(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2005-537301
(P2005-537301A)
(43)公表日　平成17年12月8日(2005.12.8)

(51)Int.Cl.[7]	F I		テーマコード（参考）
C07D 413/10	C07D 413/10	CSP	4C063
A61K 31/454	A61K 31/454		4C086
A61P 31/04	A61P 31/04		
C07D 405/10	C07D 405/10		
C07D 413/14	C07D 413/14		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 40 頁）

(21)出願番号　特願2004-527615 (P2004-527615)
(86)(22)出願日　平成15年8月1日(2003.8.1)
(85)翻訳文提出日　平成17年3月16日(2005.3.16)
(86)国際出願番号　PCT/US2003/022486
(87)国際公開番号　WO2004/014897
(87)国際公開日　平成16年2月19日(2004.2.19)
(31)優先権主張番号　60/402,783
(32)優先日　平成14年8月12日(2002.8.12)
(33)優先権主張国　米国(US)

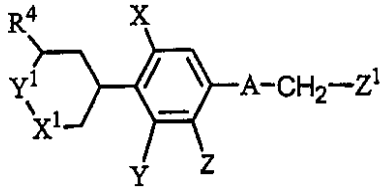
(71)出願人　504396379
ファルマシア・アンド・アップジョン・カンパニー・エルエルシー
アメリカ合衆国ミシガン州４９００７，カラマズー，ヘンリエッタ・ストリート　３０１
(74)代理人　100091731
弁理士　高木　千嘉
(74)代理人　100127926
弁理士　結田　純次
(74)代理人　100105290
弁理士　三輪　昭次

最終頁に続く

(54)【発明の名称】Ｎ－アリール－２－オキサゾリジノン類及びそれらの誘導体

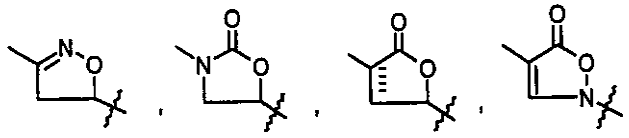
(57)【要約】
本発明は、本願に記載の式Ｉの抗菌剤を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１】



Ｉ

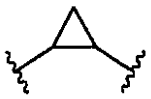
で表される化合物又はその薬学的許容塩。
上記式中、
Ａは構造ｉ、ii、iii、又はiv：
【化２】



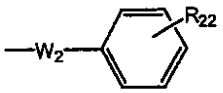
i ii iii iv

であり、
X^1及びY^1は一緒になって基－Ｃ(＝Ｏ)Ｎ(R^5)－を形成し、ここでX^1はＣ(＝Ｏ)（そしてY^1はＮR^5）であるか、又はX^1はＮR^5（そしてY^1はＣ(＝Ｏ)）であり、
Z^1は
（ａ）ＮＨＣ(＝Ｏ)R^1、
（ｂ）ＮＨＣ(＝Ｓ)R^1、
（ｃ）ＮＨ－ｈｅｔ^1、
（ｄ）Ｏ－ｈｅｔ^1、
（ｅ）Ｓ－ｈｅｔ^1、又は
（ｆ）ｈｅｔ^2
であり、
R^1は
（ａ）NH_2、
（ｂ）ＮＨC_{1-4}アルキル、
（ｃ）C_{1-4}アルキル、
（ｄ）C_{2-4}アルケニル、
（ｅ）－CH_2Ｃ(＝Ｏ)C_{1-4}アルキル、
（ｆ）ＯC_{1-4}アルキル、
（ｇ）ＳC_{1-4}アルキル、又は
（ｈ）C_{3-6}シクロアルキル
であり、
各Ｘ、Ｙ及びＺは独立して、
（ｅ）Ｈ、
（ｆ）Ｃｌ、
（ｇ）Ｆ、又は
（ｈ）CH_3
から選ばれ、
R^4は
（ａ）Ｈ、

（ｂ）C_{1-4}アルキル、
（ｃ）OC_{1-4}アルキル、
（ｄ）SC_{1-4}アルキル、又は
（ｅ）NHC_{1-4}アルキル
であり、
R^5は
（ａ）Ｈ、
（ｂ）C_{1-4}アルキル、又は
（ｃ）$-(CH_2)_n-W_1-(CH_2)_n-Z^3$
であり、
W_1は
（ａ）$-CH_2-$、
（ｂ）$-CH=CH-$、
（ｃ）$-C\equiv C-$、又は
【化３】

（ｄ） 

であり、
Z^3は
【化４】

（ａ） 

であり、
W_2は
（ａ）－Ｏ－、
（ｂ）$-N(R_{25})-$、又は
（ｃ）$-C(=O)-N(R_{25})-$（ここで、該アミドの炭素原子又は窒素原子はZ^3のフェニル環の炭素原子に結合していてもよい）
であり、
R_{22}は$(CH_2)_tNR_{23}R_{24}$、Ｈ、ハロ、C_{1-4}アルキル、－ＣＮ、－ＯＨ、$-O-C_{1-4}$アルキル、$-S(O)_uC_{1-4}$アルキル、及び$-C(=O)NH_2$であり、
R_{23}はＨ又はC_{1-4}アルキルであり、
R_{24}はＨ、C_{1-4}アルキル、$-S(O)_2-C_{1-4}$アルキル、$-C(=O)-C_{1-4}$アルキル、$-C(=NH)-NH_2$、$-C(=O)-C(HR_{26})-NR_{27}R_{28}$であり、
R_{25}はＨ又はC_{1-4}アルキルであり、
R_{26}はＨ、場合により－ＯＨ、$-NH_2$、$-NH-C(=NH)-NH_2$、－ＳＨ、$-SCH_3$、－ＣＯＯＨ、$-C(O)NH_2$によって置換されることができるC_{1-4}アルキル、及び場合により－ＯＨ、イミダゾール、インドールによって置換されてもよいフェニルであるか、又はR_{26}とR_{27}は、R_{26}が結合した炭素原子及びR_{27}が結合した窒素原子と一緒にヘテロシクロアルキルを形成し、
R_{27}はＨ又はC_{1-4}アルキルであり、
R_{28}はＨ、C_{1-4}アルキル、$-S(O)_2-C_{1-4}$アルキル、$-C(=O)-C_{1-4}$アルキル、$-C(=NH)-NH_2$、$-C(=O)-C(HR_{26})-NR_{27}R_{27}$であり、
ｔは０、１であり、
ｕは０、１、２であり、
ｎは１又は２であり、

ｈｅｔ[1]は、酸素、イオウ及び窒素からなる群から選ばれた１～４個のヘテロ原子を有するＣ－結合５又は６員ヘテロ環式環であり、ｈｅｔ[1]は場合によりC_1－C_4アルキル、アミノ、C_1－C_4アルキルアミノ、C_1－C_4アルキルオキシ、ハロ－ＣＮ、＝Ｏ、＝Ｓから選ばれた１～２個の置換基により１又はそれ以上の炭素原子が置換され、そして場合によりC_1－C_4アルキルで置換されており、

ｈｅｔ[2]は少なくとも１つの窒素原子を有するＮ－結合５又は６員ヘテロ環式環であり、場合により１個の酸素又はイオウ原子を有し、ｈｅｔ[2]は場合によりC_1－C_4アルキル、アミノ、C_1－C_4アルキルアミノ、C_1－C_4アルキルオキシ、ハロ－ＣＮ、＝Ｏ、＝Ｓから選ばれた１～２個の置換基により１又はそれ以上の炭素原子が置換され、そして場合によりC_1－C_4アルキルで置換されており、

ヘテロシクロアルキルは酸素、イオウ及び窒素からなる群から選ばれた１～４個のヘテロ原子を有する５又は７員飽和ヘテロ環式環であり、ヘテロシクロアルキルは場合によりC_1－C_4アルキル、アミノ、C_1－C_4アルキルアミノ、C_1－C_4アルキルオキシ、ハロ－ＣＮ、＝Ｏ、＝Ｓから選ばれた１～２個の置換基により１又はそれ以上の炭素原子が置換され、そして場合によりC_1－C_4アルキルで置換されており、

各場合において、アルキル、アルケニル、又はシクロアルキルは場合により１～３個のハロ、－ＯＨ、－OC_{1-4}アルキルで置換されており、そして

アリールは場合によりハロ、C_{1-4}アルキル、ＯＨ、OC_{1-4}アルキル、－CH_2NH_2、－CH_2NH(C_{1-4}アルキル）、及び$S(O)_uC_{1-4}$アルキルで置換されたフェニル、ビフェニル、又はナフチルを云う。

【請求項２】

Ａが式iiである請求項１記載の化合物。

【請求項３】

ＸがＦである請求項１記載の化合物。

【請求項４】

ＹがＦである請求項３記載の化合物。

【請求項５】

Z^1が－ＮＨ－Ｃ(Ｏ)R^1である請求項１記載の化合物。

【請求項６】

R^1が場合により１～３個のハロで置換されたC_{1-4}アルキルから選ばれる請求項５記載の化合物。

【請求項７】

R^1が１～２個のハロで置換されたC_{1-4}アルキルである請求項６記載の化合物。

【請求項８】

Z^1が－ＮＨ－Ｃ(Ｓ)R^1である請求項１記載の化合物。

【請求項９】

R^1が場合により１～３個のハロで置換されたC_{1-4}アルキルから選ばれる請求項８記載の化合物。

【請求項１０】

R^1が１～２個のハロで置換されたC_{1-4}アルキルである請求項９記載の化合物。

【請求項１１】

Y^1が－Ｃ(＝Ｏ)－そしてX^1が－Ｎ(R^5)－である請求項１記載の化合物。

【請求項１２】

X^1が－Ｃ(＝Ｏ)－そしてY^1が－Ｎ(R^5)－である請求項１記載の化合物。

【請求項１３】

下記の群から選ばれる化合物：

Ｎ－({(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－(６－オキソピペリジン－３－イル)フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル}メチル）アセトアミド；

Ｎ－({(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル}メチル）プロパンアミド；

２，２－ジクロロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３，５－ジフルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；
２，２－ジクロロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３，５－ジフルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３，５－ジフルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）－２，２－ジフルオロエタンチオアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３，５－ジフルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミド；
２，２－ジクロロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミド；
（｛(５Ｓ)－３－［４－（１－メチル－６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３，５－ジフルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３，５－ジフルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３，５－ジフルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）－２，２－ジフ

ルオロエタンチオアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；
２,２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミド；及び
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［４－（１－メチル－２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド。

【請求項１４】
下記の群から選ばれる化合物：
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３,５－ジフルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミド；
（｛(５Ｓ)－３－［４－（１－メチル－６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３,５－ジフルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３,５－ジフルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミド；及び
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［４－（１－メチル－２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド。

【請求項１５】
下記の群から選ばれる化合物：
２,２－ジクロロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；
２,２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミド；
２,２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（６－オキソピペリ

ジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；
２，２－ジクロロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３，５－ジフルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３，５－ジフルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）－２，２－ジフルオロエタンチオアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３，５－ジフルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド；
２，２－ジクロロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミド；
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３，５－ジフルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）－２，２－ジフルオロエタンチオアミド；及び
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミド。

【請求項１６】
化合物５－｛２，６－ジフルオロ－４－［(５Ｒ)－２－オキソ－５－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イルメチル）－１，３－オキサゾリジン－３－イル］フェニル｝ピペリジン－２－オン。

【請求項１７】
請求項１の化合物の有効量を哺乳類に投与することからなる、哺乳類における微生物の感染を治療する方法。

【請求項１８】
請求項１の化合物を哺乳類に経口的、非経口的、経皮的、又は局所的に医薬組成物で投与する請求項１７記載の方法。

【請求項１９】
化合物を約０．１～約１００ｍｇ／ｋｇ体重／日の量で投与する請求項１８記載の方法。

【請求項２０】
化合物を約１～約５０ｍｇ／ｋｇ体重／日の量で投与する請求項１８記載の方法。

【請求項２１】
請求項１の化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、新規なＮ－アリール－２－オキサゾリジノン類、その誘導体、及びそれらの製造法に関する。これらの化合物は強力な抗菌活性を有する。

【背景技術】
【０００２】
オキサゾリジノン抗菌剤は、多剤耐性ブドウ球菌及びレンサ球菌のようなグラム陽性好

気性バクテリア、バクテロイド及びクロストリジウム種のような嫌気性生物、並びにマイコバクテリウム　チュバーキュロシス（mycobacterium tuberculosis)及びマイコバクテリウム　アビウム（mycobacterium avium）のような抗酸菌を含む多くのヒト及び獣医学的病原体に対して強力な活性を有する新規な合成の抗菌剤である。

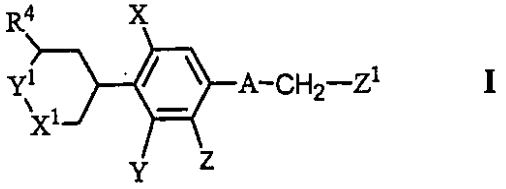
【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【０００３】

一つの側面においては、本発明は式Ｉ：

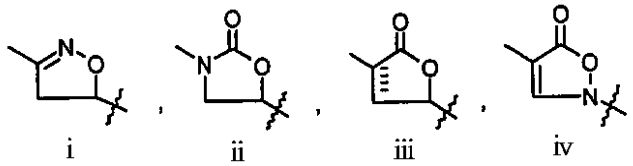
【化１】



［式中、、

Ａは構造ｉ、ii、iii又はiv：

【化２】



であり、

X^1及びY^1は一緒になって基－Ｃ(＝Ｏ）Ｎ(R^5）－を形成し、ここでX^1はＣ(＝Ｏ）（そしてY^1はＮR^5）であるか、又はX^1はＮR^5（そしてY^1はＣ(＝Ｏ)）であり、

Z^1は

（ａ）ＮＨＣ(＝Ｏ）R^1、

（ｂ）ＮＨＣ(＝Ｓ)R^1、

（ｃ）ＮＨ－ｈｅｔ^1、

（ｄ）Ｏ－ｈｅｔ^1、

（ｅ）Ｓ－ｈｅｔ^1、又は

（ｆ）ｈｅｔ^2

であり、

R^1は

（ａ）NH_2、

（ｂ）ＮＨC_{1-4}アルキル、

（ｃ）C_{1-4}アルキル、

（ｄ）C_{2-4}アルケニル、

（ｅ）－CH_2Ｃ(＝Ｏ)C_{1-4}アルキル、

（ｆ）ＯC_{1-4}アルキル、

（ｇ）ＳC_{1-4}アルキル、又は

（ｈ）C_{3-6}シクロアルキル

であり、

【０００４】

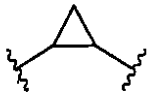
各Ｘ、Ｙ及びＺは独立して、

（ａ）Ｈ、

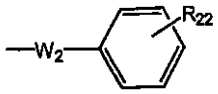
（ｂ）Ｃｌ、

（ｃ）Ｆ、又は

（ｄ）ＣＨ$_3$
から選ばれ、
Ｒ^{4}は
（ａ）Ｈ、
（ｂ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、
（ｃ）ＯＣ$_{1-4}$アルキル、
（ｄ）ＳＣ$_{1-4}$アルキル、又は
（ｅ）ＮＨＣ$_{1-4}$アルキル
であり、
Ｒ^{5}は
（ａ）Ｈ、
（ｂ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、又は
（ｃ）－(ＣＨ$_2$)$_n$－Ｗ$_1$－(ＣＨ$_2$)$_n$－Ｚ^3
であり、
Ｗ$_1$は
（ａ）－ＣＨ$_2$－、
（ｂ）－ＣＨ＝ＣＨ－、
（ｃ）－Ｃ≡Ｃ－、又は
【化３】

(d) 

であり、
【０００５】
Ｚ^{3}は
【化４】

(a) 

であり、
Ｗ$_2$は
（ａ）－Ｏ－、
（ｂ）－Ｎ(Ｒ$_{25}$)－、又は
（ｃ）－Ｃ(＝Ｏ)－Ｎ(Ｒ$_{25}$)－（ここで、該アミドの炭素原子又は窒素原子はＺ^{3}のフェニル環の炭素原子に結合していてもよい）
であり、
【０００６】
Ｒ$_{22}$は（ＣＨ$_2$)$_t$ＮＲ$_{23}$Ｒ$_{24}$、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｓ(Ｏ)$_u$Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び－Ｃ(＝Ｏ)ＮＨ$_2$であり、
Ｒ$_{23}$はＨ又はＣ$_{1-4}$アルキルであり、
Ｒ$_{24}$はＨ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｓ(Ｏ)$_2$－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ(＝Ｏ)－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ(＝ＮＨ)－ＮＨ$_2$、－Ｃ(＝Ｏ)－Ｃ(ＨＲ$_{26}$)－ＮＲ$_{27}$Ｒ$_{28}$であり、
Ｒ$_{25}$はＨ又はＣ$_{1-4}$アルキルであり、
Ｒ$_{26}$はＨ、場合によっては－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｃ(＝ＮＨ)－ＮＨ$_2$、－ＳＨ、－ＳＣＨ$_3$、－ＣＯＯＨ、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ$_2$によって置換されてもよいＣ$_{1-4}$アルキル、及び場合によっては－ＯＨ、イミダゾール、インドールによって置換されてもよいフェニルであるか、又はＲ$_{26}$とＲ$_{27}$は、Ｒ$_{26}$が結合した炭素原子及びＲ$_{27}$が結合した窒素原子と一緒にヘテロシクロアルキルを形成し、

R_{27}はH又はC_{1-4}アルキルであり、
R_{28}はH、C_{1-4}アルキル、－S(O)$_2$－C_{1-4}アルキル、－C(＝O)－C_{1-4}アルキル、－C(＝NH)－NH_2、－C(＝O)－C(HR_{26})－N$R_{27}R_{27}$であり、
tは0、1であり、
uは0、1、2であり、
nは1又は2であり、

【0007】

het^{1}は、酸素、イオウ及び窒素から選ばれた1～4個のヘテロ原子を有するC－結合5又は6員ヘテロ環式環であり、het^{1}は場合によってはC_1－C_4アルキル、アミノ、C_1－C_4アルキルアミノ、C_1－C_4アルキルオキシ、ハロゲン－CN、＝O、＝Sから選ばれた1～2個の置換基により1又はそれ以上の炭素原子が置換され、そして場合によってはC_1－C_4アルキルで置換されており、

het^{2}は少なくとも1つの窒素原子を有するN－結合5又は6員ヘテロ環式環であり、場合によっては1個の酸素又はイオウ原子を有し、het^{2}は場合によってはC_1－C_4アルキル、アミノ、C_1－C_4アルキルアミノ、C_1－C_4アルキルオキシ、ハロゲン－CN、＝O、＝Sから選ばれた1～2個の置換基により1又はそれ以上の炭素原子が置換され、そして場合によってはC_1－C_4アルキルで置換されており、

【0008】

ヘテロシクロアルキルは酸素、イオウ及び窒素から成る群から選ばれた1～4個のヘテロ原子を有する5又は7員飽和ヘテロ環式環であり、ヘテロシクロアルキルは場合によってはC_1－C_4アルキル、アミノ、C_1－C_4アルキルアミノ、C_1－C_4アルキルオキシ、ハロゲン－CN、＝O、＝Sから選ばれた1～2個の置換基により1又はそれ以上の炭素原子が置換され、そして場合によってはC_1－C_4アルキルで置換されており、

各場合において、アルキル、アルケニル、又はシクロアルキルは場合によっては1～3個のハロ、－OH、－OC_{1-4}アルキルで置換されており、そして

アリールは場合によってはハロ、C_{1-4}アルキル、OH、OC_{1-4}アルキル、－CH_2NH_2、－CH_2NH(C_{1-4}アルキル）、及びS(O)$_u$$C_{1-4}$アルキルで置換されたフェニル、ビフェニル、又はナフチルを云う］

で表される化合物又はその薬学的許容塩を特徴とする。

【0009】

本発明のこの側面の態様は下記の1又はそれ以上を含み得る。Aが式iiである。XがFである。YがFである。Z^{1}が－NH－C(O)R^{1}である。R^{1}が場合によっては1－3のハロゲンで置換されたC_{1-4}アルキルから選ばれる。R^{1}が1－2のハロゲンで置換されたC_{1-4}アルキルである。Z^{1}が－NH－C(S)R^{1}である。Y^{1}が－C(＝O)－そしてX^{1}が－N(R^5)－である。X^{1}が－C(＝O)－そしてY^{1}が－N(R^5)－である。下記の群から選ばれる化合物：

N－({(5S)－3－［3－フルオロ－4－（6－オキソピペリジン－3－イル）フェニル］－2－オキソ－1,3－オキサゾリジン－5－イル}メチル）アセトアミド；

N－（{(5S)－3－［3－フルオロ－4－（6－オキソピペリジン－3－イル）フェニル］－2－オキソ－1,3－オキサゾリジン－5－イル}メチル）プロパンアミド；

2,2－ジクロロ－N－（{(5S)－3－［3－フルオロ－4－（6－オキソピペリジン－3－イル）フェニル］－2－オキソ－1,3－オキサゾリジン－5－イル}メチル）アセトアミド；

2,2－ジフルオロ－N－（{(5S)－3－［3－フルオロ－4－（6－オキソピペリジン－3－イル）フェニル］－2－オキソ－1,3－オキサゾリジン－5－イル}メチル）エタンチオアミド；

2,2－ジフルオロ－N－（{(5S)－3－［3－フルオロ－4－（6－オキソピペリジン－3－イル）フェニル］－2－オキソ－1,3－オキサゾリジン－5－イル}メチル）アセトアミド；

N－（{(5S)－3－［3,5－ジフルオロ－4－（6－オキソピペリジン－3－イル

）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；

２，２－ジクロロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３，５－ジフルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；

Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３，５－ジフルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）－２，２－ジフルオロエタンチオアミド；

Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３，５－ジフルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド；

Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；

Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミド；

２，２－ジクロロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；

２，２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミド；

２，２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミド；

（｛(５Ｓ)－３－［４－（１－メチル－６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；

Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；

Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミド；

２，２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミド；

Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３，５－ジフルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；

Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３，５－ジフルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミド；

Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３，５－ジフルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）－２，２－ジフルオロエタンチオアミド；

Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；

２，２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミド；

Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミド；

Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［４－（１－メチル－２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド；及び

５－｛２，６－ジフルオロ－４－［(５Ｒ)－２－オキソ－５－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イルメチル）－１，３－オキサゾリジン－３－イル］フェニル｝ピペリジン－２－オン。

【００１０】

別の側面では、本発明は有効量の式１の化合物を哺乳類に投与することを含む、哺乳類における微生物の感染を治療する方法を特徴とする。

この側面の態様は、下記の１つ又はそれ以上を特徴とする。該化合物を哺乳類に経口的、非経口的、経皮的、又は局所的に医薬組成物で投与する。該化合物を約０．１～約１００ｍｇ／ｋｇ体重／日の量で投与する。該化合物を約１～約５０ｍｇ／ｋｇ体重／日の量で投与する。

【００１１】

さらに別の側面では、本発明は、請求項１の化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を特徴とする。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１２】

特に記載のない限り、下記の定義を使用する。

種々の炭化水素含有基の炭素原子含量は、基中の炭素原子の最低数及び最高数を示す接頭語（プレフィックス）により示される。即ち、接頭語C_{i-j}は整数“ｉ”から整数“ｊ”（両端を含む）の炭素原子の基を示す。従って、例えばC_{1-7}アルキルは１から７（両端を含む）の炭素原子のアルキルを云う。

【００１３】

“ハロ”の用語はＣｌ、Ｂｒ、Ｉ及びＦから選ばれるハロゲン原子を云う。

“アルキル”の用語は、直鎖及び分枝鎖の両方の基を云う。特に記載のない限り、アルキル基は１から６の炭素原子を含む。

“アルケニル”の用語は、少なくとも一つの－Ｃ＝Ｃ－を含む直鎖及び分枝鎖の両方の基を云う。特に記載のない限り、アルケニル基は１から６の炭素原子を含む。

“アルキニル”の用語は、少なくとも一つの－Ｃ≡Ｃ－を含む直鎖及び分枝鎖の両方の基を云う。特に記載のない限り、アルキニル基は１から６の炭素原子を含む。

“アルコキシ”の用語は、－Ｏ－アルキルを云う。

“シクロアルキル”の用語は、環式アルキル基を云う。特に記載のない限り、シクロアルキル基は３から７の炭素原子を含む。

“シクロアルケニル”の用語は、環式アルケニル基を云う。特に記載のない限り、シクロアルケニル基は３から７の炭素原子を含み、そして少なくとも一つの－Ｃ＝Ｃ－基を環式環内に含む。

“アミノ”の用語は$-NH_2$を云う。

“アリール”の用語はフェニル及びナフチルを云う。

【００１４】

“ｈｅｔ”の用語は、Ｏ、Ｓ及びＮから選ばれた少なくとも一つのヘテロ原子を含む単環式又は二環式環系を云う。各単環式環は芳香族、飽和、又は部分的に不飽和であり得る。二環式環系はシクロアルキル又はアリール基と融合した少なくとも一つのヘテロ原子を含む単環式環を含み得る。二環式環系はまた別のｈｅｔ、即ち単環式環系、と融合した、少なくとも一つのヘテロ原子を含む単環式環を含み得る。ｈｅｔの用語は、ここに記載したhet^1、het^2、及びヘテロ環式アルキルの用語を包含する。

【００１５】

“ｈｅｔ”の例は下記を含むが、これらに限定されない：ピリジン、チオフェン、フラン、ピラゾリン、ピリミジン、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－ピリミジニル、４－ピリミジニル、５－ピリミジニル、３－ピリダジニル、４－ピリダジニル、３－ピラジニル、４－オキソ－２－イミダゾリル、２－イミダゾリル、２－イミダゾリル、４－イミダゾリル、３－イソオキサゾリル、４－イソオキサゾリル、５－イソオキサゾリル、３－ピラゾリル、４－ピラゾリル、５－ピラゾリル、２－オキサゾリル、４－オキ

サゾリル、４－オキソ－２－オキサゾリル、５－オキサゾリル、１，２，３－オキサチアゾール、１，２，３－オキサジアゾール、１，２，４－オキサジアゾール、１，２，５－オキサジアゾール、１，３，４－オキサジアゾール、２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル、３－イソチアゾール、４－イソチアゾール、５－イソチアゾール、２－フラニル、３－フラニル、２－チエニル、３－チエニル、２－ピロリル、３－ピロリル、３－イソピロリル、４－イソピロリル、５－イソピロリル、１，２，３－オキサチアゾール－１－オキシド、１，２，４－オキサジアゾール－３－イル、１，２，４－オキサジアゾール－５－イル、５－オキソ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル、１，２，４－チアジアゾール－３－イル、１，２，４－チアジアゾール－５－イル、３－オキソ－１，２，４－チアジアゾール－５－イル、１，３，４－チアジアゾール－５－イル、２－オキソ－１，３，４－チアジアゾール－５－イル、１，２，４－トリアゾール－３－イル、１，２，４－トリアゾール－５－イル、１，２，３，４－テトラゾール－５－イル、５－オキサゾリル、３－イソチアゾリル、４－イソチアゾリル、５－イソチアゾリル、１，３，４－オキサジアゾール、４－オキソ－２－チアゾリニル、５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル、チアゾールジオン、１，２，３，４－チアトリアゾール、１，２，４－ジチアゾロン、フタルイミド、キノリニル、モルホリニル、ベンズオキサゾイル、ジアジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ヒダントイニル、オキサチオラニル、ジオキソラニル、イミダゾリジニル、及びアザビシクロ［２．２．１］ヘプチル。

【００１６】

“ヘテロアリール”の用語は芳香族ｈｅｔを云い、その例はピリジン及びチオフェンを含むが、これらに限定されない。

“置換されたアルキル”の用語は、下記から選ばれた１～４個の置換基を含むアルキル基を云う：ハロ、ｈｅｔ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、－OQ_{10}、－SQ_{10}、－$S(O)_2Q_{10}$,－$S(O)Q_{10}$、－$OS(O)_2Q_{10}$、－$C(=NQ_{10})Q_{10}$、－$SC(O)Q_{10}$、－$NQ_{10}Q_{10}$、－$C(O)Q_{10}$、－$C(S)Q_{10}$、－$C(O)OQ_{10}$、－$OC(O)Q_{10}$、－$C(O)NQ_{10}Q_{10}$、－$C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$、－ＣＮ、＝Ｏ、＝Ｓ、－$NQ_{10}C(O)Q_{10}$、－$NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$、－$S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$、－$NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$、－$NQ_{10}S(O)Q_{10}$、－$NQ_{10}SQ_{10}$、－$NO_2$、及び－$SNQ_{10}Q_{10}$。ｈｅｔ、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びアリールの各々は、場合によっては独立してハロ及びQ_{15}から選ばれた１～４個の置換基で置換されていてもよい。

【００１７】

“置換されたアリール”の用語は、下記から選ばれた１～３個の置換基を含むアリール基を云う：－OQ_{10}、－SQ_{10}、－$S(O)_2Q_{10}$,－$S(O)Q_{10}$、－$OS(O)_2Q_{10}$、－$C(=NQ_{10})Q_{10}$、－$SC(O)Q_{10}$、－$NQ_{10}Q_{10}$、－$C(O)Q_{10}$、－$C(S)Q_{10}$、－$C(O)OQ_{10}$、－$OC(O)Q_{10}$、－$C(O)NQ_{10}Q_{10}$、－$C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$、－ＣＮ、－$NQ_{10}C(O)Q_{10}$、－$NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$、－$S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$、－$NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$、－$NQ_{10}S(O)Q_{10}$、－$NQ_{10}SQ_{10}$、－$NO_2$、－$SNQ_{10}Q_{10}$、アルキル、置換アルキル、ｈｅｔ、ハロ、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びアリール。ｈｅｔ、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びアリールは、場合によっては独立してハロ及びQ_{15}から選ばれた１～３個の置換基で置換されていてもよい。

【００１８】

“置換ｈｅｔ”の用語は、下記から選ばれた１～４個の置換基を含むｈｅｔ基を云う：－OQ_{10}、－SQ_{10}、－$S(O)_2Q_{10}$,－$S(O)Q_{10}$、－$OS(O)_2Q_{10}$、－$C(=NQ_{10})Q_{10}$、－$SC(O)Q_{10}$、－$NQ_{10}Q_{10}$、－$C(O)Q_{10}$、－$C(S)Q_{10}$、－$C(O)OQ_{10}$、－$OC(O)Q_{10}$、－$C(O)NQ_{10}Q_{10}$、－$C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$、－ＣＮ、－$NQ_{10}C(O)Q_{10}$、－$NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$、－$S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$、－$NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$、－$NQ_{10}S(O)Q_{10}$、－$NQ_{10}SQ_{10}$、－$NO_2$、－$SNQ_{10}Q_{10}$、アルキル、置換アルキル、ｈｅｔ、ハロ、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びアリール。置換ｈｅｔはまた、Ｏ又はＳが環の原子とＯ又はＳとの間の二重結合を支持することができる環原

子に結合されていれば、１又はそれ以上の＝Ｏ又は＝Ｓ置換基により置換されていてもよい。ｈｅｔ、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びアリールは、場合によってはハロ及びQ_{15}から選ばれた１～３個の置換基で置換されていてもよい。

【００１９】

“置換アルケニル”の用語は、下記から選ばれた１～３個の置換基を含むアルケニル基を云う：$-OQ_{10}$、$-SQ_{10}$、$-S(O)_2Q_{10}$、$-S(O)Q_{10}$、$-OS(O)_2Q_{10}$、$-C(=NQ_{10})Q_{10}$、$-SC(O)Q_{10}$、$-NQ_{10}Q_{10}$、$-C(O)Q_{10}$、$-C(S)Q_{10}$、$-C(O)OQ_{10}$、$-OC(O)Q_{10}$、$-C(O)NQ_{10}Q_{10}$、$-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$、$-CN$、＝Ｏ、＝Ｓ、$-NQ_{10}C(O)Q_{10}$、$-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$、$-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$、$-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$、$-NQ_{10}S(O)Q_{10}$、$-NQ_{10}SQ_{10}$、$-NO_2$、$-SNQ_{10}Q_{10}$、アルキル、置換アルキル、ｈｅｔ、ハロ、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びアリール。当該ｈｅｔ、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びアリールは、場合によってはハロ及びQ_{15}から選ばれた１～３個の置換基で置換されていてもよい。

【００２０】

“置換アルコキシ”の用語は、下記の１～３個の置換基を含むアルコキシ基を云う：$-OQ_{10}$、$-SQ_{10}$、$-S(O)_2Q_{10}$、$-S(O)Q_{10}$、$-OS(O)_2Q_{10}$、$-C(=NQ_{10})Q_{10}$、$-SC(O)Q_{10}$、$-NQ_{10}Q_{10}$、$-C(O)Q_{10}$、$-C(S)Q_{10}$、$-C(O)OQ_{10}$、$-OC(O)Q_{10}$、$-C(O)NQ_{10}Q_{10}$、$-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$、$-CN$、＝Ｏ、＝Ｓ、$-NQ_{10}C(O)Q_{10}$、$-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$、$-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$、$-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$、$-NQ_{10}S(O)Q_{10}$、$-NQ_{10}SQ_{10}$、$-NO_2$、$-SNQ_{10}Q_{10}$、アルキル、置換アルキル、ｈｅｔ、ハロ、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びアリール。当該ｈｅｔ、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びアリールは、場合によってはハロ及びQ_{15}から選ばれた１～３個の置換基で置換されていてもよい。

【００２１】

“置換シクロアルケニル”の用語は、下記の１～３個の置換基を含むシクロアルケニル基を云う：$-OQ_{10}$、$-SQ_{10}$、$-S(O)_2Q_{10}$、$-S(O)Q_{10}$、$-OS(O)_2Q_{10}$、$-C(=NQ_{10})Q_{10}$、$-SC(O)Q_{10}$、$-NQ_{10}Q_{10}$、$-C(O)Q_{10}$、$-C(S)Q_{10}$、$-C(O)OQ_{10}$、$-OC(O)Q_{10}$、$-C(O)NQ_{10}Q_{10}$、$-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$、$-CN$、＝Ｏ、＝Ｓ、$-NQ_{10}C(O)Q_{10}$、$-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$、$-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$、$-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$、$-NQ_{10}S(O)Q_{10}$、$-NQ_{10}SQ_{10}$、$-NO_2$、$-SNQ_{10}Q_{10}$、アルキル、置換アルキル、ｈｅｔ、ハロ、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びアリール。当該ｈｅｔ、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びアリールは、場合によってはハロ及びQ_{15}から選ばれた１～３個の置換基で置換されていてもよい。

【００２２】

“置換アミノ”の用語は、アミノ基の水素の一方又は両方が下記から選ばれた基で置換されたアミノ基を云う：$-OQ_{10}$、$-SQ_{10}$、$-S(O)_2Q_{10}$、$-S(O)Q_{10}$、$-OS(O)_2Q_{10}$、$-C(O)Q_{10}$、$-C(S)Q_{10}$、$-C(O)OQ_{10}$、$-OC(O)Q_{10}$、$-C(O)NQ_{10}Q_{10}$、$-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$、$-CN$、アルキル、置換アルキル、ｈｅｔ、ハロ、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びアリール。当該ｈｅｔ、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びアリールは、場合によってはハロ及びQ_{15}から選ばれた１～３個の置換基で置換されていてもよい。

【００２３】

各Q_{10}は独立して－Ｈ、アルキル、シクロアルキル、ｈｅｔ、シクロアルケニル、及びアリールから選ばれる。当該ｈｅｔ、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びアリールは、場合によってはハロ及びQ_{13}から選ばれた１～３個の置換基で置換されていてもよい。

各Q_{11}は独立して－Ｈ、ハロ、アルキル、アリール、シクロアルキル、及びｈｅｔから選ばれる。当該アルキル、シクロアルキル、及びｈｅｔは、場合によっては独立してハロ、$-NO_2$、－ＣＮ、＝Ｓ、＝Ｏ、及びQ_{14}から選ばれた１～３個の置換基で置換されていてもよい。該アリールは、場合によっては独立してハロ、$-NO_2$、－ＣＮ、及びQ_{14}

から選ばれた１～３個の置換基で置換されていてもよい。

【００２４】

各Q_{13}は独立して、Q_{11}、－OQ_{11}、－SQ_{11}、－$S(O)_2Q_{11}$、－$S(O)Q_{11}$、－$OS(O)_2Q_{11}$、－$C(=NQ_{11})Q_{11}$、－$SC(O)Q_{11}$、－$NQ_{11}Q_{11}$、－$C(O)Q_{11}$、－$C(S)Q_{11}$、－$C(O)OQ_{11}$、－$OC(O)Q_{11}$、－$C(O)NQ_{11}Q_{11}$、－$C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$、－ＣＮ、＝Ｏ、＝Ｓ、－$NQ_{11}C(O)Q_{11}$、－$NQ_{11}C(O)NQ_{11}Q_{11}$、－$S(O)_2NQ_{11}Q_{11}$、－$NQ_{11}S(O)_2Q_{11}$、－$NQ_{11}S(O)Q_{11}$、－$NQ_{11}SQ_{11}$、－$NO_2$、及び－$SNQ_{11}Q_{11}$から選ばれる。但し、$Q_{10}$がアリール又はＯ若しくはＳと二重結合を形成することができる原子を欠いたｈｅｔである場合は、Q_{13}は＝Ｏ又は＝Ｓではない。

【００２５】

各Q_{14}は－Ｈ、又はアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、若しくはナフチルから選ばれる置換基であり、それぞれは場合によっては独立して下記から選ばれる１～４個の置換基で置換されていてもよい：－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－OQ_{16}、－SQ_{16}、－$S(O)_2Q_{16}$、－$S(O)Q_{16}$、－$OS(O)_2Q_{16}$、－$NQ_{16}Q_{16}$、－$C(O)Q_{16}$、－$C(S)Q_{16}$、－$C(O)OQ_{16}$、NO_2、－$C(O)NQ_{16}Q_{16}$、－ＣＮ,－$NQ_{16}C(O)Q_{16}$、－$NQ_{16}C(O)NQ_{16}Q_{16}$、－$S(O)_2NQ_{16}Q_{16}$、－$S(O)_2NQ_{16}Q_{16}$、及び－$NQ_{16}S(O)_2Q_{16}$。当該アルキル、シクロアルキル、及びシクロアルケニルは更に＝Ｏ又は＝Ｓで置換されていてもよい。

【００２６】

各Q_{15}はアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ｈｅｔ、フェニル、又はナフチルであり、それぞれは場合によっては独立して下記から選ばれる１～４個の置換基で置換されていてもよい：－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－OQ_{16}、－SQ_{16}、－$S(O)_2Q_{16}$、－$S(O)Q_{16}$、－$OS(O)_2Q_{16}$、－$C(=NQ_{16})Q_{16}$、－$SC(O)Q_{16}$、－$NQ_{16}Q_{16}$、－$C(O)Q_{16}$、－$C(S)Q_{16}$、－$C(O)OQ_{16}$、－$OC(O)Q_{16}$、－$C(O)NQ_{16}Q_{16}$、－$C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{16}$、－ＣＮ、－$NQ_{16}C(O)Q_{16}$、－$NQ_{16}C(O)NQ_{16}Q_{16}$、－$S(O)_2NQ_{16}Q_{16}$、－$S(O)_2NQ_{16}Q_{16}$、－$NQ_{16}S(O)_2Q_{16}$、－$NQ_{16}S(O)Q_{16}$、－$NQ_{16}SQ_{16}$、$NO_2$、及び－$SNQ_{16}Q_{16}$。当該アルキル、シクロアルキル、及びシクロアルケニルは更に＝Ｏ又は＝Ｓで置換されていてもよい。

【００２７】

各Q_{16}は独立して－Ｈ、アルキル、及びシクロアルキルから選ばれる。当該アルキル及びシクロアルキルは場合によっては１～３個のハロを含んでもよい。

哺乳類とはヒト又は動物を云う。

【００２８】

本発明の化合物は一般にＩＵＰＡＣ又はＣＡＳ命名法に従って命名される。当業者によく知られた略語を使用し得る(例えば、フェニルに対して“Ｐｈ”、メチルに対して“Ｍｅ”、エチルに対して“Ｅｔ”、酸素原子に対して“Ｏ”、イオウ原子に対して“Ｓ”、窒素原子に対して“Ｎ”、時間に対して“ｈ”、そして室温に対して“ｒｔ”)。

【００２９】

本発明の化合物は適当な場合は慣用法に従ってそれらの塩に変換することができる。

“薬学的許容塩”の用語は本発明の化合物を投与するのに有用な酸付加塩を云い、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、フマル酸塩等が含まれる。これらの塩は水和された形態であり得る。

【００３０】

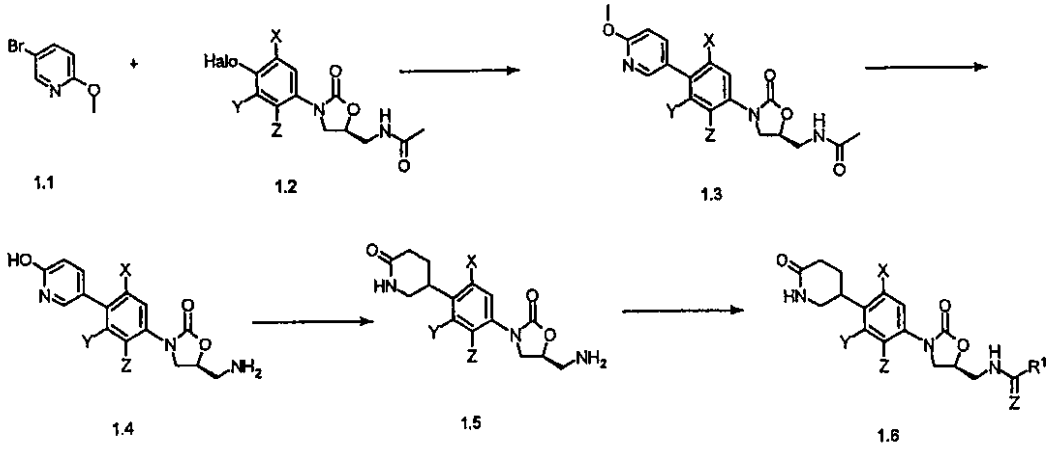
本発明の式Ｉの化合物は、例えばイソオキサゾリン環のＣ－５にキラルセンターを含み、従って二つのエナンチオマー又は両者のラセミ混合物が存在する。本発明は両方のエナンチオマー、並びに両方の異性体を含む混合物に関する。更に置換基によっては、追加のキラルセンター及び他の異性型が式Ｉの化合物に存在し得、本発明は全ての可能な立体異

性体及び幾何学的形態を包含する。
本発明の化合物は、非経口及び経口投与により、ヒト及び他の温血動物における微生物感染の治療に有用である。
【００３１】
本発明の医薬組成物は、本発明の化合物を固体又は液体の薬学的に許容される担体と、場合によっては薬学的に許容される補助剤及び賦形剤と、標準的且つ慣用の技術を用いて合わせることにより調製し得る。固体形の組成物は、粉末、錠剤、分散性顆粒、カプセル、カシェ及び座薬を含む。固体担体は、希釈剤、風味剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、及びカプセル化剤としても機能し得る少なくとも一つの物質であることができる。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、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、セルロース性材料、低融点ワックス、カカオ脂等が含まれる。液体形組成物には、溶液、懸濁液及び乳濁液が含まれる。例えば、水、及び水－プロピレングリコール系に溶解し、場合によっては適当な慣用の着色剤、風味剤、安定剤及び増粘剤を含む本発明の化合物の溶液が提供され得る。
【００３２】
好ましくは医薬組成物は、慣用の技術を用いて、有効量又は適当量の活性成分、即ち本発明の化合物、を含む単位投与形態で提供される。
医薬組成物及びその単位投与形態中の活性成分、即ち本発明の化合物、の量は特定の用途、特定の化合物の効力及び所望の濃度に依存して広範囲に変えるか又は調整され得る。一般に、活性成分の量は該組成物の０．５～９０重量％の範囲であろう。
【００３３】
温血動物における細菌感染を治療又は撲滅させるための治療用途において、該化合物又はその医薬組成物は、治療を受ける動物において抗菌的に有効であろう活性化合物の濃度、即ち量、又は血液レベルを得そして維持する投薬量で経口的、非経口的及び／又は局所的に投与されるであろう。一般に、活性成分の投薬量のかかる抗菌的有効量は約０．１～約１００ｍｇ／ｋｇ(体重)／日、更に好ましくは約３．０～約５０ｍｇ／ｋｇ(体重）／日の範囲であろう。投薬量は患者の要求、治療される細菌感染の重症度、及び使用される特定の化合物に依存して変わり得ることを理解されたい。また、投与する初期の投薬量を、所望の血液レベルに急速に到達させるために上限レベルを越えて増加させるか、又は初期の投薬量は最適量よりも少なくしそして毎日の投薬量を特定の状況に依存して治療過程の間に段々増加させてもよいことを理解されたい。所望により、毎日の投薬量を複数の投与量に分割してもよい。例えば１日当たり２～４回にしてもよい。
【００３４】
本発明の化合物は非経口的に、即ち、注射、例えば静脈内注射により、或いは他の非経口投与経路により投与してもよい。非経口的投与のための医薬組成物は一般に、薬学的に許容される液体担体、例えば注射用水、の中に溶解された薬学的に許容される量の該化合物又は可溶性塩（酸付加塩又は塩基塩）と、例えば約３．５～６のｐＨを有する適当に緩衝された等張性溶液を与えるために緩衝剤とを含むであろう。適した緩衝剤には、少数ではあるが代表的な緩衝剤を挙げると、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（＋）－リシン及びＬ（＋）－アルギニンが含まれる。本発明の化合物は一般に、約１ｍｇ／ｍＬ（溶液）～約４００ｍｇ／ｍＬ（溶液）の範囲の薬学的に許容される注射可能な濃度を与えるのに十分な量の担体に溶解されるであろう。得られた液体医薬組成物は、上記の抗菌的に有効量の投薬量を得るように投与されるであろう。本発明の化合物は固体又は液体の投薬形態で経口的に有利に投与される。
【００３５】
局部的治療として、有効量の式Ｉの化合物が、治療する部位の患者の皮膚に塗布することができる薬学的に許容されるゲル又はクリームベヒクル中に混入される。かかるクリーム及びゲルの製造は当業界で良く知られ、そして浸透向上剤を含むことができる。

【００３６】
本発明のオキサゾリジノン抗菌剤は多様の生物に対して有用な活性を有する。本発明の化合物のイン　ビトロ活性は、“Approved Standard Methods for Dilution Antimicrobial Suceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically”，第３版、１９９３年、National Committee for Clinical Laboratory Standards、米国、ペンシルバニア州、ビラノバ発行、に記載されている寒天希釈法により、最小阻止濃度（ＭＩＣ）の決定のような標準的テスト法により評価することができる。

【００３７】
式Ｉの化合物は当業者に知られた方法により製造し得る。例えば、式Ｉの化合物は以下に示すスキーム１～４により合成し得る。

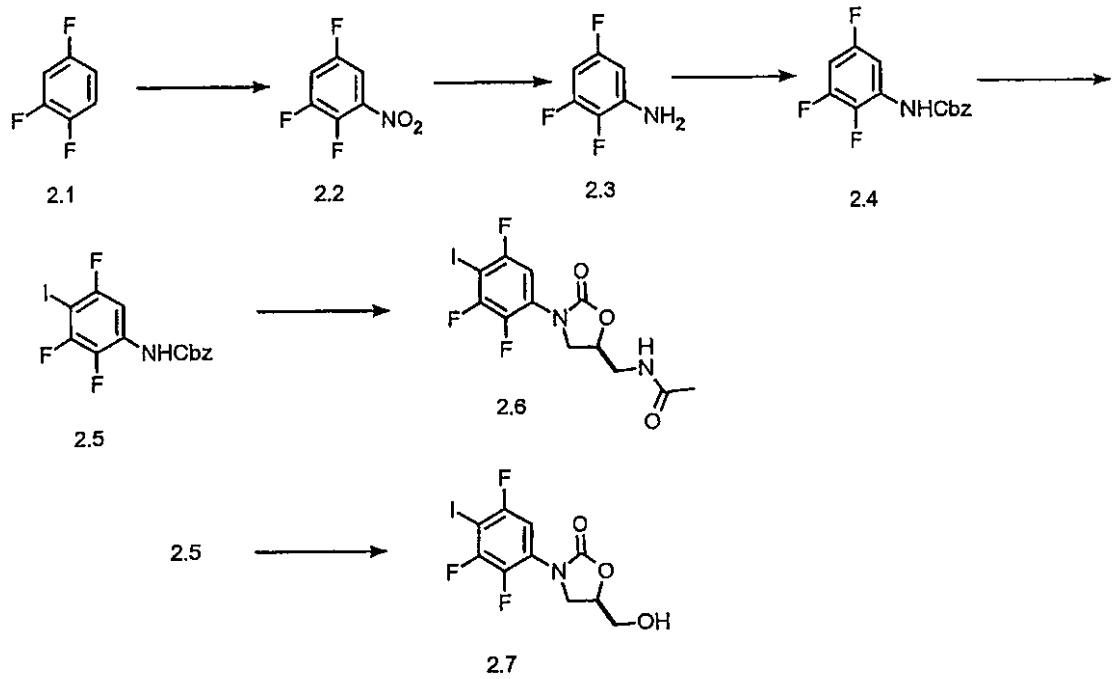
【化５】
スキーム１



【００３８】
スキーム１を参照すると、アルコキシ基を含む官能化されたピリジン１．１はスズキ型カップリングによりＮ－フェニル－２－オキサゾリジノン－５－カルボキサミド１．２にカップリングされてアルコキシ置換ピリジル－４－フェニル－２－オキサゾリジノン－５－メチルアミド１．３を形成する。アルコキシ置換基のＨＣｌ／ジオキサンを用いた酸開裂によりヒドロキシピリジン１．４が得られる。アルコール置換ピリジル－４－フェニル－２－オキサゾリジノン－５－メチルアミン１．４の水素添加はＮ－フェニル－２－オキサゾリジノン－５－メチルアミンラクタム１．５を生成し、オキサゾリジノンＣ－５メチルアミンのアシル化は所望のラクタム１．６を生成する。スキーム１はＮ－（｛(５Ｓ)－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）誘導体を製造するための合成を例示するが、Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）誘導体は適当なピリジン出発材料を用いて合成し得る。

【００３９】
Ｎ－フェニル－２－オキサゾリジノン－５－カルボキサミド出発材料は公知の方法で製造し得る。例えば、Ｘ＝Ｙ＝Ｚ＝Ｈを含む化合物は米国特許第４，７０５，７９９号に記載されている。この特許を参照により本願に組み込む。フェニル置換基（Ｘ＝Ｆ，Ｙ＝Ｚ＝Ｈ）及び（Ｘ＝Ｙ＝Ｆ，Ｚ＝Ｈ）を含む化合物は米国特許第５，５２３，４０３号に記載されている。この特許を参照により本願に組み込む。下記に示すスキーム２は、フェニル置換基がＸ＝Ｙ＝Ｚ＝Ｆである出発材料の製造手順を記載する。

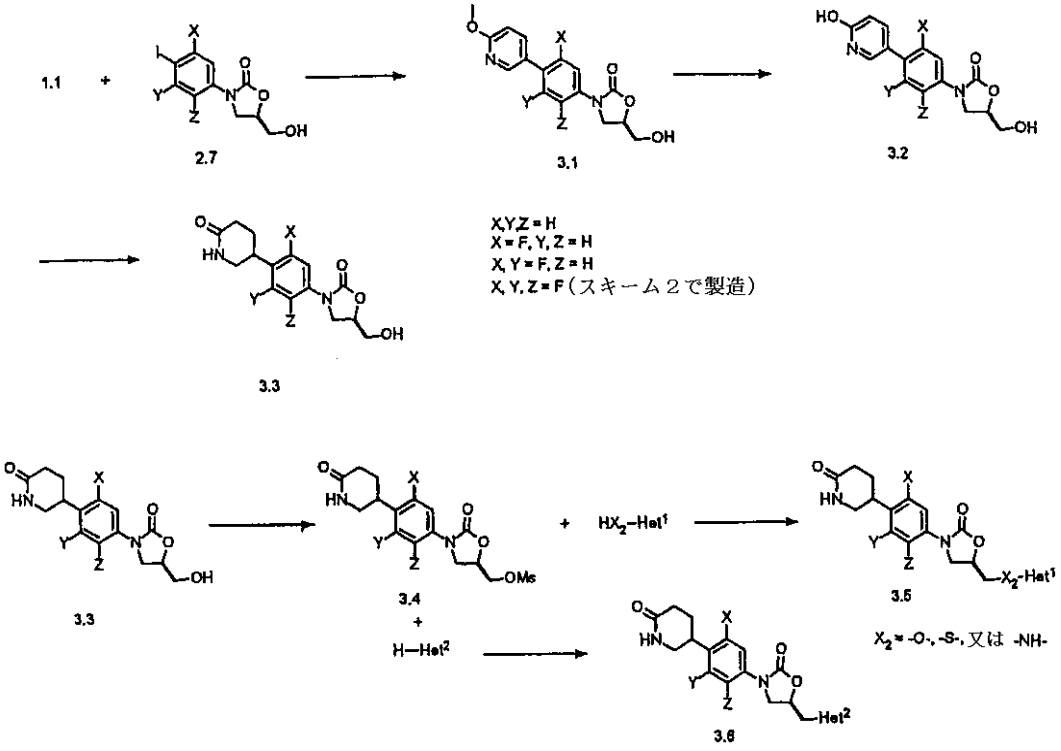
【化６】
スキーム ２



【００４０】
スキーム２を参照すると、トリフルオロベンゼン２．１はニトロ化されて２，３，５－トリフルオロニトロベンゼン２．２が生成する。ジフルオロアニリン２．３に還元した後、アミンを保護して２．４を生成し、次ぎにハロゲン化して２．５を得る。置換Ｎ－フェニル－オキサゾリジノン－５－メチルアミド２．６は保護されたアニリン２．５から、公知の方法、例えばケース（Ｃａｓｅ）３９３に記載されたような方法、を用いて製造し得る。ケース３９３を参照により本願に組み込む。或いは保護されたアニリンは、J. Med. Chem 1996, 39, 673に記載された方法でアルコール２．７に変換することができる。メチルアミドの加水分解及び還元はＮ－フェニル－オキサゾリジノン－５－メチルアルコール２．７を与える。

【化７】

スキーム ３

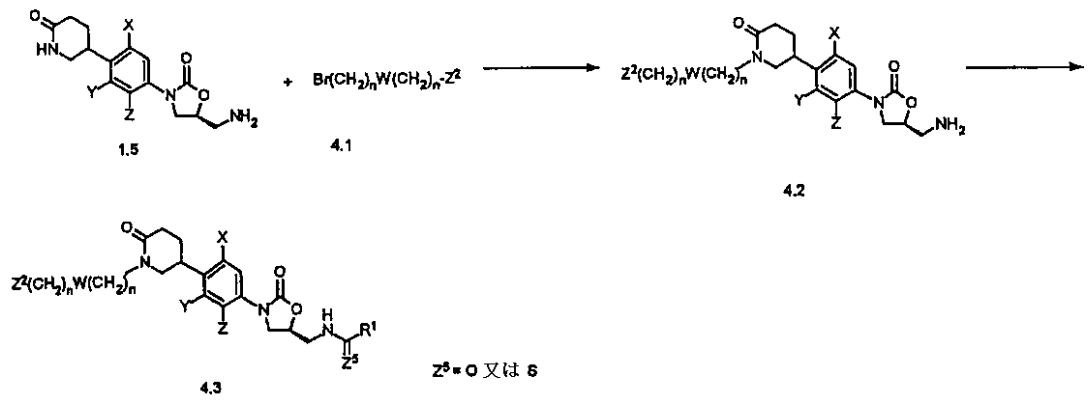


【００４１】

スキーム３を参照すると、Ｎ－フェニル－オキサゾリジノン－５－メチルアルコール２.７は、スズキ型カップリングによりピリジン１.１にカップリングされて３.１を生成する。ＨＣｌ／ジオキサン中の３.１の加水分解はヒドロキシピリジン３.２を与える。 パラジウムを用いたヒドロキシピリジンの還元はラクタムアルコール３.３を与える。アルコール３.３とエチルトリアミン中での塩化メシルとの反応はオキソピペリジニル－フェニル－オキサゾリジノン－５－メチルメシラート３.４を与える。メシラート３.４とＨＸ$_2$－Ｈｅｔ^{2}又はＨ－Ｈｅｔ^{2}との反応はそれぞれ式Ｉの化合物３.５及び３.６を与える。

【化８】

スキーム ４



【００４２】

スキーム４を参照すると、ラクタム１.５の誘導はＬＤＡのような強塩基を用いた脱プロトン、次いで当業者に知られた方法によるラクタムの窒素のアルキル化を含む。オキサ

ゾリジノン－５－メチルアミン４．２をアシル化すると式Ｉの化合物４．３が得られる。
式Ｉの化合物の製造に有用な適当な中間体及び式Ｉの化合物の製造を助ける別の合成法は、例えば、参照により本願に組み込まれる下記の刊行物に見られる。

【００４３】

米国特許第５，２２５，５６５号；同５，１８２，４０３号；同５，１６４，５１０号；同５，２４７，０９０号；同５，２３１，１８８号；同５，５６５，５７１号；同５，５４７，９５０号；同５，５２９，９９８号；同５，６２７，１８１号；同５，８４３，９６７号；同５，８６１，４１３号；同５，８２７，８５７号；同５，８６９，６５９号；同５，９５２，３２４号；同５，９６８，９６２号；同５，６８８，７９２号；同６，０６９，１６０号；同６，２３９，１５２号；同５，２，７６５号；同４，７０５，７９９号；同５，０４３，４４３号；同５，６５２，２３８号；同５，８２７，８５７号；同５，５２９，９９８号；同５，６８４，０２３号；同５，６２７，１８１号；同５，６９８，５７４号；同６，１６６，０５６号；同６，１９４，４４１号；同６，１１０，９３６号；同６，０６９，１４５号；同６，２７１，３８３号；同５，９８１，５２８号；同６，０５１，７１６号；同６，０４３，２６６号；同６，３１３，３０７号；及び同５，５２３，４０３号。

【００４４】

ＰＣＴ出願及び公報ＰＣＴ／ＵＳ９３／０４８５０、ＷＯ９４／０１１１０；ＰＣＴ／ＵＳ９４／０８９０４、ＷＯ９５／０７２７１；ＰＣＴ／ＵＳ９５／０２９７２、ＷＯ９５／２５１０６；ＰＣＴ／ＵＳ９５／１０９９２、ＷＯ９６／１３５０２；ＰＣＴ／ＵＳ９６／０５２０２、ＷＯ９６／３５６９１；ＰＣＴ／ＵＳ９６／１２７６６；ＰＣＴ／ＵＳ９６／１３７２６；ＰＣＴ／ＵＳ９６／１４１３５；ＰＣＴ／ＵＳ９６／１７１２０；ＰＣＴ／ＵＳ９６／１９１４９；ＰＣＴ／ＵＳ９７／０１９７０；ＰＣＴ／ＵＳ９５／１２７５１、ＷＯ９６／１５１３０；ＰＣＴ／ＵＳ９６／００７１８、ＷＯ９６／２３７８８、ＷＯ９８／５４１６１、ＷＯ９９／２９６８８、ＷＯ９９／０３８４６、ＷＯ９９／３７６４１、ＷＯ９９／３７６５２、ＷＯ９９／４００９４、ＷＯ９７／３０９９５、ＷＯ９７／０９３２８、ＷＯ０１／８１３５０、ＷＯ０１／４０２３６、ＷＯ００／２１９６０、ＷＯ０１／４０２２、及びＷＯ９５／０７２７１。

【００４５】

いくつかの態様において、抗菌性化合物は式Ｉの化合物のプロドラッグである。“プロドラッグ”の表現は公知の直接作用性薬物の誘導体を示し、それは酵素的又は化学的プロセスにより活性薬物に変換される。式Iの化合物のプロドラッグは、該化合物上に存在する官能基を、修飾物が慣例の操作又はイン　ビトロで母化合物に開裂されるような方法で修飾することにより製造される。プロドラッグは、構造（Ｉ）の化合物であって、ヒドロキシ、アミン又はスルフヒドリル基が、動物に投与した場合に開裂してそれぞれ遊離のヒドロキシ、アミノ又はスルフヒドリル基を形成するような基に結合した化合物を含むが、これらに限定されない。プロドラッグの代表的例にはアルコール及びアミン官能基のアセテート、ホルメート及びベンゾエート誘導体が含まれるが、これらに限定されない。Notari,R.E.,“Theory and Practice of Prodrug Kinetics”, Methods in Enzymology, 112:309-323(1985);Bodor,N.,“Novel Approaches in Prodrug Design”, Drugs of the Future,6(3):165-182(1981);及びBundgaad,H.,“Design of Prodrugs: Bioreversible-Derivatives for Various Functional Groups and Chemical Entities”,in Design of Prodrugs (H.Bundgaad編集),Elsevier,N.Y.(1985)を参照。

【実施例】

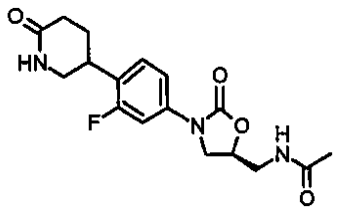
【００４６】

更に詳述しなくとも、当業者は先行する記載を用いて本発明を十分な程度に実施することができると考える。下記の詳細な例は種々の化合物をいかに製造するか及び／又は本発明の種々の方法をいかに遂行するかを記載し、単に例示であって前の開示をいかなる方法でも限定するものではないと解釈されたい。当業者は手順から、反応体並びに反応条件及び技法の両方について、適当な変更を即座に認識するであろう。

【００４７】

実施例１．Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド

【化９】



ステップ１．Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（６－メトキシピリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミドの製造

ジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）中に５－ブロモ－２－メトキシピリジン(２.０ｇ、１１ミリモル)、ビス（ピナコラト）ジボロン（３.０ｇ、１２ミリモル）及び酢酸カリウム(３.２ｇ、３３ミリモル)を含む撹拌、脱気溶液に、［１,１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）とジクロロメタン（１：１）の錯体(０.２６９ｇ、０.３３ミリモル)を添加する。該溶液を再度脱気し、８５℃に２時間加熱する。該溶液をＲＴに冷却し、そして２Ｍの炭酸ナトリウム(１３ｍＬ，２６ミリモル)、（Ｓ）－Ｎ－［［３－（３－フルオロ－４－ヨードフェニル）－２－オキソ－５－オキサゾリジニル］メチル］アセトアミド（参照により本願に組み込まれる米国特許第５,５６５,５７１号に記載）（４.９ｇ，１１ミリモル）及び［１,１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）とジクロロメタン（１：１）の錯体（０.２６９ｇ，０.３３ミリモル）を添加する。反応物を８５℃に１６時間加熱する。反応物をＲＴに冷却し、そして反応物を濃縮乾固する。残留物をCH_2Cl_2／ＭｅＯＨに取り出し、シリカに吸収させ、そしてビオテージ（ｂｉｏｔａｇｅ）４０Ｍカラム（２ロット）上でＳＩＭを用い、CH_2Cl_2中の１.５％ＭｅＯＨを用いて精製して、所望のメトキシピリジン化合物２.６ｇ（７.２ミリモル、６７％）を薄褐色固体として得る。^{1}H-NMR (DMSO)δ: 8.35, 8.27, 7.90, 7.63, 7.58, 7.41, 6.93, 4.76, 4.17, 3.89, 3.78, 3.43, 3.43, 1.84

【００４８】

ステップ２．(５Ｓ)－５－（アミノメチル）－３－［３－フルオロー４－（６－ヒドロキシピリジン－３－イル）フェニル］－１,３－オキサゾリジン－２－オンの製造

ジオキサン（２ｍＬ）中のステップ１の生成物（０.５ｇ，１.３ミリモル）の撹拌混合物に濃塩酸（１ｍＬ）を添加する。反応物を９時間還流加熱する。反応物を０℃に冷却し、そして０℃のNH_3（１００ｍＬ）で飽和したＭｅＯＨ１００ｍＬに注ぐ。シリカを加え、溶液を濃縮乾固する。残留物をビオテージ４０Ｓカラム上でＳＩＭを用い、CH_2Cl_2中の５％－８％ＭｅＯＨ／NH_3を用いて精製して、所望のヒドロキシピリジン化合物０.３ｇ（１.０ミリモル、６６％）を得る。^{1}H-NMR (DMSO)δ: 7.67, 7.58, 7.53, 7.39, 6.43, 4.64, 4.08, 3.89, 2.82

【００４９】

ステップ３．５－｛４－［(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｝ピペリジン－２－オンの製造

ステップ２からのヒドロキシピリジン（０.８５ｇ，２.８ミリモル）を２５０ｍＬパール（ｐａｒｒ）瓶に入れ、そしてトリフルオロ酢酸（２０ｍＬ）に溶解する。この混合物に活性炭素上の１０％パラジウムを加える。混合物を５０ｐｓｉのH_2、５０℃で４時間水素添加する。混合物を濃縮乾固し、そしてNH_3で飽和したＭｅＯＨ５０ｍＬを加える。シリカを加え、そして該混合物を濃縮乾固する。残留物をビオテージ４０Ｓカラム上でＳＩＭを用い、CH_2Cl_2中の５％－６％ＭｅＯＨ／NH_3を用いて精製して、所望のラ

クタム０．６９６ｇ（２．３ミリモル、８１％）を得る。^{1}H- NMR (DMSO)δ：7.59, 7.53, 7.39, 7.29, 4.62, 4.05, 3.85, 3.25, 2.81, 2.31, 1.90

【００５０】

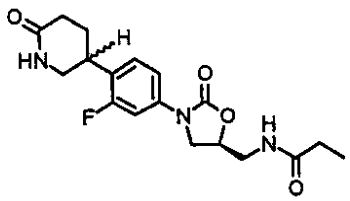
ステップ４．Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミドの製造

CH_2Cl_2（１０ｍＬ）中の０℃のステップ３からのラクタム（０．１ｇ，０．３５ミリモル）の撹拌混合物に、トリエチルアミン（０．０７３ｍＬ，０．０５３ミリモル）を加え、次いで無水酢酸（０．０３９ｍＬ，０．０４２ミリモル）を加える。反応物を、浴を放置して冷めるままにして１６時間撹拌する。次いで反応物をCH_2Cl_2で５０ｍＬに希釈し、水（１０ｍＬ）で洗う。有機相を乾燥し（$MgSO_4$）、シリカを加え、そして該混合物を濃縮乾固する。残留物をビオテージ１２Ｍカラム上でＳＩＭを用い、２％－３％ＭｅＯＨ　CH_2Cl_2を用いて精製して、所望のアセトアミド０．０８０ｇ（０．２３ミリモル、６７％）を得る。^{1}H-NMR (DMSO)δ：8.25, 7.60, 7.48, 7.40, 7.26, 4.73, 4.11, 3.73, 3.40, 3.19, 2.31, 2.04, 1.83

【００５１】

実施例２．Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミド

【化１０】

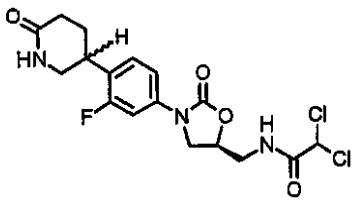


Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミドを、無水酢酸をプロピオン酸無水物に置き換えて、実施例１のステップ４のようにして製造する。^{1}H-NMR (DMSO)δ：8.16, 7.59, 7.51, 7.39, 7.26, 4.73, 4.10, 3.74, 3.41, 3.22, 2.31, 2.09, 1.89, 0.94

【００５２】

実施例３．２,２－ジクロロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド

【化１１】

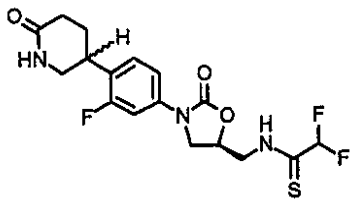


２,２－ジクロロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミドを、無水酢酸を無水ジクロロ酢酸に置き換えて、実施例１のステップ４のようにして製造した。^{1}H-NMR (DMSO)δ：7.60, 7.48, 7.39, 7.25, 6.49, 4.80, 4.13, 3.74, 3.53, 3.21, 3.17, 2.34, 2.34, 2.25, 2.05, 1.90

【００５３】

実施例４．２,２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミド

【化１２】

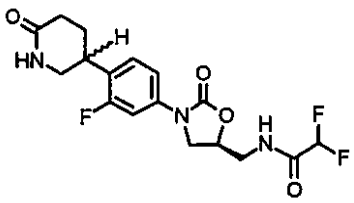


２,２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミドを、無水酢酸をＯ－（３,３－ジフェニルプロピル）ジフルオロエタンチオエート（Ｃａｓｅ００５５８を参照）に置き換えて、実施例１のステップ４のようにして製造する。^{1}H-NMR (DMSO)δ：11.2, 7.59, 7.48, 7.4, 7.27, 6.49, 5.0, 4.18, 3.9, 3.85, 3.22, 2.26, 2.04, 1.90

【００５４】

実施例５．２,２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド

【化１３】

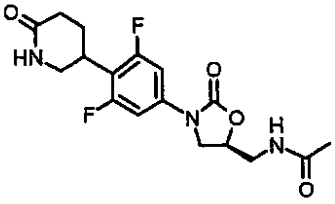


実施例１、ステップ３からのラクタム（０.１５０ｇ，０.０４９ミリモル）の撹拌ＭｅＯＨ（７ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（０.１０ｍＬ，０.０７３ミリモル）を加え、次いでジフルオロ酢酸エチル（０.０５９ｍＬ，０.０５９ミリモル）を滴下する。反応物をＲＴで１６時間撹拌する。溶液を濃縮乾固し、次ぎにCH_2Cl_2で１００ｍＬに希釈する。溶液を水（２×５ｍＬ）で洗う。相を分離し、有機層を乾燥する（$MgSO_4$）。シリカを溶液に加え、濃縮乾固する。残留物をビオテージ１２Ｍカラム上でＳＩＭを用い、CH_2Cl_2中の３％ＭｅＯＨを用いて精製して、所望の化合物０.１３１ｇ（０.３４ミリモル、６９％）を得る。^{1}H-NMR (DMSO)δ：11.2, 7.57, 7.48, 7.40, 7.25, 6.24, 4.8, 4.14, 3.77, 3.53, 3.22, 2.34, 2.26, 2.03, 1.89

【００５５】

実施例６．Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３,５－ジフルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド

【化１４】

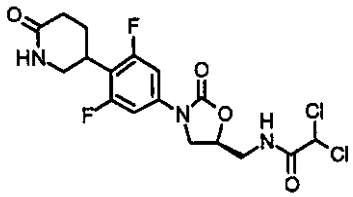


Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３,５－ジフルオロ－４－（６－メトキシピリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミドを、Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（６－メトキシピリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミドをＮ－｛［(５Ｓ)－３－［３,５－ジフルオロ－４－ヨードフェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミドに置き換えて実施例１に記載の経路により製造する。^{1}H-NMR (DMSO)δ：8.25, 7.61, 7.30, 4.73, 4.10, 3.72, 3.49, 3.40, 2.30, 1.90, 1.83

【００５６】

実施例７．２,２－ジクロロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３,５－ジフルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド

【化１５】

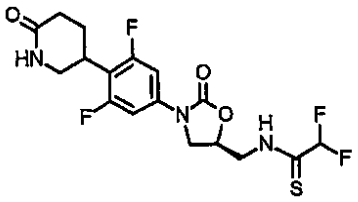


２,２－ジクロロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３,５－ジフルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミドを、無水酢酸を無水ジクロロ酢酸に置き換えて実施例６に記載したようにして製造する。^{1}H-NMR (DMSO)δ：8.97, 7.60, 7.29, 6.48, 4.82, 4.14, 3.73, 3.53, 3.37, 3.19, 23.30, 1.88

【００５７】

実施例８．Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３,５－ジフルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）－２,２－ジフルオロエタンチオアミド

【化１６】

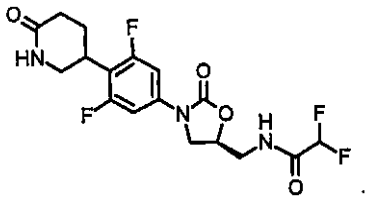


Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３,５－ジフルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）－２,２－ジフルオロエタンチオアミドを、実施例４に記載したようにして、無水酢酸をＯ－（３,３－ジフェニルプロピル）ジフルオロエタンチオエート（Ｃａｓｅ００５５８を参照）に置き換えて（実施例６で中間体として製造されたアミンに置き換えて）製造する。^{1}H-NMR (DMSO)δ：11.20, 7.60, 6.49, 5.76, 5.04, 4.17, 3.97, 3.84, 3.34, 3.21, 2.30, 1.89

【００５８】

実施例９．Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３,５－ジフルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）－２,２－ジフルオロアセトアミド

【化１７】

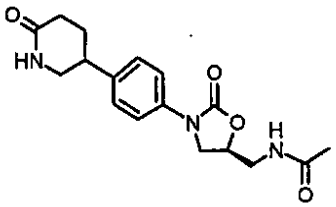


Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３,５－ジフルオロ－４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）－２,２－ジフルオロアセトアミドを、無水酢酸を無水ジクロロ酢酸エチルに置き換えて実施例６に記載したようにして製造する。^{1}H-NMR (DMSO)δ：9.20, 7.60, 7. 29, 6.25, 4.82, 4.13, 3.76, 3.52, 3.33, 3.19, 3.09, 2.30, 1.89

【００５９】

実施例１０．Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド

【化１８】

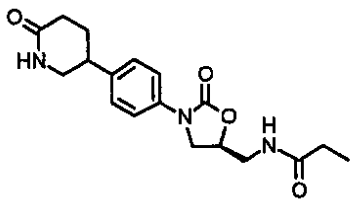


Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミドを、Ｎ－｛［(５Ｓ)－３－（３－フルオロ－４－ヨードフェニル）－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル］メチル｝アセトアミドを［(５Ｓ)－３－（４－ヨードフェニル）－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル］メチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルに置き換えて、実施例１に記載した経路により製造する。^{1}H-NMR (DMSO)δ：8.24, 7.51, 7.47, 7.33, 4.71, 4.10, 3.72, 3.40, 3.18, 3.14, 2.97, 2.28, 1.94, 1.83

【００６０】

実施例１１．Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミド

【化１９】

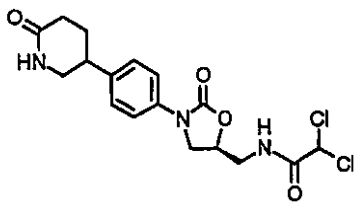


Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミドを、無水酢酸を無水プロピオン酸に置き換えて実施例１０に記載したようにして製造する。^{1}H-NMR (DMSO)δ：8.17, 7.57, 7.46, 7.33, 4.71, 4.09, 3.73, 3.41, 3.19, 2.96, 2.25, 2.09, 1.90, 0.94.

【００６１】

実施例１２．２,２－ジクロロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド

【化２０】

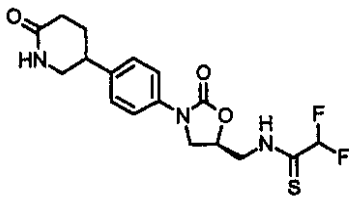


２，２－ジクロロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミドを、無水酢酸を無水ジクロロ酢酸に置き換えて実施例１０に記載したようにして製造する。^{1}H-NMR (DMSO)δ：8.98, 7.57, 7.46, 7.32, 6.49, 4.79, 4.13, 3.73, 3.53, 3.02, 2.26, 1.90.

【００６２】

実施例１３．２，２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミド

【化２１】

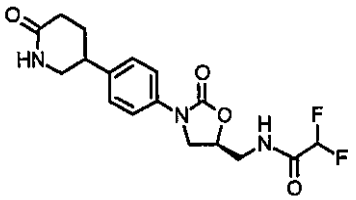


２，２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミドを、無水酢酸をＯ－（３，３－ジフェニルプロピル）ジフルオロエタンチオエートに置き換えて実施例１０に記載したようにして製造する。^{1}H-NMR (DMSO)δ：11.3, 7.58, 7.48, 7.34, 6.50, 5.01, 4.18, 3.97, 3.85, 3.39, 3.23, 3.01, 2.25, 1.90

【００６３】

実施例１４．２，２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミド

【化２２】

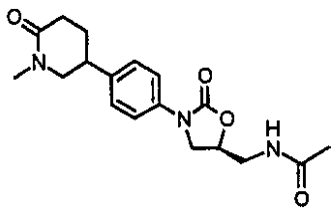


２，２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミドを、無水酢酸をジフルオロ酢酸エチルに置き換えて実施例１０に記載したようにして製造する。^{1}H-NMR (DMSO)δ：11.3, 7.58, 7.47, 7.34, 6.25, 4.78, 4.14, 3.77, 3.52, 3.35, 3.19, 2.96, 2.26, 1.90

【００６４】

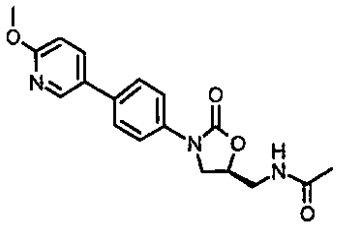
実施例１５．（｛(５Ｓ)－３－［４－（１－メチル－６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド

【化２３】



ステップ１．Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［４－（６－メトキシピリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミドの製造

【化２４】

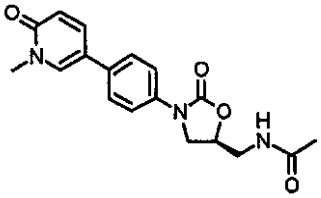


５－ブロモ－２－メトキシピリジン(２.０ｇ，1.1ミリモル)、ビス（ピナコラート）ジボロン（３.０ｇ，１.２ミリモル）及び酢酸カリウム(３.２ｇ，３.３ミリモル)を含む撹拌、脱気したジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン］ジクロロパラジウム（II）とジクロロメタン（１：１）の錯体(０.２６９ｇ，０.３３ミリモル)を添加する。該溶液を再度脱気し、８５℃に２時間加熱する。該溶液をＲＴに冷却し、そして２Ｍの炭酸ナトリウム(１３ｍＬ，２６ミリモル)、（Ｓ）－Ｎ－［［３－（３－フルオロ－４－ヨードフェニル）－２－オキソ－５－オキサゾリジニル］メチル］アセトアミド（米国特許第５，５６５，５７１号に記載）（４.０ｇ，１.１ミリモル）及び［１,１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）とジクロロメタン（１：１）の錯体（０.２６９ｇ，０.３３ミリモル）を添加する。反応物を８５℃に１６時間加熱する。反応物をＲＴに冷却し、そして反応物を濃縮乾固する。残留物をCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ中に取り出し、シリカに吸収させ、そしてビオテージ４０Ｍカラム（２ロット）上でＳＩＭを用い、CH_2Cl_2中の１.５％ＭｅＯＨを用いて精製して、所望のメトキシピリジン化合物１.７ｇ（５.１ミリモル、４７％）を薄褐色固体として得る。^{1}H-NMR (DMSO)δ: 8.49, 8.27, 8.01, 7.65, 6.90, 4.74, 4.16, 3.89, 3.78, 3.43, 1.84

【００６５】

ステップ２．Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［４－（１－メチル－６－オキソ－１,６－ジヒドロピリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド

【化２５】



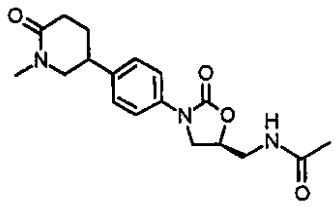
封入管中のＮ－（｛(５Ｓ)－３－［４－（６－メトキシピリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド(０.１０ｇ，０.２９ミリモル)の撹拌無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）混合物に、炭酸カリウム(０.０４ｇ，０.５８ミリモル)及びヨウ化メチル（０.１ｍＬ，１.７ミリモル）を加える。混合物を８５℃に１６時間加熱する。反応物をＲＴに冷却し、そしてCH_2Cl_2で１００ｍＬに希釈

する。K_2CO_3を濾過する。溶液を濃縮乾固し、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中に溶解しそして飽和$Na_2S_2O_3$で処理する。溶液をシリカ上で濃縮乾固する。残留物をＳＩＭに充填し、そしてビオテージ１２Ｍカラム上でCH_2Cl_2中の２－４％ＭｅＯＨを用いて精製して、所望の化合物（０．２３ｇ、５３％）を得る。^{1}H-NMR (DMSO)δ：8.26, 8.12, 7.82, 7.59, 6.47, 4.73, 4.14, 3.77, 3.50, 3.42, 1.84

【００６６】

ステップ３．Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［４－（１－メチル－６－オキソピペリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド

【化２６】

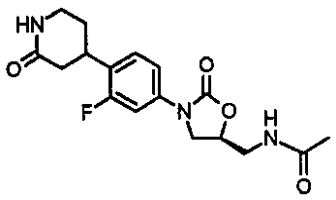


ＭｅＯＨ２０ｍＬ中のＮ－（｛(５Ｓ)－３－［４－（１－メチル－６－オキソ－１,６－ジヒドロピリジン－３－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド（０．１７９ｇ，０．５２ミリモル）の混合物に、活性木炭上の１０％パラジウム０．０５ｇを加える。混合物を５０ｐｓｉで１６時間水素添加する。反応混合物をセライトを通して濾過し、シリカを加え、そして混合物を濃縮乾固する。残留物をＳＩＭに充填し、そしてビオテージ１２Ｓカラム上でCH_2Cl_2中の２％ＭｅＯＨを用いて精製して、所望の化合物（０．１７５ｇ、９６％）を得る。^{1}H-NMR (DMSO)δ：8.25, 7.41, 4.70, 4.10, 3.74, 3.39, 3.17, 2.83, 2.32, 2.01, 1.83

【００６７】

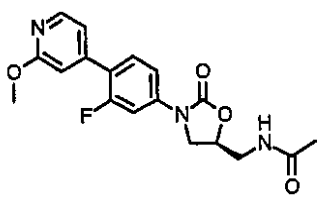
実施例１６．Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド

【化２７】



ステップ１．Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（２－メトキシピリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミドの製造

【化２８】



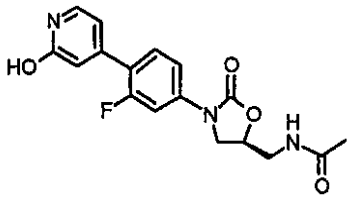
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－ヨードフェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド(２．０ｇ，５．３ミリモル)、ビス（ピナコラート）ジボロン（１．５ｇ，５．８ミリモル）及び酢酸カリウム(１．５ｇ，１．６ミリモル)を含む撹拌、脱気したジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）溶液に、［１，１’－

ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）とジクロロメタン（１：１）の錯体(０.１３０ｇ，０.１６ミリモル)を添加する。該溶液を再度脱気し、８５℃に２時間加熱する。該溶液をＲＴに冷却し、そして２Ｍの炭酸ナトリウム(１３ｍＬ，２６ミリモル)、４－ヨード－２－メトキシピリジン（Ｊ.Ｈｅｔ　Ｃｈｅｍ.１９８５、２２、１４５及びＯｒｇ.Ｐｒｅｐ　ａｎｄ　Ｐｒｏｃｅｅｄ　Ｉｎｔ.１９９４，２６，６９６）（１.２ｇ，５.３ミリモル）及び［１,１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）とジクロロメタン（１：１）の錯体（０.１３０ｇ，０.１６ミリモル）を添加する。反応物を８５℃に１６時間加熱する。反応物をＲＴに冷却し、そして反応物を濃縮乾固する。残留物をCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ中に取り出し、シリカに吸収させ、そしてビオテージ４０Ｍカラム（２ロット）上でＳＩＭを用い、CH_2Cl_2中の１.５％ＭｅＯＨを用いて精製して、所望のメトキシピリジン化合物０.８ｇ（２.２ミリモル、４２％）を薄褐色固体として得る。^{1}H- NMR (DMSO)δ: 8.25, 7.69, 7.62, 7.45, 7.18, 6.98, 4.77, 4.17, 3.89, 3.79, 3.43, 1.84

【００６８】

ステップ２.（５Ｓ）－５－（アミノメチル）－３－［３－フルオロー４－（２－ヒドロキシピリジン－４－イル）フェニル］－１,３－オキサゾリジン－２－オンの製造

【化２９】

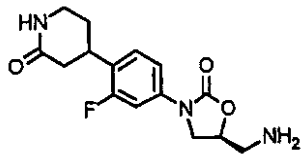


ジオキサン（３ｍＬ）中のステップ１の生成物（０.２ｇ，０.５ミリモル）の撹拌混合物に濃塩酸（０.５ｍＬ）を添加する。反応物を１６時間還流加熱する。反応物を０℃に冷却し、そしてNH_3（１００ｍＬ）で飽和した０℃のＭｅＯＨ１００ｍＬに注ぐ。シリカを加え、溶液を濃縮乾固する。残留物をビオテージ４０Ｓカラム上でＳＩＭを用い、CH_2Cl_2中の５％－８％ＭｅＯＨ／NH_3を用いて精製して、所望のヒドロキシピリジン化合物０.１２ｇ（１.０ミリモル、８４％）を得る。^{1}H-NMR (DMSO)δ: 10.15, 8.25, 8.21, 8.15, 7.63, 7.59, 7.43, 7.32, 4.76, 4.17, 3.78, 3.43, 1.84

【００６９】

ステップ３．４－｛４－［(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｝ピペリジン－２－オンの製造

【化３０】

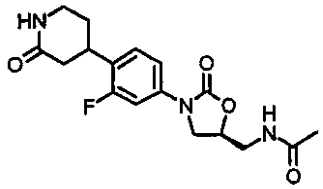


ステップ２からのヒドロキシピリジン（０.６５０ｇ，２.０ミリモル）を２５０ｍＬパール瓶に入れ、そしてトリフルオロ酢酸（２０ｍＬ）に溶解する。この混合物に活性炭素（０.６００ｇ）上の１０％パラジウムを加える。混合物を５０ｐｓｉのH_2、５０℃で４時間水素添加する。該混合物を濃縮乾固し、そしてNH_3で飽和したＭｅＯＨ５０ｍＬを加える。シリカを加え、そして該混合物を濃縮乾固する。残留物をビオテージ４０Ｓカラム上でＳＩＭを用い、CH_2Cl_2中の５％－６％ＭｅＯＨ／ＮＨ３を用いて精製して、所望のラクタム０.４９６ｇ（１.５ミリモル、７２％）を得る。^{1}H-NMR (DMSO)δ: 8.25, 7.61, 7.48, 7.37, 7.28, 4.75, 4.11, 3.73, 3.28, 1.88

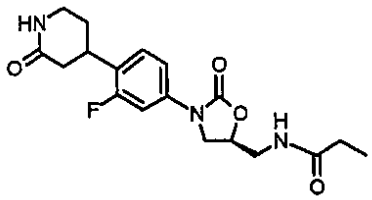
【００７０】

ステップ４．Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトア

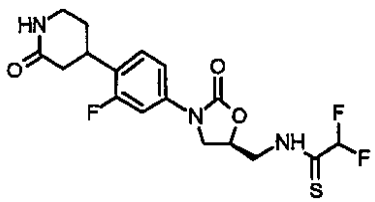
ミドの製造
【化３１】



CH_2Cl_2（１０ｍＬ）中の０℃のステップ３からのラクタム（０．１ｇ，０．３５ミリモル）の撹拌混合物に、トリエチルアミン（０．０７３ｍＬ，０．０５３ミリモル）を加え、次いで無水酢酸（０．０３９ｍＬ，０．０４２ミリモル）を加える。反応物を、浴を放置して冷めるままにして１６時間撹拌する。次いで反応物をCH_2Cl_2で５０ｍＬに希釈し、水（１０ｍＬ）で洗う。有機相を乾燥し（$MgSO_4$）、シリカを加え、そして該混合物を濃縮乾固する。残留物をビオテージ１２Ｍカラム上でＳＩＭを用い、２％－３％ＭｅＯＨ　CH_2Cl_2を用いて精製して、所望のアセトアミド０．０８０ｇ（０．２３ミリモル、６７％）を得る。^{1}H-NMR (DMSO)δ：8.25, 7.61, 7.48, 7.37, 7.28, 4.75, 4.11, 3.73, 3.28, 1.88, 1.83
【００７１】
実施例１７．Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミド
【化３２】



Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミドを、無水酢酸を無水プロピオン酸に置き換えて、実施例１６のステップ４に記載したようにして製造する。^{1}H-NMR (DMSO)δ：8.16, 7.60, 7.47, 7.36, 7.29, 4.11, 3.74, 3.74, 3.42, 3.28, 2.32, 2.08, 1.87, 0.95
【００７２】
実施例１８．２,２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミド
【化３３】



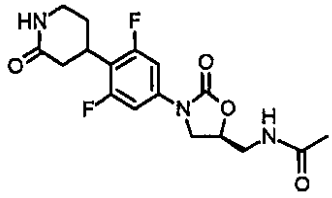
２,２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミドを、無水酢酸をＯ－（３,３－ジフェニルプロピル）ジフルオロエタンチオエート（Ｃａｓｅ００５５８を参照）に置き換えて実施例１６、ステップ４に記載したようにして製造する。^{1}H-NMR (DMSO)δ：11.12, 7.57, 7.48, 7.30, 6.50, 5.02, 4.

18, 3.97, 3.87, 3.20, 3.02, 2.31, 2.28, 1.87

【００７３】

実施例１９．Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３,５－ジフルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド

【化３４】

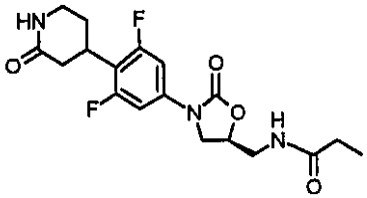


Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３,５－ジフルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミドを、Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－ヨードフェニル）－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミドをＮ－（｛(５Ｓ)－３－［３,５－ジフルオロ－４－ヨードフェニル）－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミドに置き換えて実施例１６に記載した経路で製造する。^{1}H-NMR (CDCl$_3$)δ：7.13, 6.09, 5.8, 4.79, 4.01, 3.74, 3.68, 3.44, 2.75, 2.62, 2.31, 2.02, 1.94

【００７４】

実施例２０．Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３,５－ジフルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミド

【化３５】

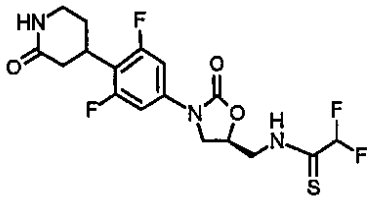


Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３,５－ジフルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミドを、無水酢酸を無水プロピオン酸に置き換えて、実施例１９に記載したようにして製造する。

【００７５】

実施例２１．Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３,５－ジフルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）－２,２－ジフルオロエタンチオアミド

【化３６】



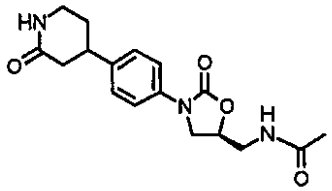
Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３,５－ジフルオロ－４－（２－オキソピペリジン－４－イ

ル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）－２,２－ジフルオロエタンチオアミドを、無水酢酸をＯ－（３,３－ジフェニルプロピル）ジフルオロエタンチオエート（Ｃａｓｅ００５５８を参照）に置き換えて実施例１９に記載したようにして製造する。

【００７６】

実施例２２．Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド

【化３７】

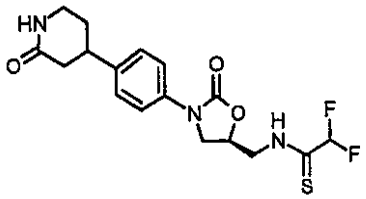


Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミドを、Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［３－フルオロ－４－ヨードフェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミドを［(５Ｓ)－３－（４－ヨードフェニル）－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル］メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルに置き換えて実施例１６に記載した経路で製造する。^{1}H-NMR (DMSO)δ: 8.25, 7.55, 7.47, 7.30, 4.70, 4.10, 3.73, 3.40, 3.17, 3.02, 2.31, 1.87, 1.83

【００７７】

実施例２３．２,２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミド

【化３８】

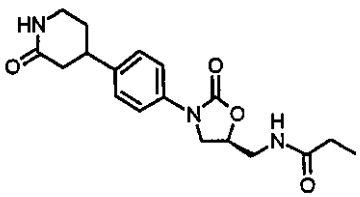


２,２－ジフルオロ－Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）エタンチオアミドを、無水酢酸をＯ－（３,３－ジフェニルプロピル）ジフルオロエタンチオエート（Ｃａｓｅ００５５８を参照）に置き換えて実施例２２に記載したようにして製造する。^{1}H-NMR (DMSO)δ: 11.12, 7.31, 7.28, 6.50, 5.04, 4.18, 3.96, 3.84, 3.56, 3.30, 3.22, 2.38, 1.89

【００７８】

実施例２４．Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）プロパンアミド

【化３９】



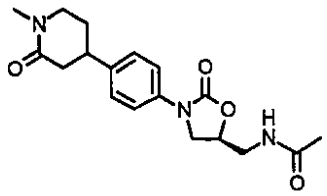
Ｎ－（｛(５Ｓ)－２－オキソ－３－［４－（２－オキソピペリジン－４－イル）フェニ

ル］－１,３－オキサゾリジン－５－イル}メチル）プロパンアミドを、無水酢酸を無水プロピオン酸に置き換えて実施例２２に記載したようにして製造する。^{1}H-NMR (DMSO)δ：8.16, 7.64, 7.31, 7.27, 4.74, 4.10, 3.72, 3.41, 3.22, 2.38, 2.10, 1.89, 0.95

【００７９】

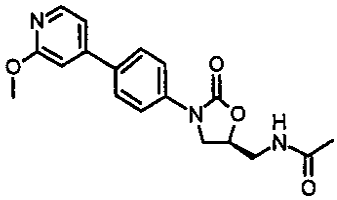
実施例２５．Ｎ－（{(５Ｓ)－３－［４－（１－メチル－２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル}メチル）アセトアミド

【化４０】



ステップ１．Ｎ－（{(５Ｓ)－３－［４－（２－メトキシピリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル}メチル）アセトアミドの製造

【化４１】

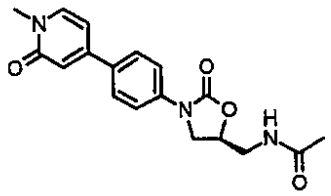


Ｎ－（{(５Ｓ)－３－（４－ヨードフェニル）－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル}メチル）アセトアミド(２.０ｇ,８.５ミリモル)、ビス（ピナコラート）ジボロン（２.４ｇ，９.４ミリモル）及び酢酸カリウム(２.４ｇ，２５ミリモル)を含む撹拌、脱気したジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）溶液に、［１,１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン］ジクロロパラジウム（II）とジクロロメタン（１：１）の錯体(０.２０４ｇ，０.２５ミリモル)を添加する。該溶液を再度脱気し、８５℃に２時間加熱する。該溶液をＲＴに冷却し、そして２Ｍの炭酸ナトリウム(２１ｍＬ，４３ミリモル)、４－ヨード－２－メトキシピリジン（Ｊ.Ｈｅｔ.Ｃｈｅｍ.１９８５，２２，１４５及びＯｒｇ.Ｐｒｅｐ ａｎｄ Ｐｒｏｃｅｅｄ Ｉｎｔ.１９９４，２６，６９６）（２.０ｇ，８.５ミリモル）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）とジクロロメタン（１：１）の錯体（０.２０４ｇ，０.２５ミリモル）を添加する。反応物を８５℃に１６時間加熱する。反応物をＲＴに冷却し、そして反応物を濃縮乾固する。残留物をCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ中に取り出し、シリカに吸収させ、そしてビオテージ４０Ｍカラム（２ロット）上でＳＩＭを用い、CH_2Cl_2中の１.５％ＭｅＯＨを用いて精製して、所望のメトキシピリジン化合物１.４ｇ（２.２ミリモル、５０％）を薄褐色固体として得る。^{1}H- NMR (DMSO)δ：8.27, 7.85, 7.66, 7.32, 7.12, 4.75, 4.17, 3.80, 3.43, 1.83

【００８０】

ステップ２．Ｎ－（{(５Ｓ)－３－［４－（１－メチル－２－オキソ－１,２－ジヒドロピリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル}メチル）アセトアミドの製造

【化４２】

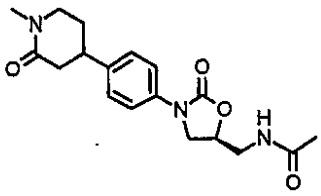


封入管中のＮ－（｛(５Ｓ)－３－［４－（２－メトキシピリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド(０.６６７ｇ，１.９５ミリモル)の撹拌無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）混合物に、炭酸カリウム(０.８０７ｇ，６.０ミリモル)及びヨウ化メチル（１ｍＬ，１７ミリモル）を加える。混合物を８５℃に１６時間加熱する。反応物をＲＴに冷却し、そしてCH_2Cl_2で３００ｍＬに希釈する。K_2CO_3を濾過する。溶液を濃縮乾固し、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中に溶解しそして飽和$Na_2S_2O_3$で処理する。溶液をシリカ上で濃縮乾固する。残留物をＳＩＭに充填し、そしてビオテージ１２Ｍカラム上でCH_2Cl_2中の２－４％ＭｅＯＨを用いて精製して、所望の化合物（０.４６０ｇ、６９％）を得る。^{1}H-NMR (DMSO)δ：8.26, 7.77, 7.64, 6.68, 6.60, 4.74, 4.17, 3.78, 3.43, 1.83

【００８１】

ステップ３．Ｎ－（｛(５Ｓ)－３－［４－（１－メチル－２－オキソピペリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド

【化４３】

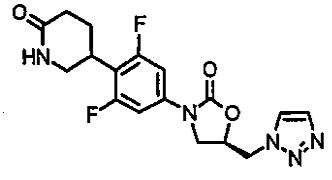


ＭｅＯＨ２０ｍＬ中のＮ－（｛(５Ｓ)－３－［４－（１－メチル－２－オキソ－１,２－ジヒドロピリジン－４－イル）フェニル］－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）アセトアミド（０.１７０ｇ，０.４９ミリモル）の混合物に、活性木炭上の１０％パラジウム０.０５ｇを加える。混合物を５０ｐｓｉで１６時間水素添加する。反応混合物をセライトを通して濾過し、シリカを加え、そして混合物を濃縮乾固する。残留物をＳＩＭに充填し、そしてビオテージ１２Ｓカラム上でCH_2Cl_2中の２％ＭｅＯＨを用いて精製して、所望の化合物（０.１６５ｇ、９６％）を得る。^{1}H-NMR (DMSO)δ：8.25, 7.48, 7.28, 4.70, 4.10, 3.72, 3.40, 3.29, 3.05, 2.84, 2.39, 1.93, 1.83.

【００８２】

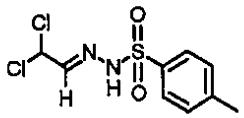
実施例２６．５－｛２,６－ジフルオロ－４－［(５Ｒ)－２－オキソ－５－（１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－１－イルメチル）－１,３－オキサゾリジン－３－イル］フェニル｝ピペリジン－２－オン

【化４４】



ステップ１．Ｎ’－［（１Ｅ）－２,２－ジクロロエチリデン］－４－メチルベンゼンスルホノヒドラジドの製造

【化４５】

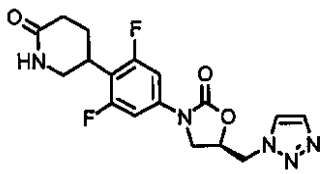


プロピオン酸５０ｍＬにｐ－トルエンスルホンヒドラジド（５．０ｇ，２７ミリモル）を添加する。混合物を０℃に冷却する。ジクロロアセトアルデヒド（３．０ｇ，２７ミリモル）を１分にわたって滴下する。反応物を０℃で１．５時間撹拌する。混合物を濾過し、そしてトルエンでよく洗う。洗った残留物を室温でハウスバキューム下で乾燥して、所望の化合物を得る（３．７ｇ，５０％）。^{1}H-NMR (DMSO)δ：8.19, 7.82, 7.36, 7.21, 6.12, 2.46

【００８３】

ステップ２．５－｛２,６－ジフルオロ－４－［(５Ｒ)－２－オキソ－５－（１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－１－イルメチル）－１,３－オキサゾリジン－３－イル］フェニル｝ピペリジン－２－オンの製造

【化４６】



５－｛４－［(５Ｓ)－５－（アミノメチル）－２－オキソ－１,３－オキサゾリジン－３－イル］－２,６－ジフルオロフェニル｝ピペリジン－２－オン（０．１ｇ，０．３１ミリモル）（Ｎ－｛［(５Ｓ)－３－（３,５－ジフルオロ－４－ヨードフェニル）－２－オキソ－５－オキサゾリジン－５－イル］メチル｝アセトアミド）に置き換えて実施例１に記載した経路で製造）をＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解する。この混合物にEt_3N（０．１２５ｍＬ，０．９ミリモル）及びＮ’－［（１Ｅ）－２,２－ジクロロエチリデン］－４－メチルベンゼンスルホノヒドラジド（０．１７ｇ，０．６ミリモル）（実施例２６のステップ１で製造）を加える。反応物を０℃からＲＴで１６時間撹拌する。混合物を濃縮乾固し、CH_2Cl_2（１２５ｍＬ）中で再構成し、そしてH_2Oで抽出する。有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、ＳＩＭに充填し、そしてビオテージ１２Ｍカラム上で精製して、所望の化合物（０．０３３ｇ、３０％）を得る。^{1}H-NMR (DMSO)δ：8.17, 7.77, 7.61, 7.25, 5.16, 4.83, 4.21, 3.87, 3.28, 3.18, 2.29, 1.86

【００８４】

実施例２７：

ＭＩＣテスト法

供試化合物のインビトロＭＩＣを標準寒天希釈法により決定した。各類似体の薬物原液を好ましい溶媒、通常ＤＭＳＯ：H_2O（１：３）、で調製した。各サンプルの連続した２倍希釈液を、殺菌蒸留水の１．０ｍｌアリコートを用いて作った。薬物の各１．０ｍｌアリコートに熔融ミュラー　ヒントン寒天培地９ｍｌを加えた。薬物補充寒天を混合し、１５×１００ｍｍペトリ皿に注ぎ、そして接種前に固化させそして乾燥した。

【００８５】

各供試微生物の小瓶を液体窒素冷凍庫の蒸気相中で冷凍状態に維持する。培養物を微生物に適した培地上で３５℃で一晩生長させる。コロニーを殺菌した綿棒を用いて収穫し、細胞懸濁液をトリプチカーゼ（ｔｒｙｐｔｉｃａｓｅ）大豆肉汁（ＴＳＢ）中で調製して濁度を０．５マクファランド（ＭｃＦａｒｌａｎｄ）基準に等しくする。各懸濁液の１：２０希釈液をＴＳＢ中で調製した。薬物補充寒天を含むプレートに、ステアーのレプリケーターを用いて細胞懸濁液０．００１ｍｌ滴を接種して、スポット当たりほぼ10^4～10^5細胞を得る。プレートを３５℃で一晩インキュベートする。

インキュベーションの後、最小阻止濃度（ＭＩＣ μｇ／ｍｌ）、即ち微生物の目に見える生長を阻止する薬物の最低濃度、を読みそして記録した。そのデータを表１に示す。

【表１】

表 1

実施例番号	Saur 9213 MIC: μg/ml
1	4
2	4
3	4
4	1
5	4
6	4
7	2
8	1
9	4
10	8
11	8
12	4
13	2
14	4
15	8
16	2
17	4
18	1
19	4
20	8
21	2
22	4
23	1
24	8
25	4
26	2

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/22486

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D405/10 C07D413/10 A61K31/341 A61K31/422 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)
CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 94342 A (DONG A PHARM CO LTD ;CHO JONG HWAN (KR); CHOI SUNG HAK (KR); LEE J) 13 December 2001 (2001-12-13) page 1, paragraph 1 page 4, formula 1 Example 53 ---	1-20
A	WO 99 24428 A (HESTER JACKSON B JR ;UPJOHN CO (US)) 20 May 1999 (1999-05-20) page 1, line 10 page 2, formula I Examples 1, 2 -----	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw 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
11 December 2003	23/12/2003

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	Hoepfner, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/22486

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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 17-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

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:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/22486

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0194342 A	13-12-2001	KR 2002071576 A	13-09-2002
		AU 5889701 A	17-12-2001
		BR 0111280 A	10-06-2003
		CA 2411859 A1	13-12-2001
		CN 1433413 T	30-07-2003
		EP 1289984 A1	12-03-2003
		WO 0194342 A1	13-12-2001
		NZ 522990 A	29-08-2003
		US 2003166620 A1	04-09-2003
WO 9924428 A	20-05-1999	AT 250054 T	15-10-2003
		AU 739055 B2	04-10-2001
		AU 1277899 A	31-05-1999
		BR 9813985 A	26-09-2000
		CA 2303959 A1	20-05-1999
		CN 1271358 T	25-10-2000
		DE 69818294 D1	23-10-2003
		EP 1030852 A1	30-08-2000
		HU 0100470 A2	29-05-2002
		JP 2001522849 T	20-11-2001
		NO 20002434 A	11-05-2000
		NZ 504503 A	25-10-2002
		PL 340426 A1	12-02-2001
		SK 6182000 A3	11-12-2000
		TR 200001330 T2	21-11-2000
		WO 9924428 A1	20-05-1999
		US 5998406 A	07-12-1999

フロントページの続き

(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,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,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,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ロバート・シー・ガドウッド
アメリカ合衆国ミシガン州４９０２４．ポーティジ．ストーンヘンジドライブ５２３２
(72)発明者 ジェイソン・エム・オチョウアダ
アメリカ合衆国ミシガン州４９０４８．カラマズー．スリーパーストリート６７４

Ｆターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB06 CC52 DD12 DD42 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC67 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04 MA52
MA55 MA63 NA14 ZB35