(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3698724号
(P3698724)
(45)発行日　平成17年9月21日(2005.9.21)　(24)登録日　平成17年7月15日(2005.7.15)

(51)Int.Cl.[7]	F I
C07D 263/20	C07D 263/20　CSP
A61K 31/496	A61K 31/496
A61K 31/5377	A61K 31/5377
A61P 31/04	A61P 31/04
C07D 417/14	C07D 417/14

請求項の数 12　(全 24 頁)　最終頁に続く

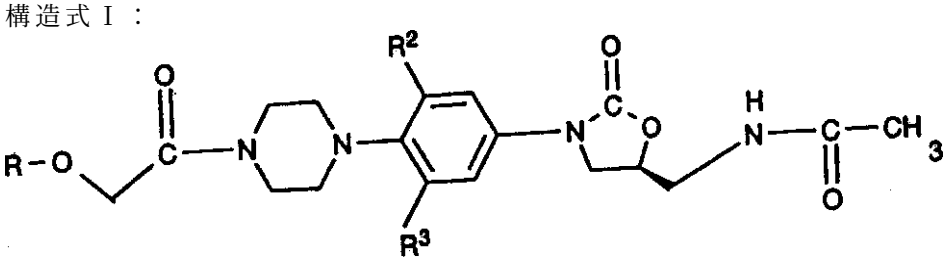
(21)出願番号	特願平7-515048
(86)(22)出願日	平成6年9月27日(1994.9.27)
(65)公表番号	特表平9-505582
(43)公表日	平成9年6月3日(1997.6.3)
(86)国際出願番号	PCT/US1994/010582
(87)国際公開番号	WO1995/014684
(87)国際公開日	平成7年6月1日(1995.6.1)
審査請求日	平成13年8月23日(2001.8.23)
(31)優先権主張番号	08/155,988
(32)優先日	平成5年11月22日(1993.11.22)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者
ファルマシア・アンド・アップジョン・カンパニー
アメリカ合衆国ミシガン州４９００１、カラマズー、ヘンリエッタ・ストリート３０１番
(74)代理人
弁理士　青山　葆
(74)代理人
弁理士　田中　光雄
(74)代理人
弁理士　矢野　正樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】置換－ヒドロキシアセチルピペラジンフェニルオキサゾリジノンのエステル

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
構造式Ｉ：



［式中：
Ｒは-Ｃ(Ｏ)-Ｒ[1]、-ＰＯ$_3^{2-}$（但し、-Ｐ(Ｏ)(ＯＨ)$_2$を除く）または-Ｐ(Ｏ)(ＯＨ)$_2$；
Ｒ[1]はＣ$_{1-6}$アルキル、-Ｎ(Ｒ[4])$_2$、Ｃ$_{1-6}$アルキル-Ｎ(Ｒ[4])$_2$、-フェニル-Ｎ(Ｒ[4])$_2$、-フェニル-ＮＨＣ(Ｏ)ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、-Ｃ$_2$Ｈ$_4$-モルホリニル、ピリジニル、Ｃ$_{1-6}$アルキル-ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル-ＯＣＨ$_3$、Ｃ$_{1-6}$アルキルＣ(Ｏ)ＣＨ$_3$、-Ｏ-Ｃ$_{1-6}$アルキル-ＯＣＨ$_3$、Ｃ$_{0-3}$アルキル-ピペラジニル(所望により、Ｃ$_{1-3}$アルキルで置換されていてもよい)、イミダゾリル、Ｃ$_{1-6}$アルキル-ＣＯＯＨ、-Ｃ(ＣＨ$_2$ＯＨ)$_2$ＣＨ$_3$；
Ｒ[2]およびＲ[3]は、独立して、水素およびＦから選択されるが、但しＲ[2]またはＲ[3]のうちの少なくとも一方はＦ；
Ｒ[4]は独立して水素およびＣ$_{1-6}$アルキルから選択される］
で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項２】
Ｒが-Ｃ(Ｏ)-Ｒ[1]［式中、Ｒ[1]は請求項１に同じ］である請求項１記載の化合物。
【請求項３】
Ｒ[1]が-ＣＨ[3]、-ＣＨ[2]Ｎ(ＣＨ[3])[2]、-Ｃ[2]Ｈ[4]-モルホリニルまたは-ＣＨ[2]ＯＨである請求項２記載の化合物。
【請求項４】
Ｒが-Ｐ(Ｏ)(ＯＨ)[2]である請求項１記載の化合物。
【請求項５】
Ｒが-ＰＯ[3][2-]（但し、-Ｐ(Ｏ)(ＯＨ)[2]を除く）である請求項１記載の化合物。
【請求項６】
オキサゾリジノン環のＣ５でＳ-立体構造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７】
Ｒ[2]およびＲ[3]のうちの一方がＦであって、他方が水素である請求項１記載の化合物。
【請求項８】
１）３-(４-モルホリニル)プロピオン酸,２-(４-(４-(５-((アセチルアミノ)メチル)-２-オキソ-３-オキサゾリジニル)-２-フルオロフェニル)-１-ピペラジニル-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)；
２）ニコチン酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-；
３）ニコチン酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２,６-ジフルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-；
４）１Ｈ-イミダゾール-１-カルボン酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-；
５）１Ｈ-イミダゾール-１-カルボン酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２,６-ジフルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-；
６）炭酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル-２-メトキシエチルエステル,(Ｓ)；
７）４-ジメチルアミノ安息香酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-；
８）４-ジメチルアミノ安息香酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２,６-ジフルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-；
９）グリシン,Ｎ,Ｎ-ジメチル-,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-；
１０）グリシン,Ｎ,Ｎ-ジメチル-,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２, ６-ジフルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-；
１１）３-(ジメチルアミノ)プロパン酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-；
１２）４-(ジメチルアミノ)酪酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-；
１３）(４-メチル-１-ピペラジニル)酢酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２

-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-；
１４）酢酸,２-(４-(４-(５-((アセチルアミノ)メチル)-２-オキソ-３-オキサゾリジニル)-２, ６-ジフルオロフェニル)-１-ピペラジニル)-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)；
１５）コハク酸,２-(４-(４-(５-((アセチルアミノ)メチル)-２-オキソ-３-オキサゾリジニル)-２,６-ジフルオロフェニル)-１-ピペラジニル)-２-オキソエチルモノエステル,(Ｓ)；
１６）コハク酸,２-(４-(４-(５-((アセチルアミノ)メチル)-２-オキソ-３-オキサゾリジニル)-２,６-ジフルオロフェニル)-１-ピペラジニル)-２-オキソエチルモノエステル,ナトリウム塩(Ｓ)；
_１８）４-オキソ-吉草酸,２-(４-(４-(５-((アセチルアミノ)メチル)-２-オキソ-３-オキサゾリジニル)-２,６-ジフルオロフェニル)-１-ピペラジニル)-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)；
１９）４-オキソ-吉草酸,２-(４-(４-(５-((アセチルアミノ)メチル)-２-オキソ-３-オキサゾリジニル)-２-フルオロフェニル)-１-ピペラジニル)-２-オキソエチルモノエステル,(Ｓ)；
２０）リン酸,２-(４-(４-(５-((アセチルアミノ)メチル)-２-オキソ-３-オキサゾリジニル)-２-フルオロフェニル)-１-ピペラジニル)-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)；
２１）４-アミノ安息香酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-；
２２）２,２-ビス(ヒドロキシメチル)プロピオン酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-；
２３）ヒドロキシ酢酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)；
２４）ヒドロキシ酢酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２,６-ジフルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-；
２５）メトキシ酢酸,２-(４-(４-(５-((アセチルアミノ)メチル)-２-オキソ-３-オキサゾリジニル)-２-フルオロフェニル)-１-ピペラジニル)-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)；
２６）３-(Ｎ-モルホリニル)プロピオン酸,２-(４-(４-(５-((アセチルアミノ)メチル)-２-オキソ-３-オキサゾリジニル)-２,６-ジフルオロフェニル)-１-ピペラジニル)-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)；
２９）４-Ｎ-(グリシニル)アミノ安息香酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-；または
３０）酢酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-
である請求項１記載の化合物。

【請求項９】
請求項１ないし８のいずれか１記載の化合物またはその医薬上許容される塩の有効量を含む恒温動物における微生物感染症を治療するための医薬組成物。

【請求項１０】
該化合物を＿０.１～＿１００ｍｇ/ｋｇ体重/日の有効量投与する請求項９記載の医薬組成物。

【請求項１１】
該化合物を＿３.０～＿５０ｍｇ/ｋｇ体重/日の量投与する請求項１０記載の医薬組成物。

【請求項１２】

２７）(４-モルホリニル)酢酸,２-(４-(４-(５-((アセチルアミノ)メチル)-２-オキソ-３-オキサゾリジニル)-２-フルオロフェニル)-１-ピペラジニル)-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-、および
２８）４-Ｎ-(Ｎ,Ｎ-ジメチルグリシニル)アミノ安息香酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-よりなる群から選択される化合物。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

主題の発明は置換－ヒドロキシアセチルピペラジンフェニルオキサゾリジノンのカルボン酸エステルおよびリン酸エステルを開示する。該化合物およびその塩は水溶性であり、そのことが、それらを微生物感染症を治療するためのＩＶおよび経口投与に特に有用なものとしている。該化合物は、多重-抵抗性スタフィロコッシ(staphylococci)、エンテロコッシ(enterococci)およびストレプトコッシ(streptococci)、ならびにバクテロイデス(bacteroides)およびクロストリディア(clostridia)種のごとき嫌気性生物、およびマイコバクテリウム・チューベルクローシス(Mycobacterium tuberculosis)のごとき抗-酸性生物を包含する、多種のヒトおよび獣医学的な病原菌に対して有効である。該化合物は、ＡＩＤＳを患う個人における感染の原因であることが知られている後者の生物に対して有効であるため、特に有用である。

情報開示の陳述

米国特許第５,１６４,５１０号および関連する第５,２２５,５６５号および第５,１８２,４０３号は、抗菌剤として有用な５'インドリニル-５β-アミドメチルオキサゾリジノン、３-(縮合環置換)フェニル-５β-アミドメチルオキサゾリジノン、および３-(窒素置換)フェニル-５β-アミドメチル-オキサゾリジノンを開示している。

ＰＣＴ/ＵＳ９３/０３５７０号は、主題の化合物がカルボン酸エステルおよびリン酸エステルで置換されていて（すなわち、Ｒが-Ｃ(Ｏ)-R_1、-PO_3^{2-}（但し、-Ｐ(Ｏ)(ＯＨ)$_2$を除く）または-Ｐ(Ｏ)(ＯＨ)$_2$）、水溶性である以外は主題の化合物に類似するヒドロキシアセチルジアゼンフェニルオキサゾリジノンを開示している。

種々の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、第４,９２１,８６９号、グレゴリー・ダブリュ・エイ（Gregory,W.A.）ら、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Ｊ.Med.Chem.)第３２巻、１６７３-８１頁（１９８９年）；グレゴリー,ダブリュ・エイ（Gregory,W.A.）ら、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（Ｊ.Med. Chem.）第３３巻、２５６９-７８頁（１９９０年）；ワン, シイ（Wang,Ｃ.）ら、テトラヘドロン（Tetrahedron）第４５巻、１３２３-２６頁（１９８９年）；およびブリッテリ（Brittelli）ら、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（Ｊ.Med.Chem.）第３５巻、１１５６頁（１９９２年）が包含される。

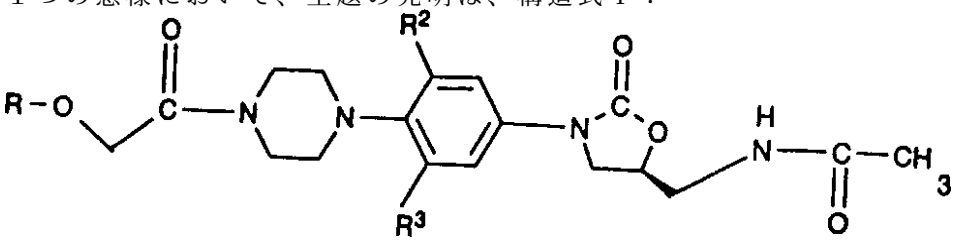
欧州特許公開公報第３５２,７８１号は、フェニルおよびピリジルで置換されたフェニルオキサゾリジノンを開示している。

欧州特許公開公報第３１６,５９４号は、３-置換スチリルオキサゾリジノンを開示している。

欧州特許公開公報第３１２,０００号は、フェニルメチルおよびピリジニルメチルで置換されたフェニルオキサゾリジノンを開示している。

発明の概要

１つの態様において、主題の発明は、構造式Ｉ：



［式中：
Rは-C(O)-R^1、-PO_3^{2-}（但し、-P(O)$(OH)_2$を除く）または-P(O)$(OH)_2$；
R^1はC_{1-6}アルキル、-N$(R^4)_2$、C_{1-6}アルキル-N$(R^4)_2$、-フェニル-N$(R^4)_2$、-フェニル-NHC(O)CH_2NH_2、-C_2H_4-モルホリニル、ピリジニル、C_{1-6}アルキル-OH、C_{1-6}アルキル-OCH_3、C_{1-6}アルキルC(O)CH_3、-O-C_{1-6}アルキル-OCH_3、(所望により、C_{1-3}アルキルで置換されていてもよい)C_{0-3}アルキル-ピペラジニル、イミダゾリル、C_{1-6}アルキル-COOH、-C$(CH_2OH)_2CH_3$；
R^2およびR^3は、独立して、水素およびFから選択されるが、但しR^2またはR^3の少なくとも一方はF；
R^4は独立して、水素およびC_{1-6}アルキルから選択される］
で示される化合物およびその医薬上許容される塩である。
主題の発明の好ましい化合物は、Rが-C(O)-R^1であって、R^1が-CH_3、-CH_2N（CH_3）$_2$、-C_2H_4-モルホリニルまたは-CH_2OHである化合物である。よりさらに好ましくは、該化合物がオキサゾリジノン環のＣ５でＳ-立体構造を有する光学的に純粋なエナンチオマーである場合である。さらに好ましくは、R^2およびR^3の一方がＦであって、他方が水素である化合物である。
もう１つの態様において、主題の発明は微生物感染症の治療を要する恒温動物に前記の式Ｉで示される化合物を有効量投与することにより、該恒温動物における微生物感染症を治療する方法に指向される。好ましくは、約０.１～約１００ｍｇ/ｋｇ体重/日、さらに好ましくは約３.０～約５０ｍｇ/ｋｇ体重/日の量で該化合物を投与する。

発明の詳細な説明

本発明は、前記に定義した構造式Ｉで示される置換－ヒドロキシアセチルピペラジニルフェニルオキサゾリジノンのカルボン酸エステルおよびリン酸エステルを開示する。該化合物は、有用な抗微生物剤であり、多重-抵抗性スタフィロコッシ(staphylococci)、エンテロコッシ(enterococci)およびストレプトコッシ(streptococci)、ならびにバクテロイデス(bacteroides)およびクロストリディア(clostridia)種のごとき嫌気性生物、およびマイコバクテリウム・チューベルクローシス(Mycobacterium tuberculosis)のごとき耐-酸性細菌を包含する多種のヒトおよび獣医学的な病原菌に対して有効である。それを静脈内または経口様式によって投与することができるよう、該化合物は水溶性であるようデザインされている。
前記の定義に関して、C_{1-6}アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびそれらの異性体型である。
医薬上許容される塩とは、本発明の化合物を投与するのに有用な塩を意味し、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、メシラート、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、２-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、フマル酸塩、ナトリウムまたはカリウム塩、アンモニウム塩他が包含される。これらの塩は水和形態であってもよい。
一連のうちで最も好ましい化合物は、オキサゾリジノン環のＣ５に(Ｓ)-立体構造を有する光学的に純粋なエナンチオマーとして調製されるであろう。さらに好ましくは、該化合物は、R^2およびR^3のいずれか一方のみにフロリンを有する。本発明の化合物は、１ｍｇ/ｍｌより高い、さらに好ましくは４ｍｇ/ｍｌより高い溶解度を有する。
光学的に純粋な物質は、多くの不斉合成の１種によってか、あるいは、別法として、例えば、酒石酸ジベンゾイルまたは１０-ショウノウスルホン酸のごとき適応な光学的に活性な酸で中間体アミン１２(実施例１に記載)から塩を選択的に結晶化させることによってラセミ体混合物からの分離し、続いて塩基で処理することによってかのいずれかで得ることができた。
市販されているジフルオロニトロベンゼンを過剰量のピペラジンで処理して置換生成物を得る。ギ酸アンモニウム-Ｐｄ/Ｃ試薬系または水素-Ｐｄ/Ｃでニトロ基を還元することにより、アニリン誘導体が得られる。このアニリン誘導体を保護することにより、ビス-(ベンジルオキシ カルボニル)(ＣＢＺ)誘導体が得られ、これをＴＨＦまたはエーテル中のｎ

ＢｕＬｉで-７８℃～-１５℃にて処理し、次いでＲ-酪酸グリシジルを添加し、その混合物を２０℃にて一晩撹拌して、光学的に活性な５-(Ｒ)-ヒドロキシメチルオキサゾリジノンを得る。古典的な条件下で５-(Ｒ)-ヒドロキシメチルオキサゾリジノンをメシル化してメシラートを得、これをアジ化ナトリウムでスムーズに置換させてアジドを形成させる。Ｐｄ/Ｃ上の水素化によりアジドを還元してアミンを得、これをイン・サイチュー(in situ)にて無水酢酸およびピリジンでアシル化してＣＢＺ-保護オキサゾリジノン中間体(Ｓ)-Ｎ-３-((３-フルオロ-４-(４-(カルボベンジルオキシ)-１-ピペラジニル)フェニル)-２-オキソ-５-オキサゾリジニル)メチル)アセトアミドを得ることができる。さらに好ましくは、メシラートをカリウムフタルイミドで置換することによってアミノメチルオキサゾリジノンを調製してフタルイミドを得る。このフタルイミドを水性メチルアミンで処理してアミンを得る。

Ｎ-カルボベンジルオキシをＰｄ/Ｃおよび水素で脱保護することにより、アナログ調製の鍵中間体(Ｓ)-Ｎ-３-((３-フルオロ-４-(１-ピペラジニル)フェニル)-２-オキソ-５-オキサゾリジニル)メチル)アセトアミド(２２)を得た。

これらの化合物は、非経口、局所および経口投与で、ヒトおよび他の恒温動物における微生物感染症の治療に有用である。

本発明の医薬組成物は、標準的および慣用的な技術を用いて、本発明の式Ｉで示される化合物と固形または液体の医薬上許容される担体、および所望により、医薬上許容されるアジュバントおよび賦形剤を混合することによって調製し得る。固形形態の組成物には、粉末剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カッシュ剤および坐薬が包含される。固形担体は、希釈剤、芳香剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁化剤、充填剤、錠剤、崩壊剤およびカプセル化剤としても機能し得る少なくとも１種の物質とすることができる。不活性固形担体には、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース性物質、低融点ワックス、カカオバター他が包含される。液体形態組成物には、溶液、懸濁液および乳濁液が包含される。例えば、所望により、適当な慣用的な着色剤、賦香剤、安定化剤および粘結剤を含有していてもよい水および水-プロピレングリコールおよび水-ポリエチレングリコール系に溶解した本発明の化合物の溶液を提供し得る。

好ましくは、医薬組成物は、慣用的な技術を用いて、有効または適当な量の有効化合物、すなわち、本発明による式Ｉで示される化合物を含有するユニット投与量形態で提供される。

医薬組成物およびそのユニット投与量形態中の活性成分、すなわち本発明による式Ｉで示される化合物の量は、特定の適用、特定の化合物の潜在能、所望の濃度に依存して広範に変動または調整し得る。一般的に、有効成分の量は、組成物の０.５％～９０重量％の間の範囲であろう。

恒温動物における細菌感染症を治療または駆逐する治療用途において、該組成物またはその医薬組成物は、抗菌的に有効であろう治療を施す動物における有効成分の濃度、すなわち量、または血中レベルが得られ、維持される投与量で、経口および／または非傾向的に投与されるであろう。一般的に、かかる抗菌的に有効な量の有効成分投与量は、約０.１～約１００、より好ましくは約３.０～約５０ｍｇ／ｋｇ体重／日の範囲内であろう。該投与量が患者の要求性、治療すべき細菌感染症の程度、および用いるべき特定の化合物に依存して変動し得ることは理解されるべきである。また、投与する初期投与量が、所望の血中レベルを迅速に達するために前記より高いレベルまで増加し得、あるいは、特定の状況に応じて治療過程の間に初期投与量が最適量よりも減少し、日投与量が連続的に増加し得ることも理解されるべきである。また、要すれば、日用量は、例えば、一日当たり２～４回のように、複数回の投与用量に分割し得る。

本発明による式Ｉで示される化合物は、非経口的、すなわち、例えば、静脈内注射または他の非経口経路の投与によるような、注射によって非経口的に投与される。非経口投与用の医薬組成物には、例えば、ｐＨ約３-７を有するような適当に緩衝化された等張溶液を供する、例えば、注射用水および緩衝液のごとき医薬上許容される液体担体中に溶解した

水溶性の塩(酸付加塩または塩基性塩)として、医薬上許容される量の式Ｉによる化合物が一般に含有されるであろう。適当な緩衝化剤には、名称で表現するなら、数種の代表的な緩衝化剤を除く、例えば、オルトリン酸三ナトリウム、重炭酸ナトリウム、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(＋)-アルギニンが包含される。式Ｉで示される化合物は、一般に、約１ｍｇ/ｍｌ～約４００ｍｇ/ｍｌ溶液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で担体に溶解されるであろう。得られた液体医薬組成物は、前記した抗菌的に有効な投与量が得られるよう投与されるであろう。本発明による式Ｉで示される化合物は、その水溶液がゆえに、固形および液体の投与量形態で経口投与するのが有利である。

抗微生物活性は、ネズミアッセイ法(Murine Assay procedure)を用いて、イン・ビボ(in vivo)で試験した。雌マウス群(各１８-２０ｇの６匹のマウス)を、用いる直前に解凍し、かつ４％醸造酵母ＵＣ９２１３(スタフィロコッカス・アウレウス(Ｓtaphylococcus aureus))を含有する脳-心臓浸出物、または脳-心臓浸出物(ストレプトコッカス(Ｓtreptococcus)種)に懸濁した細菌を、腹腔内注射した。薬物当たりの６匹用量のレベルでの抗生物質処理は、経口注射または皮下経路かのいずれかにより、感染後１時間および５時間に投与した。生存性は、６日間毎日観察した。生存率に基づく$ＥＤ_{50}$値は、プロビット(probit)分析を用いて算出した。主題の化合物を、対照としてよく知られた抗生物質(バンコマイシン)に対して比較した。データを表１に示す。

表　1

実施例のイン・ビボ活性

実施例	ED_{50}mg/kg	バンコマイシン ED_{50} mg/kg(皮下)	経路
1	5/4	2	経口/皮下
2	9/15	5	経口/皮下
3	16/8	8	経口/皮下
4	2/2	2	経口/皮下
5	7/5	5	経口/皮下
6	2/2	2	経口/皮下
7	>20/1	6	経口/皮下
8	10/6	5	経口/皮下
9	2/3	1	経口/皮下
10	1/2	3	経口/皮下
11	8/8	4	経口/皮下
12	12/>20	5	経口/皮下
13	>20/>20	4	経口/皮下
14	3	2	経口
16	4	2	経口
17	5/2	2/1	経口/皮下
18	14/>20	10	経口/皮下
20	6/4	6	経口/皮下
21	8/13	3	経口/皮下
22	>18/4	3	経口/皮下
23	2/1	3	経口/皮下
24	1	2	経口
25	8/15	6	経口/皮下
26	6/3	2	経口/皮下
27	6	5	経口
29	9	4	経口

表１において、各実施例の化合物構造を以下の表２に示す：

表 2

実施例	R	R^2	R^3
1	C(O)-C_2H_4-モルホリニル	H	F
2	C(O)-3-ピリジニル	H	F
3	C(O)-3-ピリジニル	F	F
4	C(O)-1-イミダゾリル	H	F
5	C(O)-1-イミダゾリル	F	F
6	C(O)$OC_2H_4OCH_3$	H	F
7	C(O)*p*-$N(CH_3)_2$Ph	H	F
8	C(O)*p*-$N(CH_3)_2$Ph	F	F
9	C(O)$CH_2N(CH_3)_2$	H	F
10	C(O)$CH_2N(CH_3)_2$	F	F
11	C(O)$(CH_2)_2N(CH_3)_2$	H	F
12	C(O)$(CH_2)_3N(CH_3)_2$	H	F
13	C(O)CH_2-4-メチル-1-ピペラジニル	H	F
14	C(O)CH_3	F	F
15	C(O)$C_2H_4C(O)OH$	F	F
16	C(O)$C_2H_4C(O)O^-Na^+$	F	F
17	C(O)$C_2H_4C(O)OH$	H	F
18	C(O)$C_2H_4C(O)CH_3$	F	F
19	C(O)$C_2H_4C(O)CH_3$	H	F
20	P(O)$(OH)_2$	H	F
21	C(O)*p*-NH_2Ph	H	F
22	C(O)$C(CH_3)(CH_2OH)_2$	H	F
23	C(O)CH_2OH	H	F
24	C(O)CH_2OH	F	F
25	C(O)CH_2OCH_3	H	F
26	C(O)C_2H_4-4-モルホリニル	F	F
27	C(O)CH_2-4-モルホリニル	H	F
28	C(O)*p*[$NHC(O)CH_2N(CH_3)_2$]Ph	H	F
29	C(O)*p*-$NHC(O)CH_2NH_2$	H	F
30	C(O)CH_3	H	F

実施例１：３-(４-モルホリニル)プロピオン酸，２-(４-(４-(５-((アセチルアミノ)メチ

ル)-２-オキソ-３-オキサゾリジニル)-２-フルオロフェニル)-１-ピペラジニル）-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)
機械的スターラー、温度計および窒素流入口を備えた３リットル３首フラスコを、(Ｓ)-Ｎ-[[３-フルオロ-４-(１-ピペラジニル)フェニル]-２-オキソ-５-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド４５.７８９ｇおよびＣＨ$_2$Ｃｌ１１.３リットルで満たした。窒素下にて、その混合物を氷浴中で冷却し、トリエチルアミン３８ｍｌを添加し、次いで添加漏斗を介して塩化ベンジルオキシアセチル２８ｍｌを３５分間わたって添加し、該氷浴を除去した。１.５時間後に、水５００ｍｌを添加し、層を分離し、その有機相を水５００ｍｌで洗浄した。その水性層を塩化メチレンで抽出し、合わせた有機層を乾燥し、濃縮して生成物を沈殿させた。これを収集し、濾過し、塩化メチレンで洗浄して純粋な(Ｓ)-Ｎ-[[３-フルオロ-４-(４-(ベンジルオキシアセチル)-１-ピペラジニル)フェニル]-２-オキソ-５-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド５７.４８ｇを得た。
５Ｌのフラスコをこの生成物２９.０４ｇおよび３３％塩化メチレン/メタノール(ｖ/ｖ)２Ｌで満たし、窒素で排気しそれを充満させた。１０％パラジウム/炭素８.１ｇを塩化メチレン/メタノール(１:２、ｖ/ｖ)５０ｍｌ中のスラリーとして添加し、そのフラスコを窒素で排気しそれを充満させ、次いで風船を介した水素で排気しそれを充満させた。その反応混合物を一晩撹拌し、そのフラスコを窒素で排気しそれを充満させ、その混合物を珪藻土上にて濾過し、そのフィルター・パッドを３３％塩化メチレン/メタノール(ｖ/ｖ)で洗浄し、濃縮して白色固形物を得た。この固形物をカラム・クロマトグラフィー(クロロホルムで充填したシリカゲル)によって精製し、３-１１％メタノール/クロロホルムでグラジエント溶出して白色泡状固形物を得た。この固形物を１０％メタノール/酢酸エチルに採り、数回濃縮乾固させて、(Ｓ)-Ｎ-[[[３-フルオロ-４-(４-(ヒドロキシアセチル)-１-ピペラジニル]フェニル]-２-オキソ-５-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミドの非晶性白色固形物を得た(２０.４４８ｇ(８６.５％))。
融点１７６-１７７℃(以後、「中間体」という)
この中間体４２１ｍｇ(１.０７ミリモル)をピリジン２１ｍＬに溶解した。この溶液にＤＭＡＰ１３ｍｇ、３-モルホリンプロピオン酸２６８ｍｇ(２.１４ミリモル)および１-エチル-３-(３-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩４１１ｍｇ(２.１４ミリモル)を添加した。その反応物を、Ｎ$_2$下室温にて１５時間撹拌させた。その後に、反応を完了させ、真空下にて濃縮した。その粗製生成物をシリカゲル・クロマトグラフィー(シリカゲル３０ｇ、０.５-４％ＭｅＯＨ/ＣＨＣｌ$_3$で溶出)により２回精製した。精製画分を濃縮した後に、標題化合物３７２ｍｇ(６５％)をガラス質の白色固形物として得た。
融点：８７-９０℃
溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は３６ｍｇ/ｍｌであった。
実施例２：ニコチン酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-
ピリジン５.０ｍｌ中の実施例１からの中間体２５１ｍｇ(０.６３７ミリモル)、１-エチル-３-(３-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド２５８ｍｇ(１.３５ミリモル)、ニコチン酸１６９ｍｇ(１.３７ミリモル)および４-ジメチルアミノピミジン触媒量の混合物を室温にて２４時間撹拌した。その後に、その混合物を真空下にて濃縮し、得られた粗製物を塩化メチレンに採り、２３.５ｃｍ×２.５ｃｍ　４０-６３μｌのシリカ・カラム上に付した。そのカラムを酢酸エチル、５％メタノール/酢酸エチル、１０％メタノール/酢酸エチル、および２０％メタノール/酢酸エチル(各２５０ｍｌ)で溶出した。適当な画分を保存し、標題化合物３００ｍｇ(９４％)を白色泡状固形物として得た。その固形物は、８０-８５℃にてガラス質に変化し、次いで１７３-１７５℃にて溶解した。
溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は０.３ｍｇ/ｍｌであったが、塩バージョンはさらに高い溶解度を有するにちがいない。
実施例３：ニコチン酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２,６-ジフルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-６

標題化合物は、実施例２と同様の方法に準じて、(Ｓ)-Ｎ-[[３-[３,５-ジフルオロ-４-[４-(ヒドロキシアセチル)-１-ピペラジニル]フェニル]-２-オキソ-５-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド(実施例１５に記載のごとく調製した)から調製した(収率７７％)。
融点＝２１３-２１４℃
溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は０.０５ｍｇ/ｍｌであったが、塩バージョンはさらに高い溶解度を有するにちがいない。
実施例４：１Ｈ-イミダゾール-１-カルボン酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-
テトラヒドロフラン１０ｍｌ中の実施例１からの中間体２４６ｍｇ(０.６２４ミリモル)およびカルボニルジイミダゾール３０４ｍｇ(１.８７５ミリモル)の混合物を一晩撹拌した。得られた沈殿物を溶媒から濾別し、洗浄し乾燥して標題化合物２５１ｍｇ(収率８２％)を得た。
融点＝１８８-１８９℃
溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は１.４ｍｇ/ｍｌであった。
実施例５：１Ｈ-イミダゾール-１-カルボン酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２,６-ジフルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-
標題化合物は、実施例４と同様の方法に準じて、(Ｓ)-Ｎ-[[３-[３,５-ジフルオロ-４-[４-(ヒドロキシアセチル)-１-ピペラジニル]フェニル]-２-オキソ-５-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド(実施例１５に記載のごとく調製した)から調製した(収率８２％)。
融点＝１９９-２００℃
実施例６：炭酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル-２-メトキシエチルエステル,(Ｓ)
窒素下０℃にて、塩化メチレン５.０ｍｌ中の実施例１からの中間体１７５ｍｇ(０.４４４ミリモル)の溶液に、塩化メチレン０.５ｍｌ中の溶液としてトリエチルアミン０.２５ｍｌ(１.７９ミリモル)、続いてクロロギ酸２-メトキシエチル１２９ｍｇ(０.９３１ミリモル)を添加した。その混合物を一晩放置して徐々に室温に温めた。一晩撹拌した後に、１Ｎ ＨＣｌ５ｍｌを添加し、得られた溶媒層を分離した。その水性層を塩化メチレン(２×５ｍｌ)で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥($MgSO_4$)し、次いで油性物に濃縮した。その粗製物を２４ｃｍ×２.５ｃｍ ４０-６３μシリカカラム上に付した。そのカラムを酢酸エチル(３００ｍｌ)、５％メタノール/酢酸エチル、１０％メタノール/酢酸エチル、１５％メタノール/酢酸エチル、および２０％メタノール/酢酸エチル(各２５０ｍｌ)で溶出した。適当な画分を保存し、標題化合物１７０ｍｇ(収率７７％)を泡状固形物として得た。その固形物の一部を煮沸させた酢酸エチルから結晶化させて標題化合物６５ｍｇ(６５％収率)を結晶性固形物として得た。
融点＝１４９-１５１℃
溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は２.９ｍｇ/ｍｌであった。
実施例７：４-ジメチルアミノ安息香酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-
ピリジン３.０ｍｌ中の実施例１からの中間体２５１ｍｇ(０.６３７ミリモル)、１-エチル-３-(３-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド１８１ｍｇ(０.９４４ミリモル)、４-ジメチルアミノ安息香酸１８１ｍｇ(１.１０ミリモル)および４-ジメチルアミノピリジン触媒量の混合物を、室温にて一晩撹拌した。その後に、さらに４-ジメチルアミノ安息香酸１５１ｍｇ(０.９１４ミリモル)を添加し、一晩撹拌を続けた。その後に、さらに１-エチル-３-(３-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド８９ｍｇ(０.４６４ミリモル)をその混合物に添加した。その混合物を室温にて５日間撹拌し、次いで５０℃油浴中にて１時間加温した。次いで、不完全な反応混合物を真空下にて濃縮した。得られた粗製物を塩

化メチレンに採り、２４ｃｍ×２．５ｃｍ ４０-６３μシリカ・カラム上に付した。そのカラムを酢酸エチル(２５０ｍｌ)、１０％メタノール/酢酸エチル(５００ｍｌ)、１５％メタノール/酢酸エチル(２５０ｍｌ)および２０％メタノール/酢酸エチル(５００ｍｌ)で溶出した。適当な画分を保存し、白色固形物９５ｍｇ(４１％)を得、これを酢酸エチル中でトリチュレートして標題化合物７５ｍｇ(３２％)を白色固形物として得た。

融点＝２１０-２１１℃

溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は０．０１ｍｇ/ｍｌであったが、塩バージョンはさらに高い溶解度を有しているにちがいない。

実施例８：４-ジメチルアミノ安息香酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２,６-ジフルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-

標題化合物は、実施例７で用いた方法に準じて、(Ｓ)-Ｎ-[[３-[３,５-ジフルオロ-４-[４-(ヒドロキシアセチル)-１-ピペラジニル]フェニル]-２-オキソ-５-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド(実施例１５に記載のごとく調製した)から調製した(収率５９％)。

融点＝１９９-２０２℃

溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は０．０１ｍｇ/ｍｌであったが、塩バージョンはさらに高い溶解度を有しているにちがいない。

実施例９：グリシン,Ｎ,Ｎ-ジメチル-,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-

実施例１からの中間体(２５０ｍｇ、０．６３４ミリモル)を乾燥ピリジン８ｍｌに溶解し、エチル-３-(３-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド塩酸塩(２４３ｍｇ、１．２７ミリモル)、ＤＭＡＰ(１６ｍｇ、０．１２７ミリモル)およびＮ,Ｎ-ジメチルグリシン(１３１ｍｇ、１．２７ミリモル)を添加した。その混合物を、N_2下常温にて１８時間撹拌した。その後に、溶媒を減圧下にて除去してガム状残渣を得た。その残渣をCH_2Cl_2に溶解し、水および食塩水で洗浄した。有機相を分離し、Na_2SO_4無水和物で乾燥した。その溶液を濾過し、濃縮して固形物を得、それをCH_2Cl_2/Et_2Oから再結晶化させることにより精製した。標題化合物２２０ｍｇを白色固形物として単離した。

融点＝１５８-１５９℃

溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は１５０ｍｇ/ｍｌであった。

実施例１０：グリシン,Ｎ,Ｎ-ジメチル-,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２, ６-ジフルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-

この物質は、(Ｓ)-Ｎ-[[３-[３,５-ジフルオロ-４-[４-(ヒドロキシアセチル)-１-ピペラジニル]フェニル]-２-オキソ-５-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド(実施例１５に記載のごとく調製した)で出発する以外は、実施例９と同様の方法で調製した。

融点＝１７１-１７２℃

溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は４．２ｍｇ/ｍｌであった。

実施例１１：３-(ジメチルアミノ)プロパン酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチル エステル,(Ｓ)-

３-(ジメチルアミノ)プロピオン酸メチル(２．０ｇ、１５．２ミリモル)を、ＮａＯＨ水溶液と還流温度にて２時間処理することによって酸に水解した。その溶液を、氷浴を介して０℃に冷却し、１．０ＮＨＣｌ(１８．２ミリモル)で処理した。その溶液を凍結乾燥させて、ワックス状固形物を得、これをさらに精製することなく用いた。

実施例１からの中間体(４００ｍｇ、１．０２ミリモル)を乾燥ピリジン１０ｍｌに溶解し、その溶液を３-(ジメチルアミノ)プロパン酸(粗製物質、２３９ｍｇ、２．０４ミリモル)、エチル-３-(３-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド塩酸塩(３９１ｍｇ、２．０４ミリモル)およびＤＭＡＰ(２５ｍｇ、０．２０４ミリモル)で処理した。その混合物をN_2下常温にて２．５日間撹拌した。その後に、反応混合物を減圧下にて濃縮して固形残渣を

得た。その残渣をCH_2Cl_2中にスラリー化し、続いて水および食塩水で洗浄した。清澄な有機層を分離し、Na_2SO_4無水和物で乾燥した。その乾燥した溶液を濾過し、ガムに濃縮し、それをCH_2Cl_2/Et_2Oから再結晶化させることによって精製した。所望の生成物２９６ｍｇを鈍白色固形物として単離した。

融点＝１３６-１３７℃

実施例１２：４-(ジメチルアミノ)酪酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-

実施例１からの中間体(４００ｍｇ、１.０１ミリモル)を乾燥ピリジン１０ｍｌに溶解し、その溶液を４-(ジメチルアミノ)酪酸塩酸塩(３４１ｍｇ、２.０３ミリモル)、エチル-３-(３-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド(３８９ｍｇ、２.０３ミリモル)およびＤＭＡＰ(２４８ｍｇ、２.０３ミリモル)で処理した。その混合物を、N_2下常温にて４０時間撹拌した。その後に、その反応混合物を減圧下にて濃縮してガム状残渣を得た。その残渣をCH_2Cl_2中に溶解し、続いて水および食塩水で洗浄した。その有機層を分離し、Na_2SO_4無水和物で乾燥した。濾過し、濃縮してガラス状残渣を得、これをCH_2Cl_2/Et_2Oから再結晶させることによって精製した。所望の生成物１７８ｍｇを白色固形物として単離した。

融点＝６９-７１℃

溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は３４.６ｍｇ/ｍｌであった。

実施例１３：(４-メチル-１-ピペラジニル)酢酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-

実施例１からの中間体(４００ｍｇ、１.０１ミリモル)を乾燥$CH_2Cl_2$１２ｍｌに溶解し、その溶液を氷浴を介して０℃に冷却した。次いで、乾燥ピリジン(９２ｍｇ、１.１６ミリモル)を添加し、続いてシリンジを介して塩化クロロアセチル(１３１ｍｇ、１.１６ミリモル)を滴下した。３０分後に、その混合物を穏やかに１時間加熱還流した。その反応物を冷却し、さらなるCH_2Cl_2と共に分離漏斗に注入した。その溶液を１％希ＨＣｌ、水および食塩水で洗浄した。その有機相をNa_2SO_4無水和物で乾燥した。濾過し、泡状物に濃縮し、それをCH_2Cl_2/Et_2Oから再結晶化させることによって精製した。中間体クロロアセチルエステル４０７ｍｇを単離した。

融点＝１７３-１７４℃

このクロロアセチルエステル中間体(３０３ｍｇ、０.６４３ミリモル)を乾燥CH_3CN７ｍｌに溶解し、その溶液を氷浴を介して０℃に冷却した。次いで、Ｎ-メチルピペラジン(２５８ｍｇ、２.５７ミリモル)を添加し、その混合物を０℃にて１時間撹拌し、続いて室温に３時間加温した。その後に、ＴＬＣは出発物質が消費されたことを示した。その反応混合物をCH_2Cl_2と共に分離漏斗に注入した。その溶液を水および食塩水で洗浄した。その有機相をNa_2SO_4無水和物で乾燥した。濾過し、ガラス質残渣に濃縮し、これをCH_2Cl_2/Et_2Oから再結晶化させることによって精製した。所望の生成物１９８ｍｇを白色固形物として単離した。

融点＝１２８-１２９℃

溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は７９.１ｍｇ/ｍｌであった。

実施例１４：酢酸,２-(４-(４-(５-((アセチルアミノ)メチル)-２-オキソ-３-オキサゾリジニル)-２, ６-ジフルオロフェニル)-１-ピペラジニル)-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)

塩化メチレン３ｍｌ中のジフルオロピペラジンオキサゾリジノンのトリフルオロ酢酸塩(以下に記載する実施例１５で調製した)(０.４５４ｇ、０.９６９ミリモル)および炭酸カリウム(０.１５９ｇ、２.２７ミリモル)の溶液を窒素雰囲気下にて０℃に冷却した。次いで、塩化アセトキシアセチル(０.１２５ｍｌ、１.１６ミリモル)をシリンジを介して３分間にわたり滴下した。その溶液を放置して徐々に室温まで温め、そのまま４８時間撹拌した。残存する出発物質が存在したため、さらなる塩化アセトキシアセチル(０.１ｍｌ、０.９３ミリモル)を添加し、その反応混合物をさらに２.５時間撹拌した。次いで、その反

応混合物を濾過し、蒸発させて粗製物質０.３７１ｇを得、続いてこれをシリカカラム(４０-６３μ、２.５×２４ｃｍ、５％メタノール/酢酸エチルで充填および溶出、１５ｍｌ画分を収集)上で精製して、ジフルオロピペラジンオキサゾリジノン遊離塩基０.０９６ｇ(２８％収率)と共に所望の物質０.１０７ｇ(２４％)を白色固形物として得た
融点＝１９３-１９５℃
溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は１.６ｍｇ/ｍｌであった。
実施例１５：コハク酸,２-(４-(４-(５-((アセチルアミノ)メチル)-２-オキソ-３-オキサゾリジニル)-２,６-ジフルオロフェニル)-１-ピペラジニル)-２-オキソエチルモノエステル,(Ｓ)
パート１では、本発明のジフルオロ中間体の調製工程を明らかにする。
パート１：
(ａ)２,６-ジフルオロ-４-ニトロベンゼン(トリフルオロメタン)スルホネート
２,６-ジフルオロ-４-ニトロフェノール(３１.５５ｇ、１８０.１９ミリモル)をCH_2Cl_2(３００ｍＬ)およびピリジン(２９.１５ｍＬ、３６０.３８ミリモル)と合わせた。得られたスラリーを氷浴中にて０℃に冷却し、次いで無水トリ酸(３１.８ｍＬ、１８９.２ミリモル)で４５分間にわたり滴下処理した。その反応物を０℃にて２時間撹拌させ、次いで、それを冷蔵庫(５℃)にて一晩保存した。ＴＬＣ(１５％ＥｔＯＡｃ/ヘキサン、ＵＶ短波長)によって反応が完了していると判断した。その反応混合物を減圧下にて濃縮し、次いでH_2O(５０ｍＬ)およびＥｔＯＡｃ(５０ｍＬ)の両方で処理した。この混合物をさらなるＥｔＯＡｃ(１００ｍＬ)と共に分離漏斗に移し、洗液が酸性となるまで１Ｎ ＨＣｌ(２×１００ｍＬ)で洗浄した。その水性相をＥｔＯＡｃ(２×２００ｍＬ)で再抽出した。合わせたＥｔＯＡｃ抽出物を合わせ、次いで１Ｎ ＨＣｌ(４００ｍＬ)で再度、食塩水(４００ｍＬ)で１回洗浄した。その有機相をNa_2SO_4無水和物で乾燥し、濾過し、次いで濃縮して赤金色油性物５４.０９２ｇを得た。その油性物はＮＭＲによるところ純粋であったが、２種の他の実験からの精製物とそれを合わせ、５％ＥｔＯＡｃで充填したシリカゲル(５５０ｇ)上のクロマトグラフィーに付した。５％ＥｔＯＡｃおよび１０％ＥｔＯＡｃ各２Ｌで溶出して、総収率９５％の標題化合物を淡黄色油性物として得た。
$HRMS(H^+)C_7H_2F_5NO_5S$として　計算値３０６.９５７４、
実測値３０６.９５９０
(ｂ)１-(tert-ブトキシカルボニル)-４-(２,６-ジフルオロ-４-ニトロフェニル)ピペラジン
乾燥ＤＭＦ(２７５ｍＬ)中の２,６-ジフルオロ-４-ニトロベンゼン(トリフルオロメタン)スルホネート(５５ｇ、１７９ミリモル)の溶液を、１-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(４５.７１ｇ、２５０ミリモル)で処理した。Ｎ,Ｎ-ジイソプロピルエチルアミン(４７ｍＬ、２６９ミリモル)を添加すると、得られた清澄な黄色溶液が橙色に変色した。その反応物をN_2下にて１５時間加熱還流した。ＴＬＣ(３０％ＥｔＯＡｃ/ヘキサン、ＵＶ短波長)によって反応が完了していると判断した。その反応混合物を濃縮乾固させ、精製する他の反応の粗製生成物と合わせた。その粗製物質を熱CH_2Cl_2(４２０ｍＬ；生成物に無関係な固形物は溶解しなかった)に溶解し、次いで、３種の分離カラム上(２種のカラムについては、CH_2Cl_2で充填したシリカゲル７５０ｇ、物質１８０ｍＬを負荷、１-５％ＥｔＯＡｃ/CH_2Cl_2各１Ｌで溶出；１種のカラムについては、CH_2Cl_2で充填したシリカゲル２５０ｇ、化合物６０ｍＬで負荷、２.５および５％ＥｔＯＡｃ/CH_2Cl_2で溶出)上のクロマトグラフィーに付して、標題化合物を橙色固形物として得た(８７％収率)。
$HRMS(M^+)C_{15}H_{19}F_2N_3O_4$として　計算値３４３.１３４３
実測値３４３.１３５８
(ｃ)１-(tert-ブトキシカルボニル)-４-[２,６-ジフルオロ-４-(ベンジルオキシカルボニル)アミノフェニル]ピペラジン

１-(tert-ブトキシカルボニル)-４-(２,６-ジフルオロ-４-ニトロフェニル)ピペラジン(４４.７ｇ、１３０ミリモル)を、２ＬフラスコのＴＨＦ/ＭｅＯＨ(６００ｍＬ)に溶解した。氷浴中にて冷却しつつ、ギ酸アンモニウム(４１ｇ、６５１ｍｇ)、続いて１０％Ｐｄ-Ｃ(１.１２ｇ、２.５重量％)を少しづつ添加した。添加が完了したら、氷浴を除去した。フラスコが僅かに温かくなり、黄色が消失した。ＴＬＣ(３０％ＥｔＯＡｃ/ヘキサン、ＵＶ短波長)によって反応が１.５時間で完了することが判明した。その反応混合物をセライトを通して濾過した(ＭｅＯＨ５００ｍＬで濾過ケーキを洗浄した)。その濾液を減圧下にて濃縮して固形物を得、次いでこれをＥｔＯＡｃ１ＬおよびH_2O５００ｍＬで処理した。層を分離し、次いで有機層をH_2O(５００ｍＬ)および食塩水(５００ｍＬ)で１回再度洗浄した。その水性画分さらなるＥｔＯＡｃ(２×３００ｍＬ)で再抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4無水和物で乾燥し、濾過し、濃縮して黄色固形物(４０.８ｇ)を得、これを直ちに乾燥ＤＭＦ(５００ｍＬ)に溶解し、N_2下にて-２０℃に冷却した(氷/ＭｅＯＨ浴)。その溶液をＮ,Ｎ-ジメチルアニリン(２０.６ｍＬ、１６３ミリモル)で処理し、続いてクロロギ酸ベンジル(２１.５ｍＬ、１４３ミリモル)を滴下した。その氷浴を一晩放熱させた。ＴＬＣ(３０％ＥｔＯＡｃ/ヘキサン、ＵＶ短波長)によって反応が完了したと判断した。その混合物を黄色油性物に濃縮し、ＥｔＯＡｃ１ｌに溶解し、H_2O(５００ｍＬ)および食塩水(５００ｍＬ)で洗浄した。水性画分をさらなるＥｔＯＡｃ(２×３００ｍＬ)で再抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4無水和物で乾燥し、濾過し、濃縮して黄色固形物を得た。その粗製物質を熱ＥｔＯＡｃ/ヘキサンから再結晶化させて標題化合物３９.１１ｇ(６７％)を淡黄色結晶性固形物として得た。

融点＝１７１-１７２℃

(ｄ)[３-[３,５-ジフルオロ-４-[４-(tert-ブトキシカルボニル)-１-ピペラジニル]フェニル]-２-オキソ-５-オキサゾリジニル]メタノール

１-(tert-ブトキシカルボニル)-４-[２,６-ジフルオロ-４-(ベンジルオキシカルボニル)アミノフェニル]ピペラジン(１４.０５ｇ、３１ミリモル)を乾燥ＴＨＦ(１５０ｍＬ)に溶解し、次いで-７８℃(ドライアイス/アセトン)に冷却した。次いで、その反応物をｎ-ＢｕＬｉ(２１.６ｍＬ、３５ミリモル)で２５分間にわたり滴下処理した。その反応物を-７８℃にて３０分間撹拌させ、次いで、(Ｒ)-(-)-グリシルジル酪酸(４.８９ｍＬ、３５ミリモル)を７分間にわたって滴下した。その反応物を-７８℃にさらに１５分間維持し、次いで浴を除去し、反応物を一晩放置して徐々に室温に温めた。ＴＬＣ(５％ＭｅＯＨ/$CHCl_3$、ＵＶ短波長)によって反応が完了したと判断した。その反応混合物を$CH_2Cl_2$５００ｍＬで希釈し、次いでH_2O(３×３００ｍＬ)および食塩水(３００ｍＬ)の両方で洗浄した。その水性画分をさらなるCH_2Cl_2(３×４００ｍＬ)で再抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮してクリーム状黄色固形物を得た。その粗製固形物を熱ＥｔＯＡｃ/ヘキサンから再結晶化させることにより精製して、標題化合物１１.０６３ｇ(８５％)を白色固形物として得た。

融点＝１６４-１６６℃

(ｅ)[[３-[３,５-ジフルオロ-４-[４-(tert-ブトキシカルボニル)-１-ピペラジニル]フェニル]-２-オキソ-５-オキサゾリジニル]メチル]-ｐ-トルエンスルホネート

[３-[３,５-ジフルオロ-４-[４-(tert-ブトキシカルボニル)-１-ピペラジニル]フェニル]-２-オキソ-５-オキサゾリジニル]メタノール(２４.２ｇ、５９ミリモル)をピリジン(１１０ｍＬ)に溶解し、次いで０℃(氷浴)に冷却した。新たに再結晶化させた塩化ｐ-トルエンスルホニル(１３.４ｇ、７０ミリモル)を添加し、その反応物をN_2下０℃にて２.５時間撹拌させた。次いで、フラスコを留めて冷蔵庫(５℃)に一晩保存した。その反応混合物は淡桃色スラリーとなった。ＴＬＣは、幾分かのアルコールがなお残存していることを示した。その反応混合物をさらなる塩化ｐ-トルエンスルホニル(１.１２ｇ、５.８５ミリモル)、触媒性４-(ジメチルアミノ)ピリジンおよび乾燥$CH_2Cl_2$２０ｍＬで処理して撹拌を容易にした。０℃にて４時間後、ＴＬＣ(５％ＭｅＯＨ/CH_2Cl_3、ＵＶ短波長)によりその反応が完了していることが判明した。その混合物を氷水７５０ｍＬに添加し、沈殿した生成物を吸引濾過を介して、それを水(１Ｌ)およびエーテル(５００ｍＬ)の両方で洗

浄しつつ単離した。真空下にて乾燥した後、標題化合物２９.９２１ｇ(９０％)を白色固形物として得た。
融点＝１５０.５-１５１.５℃
(ｆ)[[３-[３,５-ジフルオロ-４-[４-(tert-ブトキシカルボニル)-１-ピペラジニル]フェニル]-２-オキソ-５-オキサゾリジニル]メチル]メタンスルホネート
[３-[３,５-ジフルオロ-４-[４-(tert-ブトキシカルボニル)-１-ピペラジニル]フェニル]-２-オキソ-５-オキサゾリジニル]メタノール(３.８３１ｇ、９.２７ミリモル)を、N_2下にて、CH_2Cl_2(４０ｍＬ)に溶解し、０℃に冷却し、トリエチルアミン(１.７４ｇ、２.４ｍＬ、１７.２２ミリモル)で処理した。塩化メタンスルホニル(１.４８ｇ、１ｍＬ、１２.９２ミリモル)を１分間にわたり徐々に添加した。０.５時間後のＴＬＣ分析(２０％アセトン/CH_2Cl_2)により、反応が完了していることが明らかとなった。その反応混合物をCH_2Cl_2(２００ｍＬ)で希釈し、水(３×５０ｍＬ)および食塩水(５０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空下にて濃縮して標題化合物を灰色がかった白色固形物として得た。
HRMS(M^+)$C_{20}H_{27}F_2N_3O_7S$として　計算値４９１.１５３８
実測値４９１.１５４３

(ｇ)[[３-[３,５-ジフルオロ-４-[４-(tert-ブトキシカルボニル)-１-ピペラジニル]フェニル]-２-オキソ-５-オキサゾリジニル]メチル]アジド
[[３-[３,５-ジフルオロ-４-[４-(tert-ブトキシカルボニル)-１-ピペラジニル]フェニル]-２-オキソ-５-オキサゾリジニル]メチル]-ｐ-トルエンスルホネート(２９.６６１ｇ、５２ミリモル)を乾燥ＤＭＦ(１２５ｍＬ)に溶解し、次いで室温にて固形NaN_3(１０.１９ｇ、１５６ミリモル)で処理した。その反応物をN_2にて、６０℃に３時間加熱し、次いで一晩放置して室温に冷却した。ＴＬＣ(３０％ＥｔＯＡｃ/ヘキサン、２回測定、ＵＶ短波長)によって、反応が完了していることが判明した。その反応混合物を真空下にて濃縮してクリーム状有色固形物を得た。その粗製生成物をＥｔＯＡｃ６００ｍＬに溶解し、次いでH_2O(２×５００ｍＬ)および食塩水(５００ｍＬ)の両方で洗浄した。その水性画分をさらなるＥｔＯＡｃ(２×４００ｍＬ)で再抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空下にて濃縮して標題化合物２２.４１ｇ(９１％)を淡黄色固形物として得た。
融点＝１１５-１１７℃
実質的に同様な条件を用いて、対応するメシラートを同アジドに転化した。
(ｈ)N-[[３-[３,５-ジフルオロ-４-[４-(tert-ブトキシカルボニル)-１-ピペラジニル]フェニル]-２-オキソ-５-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド
[[３-[３,５-ジフルオロ-４-[４-(tert-ブトキシカルボニル)-１-ピペラジニル]フェニル]-２-オキソ-５-オキサゾリジニル]メチル]アジド(２２.４ｇ、５１ミリモル)をＥｔＯＡｃ１Ｌに溶解し、次いでN_2で３回脱気した。次いで、１０％Ｐｄ-Ｃ(４.４８ｇ、２０重量％)を添加し、H_2(バルーン)雰囲気に置く前にその溶液を再度(N_2で)３回脱気した。３時間後、ＴＬＣ(２０％ＭｅＯＨ/$CHCl_3$、ＵＶ短波長)によって反応が完了していると判断した。この時点で、ピリジン(８.２６ｍＬ、１０２ミリモル)を添加し、続いて無水酢酸(９.６４ｍＬ、１０２ミリモル)で処理した。その反応混合物を室温にて一晩撹拌させた。ＴＬＣ(２０％ＭｅＯＨ/$CHCl_3$、ＵＶ短波長)によって、反応が完了していることが判明した。その反応混合物をセライトを通して濾過し(濾過ケーキはＥｔＯＡｃ５００ｍＬで洗浄した)、その濾液を約６００ｍＬに濃縮して、H_2O(２×５００ｍＬ)および食塩水(５００ｍＬ)で洗浄した。水性画分をさらなるＥｔＯＡｃ(２×５００ｍＬ)で再抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮して黄色固形物を得た。熱$CHCl_3$およびヘキサンから粗製生成物を再結晶化させてジフルオロ標題化合物１９.１６７ｇ(８３％)を白色固形物として得た。
融点＝１７７-１７９℃

パート２：(Ｓ)-Ｎ-[[３，[３,５-ジフルオロ-４-[４-(tert-ブトキシカルボニル)-１-ピペラジニル]フェニル]-２-オキソ-５-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド(７.１ｇ、１５.６ミリモル)をCH_2Cl_2(２０ｍＬ)に溶解し、次いでトリフルオロ酢酸の冷却溶液(２４ｍＬ)に添加した。その反応物をN_2下０℃にて１５分間撹拌させ、次いで氷浴を除去した。室温にて２時間撹拌した後、ＴＬＣ(１０％ＭｅＯＨ/$CHCl_3$、ＵＶ短波長)によって反応が完了していることが判明した。真空下にて溶媒を蒸発させてガム状茶色固形物を得た。この固形物を３０％H_2O/アセトンに溶解し、次いで$NaHCO_3$(７.８７ｇ、９３.７ミリモル)を徐々に添加処理した。その反応物を室温にて２０分間撹拌し、次いで、トリフルオロ酢酸塩を塩化ベンジルオキシアセチル(３.７０ｍＬ、２３.４ミリモル)を４分間にわたって滴下して処理した。その反応物をN_2下室温にて一晩撹拌させた。その反応混合物をＥｔＯＡｃ(４００ｍＬ)で分離漏斗に移し、次いで水(３×２５０ｍＬ)、飽和$NaHCO_3$(２５０ｍＬ)および食塩水(２５０ｍＬ)で洗浄した。その水性画分をＥｔＯＡｃおよびCH_2Cl_2で再抽出した。その有機層を無水$NaSO_4$で乾燥し、濾過し、濃縮して黄色固形物を得た。その固形物をシリカゲル(２５ｇ)に吸着させ、次いでクロマトグラフィー(２００ｇ　ＳＧ)に付し、１０％CH_3CN/$CHCl_3$中の１-４％ＭｅＯＨのグラジエントで溶出して(Ｓ)-Ｎ-[[３-[３,５-ジフルオロ-４-[４-(ベンジルオキシアセチル)-１-ピペラジニル]フェニル]-２-オキソ-５-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド５.８５ｇ(７５％)を白色固形物として得た。

融点＝１７２-１７３℃

次いで、(Ｓ)-Ｎ-[[３-[３,５-ジフルオロ-４-[４-(ベンジルオキシアセチル)-１-ピペラジニル]フェニル]-２-オキソ-５-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド(３.８４ｇ、７.６ミリモル)を熱１０％ＥｔＯＡｃ/ＭｅＯＨ(１５０ｍＬ)に溶解した。その溶液をN_2で３回脱気し、パールマン(Pearlman)触媒(３８４ｍｇ、１０重量％)を添加した。その溶液を再度脱気し、次いで、雰囲気をH_2で置換した。その反応物を室温にて４.５時間撹拌した。この時点で、ＴＬＣ(１０％ＭｅＯＨ/$CHCl_3$、ＵＶ短波長)によって反応が完了していることが判明した。その溶液をケーキをＥｔＯＡｃ(２５０ｍＬ)で洗浄しつつ、セライトを通して濾過した。その濾液を減圧下にて濃縮して白色固形物を得た。その物質をシリカゲル(１５０ｇ)上のクロマトグラフィーに付し、１０％CH_3CN/$CHCl_3$中の１-６、１０％ＭｅＯＨのグラジエントで溶出して(Ｓ)-Ｎ-[[３-[３,５-ジフルオロ-４-[４-(ヒドロキシアセチル)-１-ピペラジニル]フェニル]-２-オキソ-５-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド３.０７８ｇ(９８％)を白色固形物として得た。

融点＝１６０.５-１６２.５℃

調製した生成物(０.２４７ｇ、０.５９９ミリモル)、コハク酸無水和物(０.０９２ｇ、０.９１９ミリモル)および４-ジメチルアミノピリジン(０.０２４ｇ、０.１９６ミリモル)を焦炎フラスコに計量した。ピリジン(１０ｍｌ)を添加し、その溶液を窒素雰囲気下に置いた。２４時間撹拌した後では反応が完了していなかったので、さらにコハク酸無水和物(０.０９６ｇ、０.９５９ミリモル)を添加した。その反応混合物を室温にてさらに２時間撹拌し、次いで３５分間加熱還流した。次いで、溶液をバルブ・ツー・バルブ(bulb to bulb)蒸留を介して除去して粗製生成物をガム状油状物として得た。次いで、水(３５ｍｌ)および塩化メチレン(６５ｍｌ)を粗製生成物に添加し、相を分離させ、その有機画分を飽和重炭酸ナトリウム(３５ｍｌ)で抽出した。次いで、この水性画分を３Ｍ塩酸で酸性化し、酢酸エチル３×３５ｍｌで抽出した。これらの有機画分を合わせ、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させて、なお僅かにコハク酸が混合している所望の生成物(０.１６９ｇ)を白色固形物として得た。低収率であるため、その水性画分を飽和重炭酸ナトリウムで塩基性化し、塩化メチレン(３０ｍｌ)で抽出した。その水性画分を３Ｍ塩酸で再度酸性化し、酢酸エチル(３×３５ｍｌ)で抽出した。次いで、有機物を蒸発させて、所望の生成物と酢酸およびコハク酸とを含有する白色固形物０.１６１ｇを得た。第１バッチの生成物をメタノールから再結晶化させることによって精製して白色固形物０.１２０ｇ(３９％)を得た(融点＝１４３-１４４℃)。第２バッチは、最初にカラムクロマトグラフィー(シリカ、４０×６３μ、２ｍｌピペット、５％メタノール/酢酸エチルで充填、酢酸エチル、５％および

２０％メタノール/酢酸エチルで溶出、２ｍｌ画分を収集)に付し、次いで、メタノールおよびクロロホルムから再結晶化させることによって精製しさらに所望の物質０．０７８ｇ(２５％)を白色固形物として得た。
溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は１２．３ｍｇ/ｍｌであった。
実施例１６：コハク酸,２-(４-(４-(５-((アセチルアミノ)メチル)-２-オキソ-３-オキサゾリジニル)-２,６-ジフルオロフェニル)-１-ピペラジニル)-２-オキソエチルモノエステル,ナトリウム塩(Ｓ)
実施例１５からの生成物を０．１４Ｍ重炭酸ナトリウム１ｍｌおよび水５ｍｌに溶解した。次いで、この溶液を凍結乾燥して所望の物質０．０３２ｇ(４１％)を白色ガムとして得た。
実施例１７：コハク酸,２-(４-(４-(５-((アセチルアミノ)メチル)-２-オキソ-３-オキサゾリジニル)-２－フルオロフェニル)-１-ピペラジニル)-２-オキソエチルモノエステル,(Ｓ)
実施例１からの中間体(０．２６７ｇ、０．６７７ミリモル)、コハク酸無水和物(０．０７５ｇ、０．７４９ミリモル)および４-ジメチルアミノピリジンのピリジン溶液(５ｍｌ)を窒素雰囲気下にて６日間撹拌した。次いで、ＴＬＣが示すごとく出発物質オキサゾリジノンがなお残存していたが、その反応物を仕上げ処理した。ピリジンを高真空下にて蒸発させ、その残渣を酢酸エチル(１５ｍｌ)および飽和重炭酸ナトリウム(３５ｍｌ)に採った。相を分離し、その水性画分を３Ｍ塩酸でｐＨ１に酸性化し、酢酸エチル(５×１５ｍｌ)で抽出した。これらの抽出物を合わせ、$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させて明桃色固形物０．１３５ｇを得た。低収率であるため、その水性画分をさらなる酢酸エチル(５×１５ｍｌ)で抽出した。これらの抽出物を$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させて白色固形物０．１７７ｇを得た。該物質の品質を向上させるために、その固形物を合わせ、さらに１回水性仕上げ処理に付した。したがって、固形物を飽和重炭酸ナトリウム１０ｍｌおよび酢酸エチル１５ｍｌに溶解した。相を分離し、その水性画分を３Ｍ塩酸で酸性化し、次いで、これを酢酸エチル(５×１０ｍｌ)で抽出した。その有機画分を$MgSO_4$で乾燥し、蒸発させて所望の生成物を白色固形物として得た(０．１３０ｇ、３９％)。
融点＝６７-７０℃
溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は２８ｍｇ/ｍｌであった。
実施例１８：４-オキソ-吉草酸,２-(４-(４-(５-((アセチルアミノ)メチル)-２-オキソ-３-オキサゾリジニル)-２,６-ジフルオロフェニル)-１-ピペラジニル)-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)
(Ｓ)-Ｎ-[[３-[３,５-ジフルオロ-４-[４-(ヒドロキシアセチル)-１-ピペラジニル]フェニル]-２-オキソ-５-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド(実施例１５に記載のごとく調製した)(０．１７８ｇ、０．４３２ミリモル)、エチル-３-(３-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド塩酸塩(０．１６１ｇ、０．８３９ミリモル)および４-ジメチルアミノピリジン(０．００７ｇ、０．０５７ミリモル)を焦炎フラスコに計量した。ピリジン(３ｍｌ)を添加し、その系を窒素雰囲気下に置き、レブリン酸(０．０７ｍｌ、０．６８３ミリモル)を添加した。５日間撹拌した後、ピリジンを高真空下にて蒸発させて粗製物質を黄色油性物として得た。粗製物質の品質は、小カラム(シリカ、４０×６３μ、２ｍｌピペット、酢酸エチルで充填、塩化メチレン、酢酸エチルおよび５％メタノール/酢酸エチルで溶出、１ｍｌ画分を採取)上で向上させた。品質を第２カラム(ｍｐ、シリカ、４０×６３μ、１．５×２７ｃｍ、酢酸エチルで充填、酢酸エチルおよび５％メタノール/酢酸エチルで溶出、２０ｍｌ画分を採取)上でさらに改善して白色固形物を得たが、これにはなお僅かに不純物が混入していた。この固形物を酢酸エチルから再結晶化させて、所望の物質０．１５２ｇ(６９％)を白色固形物として得た。
融点＝１３０-１３３℃
溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は１．２ｍｇ／ｍｌであった。
実施例１９：４-オキソ-吉草酸,２-(４-(４-(５-((アセチルアミノ)メチル)-２-オキソ-３-オキサゾリジニル)-２-フルオロフェニル)-１-ピペラジニル)-２-オキソエチルモノエ

ステル,(Ｓ)
実施例１からの中間体(０.１００ｇ、０.２５３ミリモル)、エチル-３-(３-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド塩酸塩(０.０９１ｇ、０.４７５ミリモル)および４-ジメチルアミノピリジン(０.００５ｇ、０.０４１ミリモル)を焦炎フラスコに計量した。ピリジン(３ｍｌ)およびレブリン酸(０.０４ｍｌ、０.３９１ミリモル)を添加し、その系を窒素雰囲気下に置いた。２日間撹拌した後に、ピリジンを高真空下にて蒸発させ、得られた残渣をシリカカラム(４０×６０μ、１.５×２５ｃｍ、酢酸エチルで充填、塩化メチレンおよびメタノールで負荷、酢酸エチルおよび５％メタノール/酢酸エチルで溶出、１５ｍｌ画分を採取)に付して、所望の生成物０.１３６ｇを得、次いでこれを酢酸エチルから再結晶化させて所望の物質を白色固形物として得た(０.０７４ｇ(５９％))。
融点＝１３５.５-１３８℃
溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は２.２９ｍｇ/ｍｌであった。
実施例２０：リン酸,２-(４-(４-(５-((アセチルアミノ)メチル)-２-オキソ-３-オキサゾリジニル)-２-フルオロフェニル)-１-ピペラジニル)-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)
乾燥アセトニトリル(２０ｍＬ)中の実施例１からの中間体(２００ｍｇ、０.５１ミリモル)の溶液を窒素下にて冷却し、撹拌しつつ１Ｈ-テトラゾール(アルドリッチ(Ａldrich)社)で処理した。分離フラスコ中にて、２０時間撹拌しつつ、ジベンジルＮ,Ｎ-ジエチルホスホルアミダイト(４８３ｍｇ、１.５２ミリモル)を乾燥アセトニトリル７ｍＬに溶解し、２０時間撹拌しつつカニューレを介して該反応混合物に移した。そのフラスコを氷浴中にて３０分間冷却し、その混合物をｍ-クロロペルオキシ安息香酸で処理した。５分後に、氷浴を除去し、混合物を１.５時間撹拌し、その後にその混合物を０℃に冷却して、ｐＨ７の緩衝液１０ｍＬ中の亜硫酸ナトリウム１５ｍｇ溶液で処理した。その混合物を塩化メチレンで希釈し、水および飽和亜硫酸ナトリウム溶液で抽出した。その有機層を乾燥(Na_2SO_4)し、真空下にて濃縮して無色油性物を得た。この物質を円形クロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノール系で溶出して中間体リン酸，２-(４-(４-(５-((アセチルアミノ)メチル)-２-オキソ-３-オキサゾリジニル)-２-フルオロフェニル)-１-ピペラジニル)-２-オキソエチルエステル,ジベンジルエステル,(Ｓ)２５０ｍｇ(７５％)を白色の堅い泡状物として得た。
ＴＬＣ：Ｒｆ＝０.５１(２０:１　塩化メチレン-メタノール)
精密質量分析：$C_{32}H_{36}FN_4O_8P$として　　計算値：６５５.２３３３
実測値：６５５.２３４７
次いで、前記で調製した中間体(３５０ｍｇ、０.５４ミリモル)の溶液をメタノール５ｍＬに溶解し、少量の不溶性の非晶固形物質と共に清澄な無色溶液を得た。この溶液を１０％炭酸パラジウム１００ｍｇおよび大気圧の水素ガスで１６時間処理した。この混合物を、フィルターパッドをメタノールで洗浄しつつ、セライトを通して濾過し、真空下にて濃縮して堅い泡状物を得た。この物質を水に溶解し、濾過し、凍結乾燥して白色固形物を得た。
融点＝１１９-１２２℃
溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は２５.７ｍｇ/ｍｌであった。
実施例２１：４-アミノ安息香酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-
塩化メチレン２０ｍｌ中の実施例１からの中間体９５６ｍｇ(２.４２６ミリモル)およびトリエチルアミン(５.０３ミリモル)の溶液に、固形物としての塩化４-ニトロベンゾイル５５３ｍｇ(２.９８０ミリモル)を一時に添加した。その混合物を室温にて２１.５時間撹拌した。その後に、１Ｎ ＨＣｌ１０ｍｌをその混合物に添加し、層を分離した。その水性相を塩化メチレン(４×１０ｍｌ)で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥($MgSO_4$)して真空下にて濃縮した。得られた泡状固形物を塩化メチレンに採り、２４ｃｍ×２.５ｃｍ ４０-６３μシリカカラムに付し、酢酸エチル(２５０ｍｌ)、１０％メ

タノール/酢酸エチル(２５０ｍｌ)、２０％メタノール/酢酸エチル（２５０ｍｌ）、および１０％メタノール/塩化メチレン(２５０ｍｌ)で溶出した。適当な画分を保存して４-ニトロ安息香酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-１.０８２ｇを黄色固形物として得た(８２％収率)。

融点＝２２２-２２４℃

次いで、この生成物８４５ｍｇ(１.５５５ミリモル)および１０％炭素パラジウム４６０ｍｇを、(バルーンからの)水素下、メタノール/塩化メチレン(１：１)１００ｍｌ中にて２時間撹拌した。次いで、この混合物を珪藻土上に濾過し、そのフィルターパッドをメタノール/塩化メチレン(１:１)７０ｍｌで洗浄した。その濾液を真空下にて濃縮して泡状固形物７６５ｍｇ(９６％粗収率)を得た。その固形物５５０ｍｇ部を塩化メチレンに採り、９ｃｍ×２.５ｃｍ ７０-２３０メッシュシリカカラムに付した。そのカラムは１０％メタノール/酢酸エチル５００ｍｌで溶出した。合わせた画分を部分濃縮している途中、生成物が沈殿するのが認められた。その沈殿物を真空濾過によって採取して白色固形物３５２ｍｇを得た。この化合物の第２の収穫は、該濾液を濃縮している途中に得た。次いで、最終の濾液を濃縮して標題化合物１６５ｍｇをガラス質固形物として得た。標題化合物全５４６ｍｇがカラムから得られた(９９％収率)。該白色固形物は、１１０℃および１１５℃の間にてガラス質固形物となり、＞２１５℃にて自由に流動する液体となった。

溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は０.０３ｍｇ/ｍｌであったが、塩バージョンはさらに高いにちがいない。

実施例２２：２,２-ビス(ヒドロキシメチル)プロピオン酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-

ピリジン５ｍＬ中の実施例１からの中間体１８３ｍｇ(０.４６ミリモル)および２,２-ビス(ベンジルオキシメチル)プロピオン酸１４６ｍｇ(０.４６ミリモル)の溶液を、窒素下にて撹拌しつつ、１-エチル-３-(３-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド９８ｍｇ(０.５１ミリモル)およびジメチルアミノピリジン５７ｍｇ(０.４６ミリモル)で処理した。７２時間後に、溶媒を真空下にて蒸発させて黄色油性物を得、これをシリカゲル上のクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノール系で溶出した。これらの工程により白色の堅い泡状物８２ｍｇ(２６％)を得た。

ＴＬＣ：Ｒｆ＝０.５９(２０:１ 塩化メチレン-メタノール)

メタノール７ｍＬ中のこの生成物１６０ｍｇ(０.２３ミリモル)の溶液を、窒素下にて１０％炭素パラジウム５０ｍｇおよび大気圧の水素ガスと処理した。１６時間後に、その混合物をセライトを通して濾過し、真空下にて濃縮して無色油性物を得た。この物質を円形クロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノール系で溶出して所望の生成物９９ｍｇ(８５％)を白色の堅い泡状物として得た。

ＴＬＣ：Ｒｆ＝０.２６(２０:１ 塩化メチレン-メタノール)

溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は１３ｍｇ/ｍｌであった。

実施例２３：ヒドロキシ酢酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチル，エステル,(Ｓ)

U-１００５９２(実施例１)２００ｍｇ(０.５０８ミリモル)、１４９ｍｇ(１.４７ミリモル、０.２０５ｍＬ)および塩化メチレン５ｍＬの０℃の混合物に、塩化ベンジルオキシアセチルを滴下した。その反応物を放置して徐々に室温に温めた。５時間撹拌した後に、１Ｎ ＨＣｌ５ｍＬを添加し、得られた層を分離した。その水性層を塩化メチレン(３×５ｍＬ)で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥($MgSO_4$)し、次いで濾過して白色固形物に濃縮した。その粗製物を少量の塩化メチレンおよびメタノールに溶解し、２２ｃｍ×２.５ｃｍ ４０-６３μシリカカラムに付した。そのカラムを酢酸エチル、２％メタノール/酢酸エチル、４％メタノール/酢酸エチル、６％メタノール/酢酸エチル、８％メタノール/酢酸エチル、および１０％メタノール/酢酸エチル(各２５０ｍＬ)で溶出し

た。適当な画分を保存して、ベンジルオキシ酢酸,2-[4-[-[5-(アセチルアミノ)メチル]-2-オキソ-3-オキサゾリジニル]-2-フルオロフェニル]1-ピペラジニル］-2-オキソエチルエステル,(S)-１２０ｍｇ(４４％)を；白色固形物として得た。
融点＝１４６-１４８℃
この生成物１７０ｍｇ(０.３１４ミリモル)、メタノール１５ｍＬ、塩化メチレン3ｍＬ、および１０％の混合物。反応フラスコを水素で3回置換し、水素下にて一晩撹拌させた。この反応物を濾紙で援助しつつ真空濾過によって濾過してパラジウム触媒を除去し、濃縮して標題化合物１３０ｍｇ(９３％収率)を得た。
融点＝１０５-１０７℃
水溶性(ｐＨ7、リン酸緩衝液)は４.２ｍｇ/ｍｌであった。
実施例２４：ヒドロキシ酢酸,2-[4-[4-[5-[(アセチルアミノ)メチル]-2-オキソ-3-オキサゾリジニル]-2,6-ジフルオロフェニル]-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルエステル
実施例２３と同様の方法に準じて、(S)-N-[[3-[3,5-ジフルオロ-4-[4-(ヒドロキシアセチル)-1-ピペラジニル]フェニル]-2-オキソ-5-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド(実施例１５に記載のごとく調製した)を用いてベンジルオキシ酢酸,2-[4-[4-[5-[(アセチルアミノ)メチル}-2-オキソ-3-オキサゾリジニル]-2,6-ジフルオロフェニル]-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルエステル,(S)-を調製した(収率６２％)。
融点＝１５５-１５７℃
標題化合物は、実施例２３と同様の方法に準じて、ベンジルオキシ酢酸,2-[4-[4-[5-[(アセチルアミノ)メチル}-2-オキソ-3-オキサゾリジニル]-2,6-ジフルオロフェニル]-1-ピペラジニル]-2-オキソエチルエステル,(S)-から調製した(収率７６％)。
融点＝１０６-１０８℃
実施例２５：メトキシ酢酸,2-(4-(4-(5-((アセチルアミノ)メチル)-2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-2-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチルエステル,(S)
(S)-N-[[3-[3-フルオロ-4-[4-(ヒドロキシアセチル)-1-ピペラジニル]フェニル]-2-オキソ-5-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド(２６３ｍｇ、０.６７ミリモル)を乾燥CH_2Cl_2(１０ｍＬ)中でスラリー化し、氷浴中にて０℃に冷却した。ピリジン(０.２１６ｍＬ、２.６７ミリモル)を添加した後に溶液は均質となった。次いで、塩化メトキシアセチル(０.０６４ｍＬ、０.６９ミリモル)を滴下した。その反応物を０℃にて３０分間撹拌し、次いで、氷浴を除去した。１時間後に、ＴＬＣ(１０％ＭｅＯＨ/$CHCl_3$、ＵＶ短波長)によって反応が完了していることが判明した。その反応混合物をCH_2Cl_2(１００ｍＬ)で希釈し、次いで、１Ｎ ＨＣｌ/食塩水(各５０ｍＬ)、飽和$NaHCO_3$/食塩水(各５０ｍＬ)および食塩水(１００ｍＬ)で洗浄した。各水性画分をさらなるCH_2Cl_2(２×２５ｍＬ)で再抽出した。その有機層を合わせ、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下にて濃縮して橙色固形物を得た。この固形物をシリカゲル(３５ｇ)上のクロマトグラフィーに付し、１０％CH_3CN/$CHCl_3$中の１-５％ＭｅＯＨのグラジエントで溶出して橙色固形物を得た。その後者の固形物を最小限量のCH_2Cl_2/ＭｅＯＨに溶解し、次いでエーテルでトリチュレートすることによってそれを再結晶化させ、標題化合物１５８ｍｇ(５１％)を灰色がかった固形物として得た。
融点＝１４７-１４８℃
溶解度(ｐＨ7、リン酸緩衝液)は６.４ｍｇ/ｍｌであった。
実施例２６：3-(N-モルホリニル)プロピオン酸,2-(4-(4-(5-((アセチルアミノ)メチル)-2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-2,6-ジフルオロフェニル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチルエステル,(S)
(S)-N-[[3-[3,5-ジフルオロ-4-[4-(ヒドロキシアセチル)-1-ピペラジニル]フェニル]-2-オキソ-5-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド(実施例１５に記載のごとく調製した)２５０ｍｇ(０.６０７ミリモル)をピリジン１０ｍＬに溶解した。このDMAP１３ｍｇ、3-(N-モルホリニル)プロピオン酸１９２ｍｇ(１.２１ミリモル)およ

び１-エチル-３-(３-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩２３２ｍｇ(１.２１ミリモル)を添加した。その反応物をN_2下室温にて１５時間撹拌させた。その後に、反応を完了させ真空下にて濃縮した。その粗製生成物をシリカゲル・クロマトグラフィー(シリカゲル１０ｇ、１-４％ＭｅＯＨ/ＣＨＣｌ$_3$で溶出)によって精製した。収集した生成物(３６７ｍｇ)には、少量の尿素副生成物が含まれていた。この物質２５０ｍｇ部を円形・クロマトグラフィー(１-６６％ＭｅＯＨ/ＣＨＣｌ$_3$で溶出)によってさらに精製した。濃縮した後、分析的に純粋な生成物２１０ｍｇをガラス状の白色固形物として収集した。標題化合物はガラス状の白色固形物として収集した(９２％)。

融点＝１３９-１４２℃

ＦＴＩＲ(マル):ｃｍ$^{-1}$3450(br),1754,1665,1514,1450,1247,1120,1032,836

分析：$C_{25}H_{33}F_2N_5O_7 \cdot 1/3H_2O$として

計算値:C,53.66;H,6.02;N,12.52

実測値:C,53.66;H,6.01;N,12.55

溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は８.２ｍｇ/ｍｌであった。

ＭＳ(ＥＩ):ｍ/ｚ(相対強度)553[M^+](1),478(7),229(19),158(17),100(66),56(53),43(100)

[α]=-7°(c=9.67、$CHCl_3$)

実施例２７：(４-モルホリニル)酢酸,２-(４-(４-(５-((アセチルアミノ)-メチル)-２-オキソ-３-オキサゾリジニル)-２-フルオロフェニル)-１-ピペラジニル)-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)

乾燥アセトニトリル３ｍＬ中のＵ-１０３６７６　１４０ｍｇ(０.２７２ミリモル)の溶液を、１８時間撹拌しつつ、モルホリン５２ｍｇ(０.５９８ミリモル)で処理した。その混合物を塩化メチレンで希釈し、水で抽出して灰色がかった白色固形物を得た。この物質をシリカゲル・クロマトグラフィーに付し、メタノール-塩化メチレン系で溶出して所望の生成物１１５ｍｇ(８１％)を白色固形物として得た。

ＴＬＣ：Ｒｆ＝０.３３(２０：１ 塩化メチレン-メタノール)

精密質量分析：$C_{24}H_{32}FN_5O_7$として　計算値：５２１.２２８６

実測値：５２１.２２８８

溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は５５.３ｍｇ/ｍｌであった。

実施例２８：４-Ｎ-(Ｎ,Ｎ-ジメチルグリシニル)アミノ安息香酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-

ピリジン２.５ｍｌ中の実施例２１からの標題化合物２０４ｍｇ(０.３９８ミリモル)、４-ジメチルアミノピリジン(ＤＭＡＰ)触媒量(＜１０ｍｇ)、１-エチル-３-(３-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド１５６ｍｇ(０.８１４ミリモル)およびＮ,Ｎ-ジメチルグリシン１４７ｍｇ(１.０５ミリモル)の混合物を室温にて一晩撹拌した。次いで、この混合物を真空下にて濃縮した。得られた粗製物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液５ｍｌおよび水２０ｍｌで処理し、塩化メチレン(４×２０ｍｌ)で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥($MgSO_4$)し、２３ｃｍ×２.５ｃｍ、４０-６３μシリカゲルカラム上で精製し、５％メタノール/塩化メチレン(１Ｌ)で溶出して所望の生成物１７５ｍｇ(７４％)を泡状固形物として得た。別のロットからの泡状固形物を１０％メタノール/酢酸エチルでトリチュレートして白色固形物を得た。

融点＝１８０-１８２℃

溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は０.０９ｍｇ/ｍｌであったが、塩バージョンはさらに高いにちがいない。

実施例２９：４-Ｎ-(グリシニル)アミノ安息香酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オ

キソエチルエステル,(Ｓ)-
工程１：
４-ジメチルアミノピリジン(ＤＭＡＰ)触媒量(＜１０ｍｇ)を入れたピリジン４.０ｍｌ中の実施例２１からの標題化合物１００ｍｇ(０.１９５ミリモル)、１-エチル-３-(３-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド２４３ｍｇ(１.２７ミリモル)およびＮ-ＣＢＺ-グリシン２６９ｍｇ(１.２９ミリモル)の混合物を、室温にて一晩撹拌した。次いで、その混合物を真空下にて濃縮し、得られた粗製物を２３ｃｍ×２.５ｃｍ、４０-６３μシリカゲルカラム上で精製し、メタノール:塩化メチレン・グラジエント(２.５％ＭｅＯＨ/$CH_2Cl_2$５００ｍｌ、５％ＭｅＯＨ/$CH_2Cl_2$５００ｍｌ、１０％ＭｅＯＨ/$CH_2Cl_2$５００ｍｌ)で溶出して４-Ｎ-(Ｎ-カルボベンジル-オキシグリシニル)アミノ安息香酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(ｓ)-１３５ｍｇ(９９％)を白色固形物として得た。

分析：　計算値:C,59.65;H,5.29;N,11.93

実測値:C,59.37;H,5.35;N,11.54

工程２：
メタノール７５ｍｌおよび塩化メチレン５５ｍｌ中のこの生成物２７５ｍｇ(０.３９１ミリモル)および１０％炭素パラジウム１７０ｍｇの混合物を水素(バルーン)下にて一晩撹拌した。次いで、その混合物を珪藻土上で濾過し、その濾液を真空下にて濃縮した。得られた固形物を温水浴中にてメタノールでトリチュレートし、次いでその混合物を冷却し、その固形物を真空濾過によって収集して所望の生成物２１１ｍｇ(９５％収率)を灰色がかった白色固形物として得た。
融点＝２４０℃(分解)
溶解度(ｐＨ７、リン酸緩衝液)は９.８ｍｇ/ｍｌであった。
実施例３０：酢酸,２-[４-[４-[５-[(アセチルアミノ)メチル]-２-オキソ-３-オキサゾリジニル]-２-フルオロフェニル]-１-ピペラジニル]-２-オキソエチルエステル,(Ｓ)-
無水酢酸２.５ｍｌおよびピリジン１０ｍｌ中の実施例１からの中間体５１９ｍｇの混合物を室温にて２時間撹拌した。その混合物を真空下にて濃縮して白色固形物とし、これを２４.５ｃｍ×２.５ｃｍ、４０-６３μシリカゲルカラム上で精製し、１０％メタノール/酢酸エチル５００ｍｌおよび１５％メタノール/酢酸エチル４００ｍｌで溶出した(２５ｍｌ画分)。適当な画分を保存し、真空下にて濃縮して標題化合物５４０ｍｇ(９４％)を泡状の白色固形物として得た。その固形物を１０％メタノール/酢酸エチル１５ｍｌでトリチュレートし、固形物を真空濾過によって収集し、真空オーブン中で乾燥して標題化合物４３６ｍｇ(７６％)を白色微粉末として得た。
融点＝１９９-２０１℃

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI
// C07M 7:00	C07M 7:00

(72)発明者　ブリックナー，スティーブン・ジェイ
アメリカ合衆国ミシガン州４９００２、ポーテイジ、ドッグウッド・ドライブ１３０４番
(72)発明者　バーバチン，マイケル・アール
アメリカ合衆国ミシガン州４９００１、カラマズー、マイルズ・アベニュー１２１６番
(72)発明者　ハッチンソン，ダグラス・ケイ
アメリカ合衆国ミシガン州４９００１、カラマズー、イースト・キャンドルウィック１０９番、アパートメント６１３

審査官　中木　亜希

(56)参考文献　特開平２－１２４８７７（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９３／０９１０３（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
REGISTRY(STN)
CA(STN)
CAOLD(STN)