scheme 1



A B

Scheme 2



In Scheme 1, an appropriately substituted quinolone, preferably containing a leaving group (LG) at the 7-position (compound A), such as a fluoro, chloro, or triflate derivative, is used as a starting material. Specific examples of such compounds are illustrated by compounds (1), (4), and (5). Compounds (1), (4), and (5) are readily available from a number of commercial sources or, alternatively, are known in the chemical literature or can be readily prepared by one skilled in the art. 7-Chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxohydroquinoline-3-carboxylic acid (1) is commercially available from Acros Organics, and its synthesis is described in German Patents DE 3142854, DE 3248505, and DE 3248507. 1-Cyclopropyl-6,7-difluoro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid is commercially available from Louston International, and its synthesis is described in German patent DE3248507. 9,10-Difluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-λ]quinoline-6-carboxylic acid is commercially available from Maybridge Chemical Company and its synthesis is described in Japanese patents JP 57088182 and JP 58072589 and EP 47005. 9-Chloro-10-fluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-λ]quinoline-6-carboxylic acid is commercially available from Commercially available from Zhejiang Hengdian Imp. & Exp. Co., Ltd. and its synthesis is described in Chem. Pharm. Bull., 32, 4907-13 (1984) and EP 206283.

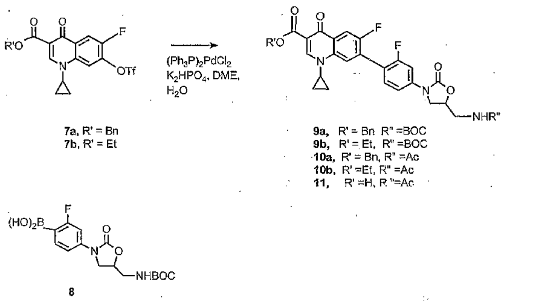
In one embodiment, the appropriately substituted quinolone (1), (4), or (5) is treated with an oxazolidinone, isoxazoline, or isoxazolinone substituted with an sufficiently nucleophilic linking group, L, such that the subsequent nucleophilic substitution reaction provides, in a one-pot reaction sequence, the respective crude oxazolidinone-, isoxazoline-, or isoxazolinone-substituted quinolone (I).

The L group on the oxazolidinone, isoxazoline, or isoxazolinone can be introduced by standard synthetic methods from commercially available reagents as described hereafter. For example, when quinolone (1), (4), or (5) is treated with 5-(S)-aminomethyl-3-(3-fluoro-4-piperazinophenyl)oxazolidine-2-one in N-methylpyrroline-2-one (NMP) and N-methylmorpholine (NMM), the respective crude oxazolidinone-substituted quinolone (3) or (6) is formed in moderate to high yield.

Compounds (3) and (6) then can be purified following chromatographic techniques well known in the art.

Alternately, Scheme 3 outlines a representative procedure for preparing compounds where a carbon-carbon bond connects the quinolone fragment to a phenyloxazolidinone subunit. Quinolone triflates **7a,b**, (Kiely et. al. *J.*

Scheme 3.

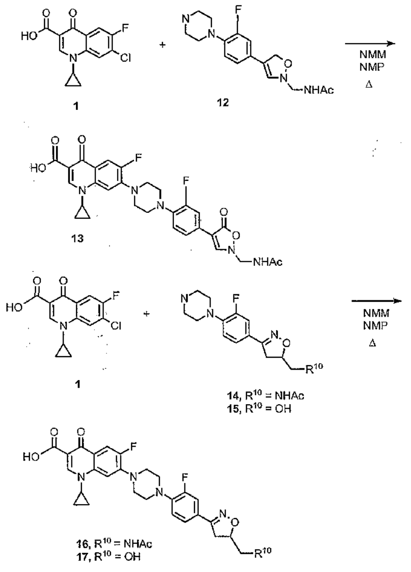


Heterocyclic Chem. **1991**, *28*, 1581-1585), is reacted with boronic acid **8** in the presence of 1,2-dimethoxyethane, aqueous dibasic potassium phosphate and a suitable palladium catalyst, such as bis(triphenylphosphine)palladium bichloride or tetrakis(triphenylphosphine)palladium, and at a suitable temperature, preferably at reflux, to generate the respective coupled products **9a,b**. It will be apparent to one skilled in the art that compounds **9a,b** are both antimicrobial compounds and synthetic intermediates. For example, the *tert*-butoxycarbonyl (BOC) moiety of **9a,b** can be removed with, for example, trifluoroacetic acid to give an amino intermediate which can be further elaborated, for example, acylated, employing conditions described below. Additionally, the ester moiety of **10** or a subsequent acylated derivative can be hydrolyzed under acidic or basic conditions to give the

corresponding carboxylic acid **11**. Furthermore, when R^1 = Bn hydrogenolysis in the presence of a suitable catalyst such as palladium on carbon also affords the corresponding carboxylic acid **11**.

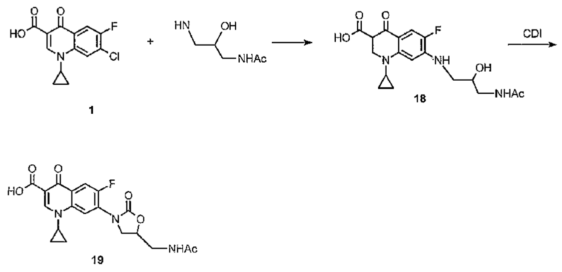
As shown in Scheme 4 below, the synthetic procedures leading to isoxazoline- and isoxazolinone- substituted quinolones of the present invention closely parallel the above procedure.

Scheme 4.



In another embodiment, the linking group between the oxazolidinone, isoxazoline, or isoxazolinone ring and the quinolone ring of the quinolone compounds (Scheme 1) of the present invention is a bond. In these cases, the oxazolidinone, isoxazoline, and isoxazolinone is formed subsequent to the nucleophilic substitution reaction. This is illustrated in Scheme 5.

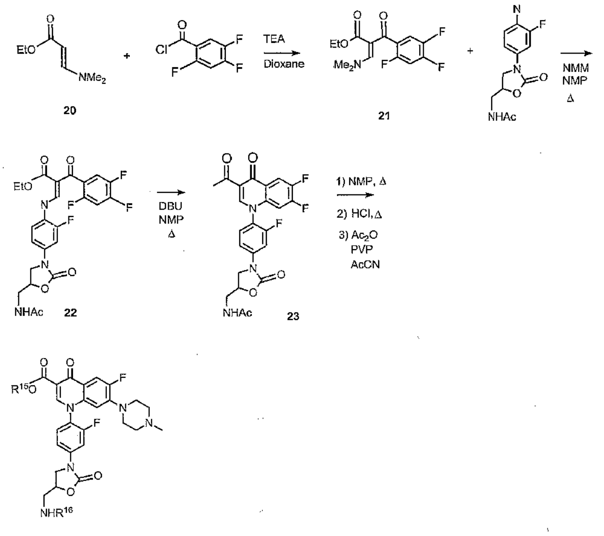
Scheme 5.



For example, quinolone (1) is treated with 1-acetyl-3-amino-2-(S)-oxypropylamine in NMP and NMM, as described above, to form an aminoalcohol intermediate (18). The aminoalcohol intermediate (18) then is converted, in a one-pot reaction sequence, to a crude oxazolidinone-substituted quinolone (19) by treatment with carbonyldiimidazole (CDI). Conversion of amino alcohols to oxazolidinones is achieved by known process as (See e.g., *J. Med. Chem.*, *32*, 1673 (1989).).

In another embodiment, the oxazolidinone-, isoxazoline-, and isoxazolinone-substituent is covalently bonded to the one-position nitrogen of the quinolone ring system. Scheme 6 illustrates the synthesis of a 1-oxazolidinone-substituted quinolone compound of the present invention.

Scheme 6.



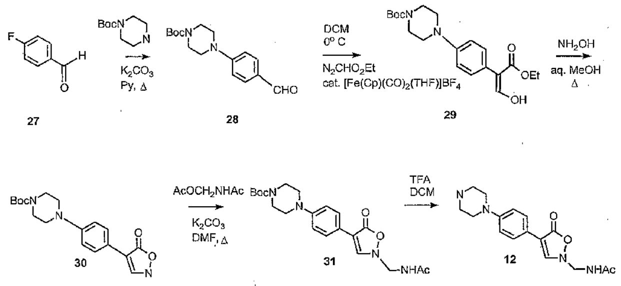
24, R^{15} = Et, R^{16} = Ac
25, $R^{15,16}$ = H
26, R^{15} = H, R^{16} = Ac

Briefly, ethyl 3-dimethylaminoacrylate (20) is converted to ethyl 2-(dimethylamino)methylene-2-(2,4,5-trifluorobenzoyl)acetate (21) in the presence of 2,4,5-trifluorobenzoyl chloride, triethylamine, and 1,4-dioxane. Reaction of compound (21) with 5-(S)-acetamidomethyl-3-(4-amino-3-fluorophenyl)-oxazolidine-2-one provides compound (22), which then is heated in the presence of diazabicyclo[4.4.0]undec-2-ene (DBU) and an excess of NMP to facilitate cyclization

to quinolone-oxazolidinone (23). Quinolone-oxazolidinone (23) can be converted directly to the corresponding N-methylpiperazinyl compound (24) by treatment with 1-methylpiperazine in the presence of NMP. Hydrolysis of compound (24) in the presence of aqueous hydrogen chloride yields acid amine (25). Acylation of amine (25) provides a oxazolidinone-substituted quinolone (26) of the present invention. The synthetic procedures which provide the N^1-isoxazoline- and isoxazolinone-substituted quinolones of the present invention closely parallel the above procedure.

Isoxazoline- and isoxazolinone intermediates (12), (14), and (15) can be obtained a variety of syntheses. The preferred routes are depicted in Schemes 7 and 8, respectively. It will be apparent to those skilled in the art that the following are representative examples, and that modifications of the disclosed synthetic protocols allow for the preparation of isoxazoline- and isoxazolinone intermediates.

Scheme 7.

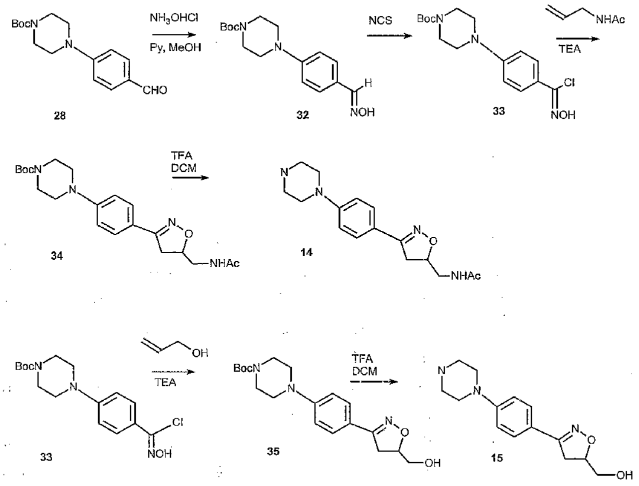


As shown in Scheme 7, p-fluorobenzaldehyde (27) can be reacted with commercially available BOC-protected piperazine, 1-(t-butoxycarbonyl)piperazine (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI), in the presence of potassium carbonate and a suitable solvent, such as pyridine (Py), and at a suitable temperature

(e.g., reflux) to provide piperazinyl intermediate (28). The formation of ester alcohol (29) results from the condensation of Compound (28) with ethyl diazoacetate, as described in Mahmood et al., *J. Org. Chem.*, 63, pgs. 3333-3336 (1998). Addition of hydroxylamine, followed by warming to reflux in aqueous methanol, yields piperazinylarylisoxazolinone (30). Compound (30) then is converted to the corresponding methylacetamide (31) by reaction with N-(hydroxymethyl)acetamide acetate/DMF. The BOC group then is removed by treatment with an acid, preferably trifluoroacetic acid in dichloromethane (DCM), to yield piperazinylarylisoxazolinone Compound (12).

As shown in Scheme 8, intermediate (28) also can be reacted with hydroxylamine hydrochloride in a polar protic solvent, such as methanol (MeOH), in the presence of a base, such as pyridine, to afford oxime (32). The oxime (32) then is oxidized by N-chlorosuccinamide (NCS) in an appropriate solvent, such as dichloromethane, to give the oximyl chloride (33). Alternatively, oximyl chloride (33) can be formed in situ and directly treated with an allylic compound such as N-acetylallylamine or allyl alcohol, in the presence of a suitable solvent, such as dichloromethane (DCM), to give compounds (34) and (35), respectively. The BOC protecting group then is removed by reaction with an acid, preferably trifluoroacetic acid in dichloromethane, to furnish piperazinylarylisoxazolinone compounds (14) and (15), respectively.

Scheme 8.



Other combinations of a quinolone with an oxazolidinone, an isoxazolinone, or an isoxazoline, also are possible. One embodiment involves covalent binding of the oxazolidinone, isoxazolinone, or isoxazoline to the side chains of the preferred C-7 quinolone substituents, for example the side chain amino group of optically active (amino)cycloalkylamino C-7 substituents.

The oxazolidinone- and isoxazoline-substituted quinolones (I) of the present invention contain at least one chiral center. It is apparent to one skilled in the art that when one chiral center is present, the compound can exist as one of two possible optical isomers ((R) and (S) enatiomers) or a racemic mixture of both. Both individual (R) and (S) enatiomers, as well as mixtures thereof, are within the scope of the oxazolidinone- and isoxazoline- substituted quinolones (I) of the invention. In the

event a second chiral center is present in the oxazolidinone- and isoxazoline-substituted quinolones (I) of the invention, the resultant diastereomers, in racemic and enantiomerically enriched forms, also are within the scope of the compounds (I) of the invention.

The preferred compounds of the present invention are optically pure enantiomers having the (S)-configuration at C^5 of the oxazolidinone or isoxazoline ring, because, for example, S-ofloxacin exhibits a 10 to 100-fold greater potency than R-ofloxacin. However, the racemic mixture also is useful, but a greater amount of the racemic material may be required to produce the same effect as the pure S-enantiomer.

If desired, the mixture of enantiomers is resolved by means known to those skilled in the art. Optically pure material can be obtained by resolution of the racemic mixture by HPLC using a chiral phase, such as a Chiralpack AD column as described in Examples 4 and 6 for compounds 15 and 17 and shown in Scheme 2. Alternatively, resolution of the racemic mixture can be accomplished by selective crystallization of a salt form using methods known to those skilled in the art. See for example, "Optical Remixture Procedures for Chemical Compounds, Vol 1; Amines and Related Compounds," Paul Newman, Optical Remixture Information Center, Manhattan College, Riverdale, N.Y.,10471, 1978. For example, treatment of the R,S-aminomethyl mixture (**25**) with an appropriate optically active acid, such as (+)-tartaric acid, or alternatively with (-)-tartaric acid, yields a mixture of diastereomeric salts, which can be separated by fractional crystallization to give a salt containing one enantiomer of the racemic mixture. Other suitable optically active acids include (-)-dibenzoyl-tartaric acid, (+)-camphoric acid, (+)- and (-)-malic acid, and (+)-camphor-10-sulfonic acid. By reacting the diastereomeric salt with a base, the optically pure free amino compound (**25**) is obtained.

A compound of formula (I), or a prodrug or a physiologically acceptable salt or solvate thereof, can be administered as the neat compound or as a pharmaceutical composition containing either entity.

The pharmaceutical compositions of the present invention can be prepared by admixing a compound of formula (I) with a solid or liquid pharmaceutically acceptable carrier, and, optionally, with pharmaceutically acceptable adjuvants and excipients employing standard and conventional techniques. Solid form compositions include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. A solid carrier can be at least one substance which also can function as a diluent, flavoring agent, solubilizer, lubricant, suspending agent, binder, tablet disintegrating agent, and encapsulating agent. Inert solid carriers include magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, cellulosic materials, a low melting wax, cocoa butter, and the like. Liquid form compositions include solutions, suspensions, and emulsions. For example, compounds of the present invention can be dissolved in water, water- propylene glycol, or water-polyethylene glycol, optionally containing suitable conventional coloring agents, flavoring agents, stabilizers and thickening agents. The oxazolidinone-, isoxazoline-, and isoxazolinone- substituted quinolones (I) can be used alone, or in conjunction with other antibacterial agents and/or non-antibacterial agents, as known to those skilled in the art.

Pharmaceutically acceptable refers to those properties and/or substances which are acceptable from a pharmacological or toxicological point of view and from a physical or chemical point of view regarding composition, formulation, stability, patient acceptance, and bioavailability. Pharmaceutically acceptable hydrate means hydrates useful for administering the compounds of this invention, and suitable hydrates include the compounds complexed with at least one water molecule.

Pharmaceutically acceptable salts means salts useful for administering compounds of the present invention. Suitable salts include acid addition salts when a

basic group is present, such as occurs with the preferred piperazinyl group. Acid addition salts include those made from mineral adds, for example, hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, sulfuric, phosphoric, and the like, organic sulfonic acids, e.g., methanesulfonic, 2-hydroxyethyl sulfonates, organic carboxylic acids, e.g., amino and carbohydrate acids, e.g., gluconic, galacturonic, acetates, propionates, lactates, maleates, malates, succinates, tartrates, citric acid, fumarates, and the like. These salts can be in a hydrated form.

Pharmaceutically acceptable prodrugs means prodrugs useful for administering the compounds of this invention. Suitable prodrugs include acid derivatives, for example, amides, esters, for example, methyl esters, ethyl esters, and the like. It also is appreciated by those skilled in the art that the appropriate N-oxides of the nitrogens of the oxazolidinone-, isoxazoline-, and isoxazolinone- substituted quinolones (I) are included within the scope of the invention. These prodrugs also can be in a hydrated form.

Compounds and pharmaceutical compositions suitable for use in the present invention include those wherein the active ingredient is administered in an effective amount to achieve its intended purpose. More specifically, a "therapeutically effective amount" means an amount effective to prevent development of, or to alleviate the existing symptoms of, the subject being treated. Determination of the effective amounts is well within the capability of those skilled in the art, especially in light of the detailed disclosure provided herein.

A "therapeutically effective dose" refers to that amount of the compound that results in achieving the desired effect. Toxicity and therapeutic efficacy of such compounds can be determined by standard pharmaceutical procedures in cell cultures or experimental animals, e.g., for determining the LD_{50} (the does lethal to 50% of the population) and the ED_{50} (the dose lethal to 50% of the population). The dose ratio between toxic and therapeutic effects is the therapeutic index, which is expressed as the ratio between LD_{50} and ED_{50}. Compounds which exhibit high therapeutic indices are preferred. The data obtained from such data can

be used in formulating a dosage range for use in humans. The dosage of such compounds preferably lies within a range of circulating concentrations that include the ED_{50} with little or no toxicity. The dosage can vary within this range depending upon the dosage form employed, and the route of administration utilized.

Humans and other mammals, for example, cattle, horses, sheep, hogs, dogs, and cats, can be treated with the oxazolidinone-, isoxazoline-, and isoxazolinone- substituted quinolones (I) of the present invention. The quinolones (I) of the present invention can be administered in a manner and in dosage forms similar to those of the known anti-bacterial agents described above. In therapeutic use for treating, or combating, bacterial infections in humans and warm-blooded animals, the compounds of formula (I), or pharmaceutical compositions thereof, are administered by conventional techniques, such as orally in solid and liquid dosage forms and/or parenterally (IV, IM, SQ), at a unit dosage form to obtain and maintain a concentration, that is, an amount, or blood-level of active component in the animal undergoing treatment which is antibacterially effective or appropriate.

Generally, the amount of compound (I) in a pharmaceutical composition is about 0.5% to about 90% by weight. An antibacterially effective dosage of compound (I) is about 0.1 to about 100 mg/kg of body weight/day, more preferably about 3 to about 50 mg/kg of body weight/day. The quantity of the oxazolidinone-, isoxazoline-, and isoxazolinone- substituted quinolone compounds of formula (I) in the pharmaceutical composition, the exact unit dosage form thereof to be administered, the frequency of administration, and the route of administration will vary, and can be adjusted widely depending upon a number of factors known to those skilled in the art including the particular mode of administration, the particular compound being used, the potency of the particular compound, the desired concentration, the age, weight, sex, and general physical condition and requirements of the patient, the nature and severity of the bacterial infection being treated, and the like, as is well known to the physician treating infectious diseases. Also, it is to be understood that the initial dosage administered can be increased beyond the above upper level in order to rapidly achieve the desired blood-level or the initial dosage

can be smaller than the optimum and the daily dosage can be progressively increased during the course of treatment depending on the particular situation. The usual pharmaceutical dosage forms appropriate for parenteral (mixture, suspension in oil) and oral (tablet, capsule, syrup, suspension, etc) administration are known to those skilled in the art.

Compounds of the present invention can be administered by any suitable route, for example by oral, topical, buccal, inhalation, sublingual, rectal, vaginal, transurethral, nasal, topical, percutaneous, i.e., transdermal, or parenteral (including intravenous, intramuscular, subcutaneous, and intracoronary) administration. Parenteral administration can be accomplished using a needle and syringe, or using a high pressure technique, like POWDERJECT™.

If the compounds or pharmaceutical compositions of the present invention are administered parenterally, i.e., by injection, for example, by intravenous injection or by other parenteral routes of administration, it generally is as a soluble salt (acid addition salt or base salt) of the compound according to formula (I) in a pharmaceutically acceptable amount dissolved in a pharmaceutically acceptable liquid carrier such as, for example, water-for-injection, and a buffer to provide a suitable buffered isotonic solution, for example, having a pH of about 3.5 to about 6.

Suitable buffering agents include, for example, trisodium orthophosphate, sodium bicarbonate, sodium citrate, N-methylglucamine, L(+)-lysine, and L(+)-arginine. A compound of formula (I) generally is dissolved in the carrier in an amount sufficient to provide a pharmaceutically acceptable injectable concentration in the range of about 1 to about 400 mg/ml of solution. The resulting liquid pharmaceutical composition is administered so as to obtain the above-mentioned antibacterially effective amount of dosage.

For human use, a compound of the formula (I) can be administered alone, but generally is administered in admixture with a pharmaceutical carrier selected with regard to the intended route of administration and standard

pharmaceutical practice. Pharmaceutical compositions for use in accordance with the present invention can be formulated in a conventional manner using one or more physiologically acceptable carriers comprising excipients and auxiliaries that facilitate processing of compounds of formula (I) into preparations which can be used pharmaceutically.

These pharmaceutical compositions can be manufactured in a conventional manner, e.g., by conventional mixing, dissolving, granulating, dragee-making, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping, or lyophilizing processes. Proper formulation is dependent upon the route of administration chosen. When a therapeutically effective amount of a compound of the present invention is administered orally, the composition typically is in the form of a tablet, capsule, powder, solution, or elixir. When administered in tablet form, the composition can additionally contain a solid carrier, such as a gelatin or an adjuvant. The tablet, capsule, and powder contain about 5 to about 95% compound of the present invention, and preferably from about 25 to about 90% compound of the present invention. When administered in liquid form, a liquid carrier such as water, petroleum, or oils of animal or plant origin can be added. The liquid form of the composition can further contain physiological saline solution, dextrose or other saccharide solutions, or glycols. When administered in liquid form, the composition contains about 0.5 to about 90% by weight of a compound of the present invention, and preferably about 1 to about 50% of a compound of the present invention.

When a therapeutically effective amount of a compound of the present invention is administered by intravenous, cutaneous, or subcutaneous injection, the composition is in the form of a pyrogen-free, parenterally acceptable aqueous solution. The preparation of such parenterally acceptable solutions, having due regard to pH, isotonicity, stability, and the like, is within the skill in the art. A preferred composition for intravenous, cutaneous, or subcutaneous injection typically contains, in addition to a compound of the present invention, and isotonic vehicle.

For oral administration, the compounds can be formulated readily by combining a compound of formula (I) with pharmaceutically acceptable carriers well known in the art. Such carriers enable the present compounds to be formulated as tablets, pills, dragees, capsules, liquids, gels, syrups, slurries, suspensions and the like, for oral ingestion by a patient to be treated. Pharmaceutical preparations for oral use can be obtained by adding a compound of formula (I) with a solid excipient, optionally grinding a resulting mixture, and processing the mixture of granules, after adding suitable auxiliaries, if desired, to obtain tablets or dragee cores. Suitable excipients include, for example, fillers and cellulose preparations. If desired, disintegrating agents can be added.

For administration by inhalation, compounds of the present invention can be delivered in the form of an aerosol spray presentation from pressurized packs or a nebulizer, with the use of a suitable propellant. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit can be determined by providing a valve to deliver a metered amount. Capsules and cartridges of, e.g., gelatin, for use in an inhaler or insufflator can be formulated containing a powder mix of the compound and a suitable powder base such as lactose or starch.

The compounds can be formulated for parenteral administration by injection, e.g., by bolus injection or continuous infusion. Formulations for injection can be presented in unit dosage form, e.g., in ampules or in multidose containers, with an added preservative. The compositions can take such forms as suspensions, solutions, or emulsions in oily or aqueous vehicles, and can contain formulatory agents such as suspending, stabilizing, and/or dispersing agents.

Pharmaceutical formulations for parenteral administration include aqueous solutions of the active compounds in water-soluble form. Additionally, suspensions of the active compounds can be prepared as appropriate oily injection suspensions. Suitable lipophilic solvents or vehicles include fatty oils or synthetic fatty acid esters. Aqueous injection suspensions can contain substances which increase the viscosity of the suspension. Optionally, the suspension also can contain

suitable stabilizers or agents that increase the solubility of the compounds and allow for the preparation of highly concentrated solutions. Alternatively, a present composition can be in powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g., sterile pyrogen-free water, before use.

Compounds of the present invention also can be formulated in rectal compositions, such as suppositories or retention enemas, e.g., containing conventional suppository bases. In addition to the formulations described previously, the compounds also can be formulated as a depot preparation. Such long-acting formulations can be administered by implantation (for example, subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds can be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example, as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

For topical administration, the present compounds can be applied in neat form, e.g., when the compound is a liquid. However, it is desirable to administer the compounds to the skin as compositions in combination with a dermatologically acceptable carrier, which can be a solid, semi-solid, or a liquid. Useful solid carriers include, but are not limited to, finely divided solids such as talc, clay, microcrystalline cellulose, silica, alumina, and the like. Useful liquid carriers include, but are not limited to, water, alcohols, glycols, and water-alcohol/glycol blends in which the present compounds can be dissolved or dispersed at effective levels, optionally with the aid of a surfactant. Adjuvants, such as fragrances and additional antimicrobial agents, can be added to optimize the properties for a given use. The resultant liquid compositions can be applied topically by absorbent pads, used to impregnate bandages and other dressings, or sprayed onto the affected area using pump-type or aerosol sprayers.

For veterinary use, a compound of formula (I) or a nontoxic sale thereof, is administered as a suitably acceptable formulation in accordance with

normal veterinary practice. The veterinarian can readily determine the dosing regimen and route of administration that is most appropriate for a particular animal.

General Methods and Definitions

Reagents were purchased from commercial sources and used without further purification. All temperatures are in degrees Centigrade. When solvent pairs are used, the ratios of solvents used are volume/volume (v/v). When the solubility of a solid in a solvent is used the ratio of the solid to the solvent is weight/volume (wt/v). Reactions with moisture-sensitive reagents were performed under a nitrogen atmosphere. Concentration of solutions was performed by reduced pressure rotary evaporation. Brine refers to an aqueous saturated sodium chloride mixture. High performance liquid chromatography (HPLC) analysis and purification were performed using Beckman System Gold®; detection at 220 nm. Analytical HPLC was performed on a YMC 5 micron C18 (4.6 mm x 50 mm) reverse phase (RP) column (gradient from 100% of the aq. 0.1% trifluoroacetic acid (TFA) to 100% of 0.1% TFA in acetonitrile (MeCN) over 6 min, flow rate 2.0 mL/min). Preparative thin-layer chromatography (TLC) were performed using EM silica gel (SG) 60 F_{254} plates (20 x 20 cm, thickness 2 mm). NMR refers to nuclear magnetic resonance spectroscopy. ^{1}H NMR refers to proton nuclear magnetic resonance spectroscopy with chemical shifts reported in ppm downfield from tetramethylsilane. Mass-spectra (MS) refers to mass spectrometry expressed as m/e or mass/charge unit and was obtained using electron impact (EI) technique. $[M+H]^+$ refers to the positive ion of a parent plus a hydrogen atom. Retention time (R_t) is in minutes and refers to x. IR refers to infrared spectroscopy. FTIR refers to Fourier Transform IR.

In the following examples, the following abbreviations are used: millimole (mmol), milliliter (mL), potassium carbonate (K_2CO_3), ethyl acetate (EtOAc), DMSO (dimethyl sulfoxide), magnesium sulfate ($MgSO_4$), sodium bicarbonate ($NaHCO_3$), and ethyl alcohol (EtOH).

EXAMPLES

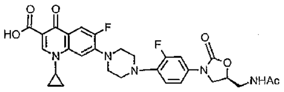
The following examples describe how to prepare the various compounds and/or perform the various processes of the invention, and are to be construed as merely illustrative, and not limitations of the preceding disclosure in any way whatsoever. Those skilled in the art will recognize appropriate variations from the procedures both as to reagents and as to reaction conditions and techniques.

General Procedure for the Synthesis of Quinolone-7-yl Linked Quinolone-Oxazolidinones and Related Analogs.

A mixture of an appropriate nucleophile linked oxazolidinone, or an oxazolidinone precursor such as an amino alcohol, (1-2 mmol) with an appropriate 7-substituted quinolone (preferably, 7-fluoro, 7-chloro, or 7-triflate derivative) (1 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (NMP) (2 mL), N-methylmorpholine (NMM) (0.4 mL) and (optionally, DMSO, as an additional co-solvent, is stirred at 110-130 °C for 24 - 96 h (preferably, 24-48 h (hours) and 96 h for reactions with 7-fluoro and 7-chloroquinolones, respectively). The mixture is cooled to room temperature (r.t.), and a majority of the solvent removed under vacuum. The residue is triturated with water (7 mL), precipitated, filtered, washed with excess water, THF (ca. 4 x 15 mL), ether, and dried under vacuum. Optionally, the resulting intermediate amino alcohol derivative is purified by crystallization from an appropriate solvent (e.g., MeOH) or by silica gel column chromatography (eluent: dichloromethane–MeOH). The amino alcohol (1 mmol) is dissolved in a aprotic organic solvent (e.g., tetrahydrofuran (THF) or NMP) (2-5 mL), and carbonyldiimidazole (1.1 mmol) is added. Optionally, an organic base is added (e.g., imidazole) (1.1 mmol). The mixture is stirred at 20 - 40 °C for 1 - 3 h. The solvent is removed under vacuum, and the crude product is purified by crystallization from an appropriate solvent (e.g., MeOH) or by silica gel column chromatography (eluent: dichloromethane–MeOH). Optionally, the carboxylic functionality is esterified under standard alcohol coupling conditions (e.g.,

polyethyleneglycol with diethyl cyanophosphate, 4-dimethylaminopyridine in NMP at 20-40 °C for 4-8 h) to provide an ester prodrug derivative.

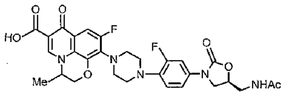
EXAMPLE 1



Preparation of 7-[4-[(5-(S)-Acetamidomethyloxazolidine-2-one-3-yl)-2-fluorophenyl]piperazine-1-yl]-3-carboxy-1-cyclopropyl--6-fluoro-1,4-dihydroquinoline-4-one (Compound 3).

Compound 3 was prepared from 5-(S)-aminomethyl-3-(3-fluoro-4-piperazinophenyl)oxazolidine-2-one (0.372 g, 1.1 mmol) and 3-carboxy-1-cyclopropyl-7- chloro-6-fluoro-1,4-dihydroquinoline-4-one (0.282 g, 1 mmol) according to the General Procedure for the Synthesis of Quinolone-7-yl Linked Oxazolidinones. The reaction was performed at 120 °C for 96 h. Yield 0.36 g (62%). MS(m/z): 582 $[M+H]^+$. R_t 4.6 min.

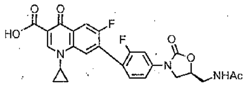
EXAMPLE 2



Preparation of 10-[4-[(5-(S)-Acetamidomethyloxazolidine-2-one-3-yl)-2-fluorophenyl]piperazine -1-yl]-6-carboxy-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine (Compound 6).

Compound **6** was prepared from 5-(S)-aminomethyl-3-(3-fluoro-4-piperazinophenyl)oxazolidine-2-one (0.372 g, 1.1 mmol) and 9.10-difluoro-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-*7H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid (0.281 g, 1 mmol) according to the General Procedure for the Synthesis of Quinolone-7-yl Linked Oxazolidinones. The reaction was performed at 110 °C for 24 h. Yield 0.444 g (74%). MS (m/z): 598 $[M+H]^+$. R_t 4.5 min. The separation of enantiomers by chiral HPLC provides the preferred (S)-configuration isomer.

EXAMPLE 3



Preparation of 7-(4{(5S)-5-[(Acetylamino)methyl]2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}-2-fluorophenyl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid (Compound 11).

Benzyl-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylate (Compound 7a).

A slurry of 1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-hydroxy-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylate (1.51 g, 5.75 moles), prepared as described in Kiely, J.S.; Laborde, E,; Lesheshki, L.E.; Busch, R.A. *J. Heterocyclic Chem.* 1991, *28*, 1581-1585, in dry pyridine (15 mL) was cooled to 0° C and treated via syringe with

trifluoromethanesulfonic anhydride (2.5 mL, 14.86 moles). The resulting homogeneous, amber-colored solution was warmed slowly to room temperature and stirred for 24 hours. Benzyl alcohol (20 mL, 193.3 moles) was added, and the reaction stirred at room temperature for 2 hours. After pouring the solution into 100 mL of water, the aqueous phase was extracted (3X) with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated. The crude product was chromatographed on a Biotage 40 g column. The column was conditioned and loaded with CH_2Cl_2 and eluted with 850 mL of CH_2Cl_2 and 800 mL of 5% MeOH/CH_2Cl_2. Fractions 7-13 (A) and fractions 27-28 (B) (~45 mL cuts) were combined and evaporated, but neither was pure. Impure fraction A contained benzyl alcohol, which was removed in a nitrogen stream. The resulting solids were triturated with EtOAc, filtered and dried (House vacuum, 55 °C, 1 hour) to yield Compound **7a** as a white solid (36A) that weighed 99.0 mg (3.5%). Another 67 mg of **7a** was obtained from the filtrate. Impure fraction B was recrystallized from MeOH/CH_2Cl_2 and EtOAc. The solids (36B) were collected by suction filtration and dried (house vacuum, 55 °C, 1 hour) to afford Compound **7a** as an off-white solid that weighed 285 mg (10%). Another 235 mg of Compound **7a** was obtained in the mother liquors. ES-MS of these products did not provide useful information. ^{1}H NMR (DMS)-d_6, TMS): δ 8.54 (s, 1 H), 8.30 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7.49 (m,2 H), 7.42-7.33 (m, 3 H), 5.29 (s, 2 H), 3.69 (m, 1 H), 1.26 (m, 2 H), 1.11 (m,2 H). The ^{1}H NMR of 36B was identical to that of 36A. TLC (of 36A and 36B): R_f=0.67 (5% EtOAc/MeOH); UV--visualization

Preparation of *tert*-Butyl [(*5S*)-3-(4-borono-3-fluorophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl] methylcarbamate (Compound 8)

2-Methylpropyl (4-bromo-3-fluorophenyl)carbamate.

To a solution of 500 g (4.50 mol) of 3-fluoroaniline and 2 L of CH_2Cl_2 in a 12 L round bottom flask was added a solution of 473 g (3.42 mol, 0.76 equiv.) of K_2CO_3 in 2 L of water. Isobutylchloroformate (663 g, 4.86 mol, 1.08 equiv.) was

added with stirring via an addition funnel over 3 h so as to allow the isotherm to warm and maintain the mixture at gentle reflux. Gas evolves vigorously near the end of the addition. The organic phase was sampled for GC analysis 1 h after completion of the addition; less than 0.5% 3-fluoroaniline remained. The mixture was quenched by addition of 72 mL of conc. NH_4OH. After stirring for 15 minutes, the mixture was neutralized to pH by addition of 120 mL of conc. aq. HCl. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with 1.5 L of CH_2Cl_2. To the combined organic layers was added 987 g (3.45 mol, 0.77 equiv.) of 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin and 2.5 L of water. The mixture was allowed to isotherm to 39° C and held at that temperature by gentle heating for 2 hours. The reaction was judged complete by HPLC analysis of the organic layer. The mixture was cooled to 32° C by addition of 500 g of ice, and the solids not soluble in either liquid layer (mostly hydantoins and partially brominated hydantoins) were removed by filtration. The filtrate layers were separated, extracting the aqueous layer with 500 mL of CH_2Cl_2. the combined organic layers were added with rapid stirring to a solution of 410 g of Na_2SO_3 in 3 L of water. The layers were separated, extracting the aqueous layer with 3400 mL of CH_2Cl_2. The combined organics were distilled on a rotovap and replaced with heptane, maintaining a constant volume. the resulting thick slurry was cooled to 4° over 2.5 h. The solids were collected by filtration, washed with heptane (2 x 750 mL) and air dried, affording 1097g (84%) of 2-Methylpropyl (4-bromo-3-fluorophenyl)carbamate as a white crystalline solid.

(5*R*)-3-(4-bromo--3-fluorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-one.

To a solution of 1056 g (3.64 mol) of 2-Methylpropyl (4-bromo-3-fluorophenyl)carbamate in 6.65 L of THF cooled to -15° C in a 22 L round bottom flask was added a solution of 428g (4.55 mol, 1.25 equiv.) of lithium t-amylate over 10 min via an addition funnel, maintaining -15° to -12° C. In a separate 5 L flask, a solution of 438g (4.37 mol, 1.20 equiv.) of (S)-3-chloro-1,2-propanediol in 1.75 L of THF was cooled to -25 ° C and treated with a 20% t-BuOK solution in THF (2645 mL, 4.29 mol, 1.18 equiv) over 25 min, resulting in a thick but stirrable slurry. This

was allowed to warm to 10° over 75 min and then poured into the 22 L flask containing the carbamate solution. The resulting slurry was allowed to warm from -7° to 7° over 1.5 h, monitoring reaction progress by HPLC. Upon completion (~2.5% each of remaining 2-Methylpropyl (4-bromo-3-fluorophenyl)carbamate and the over addition product) a quench solution composed of 1.05 AcOH and 3.5 L of water was added. The layers were separated. The aqueous layer was back-extracted with 1 L of THF, and the combined organic layers were washed with brine. The volatile were removed, giving white solids wet with acetic acid. This material was slurried in 1.6 L of EtOAc. Hexane (4L) was added over 1 h. The resulting slurry was cooled to 2° over 1 h and filtered, giving 916 g (87%) of (5*R*)-3-(4-bromo-3-fluorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-one as coarse white crystals: TLC R_f = 0.008 (50% EtOAc/hexane); HPLC rt = 2.55 min; mp 114--121°; $[\alpha]_D$ = +52.2° c = 1, MeOH); ^{1}H NMR (DMSO) δ 7.49 (m, 2H), 7.15 (d,1H, J = 8.5 Hz), 5.30 (br s, 1H), 4.54 (m,1H), 3.89 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 3.67 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H, J = 3.0, 11.8 Hz), 3.39 (dd, 1H, 3.8, 11.8 Hz); ^{13}C NMR (DMSO) δ158.1 (s, J_{CF} = 241 hz), 154.2 (S), 139.7 (S, J_{CF} = 10 hz), 133.3 (D), 114.9 (D), 105.9 (d, J_{CF} = 29 Hz), 100.9 (s, J_{CF} = 21 Hz), 73.3(d), 61.5(t), 45.9 (t); Anal. calc'd for $C_{10}H_9BrFNO_3$: C, 41.40; H, 3.13; N, 4.83: Br, 27.55; found: C, 41.11; H, 3.06; N, 4.83: Br, 26.97.

[(5*R*)-3-(4-bromo-3-fluorophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl 3-nitrobenzene sulfonate.

To a slurry of 907 g (3.13 mol) of (5*R*)-3-(4-bromo--3-fluorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-one in 4.5 L of CH_2Cl_2 in a 22 L round bottom flask was added 654 mL (4.69 mol, 1.50 equiv.) of triethylamine. The mixture was cooled to 0° C, and a solution of 832 g (34.75 mol, 1.20 equiv) of m-nitrobenzenesulfonyl chloride in 2 L of CH_2Cl_2 was added, keeping the temperature below 6° C. The mixture was sampled for HPLC, and an additional 55 g of solid m-nitrobenzenesulfonyl chloride was added to drive the reaction to completion. Hydrochloric acid (1M, 4.5 L) was added to the slurry. The solids were collected by filtration and washed with water. The phases in the filtrate were separated, and the

aqueous later was extracted with 2 x 500mL of CH_2Cl_2. The combined organic layers were concentrated and combined with the solids previously isolated, 2 L of CH_2Cl_2 and 2 L of methanol. This slurry was distilled on a rotary evaporator, keeping the volume at ~5 L by adding methanol. The solids were collected by filtration, washed with 1 L of MeOH, and air dried to afford 1415 g (95%) of [(*5R*)-3-(4-bromo-3-fluorophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl] methyl 3-nitrobenzene sulfonate: TLC R_f = 0.15 (50% EtOAc.hexanes); HPLC rt = 5.68 min; mp 153-156°; $[\alpha]_D$ = -76.6° C = 1, MeOH/CH_2Cl_2; ^1H NMR (DMSO) δ8.77 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.71 (s,1H), 8.52 (d, 1H, 7.9 Hz), 8.14 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.85 (t, 1H, J = 8.5 Hz), 7.73 (dd, 1H, J=2.3, 11.4 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 5.12 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.28 (t, 1H, J = 9.4Hz), 3,89 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO) δ 157.3 (s, J_{CF} = 242 hz), 152.4 (S), 147.2 (S), 138.3 (S, J_{CF} = 10 hz), 135.4 (S), 132.7 (D), 132.6 (D), 131.1 (D), 128.2 (D), 121.7 (D), 114.2 (D), 105.3 (D, J_{CF} = 29 Hz), 100.6 (s, J_{CF} = 20 Hz), 70.4 (t), 69.0 (d), 44.8 (t); Anal. calc'd for $C_{16}H_{12}BrFN_2O_7S$: C, 40.44; H, 2.55; N, 5.89; Br, 16.81; found: C. 40.22; H, 2.45; N, 5.86; Br, 16.60.

***tert*-Butyl [(*5S*)-3-(4-bromo-3-fluorophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl] methylcarbamate.**

In three portions, the sulfonate [(*5R*)-3-(4-bromo-3-fluorophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl] methyl 3-nitrobenzene sulfonate(1400 g., 2.95 mol) was suspended in 15mL/g of a solvent mixture of 29% aqueous NH_4OH, MeCN, and MeOH in a 5:2.5:1 ratio in an autoclave. The system was sealed and heated to 80° C for 3-4 h with stirring. Upon cooling, the mixtures were extracted three times each with CH_2Cl_2. the combined extracts were concentrated, giving the crude amine as solid. The solids were suspended in 8.5 L of CH_2Cl_2. Di-t-butyldicarbonate (985 g, 4.42 mol, 1.5 equiv.) was added as a solid over 15 min. with vigorous gas evolution. The mixture was stirred at room temperature overnight, after which the reaction waw complete by TLC. Water (3L) was added, and stirring was continued for 30 min. The mixture was filtered, washing the solids that collected with additional CH_2Cl_2. The layers in the filtrate were separated. The organic layer was concentrated to a white

solid, crude *tert*-butyl [(*5S*)-3-(4-bromo-3-fluorophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl] methylcarbamate. This was suspended in 3L of EtOAc and heated to 70 ° C to dissolve. Upon cooling to room temperature, 3L of hexane was added over 1h. The resulting slurry was cooled to 0° C . The solids were collected by filtration and washed with hexane to obtain 763 g of *tert*-butyl [(*5S*)-3-(4-bromo-3-fluorophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl] methylcarbamate. A second crop was obtained by concentrating the mother liquor to 1.2 L and cooling to 0° C, yielding an additional 50 g (total 813 g, 71%): TLC R_f = 0.31 (50% EtOac/hexane); HPLC rt = 5.02 min; mp 145-146°; $[\alpha]_D$ = +30.0° c = 1, MeOH): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.50 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, 8.5 Hz), 5.04 (br s, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.01 (t,1H, J = 8.7 Hz), 3.84 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 1.40 (S,9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 160.2(s), 157.3 (s, J_{CF} = 242 Hz), 154.0 (S), 138.8 (s, J_{CF} = 9 Hz); 133.5 (d), 114.4 (d), 106.8 (d, J_{CF} = 28 Hz), 103.3 (s, J_{CF} = 21 Hz), 80.4 (s), 72.1 (d), 47.3 (t), 43.2 (t), 28.2 (q); Anal. calc'd for $C_{15}H_{18}BrFN_2O_4$: C, 46.29; H, 4.66; N, 7.20; Br, 20.53; found: C, 46.32, H, 4.57; N, 7.21, Br, 20.63.

***tert*-Butyl [(*5S*)-3-(4-borono-3-fluorophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl] methylcarbamate (Compound 8).**

To a solution of 2.00g (5.14 mmol) of *tert*-Butyl [(*5S*)-3-(4-bromo-3-fluorophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl] methylcarbamate in 40 mL of THF was added 1.94 mL (1.49 g, 12.8 mmol, 2.50 equiv.) of N,N,N',N'-tetramethylenediamine. The solution was cooled to -50°, and 4.86 mL (5.45 mmol, 1.06 equiv.) of 1.12 M ethyl magnesium bromide in THF solution was added by syringe. After 5 min., 4.06 mL (10.8 mmol, 2.10 equiv.) of 2.66 M n-butyl lithium in hexane solution was added dropwise by syringe with vigorous stirring, keeping the temperature below 45 °C. A thick slurry resulted, which was stirred for an additional 15 min. Trimethylborate (1.17 mL, 1.07 g, 10.3 mmol, 2.00 equiv.) was added by syringe. The mixture was allowed to warm to 20 °C over 90 min. It was then poured into 25 mL of 4M hydrochloric acid and stirred for 15 min. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with 20 mL of CH_2Cl_2 to complete the removal

of boronic acid. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give crude Compound **8** as an oil.

Benzyl-7-[4-((5S)-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorophenyl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylate (Compound 9a).

A mixture of Compound **7a** (369 mg, 0.76 moles) and Compound **8** (298 mg, 0.84 moles) in 1,2 dimethoxythane (8 mL) was degassed and flushed with nitrogen several times. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (56.3 mg, 0.08 moles) and 2M K_2HPO_4 (0.77 mL, 1.54 moles) was added. The mixture was degassed and flushed with nitrogen several times and then heated at 90°C for 22 hours. After cooling to room temperature, the reaction was concentrated under reduced pressure, and the residue was chromatographed on a Biotage 40 gram column. The column was conditioned with 3:3:4 CH_2Cl_2/EtOAc/heptane, loaded with CH_2Cl_2 and eluted with 900 mL of 3:3:4 CH_2Cl_2/EtOAc/heptane and 500 mL of EtOAc. Fractions 23-49 (~20 mL cuts) were combined, evaporated and dried (high vacuum, r.t., 1 hour) to yield 257.1 mg (52%) of Compound **9a** as a tan, amorphous solid. MS (ESI+) for $C_{35}H_{33}F_2N_3O_7$ *m/z* 646.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, TMS); δ 8.64(S, 1 h), 8.24 (D, *J* = 13 Hz, 1 h), 7.98 (D, *J* = 7 hz, 1 H), 7.71-7.61 (m,2 H), 7.55-7.47 (m, 3 H), 7.42-7.33 (m, 3 H), 5.42 (s, 2 H), 5.03 (m, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 3.94 (m, 1 H), 3.57 (m,2 H), 3.49 (m, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 1.33 (m,2 H), 1.16 (m,2 H). TLC: R_f = 0.14 (80% EtOAc/hexane); UV-visualized.

Benzyl-7-(4-{(5S)-5-{(acetylamino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}-2-fluorophenyl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylate (Compound 10a).

A solution of Compound **9a** (253 mg, 0.391 moles) in 5.2 mL of CH_2Cl_2 at 0°C was treated via syringe with trifluoroacetic acid (2.6 mL, 33.7 moles). The resulting solution was stirred at 0°C for 30 minutes and at room temperature for

1.5 hours. After concentrating the reaction under reduced pressure, the residue was dried (high vacuum, r.t., 2 hours) to afford the trifluoroacetic acid salt as an amber, amorphous solid (372 mg, over theory). The above salt was dissolved in 6.5 mL of pyridine at room temperature and treated with acetic anhydride (1.5 mL, 15.9 moles). After stirring at room temperature for 17 hours, the reaction was cooled to 0°C and quenched with 1.5 mL of MeOH. The reaction was stirred at 0°C for 10 minutes and at room temperature for 20 minutes. Solvent was removed under reduced pressure, and the crude product (863 mg) was chromatographed on a Biotage 40 gram column. The column was conditioned with EtOAc, loaded with EtOAc (plus a small amount of CH_2Cl_2) and eluted with 500 mL of EtOAc, 500 mL of 2% $MeOH/CH_2Cl_2$ and 500 ml of 5% $MeOH/CH_2Cl_2$. Slightly impure fractions 42-70 (~20 mL cuts) were combined, evaporated (271 mg) and chromatographed again on a Biotage 8 gram column. The column was conditioned, loaded and eluted with 5% $MeOH/CH_2Cl_2$. Fractions 7-44 (about 7 mL cuts) were combined, evaporated and dried (house vacuum, r.t., 16 hours) to generate 218.5 mg (95%) of Compound **10a** as a beige solid.. MS (ESI+) for $C_{32}H_{27}F_2N_3O_6$ *m/z* 588.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, + 2 drops CD_3OD, TMS): δ 8.70 (s, 1 H), 8.17 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 8.03 (m,1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.50-7.46 (m,3 H), 7.41-7.31 (m, 4 H), 5.41 (s, 2 H), 4.83 (m, 1 H), 4.11 (t, *J* = 9 Hz, 1 H), 3.86 (m, 1 H), 3.66 (m, 2 H), 3.54 (m, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 1.36 (m, 2 H), 1.18 (m, 2 H). TLC: R_f = 0.28 (5% $MeOH/CH_2Cl_2$); UV-visualized

7-(4-{(5S)-5-[(Acetyl amino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}-2-fluorophenyl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid (Compound 11).

A solution of Compound **10a** (215 mg, 0.365 moles) in absolute ethanol was treated with 30 mg of 10% Pd/C. The mixture was placed on the hydrogenator at room temperature at 40 psi H_2 for 3 hours. Since TLC analysis indicated the presence of starting material, an additional 30 mg of catalyst was added, and the reaction was returned to the hydrogenator at 40 psi of H_2 for 16 hours. After removing the catalyst by filtration through a pad of Elite and washing the filter cake

with absolute ethanol, the filtrates were combined and concentrated leaving a yellowish-black residue (160 mg). The residue was chromatographed on a Biotage 8 g column. The column was conditioned, loaded and eluted with 5% $MeOH/CH_2Cl_2$, but only mixed fractions were obtained. Fractions containing the desired product were combined and concentrated leaving a solid that was crystallized from EtOAc/heptane. TLC analysis of the solids (22 mg) revealed that crystallization did not upgrade the product. Therefore, the solids and mother liquors were dissolved n a minimal amount of $MeOH/CH_2Cl_2$ and loaded onto two 500μm prep TLC plates. After eluting once with 5% $MeOH/CH_2Cl_2$, the plates were eluted a second time with 5% $MeOH/CH_2Cl_2$ + 0.5% HOAc. Separation was not perfect, but a clean sample of the desired band was isolated affording 21.8 mg (12%) of Compound **11** as a gold solid. This product decomposed at 120°C. MS (ESI+) for $C_{25}H_{21}F_2N_3$)6 *m/z* 498.2 $(M+H)^+$. High resolution MS (FAB): Cal'd for $C_{25}H_{21}F_2N_3O_6$+H, 498.1476; Found, 498.1474. ^{1}H NMR ($CDCl_3$ + 1 drop CD_3OD, TMS): δ 8.890 (s, 1 H), 8.24 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 8.16 (d, *J* = 8 HZ, 1 H), 7.66 (m, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 4.86 (m, 1 H), 4.14 (m, 1 H), 3.89 (m, 1 H), 3.70-3.61 (m, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.41 (m, 2 H), 1.25 (m, 2 H). TLC: R_f = 0.22 (5% $MeOH/CH_2Cl_2$ + 1% HOAc); UV-visualized).

Ethyl 7-[4-((5S{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-fluorophenyl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylate (Compound 9b).

A suspension of Compound **7b** (380 mg , 0.898 moles), prepared as described in Kiely, J.S.; Laborde, E,; Lesheshki, L.E.; Busch, R.A. *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, *28*, 1581-1585, and Compound **8** (350 mg, 0.988 moles) in 9 mL of 1,2-dimethoxythane was degassed by repeated evacuation and flushing with nitrogen. addition of 2M K_2HPO_4 (0.9 mL, 1.8 moles) was made via pipette followed by addition of dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (65 mg, 0.093 moles). The resulting mixture was degassed and reflexed under nitrogen for 21 hours. The dark brown, homogeneous solution was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The crude product (685 mg) was chromatographed on a 40S

Biotage column. The column was conditioned with 80% EtOAc/heptane, loaded with EtOAc (plus a small amount of CH_2Cl_2) and eluted with 900 mL of 80% EtOAc/heptane followed by 500 mL of EtOAc. Fractions 30-52 (20 mL cuts) were combined, evaporated and dried (house vacuum, 45° C, 3 days) to yield Compound **9b** (175.5 mg, 33.5%) as a cream-colored solid. MS (ESI+) for $C_{30}H_{31}F_2N_3O_7$: *m/z* 584.1 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, TMS): δ 8.65 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.10 (M, 1 H); 3.94 (m, 1 H); 3.58-3.50 (m, 3 H), 1.45-1.42 (m, 12 H), 1.34 (m, 2 H), 1.18 (m, 2 H). TLC: R_f = 0.32 (5% MeOH/CH_2Ci_2); UV-visualization.

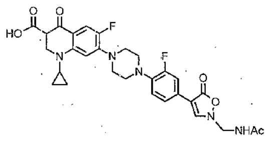
Ethyl 7-(4-{(5S)-5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}-2-fluorophenyl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylate (Compound 10b).

A solution of Compound **9b** (90 mg, 0.154 moles) in 2 mL of methylene chloride at 0°C was treated via syringe with trifluoroacetic acid (1.0 mL, 12.98 moles). The resulting yellow solution was stirred at 0°C for 30 minutes and at room temperature for 1 hour. TLC analysis indicated that the reaction was complete. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was dried under high vacuum at room temperature for 2 hours to afford ethyl-7{40[(5S)-5-(aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-fluorophenyl}-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylate, trifluoroacetic acid salt (94.9 mg, quantitative) as a sticky, gold solid. MS:(ESI+) for $C_{25}H_{23}F_2N_3O_5$: *m/z* 484.4 $(M+H)^+$. TLC: R_f = 0.19 (4% MeOH/CH_2Cl_2 + 1% NH_4OH); UV-visualization. A suspension of ethyl-7{40[(5S)-5-(aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2-fluorophenyl}-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarboxylate, trifluoroacetic acid salt (94.5 mg, 0.158 moles) in 2.5 mL of pyridine at room temperature was created via syringe with acetic anhydride (640 μL, 6.78 moles). The resulting amber solution was stirred under nitrogen at room temperature for 1 hour. TLC analysis indicated that the reaction was complete. The solution was cooled to

0°C and quenched with 0.6mL of methanol. After stirring under nitrogen at 0°C for 15 minutes and at room temperature for 20 minutes, the solvent was removed under reduced pressure. the crude product (112.2 mg) was chromatographed on a 14x80 mm Biotage column. The column was conditioned, loaded and eluted with 5% 4N NH_3^- $MeOH/CH_2Cl_2$. Fractions 6-12 (5mL cuts) were combined, evaporated and dried under high vacuum at room temperature for 16 hours to yield Compound **10b** (45.9 mg, 55%) as an off-white solid that melted at 186-187°C. MS(ESI+) for $C_{27}H_{25}F_2N_3O_6$: *m/z* 526.3 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 4

Synthesis of Quinolone-Isoxazolinones: 7-[2-Acetamidomethyl-2- hydroisoxazole-5-one-4-yl]-3-carboxy-1-cyclopropyl-1,4-dihydroquinoline-4-one (Compound 13).



The synthesis of Compound 13 includes several steps, as described below.

***tert*-Butyl 4-(4-formylphenyl)piperazinecarboxylate (Compound 28).**

1-(t-Butoxycarbonyl)piperazine (1.86 g, 10 mmol), p-fluorobenzaldehyde **27** (1.24 g, 10 mmol), and K_2CO_3 (1.74 g, 11 mmol) in dry pyridine (10 mL) are stirred at reflux under a nitrogen atmosphere for 24 h. Most of the solvent is removed under vacuum and the residue is partitioned between EtOAc (150 mL) and water (100 mL). The aqueous layer is washed with EtOAc (2 x 50 mL) and the combined organic layers are sequentially washed with 3% aq. citric acid (2 x

100 mL), water (100 mL), brine (100 mL), and dried ($MgSO_4$). The solvent is removed under vacuum and the residue washed with hexanes and dried under vacuum. The product can be used as such, or further purified by silica gel column chromatography (dichloromethane – MeOH gradient).

Ethyl (2E)-2-(4-{4-[(tert-butyl)oxycarbonyl]piperazinyl}phenyl)-3-hydroxyprop-2-enoate (Compound 29).

The synthesis is performed in an analogous manner to that described by Mahmood et al., *J. Org. Chem.*, *63*, pgs. 3333-3336 (1998). Ethyl diazoacetate (6 mmol) in dichloromethane (40 mL) is added slowly (syringe pump, about 7 h) to a solution of aldehyde **27** (1.45 g, 5 mmol) and $[Fe(Cp)(CO)_2(THF)]BF_4$ (0.5 mmol) in dichloromethane (60 mL) under a nitrogen atmosphere at 0 °C. The mixture is stirred at 0 °C for an additional 12 h, then ethyl ether (100 mL) is added. The resulting suspension is filtered through a plug of silica gel, the solvent is removed under vacuum, and the resulting Compound **27** is purified by column chromatography.

tert-Butyl 4-[4-(5-oxo-2-hydroisoxazol-4-yl)phenyl]piperazinecarboxylate (Compound 30).

Aqueous hydroxylamine (50%, 10 mmol) and Compound **29** (4 mmol) in MeOH (70 mL) and water (18 mL) are heated under reflux for 3 h. The MeOH is removed under vacuum, and the residue triturated with water. The precipitated Compound **30** is filtered, washed with cold water, and dried under vacuum.

tert-Butyl 4-(4-{2-[(acetylamino)methyl]-5-oxo-2-hydroisoxazol-4-yl}phenyl) piperazinecarboxylate (Compound 31).

N-(Hydroxymethyl)acetamide acetate (10 mmol) is added to Compound **30** (2 mmol) in dry dimethylformamide (18 mL), followed by K_2CO_3 (10 mmol). The mixture is stirred for 5 h, then poured into ice water. After about 18 h, the precipitated Compound **31** is filtered and dried under vacuum.

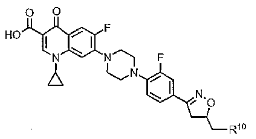
N-{[5-Oxo-4-(4-piperazinylphenyl)-2-hydroisoxazol-2-yl]methyl}acetamide (Compound 12).

Trifluoroacetic acid (2 mL) is added to a solution of Compound **31** (1 mmol) in dichloromethane (5 mL). After 30 min, dichloromethane is removed under vacuum, and the product **12** is precipitated with ethyl ether, filtered, and dried under vacuum.

7-[2-Acetamidomethyl-2- hydroisoxazole-5-one-4-yl]-3-carboxy-1-cyclopropyl-- 1,4-dihydroquinoline-4-one(Compound 13).

A mixture of Compound **12** (1.1 mmol) and 3-carboxy-1-cyclopropyl-7-chloro-6-fluoro-1,4-dihydroquinoline-4-one (1 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one (2.0 mL) and N-methylmorpholine (0.4 mL) is stirred at 110-130 °C for 48 h. The mixture is cooled to r.t., and a majority of the solvent is removed under vacuum. The residue is triturated with water, and the resulting precipitate is filtered, sequentially washed with excess water, THF, and ether, and dried under vacuum. Compound **13** is purified by preparative HPLC.

__EXAMPLE 5__



Synthesis of Quinolone-Isoxazolines:
7-(5-Acetamidomethyl-4,5-dihydroisoxazole-3-yl)-3-carboxy-1-cyclopropyl-1,4-dihydroquinoline-4-one (Compound 16, R^{10}=NHAc).

The synthesis of the Compound **16** includes of several steps as described below.

tert-Butyl 4-[4-((hydroxyimino)methyl)phenyl]piperazinecarboxylate (Compound 32).

A mixture of aldehyde **28** (10 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (15 mmol) in MeOH (20 mL) with pyridine (2 mL) is stirred at r.t. for 12-15 h. The solvent is removed under vacuum, and the residue is distributed between EtOAc (100 mL) and water (30 mL). The organic layer is washed with 2% aq. citric acid (2 x 30 mL), water (30 mL), brine (30 mL), and dried ($MgSO_4$). The solvent is evaporated and Compound **32** dried under vacuum.

tert-Butyl 4-[4-(chloro(hydroxyimino)methyl)phenyl]piperazinecarboxylate (Compound 33).

N-Chlorosuccinimide (12 mmol) is added portionwise with stirring to a solution of aldoxiome **32** (10 mmol) in dichloromethane (50 mL) with pyridine (10 mL) at 0 °C. The mixture is stirred at this temperature for 3 h, and then 1-2 h at r.t. The solvent is removed under vacuum, the residue is triturated with ice water, and the precipitated Compound **33** is sequentially washed with ice water, cold 3% aq. citric acid, water, and dried under vacuum.

tert-Butyl 4-(4-{5-[(acetylamino)methyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}phenyl) piperazinecarboxylate (Compound 34).

Triethylamine (7.5 mmol) is added dropwise with stirring to the mixture of N-acetylallylamine (7.5 mmol) and Compound **33** (5 mmol) in dichloromethane (20 mL). The mixture is stirred at r.t. overnight. The solvent is removed under vacuum, and the residue is distributed between EtOAc (100 mL) and water (30 mL). The organic layer is sequentially washed with 2% aq. citric acid (2 x 30 mL), water (30 mL), brine (30 mL), and dried ($MgSO_4$). The solvent is evaporated and Compound **34** is purified by silica gel column chromatography (eluent: dichloromethane – MeOH gradient).

N-{[3-(4-Piperazinylphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}acetamide (Compound 14).

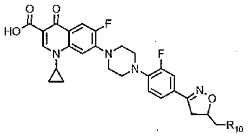
Trifluoroacetic acid (2 mL) is added to a solution of Compound **34** (1 mmol) in dichloromethane (5 mL). After 30 min, dichloromethane is removed under vacuum, and Compound **14** is precipitated with ethyl ether, filtered, and dried under vacuum.

7-(5-Acetamidomethyl-4,5-dihydroisoxazole-3-yl)-3-carboxy-1-cyclopropyl-1,4-dihydroquinoline-4-one (Compound 16).

A mixture of Compound **14** (1.1 mmol) and 3-carboxy-1-cyclopropyl-7-chloro-6-fluoro-1,4-dihydroquinoline-4-one (1 mmol) in NMP (2.0 mL) and NMM (0.4 mL) is stirred at 110-130 °C for 48 h. The mixture is cooled to r.t., and a majority of the solvent is removed under vacuum. The residue is triturated with water, the resulting precipitate is filtered, washed with excess water, THF, ether, and dried under vacuum. Compound **16** is purified by preparative HPLC. Optionally, individual 5-(R)- and 5-(S)-enantiomers (resulting from the racemic center in the

isoxazoline group) are separated by HPLC using chiral phase (such as Chiralpack AD column).

EXAMPLE 6



Synthesis of Quinolone-Isoxazolines: 7-(5-Hydroxymethyl-4,5-dihydroisoxazole-3-yl)-3-carboxy-1-cyclopropyl--1,4-dihydroquinoline- 4-one (Compound 17, R^{10}=OH).

The synthesis of Compound **17** includes of several steps as described below.

tert-Butyl 4-(4-{5-hydroxymethyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl}phenyl) piperazinecarboxylate (Compound 35).

Triethylamine (7.5 mmol) is added dropwise with stirring to a mixture of allyl alcohol (7.5 mmol) and Compound **32** (5 mmol) in dichloromethane (20 mL). The resulting mixture is stirred at r.t. overnight. The solvent is removed under vacuum and the residue is partitioned between EtOAc (100 mL) and water (30 mL). The organic layer is washed with 2% aq. citric acid (2 x 30 mL), water (30 mL), brine (30 mL), and dried ($MgSO_4$). The solvent is evaporated, and Compound **35** is purified by silica gel column chromatography (eluent: dichloromethane – MeOH gradients).

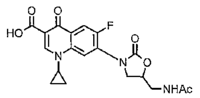
3-(4-Piperazinylphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-ylmethylol (Compound 15).

Trifluoroacetic acid (2 mL) is added to a solution of Compound **35** (1 mmol) in dichloromethane (5 mL). After 30 min, dichloromethane is removed under vacuum, and Compound **15** is precipitated with ethyl ether, filtered, and dried under vacuum.

7-(5-Hydroxymethyl-4,5-dihydroisoxazole-3-yl)-3-carboxy-1-cyclopropyl-1,4-dihydroquinoline-4-one (Compound 17).

A mixture of Compound **15** (1.1 mmol) and 3-carboxy-1-cyclopropyl-7-chloro-6-fluoro-1,4-dihydroquinoline-4-one (1 mmol) in NMP (2.0 mL) and NMM (0.4 mL) is stirred at 110-130 °C for 48 h. The mixture is cooled to r.t., and a majority of the solvent is removed under vacuum. The residue is triturated with water, and the resulting precipitate filtered, sequentially washed with excess water, THF, ether, and dried under vacuum. Compound **17** is purified by preparative HPLC. Optionally, individual 5-(R)- and 5-(S)-enantiomers (resulting from the racemic center in isoxazoline group) are separated by HPLC using chiral phase (such as Chiralpack AD column).

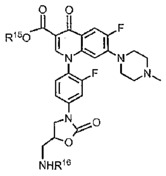
EXAMPLE 7



7-[5-(S)-Acetamidomethyloxazolidine-2-one-3-yl]-3-carboxy-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydroquinoline-4-one (Compound 19).

Compound 19 is prepared according to the General Procedure Synthesis of Quinolone-7-yl Linked Oxazolidinones from 1-acetyl-3-amino-2-(S)-oxypropylamine (2 mmol) using 3-carboxy-1-cyclopropyl-7-chloro-6-fluoro-1,4-dihydroquinoline-4-one (0.282 g, 1 mmol). The first reaction step is performed at 120 –130 °C for 48 h. The mixture is cooled to room temperature (r.t.), and a majority of the solvent removed under vacuum. The resulting amino alcohol intermediate is purified by silica gel column chromatography (eluent: dichloromethane – MeOH). Cyclization is performed by dissolving the amino alcohol (1 mmol) in an aprotic organic solvent (e.g., THF or NMP) (2-5 mL), in the presence of carbonyldiimidazole (1.1 mmol) and adding imidazole (1.0 mmol). The mixture is stirred at 20 - 40 °C for 1 - 3 h. The solvent is removed under vacuum, and the product is purified by silica gel column chromatography (eluent: dichloromethane – MeOH).

EXAMPLES 8-10



N[1]-Linked Quinolone-Oxazolidinones: 3-Carboethoxy-1-[4-(5-(S)-acetamidomethyloxazolidine-2-one-3-yl)-2-fluorophenyl]-7-(4-methylpiperazine-1-yl)-6-fluoro-1,4-dihydroquinoline-4-one (Compound 24, R^{15}=Et, R^{16}=Ac), 3-Carboxy-1-[4-(5-(S)- aminomethyloxazolidine-2-one-3-yl)-2-fluorophenyl]-7-(4-methylpiperazine- 1-yl)-6-fluoro-1,4-dihydroquinoline-4-one (Compounds 25, R^{15}=H, R^{16}=H), and 3-Carboxy-1-[4-(5-(S)- acetamidomethyloxazolidine-2-one-3-

yl)-2-fluorophenyl]-7-(4-methylpiperazine- 1-yl)-6-fluoro-1,4-dihydroquinoline-4-one (Compound 26, R^{15}=H, R^{16}=Ac).

The synthesis of the above compounds was performed in several steps by the procedure described below.

Ethyl (2Z)-3-[(4-{5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo(1,3-oxazolidin-3-yl)}- 2-fluorophenyl)amino]-2-[(2,4,5-trifluorophenyl)carbonyl]prop-2-enoate (Compound 22).

Triethylamine (2.09 mL, 15 mmol) was added with stirring to a solution of 2,4,5-trifluorobenzoyl chloride (1.95 g, 10 mmol) and ethyl 3-dimethylaminoacrylate **20** (1.43 g, 10 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL). The mixture was stirred at r.t. overnight, and solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in ethyl ether (100 mL) and hexanes (20 mL), and the resulting mixture was washed with water (2 x 100 mL), 2% aq. citric acid (2 x 100 mL), brine (100 mL), 2.5% aq. $NaHCO_3$ (2 x 100 mL), and brine (100 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$), and the solvents removed under vacuum to provide ethyl-2-(dimethylamino)methylene-2-(2,4,5- trifluorobenzoyl)acetate **21** as a light orange oil (Yield 2.55 g (85%). MS (m/z): 302 $[M+H]^+$. R_t 4.9 min.). A solution of Compound **21** (0.301 g, 1.0 mmol) and 5-(S)-acetamidomethyl-3-(4-amino-3-fluorophenyl)-oxazolidine-2-one (0.267 g, 1.0 mmol) in EtOH (9 mL) was agitated at 40 °C for 16 h. The solvent was removed under vacuum, and the resulting residue dissolved in ethyl ether (75 mL). The ether solution was washed with 3% aq. citric acid (2 x 40 mL), brine (40 mL), and dried ($MgSO_4$). The solvent was removed under vacuum to afford Compound **22** as a thick light-orange oil. Yield 0.50 g (90%). MS (m/z): 524 $[M+H]^+$. R_t 5.5 min.

1-(4-{5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo(1,3-oxazolidin-3-yl)}- 2-fluorophenyl)-6,7-difluoro-4-oxohydroquinoline-3-carboxylate (Compound 23).

Compound **22** (0.40 g, 0.76 mmol) was heated under a nitrogen atmosphere with 3% diazabicyclo[4.4.0]undec-2-ene in N-methylpyrrolidine-2-one (4 mL) for 30 min. at 80 °C. Most of the solvent was removed under a high vacuum, and the residue partitioned between ethyl acetate (EtOAc) (50 mL) and water (30 mL). The organic layer was sequentially washed with water (30 mL), 3% aq. citric acid (2 x 30 mL), water (30 mL), brine (30 mL), and dried ($MgSO_4$). The solvent was removed under vacuum and the residue washed with an excess of ethyl ether to afford Compound **23** as orange crystals. Yield 0.275 g (72%). MS (m/z): 504 $[M+H]^+$. R_t 4.5 min.

3-Carboethoxy-1-[4-(5-(S)- acetamidomethyloxazolidine-2-one-3-yl)-2-fluorophenyl]-7-(4-methylpiperazine- 1-yl)-6-fluoro-1,4-dihydroquinoline-4-one (Compound 24) and 3-Carboxy-1-[4-(5-(S)- aminomethyloxazolidine-2-one-3-yl)-2-fluorophenyl]- 7-(4-methylpiperazine- 1-yl)-6-fluoro-1,4-dihydroquinoline-4-one (Compound 25).

A solution of Compound **23** (0.05 g, ca. 0.1 mmol) and 1-methylpiperazine (0.04 mL, 0.34 mmol) in N-methylpyrrolidine-2-one was heated at 80 °C for 18 h. A majority of the solvent was removed under a high vacuum, and the resulting crude Compound **24** heated with 6N aq. HCl (3 mL) in a sealed vial for 4h at 80 °C. The solvent was evaporated under vacuum to about 2 mL, and amine **25** purified by preparative RP HPLC. MS (m/z): 514 $[M+H]^+$. R_t 3.5 min.

3-Carboxy-1-[4-(5-(S)- acetamidomethyloxazolidine-2-one-3-yl)-2-fluorophenyl]-7-(4-methylpiperazine- 1-yl)-6-fluoro-1,4-dihydroquinoline-4-one (Compound 26).

Acetic anhydride (0.05 mL) was added to a suspension of amine **25** (0.01 g, 0.016 mmol) with poly(vinylpyridine) (0.1 g) in MeCN (3 mL). The mixture was agitated for 30 min at r.t. The supernatant was filtered, the separated resin washed with MeOH (2 x 3 mL), and the combined filtrates evaporated under vacuum. The resulting solid was recrystallized from a minimum of MeOH to afford Compound **26** as white crystals. Yield 6.9 mg (64%). MS (m/z): 556 $[M+H]^+$. R_t 3.7 min.

As shown in Table 1, the compounds of Example 1, 2 and 3 demonstrated a potent antibacterial activity.

Table 1– Antibacterial Activity of Selected Examples

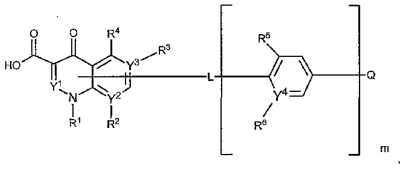
Example No.	MIC(μg/mL)					
	E.faecalis UC9217	*S. aureus* UC9218	*S. pneumoniae* UC9912	*H. influenzae* UC30063	*M. catarrhalis* UC30607	*E. coli* UC6674
1	0.25	0.5	0.125	8	1	16
2	0.5	1	0.25	4	2	16
3	8	2	4	0.5	4	4

The compounds of the invention can be used for the treatment or prevention of infectious disorders caused by variety of bacterial organisms. Examples include Gram positive and Gram negative aerobic and anaerobic bacteria, including *Staphylococci*, for example S. *aureus*; *Enterococci*, for example *E. faecalis*; *Streptococci*, for example *S. pneumoniae*; *Haemophilus*, for example *H. influenza*; *Moraxella*, for example *M. catarrhalis*; and *Escherichia* for example *E. coli*. Other examples include *Mycobacteria*, for example *M. tuberculosis*; intercellular microbes, for example *Chlamydia* and *Rickettsiae*; and *Mycoplasma*, for example *M. pneumoniae*.

It will be apparent to those skilled in the art that various modifications and variations can be made in the present invention without departing from the scope or spirit of the invention. Other embodiments of the invention will be apparent to those skilled in the art from consideration of the specification and practice of the invention disclosed herein. It is intended that the specification and examples be considered as exemplary only, with a true scope and spirit of the invention being indicated by the following claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound having a structural formula:



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or prodrug thereof,

wherein Y^1 is CH or N;

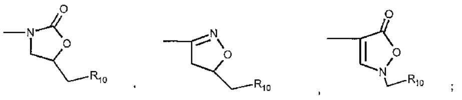
Y^2,Y^3, and Y^4, independently, are C or N;

L is a bond or is a linker group attached to a carbon at the seven quinolone ring position or to an N at the one quinolone ring position, and selected from the group consisting of a bond, NR^7, and $NR^8(CR^9_2)_nNR^8$;

m is 0 or 1;

n is 0-3;

Q is selected from the group consisting of



R^1 is selected from the group consisting of null, H, C_1-C_4alkyl, C_3-C_5cycloalkyl, C_1-C_4haloalkyl, and halophenyl;

R^2 is null when Y^2 is N, or is selected from the group consisting of H, alkyl, C_1-C_2alkoxy, halo, and haloalkoxy, when Y^2 is C, or when Y^2 is C, R^1 and R^2 can be

taken together to form a 5- or 6-membered, optionally substituted, heteroalkyl or heteroaryl ring;

R^3 is H or F when Y^3 is C, or R^3 is null when Y^3 is N;

R^4 is selected from the group consisting of H, methyl, amino, and F;

R^5 is selected from the group consisting of H, methyl, hydroxy, and halo;

R^6 is selected from the group consisting of H, methyl, hydroxy, and halo,when Y^4 is C, or R^6 is null when Y^4 is N;

R^7 is selected from the group consisting of H, C_1-C_4 alkyl, formyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, and alkoxycarbonyl;

R^8, independently, are H or C_1-C_4alkyl, or are taken together to form a 4- to 9-membered, optionally substituted, heteroalkyl or heteroaryl ring;

R^9, independently, are H or C_1-C_4alkyl, or are taken together to form a 4- to 9-membered heterocyclic or heterobicyclic ring, optionally substituted with C_1-C_2alkyl, haloalkyl, or methoximino;

R^{10} is selected from the group consisting of OH, alkoxy, aryloxy, and $NHC(=Z)R^{11}$;

R^{11} is selected from the group consisting of H, C_1-C_7alkyl, C_3-C_5cycloalkyl, hydroxymethyl, haloalkyl, CH_2SMe, NR^{12}_2, C_1-C_4alkoxy, and aryloxy;

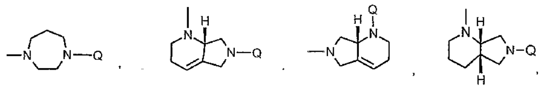
R^{12} is C_1-C_4alkyl; and

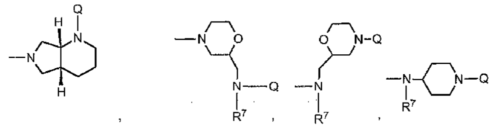
Z is O or S.

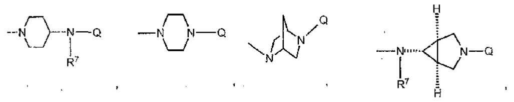
2. The compound of claim 1 wherein L is a bond.

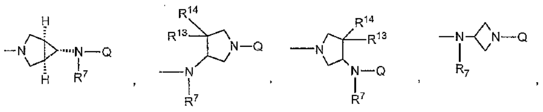
3. The compound of claim 1 wherein L is NR^7 or NR^8 $(CR^9_2)_n$ NR^8.

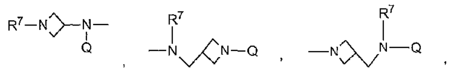
4. The compound of claim 1 wherein m is 0 and L-Q is selected from the group consisting of:

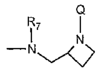




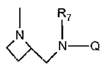








, and



wherein R^{13} and R^{14}, independently, are H, C_{1-2}alkyl, or C_{1-2} haloalkyl, or are taken together to form a cyclopropyl or methoximino group.

5. The compound of claim 1 wherein Q is an oxazolidinone group.

6. The compound of claim 1 wherein Q is an isoxazoline group.

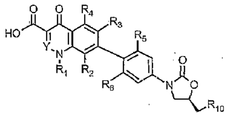
7. The compound of claim 1 wherein Q is an isoxazolinone group.

8. The compound of claim 1 wherein Y^2,Y^3, and Y^4 are C.

9. The compound of claim 1 wherein Y^2 is N, and Y^3 and Y^4 are C.

10. The compound of claim 1 wherein Y^2 and Y^3 are N, and Y^4 is C.

11. A compound having a structural formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or prodrug thereof wherein;

Y is CH or N;

R^1 is selected from the group consisting of H, C_1-C_4alkyl, C_3-C_5cycloalkyl, C_1-C_4haloalkyl, and halophenyl;

R^2 is selected from the group consisting of H, alkyl, C_1-C_2alkoxy, halo, and haloalkoxy;

R^3 is H or F;

R^4 is selected from the group consisting of H, methyl, amino, and F;

R^5 is selected from the group consisting of H, methyl, hydroxy, and halo;

R^6 is selected from the group consisting of H, methyl, hydroxy, and halo;

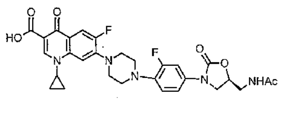
R^{10} is selected from the group consisting of OH, alkoxy, aryloxy, and NHC(=Z)R^{11};

R^{11} is selected from the group consisting of H, C_1-C_7alkyl, C_3-C_5cycloalkyl, hydroxymethyl, haloalkyl, CH_2SMe, NR^{12}_2, C_1-C_4alkoxy, and aryloxy;

R^{12} is C_1-C_4alkyl; and

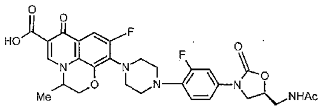
Z is O or S.

12. A compound having a structural formula:



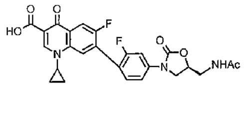
or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or prodrug thereof.

13. A compound having a structural formula:



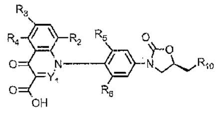
or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or prodrug thereof.

14. A compound having a structural formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or prodrug thereof.

15. A compound having a structural formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or prodrug thereof wherein;

Y^1 is CH or N;

R^1 is selected from the group consisting of H, C_1-C_4alkyl, C_3-C_5cycloalkyl, C_1-C_4haloalkyl, and halophenyl;

R^2 is selected from the group consisting of H, alkyl, C_1-C_2alkoxy, halo, and haloalkoxy;

R^3 is H or F;

R^4 is selected from the group consisting of H, methyl, amino, and F;

R^5 is selected from the group consisting of H, methyl, hydroxy, and halo;

R^6 is selected from the group consisting of H, methyl, hydroxy, and halo;

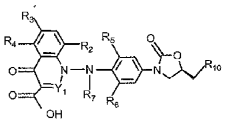
R^{10} is selected from the group consisting of OH, alkoxy, aryloxy, and $NHC(=Z)R^{11}$;

R^{11} is selected from the group consisting of H, C_1-C_7alkyl, C_3-C_5cycloalkyl, hydroxymethyl, haloalkyl, CH_2SMe, $NR^{12}{}_2$, C_1-C_4alkoxy, and aryloxy;

R^{12} is C_1-C_4alkyl; and

Z is O or S.

16. A compound having a structural formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or prodrug thereof wherein;

Y^1 is CH or N;

R^2 is selected from the group consisting of H, alkyl, C_1-C_2alkoxy, halo, and haloalkoxy;

R^3 is H or F;

R^4 is selected from the group consisting of H, methyl, amino, and F;

R^5 is selected from the group consisting of H, methyl, hydroxy, and halo;

R^6 is selected from the group consisting of H, methyl, hydroxy, and halo;

R^7 is selected from the group consisting of H, C_1-C_4 alkyl, formyl, alkylcarbonyl,alkylsulfonyl, and alkoxycarbonyl;

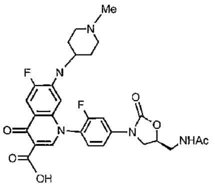
R^{10} is selected from the group consisting of OH, alkoxy, aryloxy, and NHC(=Z)R^{11};

R^{11} is selected from the group consisting of H, C_1-C_7alkyl, C_3-C_5cycloalkyl, hydroxymethyl, haloalkyl, CH_2SMe, $NR^{12}{}_2$, C_1-C_4alkoxy, and aryloxy;

R^{12} is C_1-C_4alkyl; and

Z is O or S.

17. A compound having a structural formula:



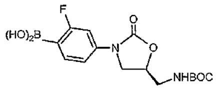
or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or prodrug thereof.

18. The compound of claim 1 wherein the compound is an optically pure enantiomer having the S-configuration at C^5 of the oxazolidinone or isoxazoline ring.

19. The compound of claim 12 wherein the compound is an optically pure enantiomer having the S-configuration at C^5 of the oxazolidinone ring.

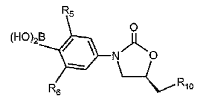
20. A compound selected from the group consisting of 2-methylpropyl (4-bromo-3-fluorophenyl)carbamate, (5*R*)-3-(4-bromo--3-fluorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-one, [(5*R*)-3-(4-bromo-3-fluorophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl 3-nitrobenzene sulfonate, and *tert*-butyl [(5*S*)-3-(4-bromo-3-fluorophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl] methylcarbamate.

21. A compound having a general structural formula:

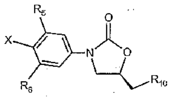


or a salt or hydrate thereof.

22. A method of preparing a boronic acid having a general structural formula:



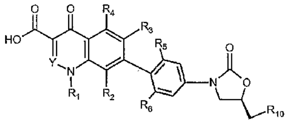
wherein R^5 and R^6 are independently selected from the group consisting of H, methyl, hydroxy, and halo; R^{10} is selected from the group consisting of OH, alkoxy, aryloxy, and NHC(=Z)R^{11}; R^{11} is selected from the group consisting of H, C_1-C_7alkyl, C_3-C_5cycloalkyl, hydroxymethyl, haloalkyl, CH_2SMe, NR^{12}_2, C_1-C_4alkoxy, and aryloxy; R^{12} is C_1-C_4alkyl; and Z is O or S., or a salt or hydrate thereof, comprising contacting an haloaryloxazolidinone having a general structural formula:



wherein X is halogen, with an alkaline base whose conjugate acid has a pKa of greater than about 10 and an alkylborate.

23. The method of claim 22 wherein the alkylborate is trimethylborate .

24. A method of preparing compound having a general structural formula:



wherein

Y is CH or N;

R^1 is selected from the group consisting of H, C_1-C_4alkyl, C_3-C_5cycloalkyl, C_1-C_4haloalkyl, and halophenyl;

R^2 is selected from the group consisting of H, alkyl, C_1-C_2alkoxy, halo, and haloalkoxy;

R^3 is H or F;

R^4 is selected from the group consisting of H, methyl, amino, and F;

R^5 is selected from the group consisting of H, methyl, hydroxy, and halo;

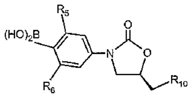
R^6 is selected from the group consisting of H, methyl, hydroxy, and halo;

R^{10} is selected from the group consisting of OH, alkoxy, aryloxy, and $NHC(=Z)R^{11}$;

R^{11} is selected from the group consisting of H, C_1-C_7alkyl, C_3-C_5cycloalkyl, hydroxymethyl, haloalkyl, CH_2SMe, $NR^{12}{}_2$, C_1-C_4alkoxy, and aryloxy;

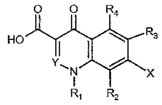
R^{12} is C_1-C_4alkyl; and

Z is O or S, or a salt or hydrate thereof, comprising contacting a boronic acid having a general structural formula:



or a salt or hydrate thereof, with

a quinolone having a general structural formula:



wherein X is halogen, haloalkylsulfonyl, alkylsulfonyl, haloarylsulfonyl, or arylsulfonyl, or a salt or hydrate thereof; in the presence of a palladium catalyst.

25. The method of claim 24 wherein the palladium catalyst is dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) .

26. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1 in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent, or carrier.

27. A method of treating a microbial infection in a warm blooded animal comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 to the animal.

28. The method of claim 27 wherein the animal is a human.

29. A method of treating a microbial infection in a warm blooded animal comprising administering a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound of claim 1 in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent, or carrier, to the animal.

30. The method of claim 29 wherein the animal is a human.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
1 August 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/059116 A3

(51) International Patent Classification[7]: C07D 413/12, 498/04, 413/10, 413/04, A61K 31/4709, A61P 31/04

(21) International Application Number: PCT/US01/44731

(22) International Filing Date: 29 November 2001 (29.11.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/257,904 21 December 2000 (21.12.2000) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY** [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49007 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **GORDEEV, Mikhail, F.** [US/US]; 5072 Stone Canyon Drive, Castro Valley, CA 94552 (US). **PATEL, Dinesh, V.** [US/US]; 45109 Cougar Circle, Fremont, CA 94539 (US). **BARBACHYN, Michael, R.** [US/US]; 2900 Redbud Trail, Kalamazoo, MI 49009 (US). **GAGE, James, R.** [US/US]; 341 Point-O-Woods Drive, Portage, MI 49002 (US).

(74) Agent: **HOPKINS, Mark, H.**; Marshall, Gerstein & Borun, 6300 Sears Tower, 233 South Wacker Drive, Chicago, IL 60606 (US).

(81) Designated States (*national*): 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, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

(88) Date of publication of the international search report: 5 December 2002

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/059116 A3

(54) Title: ANTIMICROBIAL QUINOLONE DERIVATIVES AND USE OF THE SAME TO TREAT BACTERIAL INFECTIONS

(57) Abstract: Substituted quinolone derivatives in which an oxazolidinone, isoxazolinone, or isoxazoline is covalently bonded to a quinolone, methods of using the quinolone derivatives, and pharmaceutical compositions containing the quinolone derivatives are disclosed. Methods of synthesizing these substituted quinolone derivatives are also disclosed, and in particular a method of manufacturing a 7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)aryl-3-quinolinecarboxylic acid by condensing a 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)aryl boronic acid with a 7-halo-quinolone derivative. The quinolone derivatives possess antibacterial activity, and are effective against a number of human and veterinary pathogens in the treatment of bacterial diseases.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/44731

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D413/12 C07D498/04 C07D413/10 C07D413/04 A61K31/4709 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

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, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 390 215 A (WAKUNAGA SEIYAKU KK) 3 October 1990 (1990-10-03) claim 1; examples 56,60,65,70 ---	1-19, 24-30
Y	WO 94 13649 A (UPJOHN CO ;BARBACHYN MICHAEL ROBERT (US)) 23 June 1994 (1994-06-23) claim 1; example II ---	1-19, 24-30
X	DE 196 01 265 A (BAYER AG) 17 July 1997 (1997-07-17) page 15 page 17 --- -/--	20

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] 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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 June 2002	12.08.2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
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	Grassi, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/44731

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 014, no. 250 (C-0723), 29 May 1990 (1990-05-29) & JP 02 069478 A (SAGAMI CHEM RES CENTER;OTHERS: 01), 8 March 1990 (1990-03-08) abstract ---	1-19, 24-30
A	DE 27 55 061 A (ABIC LTD) 15 June 1978 (1978-06-15) the whole document -----	1-19, 24-30

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int   nal application No.
ι CT/US 01/44731

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:

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:

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:

see additional sheet

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.:
1-10 (part), 11-17, 18 (part), 19, 24, 25, 26-30 (part)

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/US 01/44731

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-10(part),11-17,18(part),19,24,25,26-30(part)

   Compounds in which Q is oxazolidinone, their use and preparation.

2. Claims: 1-10(part),18(part),26-30(part)

   Compounds in which Q is isoxazoline or isoxazolinone and their use.

3. Claim : 20 (part)

   2-Methylpropyl(4-bromo-3-fluorophenyl)carbamate

4. Claim : 20 (part)

   (5R)-3-(4-bromo-3-fluorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-one

5. Claim : 20 (part)

   [(5R)-3-(4-bromo-3-fluorophenyl)2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl] metyl 3-nitobenzene sulfonate

6. Claim : 20 (part)

   tert-butyl[(5S)-3-(4-bromo-3-fluorophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methylcarbamate

7. Claims: 21-23

   Boronic acids and their preparation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

tion on patent family members

Interna \pplication No
PCT/US 01/44731

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0390215	A	03-10-1990	JP	2258783 A	19-10-1990
			AT	123494 T	15-06-1995
			DE	69019859 D1	13-07-1995
			DE	69019859 T2	05-10-1995
			EP	0390215 A2	03-10-1990
			US	5153203 A	06-10-1992
			JP	3007260 A	14-01-1991
WO 9413649	A	23-06-1994	AT	161833 T	15-01-1998
			AU	670842 B2	01-08-1996
			AU	5323994 A	04-07-1994
			CA	2147753 A1	23-06-1994
			CZ	9501366 A3	18-10-1995
			DE	69316240 D1	12-02-1998
			DE	69316240 T2	20-05-1998
			DK	673370 T3	07-09-1998
			EP	0673370 A1	27-09-1995
			ES	2111188 T3	01-03-1998
			FI	952798 A	07-06-1995
			GR	3026228 T3	29-05-1998
			HU	74099 A2	28-11-1996
			JP	8504205 T	07-05-1996
			KR	276382 B1	15-12-2000
			NO	952253 A	08-08-1995
			NZ	257031 A	26-07-1996
			PL	309283 A1	02-10-1995
			RU	2119484 C1	27-09-1998
			SK	74695 A3	11-10-1995
			WO	9413649 A1	23-06-1994
			US	5523403 A	04-06-1996
			CN	1092413 A ,B	21-09-1994
			IL	107663 A	16-10-1996
			MX	9307705 A1	30-06-1994
			ZA	9307791 A	20-05-1995
DE 19601265	A	17-07-1997	DE	19601265 A1	17-07-1997
			AU	711924 B2	21-10-1999
			AU	1009797 A	24-07-1997
			BG	62257 B1	30-06-1999
			BG	101131 A	30-04-1998
			BR	9700688 A	01-09-1998
			CA	2194945 A1	17-07-1997
			CZ	9700128 A3	13-08-1997
			EE	9700019 A	15-08-1997
			EP	0785197 A2	23-07-1997
			HR	960614 A1	28-02-1998
			HU	9700126 A2	28-12-1998
			JP	9194478 A	29-07-1997
			NO	970174 A	17-07-1997
			NZ	314057 A	25-11-1998
			PL	317930 A1	21-07-1997
			SG	46764 A1	20-02-1998
			SK	5897 A3	10-09-1997
			TR	9601002 A1	21-08-1997
			US	5861413 A	19-01-1999
			ZA	9700302 A	17-07-1997
JP 02069478	A	08-03-1990	NONE		

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ation on patent family members

Interna Application No
PCT, 01/44731

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 2755061	A	15-06-1978	BE	861694 A1	09-06-1978
			DE	2755061 A1	15-06-1978
			DK	551977 A	11-06-1978
			ES	465313 A1	16-09-1978
			FR	2373542 A1	07-07-1978
			NL	7713698 A	13-06-1978
			US	4195087 A	25-03-1980

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI	テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　35/00	Ａ６１Ｐ　35/00	
Ａ６１Ｐ　43/00	Ａ６１Ｐ　43/00　　１２３	
Ｃ０７Ｄ 405/10	Ｃ０７Ｄ 405/10	
Ｃ０７Ｄ 405/12	Ｃ０７Ｄ 405/12	
Ｃ０７Ｄ 498/06	Ｃ０７Ｄ 498/06	
Ｃ０７Ｆ　5/02	Ｃ０７Ｆ　5/02　　　Ｆ	
// Ｃ０７Ｂ　61/00	Ｃ０７Ｂ　61/00　　３００	
Ｃ０７Ｍ　7:00	Ｃ０７Ｍ　7:00	

(81)指定国　AP(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,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,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,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者　ミハイル・エフ・ゴルディーフ
アメリカ合衆国９４５５２カリフォルニア州カストロ・バレー、ストーン・キャニオン・ドライブ５０７２番
(72)発明者　ディネシュ・ブイ・ペイトル
アメリカ合衆国９４５３９カリフォルニア州フレモント、クーガー・サークル４５１０９番
(72)発明者　マイケル・アール・バーバチン
アメリカ合衆国４９００９ミシガン州カラマズー、レッドバッド・トレイル２９００番
(72)発明者　ジェイムズ・アール・ゲイジ
アメリカ合衆国４９００２ミシガン州ポーテイジ、ポイントーオーーウッズ・ドライブ３４１番

Ｆターム(参考)　4C063 AA01 BB02 BB03 BB06 BB09 CC51 CC52 DD14 EE01
4C072 AA02 AA06 BB02 BB06 CC01 CC11 EE07 FF07 GG01 GG06
GG07 GG08 GG09 HH02 HH07 HH08 JJ03
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC67 BC69 CB22 GA07 GA09 MA01
MA04 NA14 ZB26 ZB32 ZB35
4H039 CA41 CG90
4H048 AA01 AA02 AC90 BB11 BB12 BB25 VA11 VA20 VA22 VA30
VA32 VA75 VB10