

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3810837号
(P3810837)

(45) 発行日 平成18年8月16日(2006. 8. 16)

(24) 登録日 平成18年6月2日(2006. 6. 2)

(51) Int. Cl.

C O 7 D 263/24

(2006. 01)

F I

C O 7 D 263/24

請求項の数 11 (全 31 頁)

(21) 出願番号	特願平7-308586	(73) 特許権者	591032596
(22) 出願日	平成7年11月2日(1995. 11. 2)		メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
(65) 公開番号	特開平8-225550		ト ベシュレンクテル ハフトング
(43) 公開日	平成8年9月3日(1996. 9. 3)		Merck Patent Gesell
審査請求日	平成14年11月1日(2002. 11. 1)		schaft mit beschræ
(31) 優先権主張番号	P4439110.2		nkter Haftung
(32) 優先日	平成6年11月2日(1994. 11. 2)		ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		ルムシュタット フランクフルター シュ
(31) 優先権主張番号	19509093.4		トラーセ 250
(32) 優先日	平成7年3月16日(1995. 3. 16)		Frankfurter Str. 25
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		O, D-64293 Darmstadt
			, Federal Republic o
			f Germany
		(74) 復代理人	100135943
			弁理士 三橋 規樹

最終頁に続く

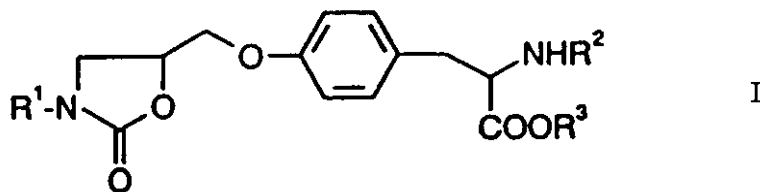
(54) 【発明の名称】 接着受容体拮抗物質

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I で表されるオキサゾリジノン誘導体またはそれらの生理学的に許容される塩。

【化 1】

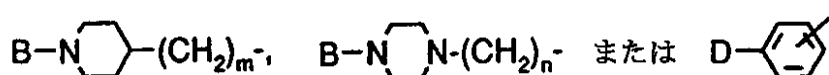


I

式中、

R¹は

【化 2】



であり、

R²はH、A、Ac、A-SO₂-、Ar-SO₂-またはアミノ保護基であり、R³はH、A、炭素数3～7のシクロアルキル、ArまたはAr-(CH₂)_k-であり、

Aは炭素数1～16のアルキルであり、
 BはH、Aまたは $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-$ であり、
 Dは $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-$ または $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-\text{CH}_2-$ であって、

ここで、一級アミノ基はアミノ保護基で保護されていてもよく、

A cは炭素数1～10のアルカノイルまたは炭素数7～11のアロイルであり、

A rは非置換フェニル基、またはA、Cl、Br、I、OA、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、NHAおよび／または NA_2 で一つまたは二つ置換された置換フェニル基またはベンジルであり、

mは0、1、2、3または4であり、

nは2、3または4であり、

kは1、2、3または4である。

10

【請求項2】

請求項1に記載の式Iで表される化合物のエナンチオマーまたはジアステレオマー。

【請求項3】

(a) 3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)フェノキシメチル]-オキサゾリジン-2-オン、

(b) 3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシメチル]-オキサゾリジン-2-オン、

(c) 3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-N-ブチルスルホニルアミノ-2-カルボキシエチル)フェノキシメチル]-オキサゾリジン-2-オン、

(d) 3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-N-p-トルエンスルホニルアミノ-2-カルボキシエチル)フェノキシメチル]-オキサゾリジン-2-オン、

(e) 3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-N-ブチルスルホニルアミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシメチル]-オキサゾリジン-2-オン、
 または上記化合物の生理学的に許容される酸付加塩。

20

【請求項4】

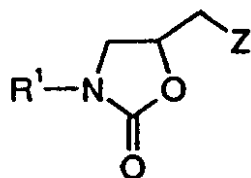
請求項1に記載の式Iで表される化合物の製造方法であって、加溶媒分解剤または水素化分解反応剤と処理することにより式Iの化合物をその官能基誘導体から遊離することによる、前記製造方法。

30

【請求項5】

式II：

【化3】



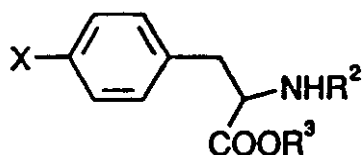
II

[式中、 R^1 は請求項1で示された意味であり、ZはCl、Br、I、OH、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -アルキルスルホニルオキシまたは $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ -アリールスルホニルオキシである]

40

で示される化合物を、式III：

【化4】



III

[式中、 R^2 および R^3 は請求項1で示された意味であり、XはOHまたはその塩の形態の]

50

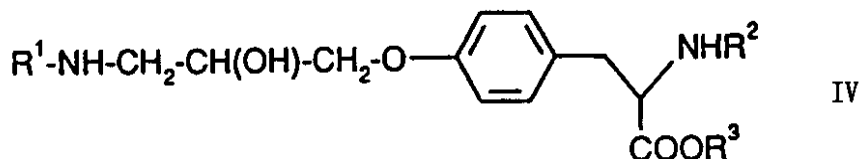
基である]

で示される化合物と反応させることによる、請求項 1 に記載の式 I で表される化合物の製造方法。

【請求項 6】

式 IV:

【化 5】



10

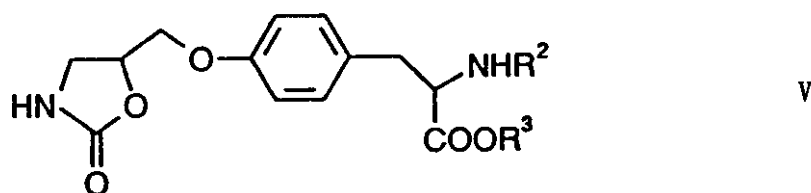
〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は請求項 1 で示された意味である〕

で示される化合物を炭酸の反応性誘導体と反応させることによる、請求項 1 に記載の式 I で表される化合物の製造方法。

【請求項 7】

式 V:

【化 6】



20

〔式中、 R^2 と R^3 は請求項 1 で示された意味である〕

で示される化合物を、式 VI:

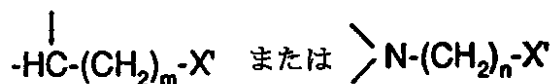
【化 7】



30

〔式中、B は請求項 1 で示された意味であり、Y は

【化 8】



〔式中、m および n は請求項 1 で示された意味であり、 X' は Cl、Br、I または他の容易に求核置換される脱離基である〕

40

で示される化合物と反応させることによる、請求項 1 に記載の式 I で表される化合物の製造方法。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の式 I (R^1 が $\text{H}_2\text{N-C(=NH)-NH-CH}_2\text{-}$ で置換されたフェニル基である) で示されるグアニジノメチル化合物の製造方法であって、 R^1 の基の代わりにアミノメチルフェニル基を有する式 I に対応するアミノ化合物をアミジノ化剤と処理することによる、前記製造方法。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の式 I で表される化合物の製造方法であって、式 I で示されるエステル

50

化合物を加水分解して R^3 の基を別の R^3 の基に変換させるか、式 I で示されるカルボン酸化合物をエステル化することによる、前記製造方法。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の式 I で表される化合物の製造方法であって、 R^1 の基および／または R^2 の基を別の R^1 の基および／または R^2 の基に変換させることによる、前記製造方法。

【請求項 11】

請求項 1 または 3 に記載の生理学的に許容される塩の製造方法であって、請求項 1 に記載の式 I の化合物を酸または塩基と処理してその塩の一つに変換させることによる、前記製造方法。

【発明の詳細な説明】

10

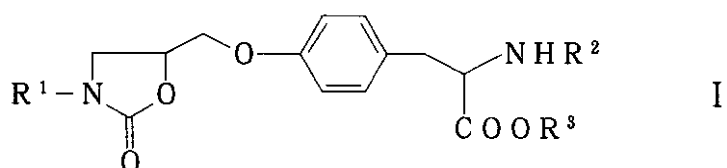
【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、式 I で表される新規なオキサゾリジノン誘導体およびそれらの生理学的に許容される塩に関する。

【0002】

【化 9】



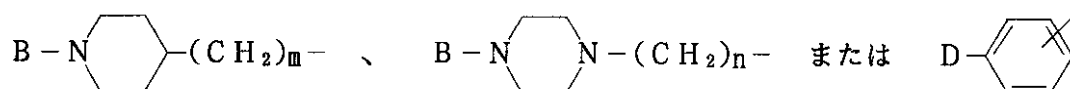
20

【0003】

式中、

R^1 は

【化 10】



であり、

R^2 は H、A、Ac、 $A-SO_2-$ 、 $Ar-SO_2-$ または通常のアミノ保護基であり、

R^3 は H、A、炭素数 3～7 のシクロアルキル、Ar または $Ar-(CH_2)_k-$ であり、

A は炭素数 1～16 のアルキルであり、

B は H、A または $H_2N-C(=NH)-$ であり、

D は H_2N-CH_2- 、 $H_2N-C(=NH)-$ または $H_2N-C(=NH)-NH-CH_2-$

40

ここで、一級アミノ基は通常のアミノ保護基で保護されていてもよく、

Ac は炭素数 1～10 のアルカノイルまたは炭素数 7～11 のアロイルであり、

Ar は非置換フェニル基、または A、Cl、Br、I、OA、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、NHA および／または NA_2 で一つまたは二つ置換された置換フェニル基またはベンジルであり、

m は 0、1、2、3 または 4 であり、

n は 2、3 または 4 であり、

k は 1、2、3 または 4 である。

【0004】

本発明はまた式 I で示される化合物およびその塩の製造方法にも関する。

50

さらに本発明は式 I で示される化合物又はその塩を含む薬剤及びその製造方法に関する。

【0005】

【従来の技術】

類似した化合物が E P - A 1 - 0 3 8 1 0 3 3 に開示されている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は有用な性質を有する新規化合物、特に薬剤の製造に用いられる新規化合物を発見することを目的とするものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】

この目的は本発明により達成された。式 I で表される化合物およびそれらの溶媒含有物およびそれらの塩は有用な薬理作用を有すると共に良好な耐容性をもつことが発見された。該化合物はインテグリン阻害作用を有し、特に β_3 または β_5 インテグリン受容体とリガンドとの相互作用を阻害する。特に、それらは $\alpha_v \beta_3$ 、 $\alpha_v \beta_5$ および $\alpha_{IIb} \beta_3$ インテグリンに影響を与える。化合物の活性は、例えば、J.W. Smith等の方法 (J. Biol. Chem. 265, 12267-12271, 1990記載) により示される。特に、それらは血液の血小板のフィブリノーゲン受容体 (グリコプロテイン IIb / IIIa) に対するフィブリノーゲン、フィブロンectin およびフォンウィルブランド因子の結合を阻害し、これらおよびピトロネクチン、コラゲンおよびラミニンといった別の接着性タンパクの種々のタイプの細胞表面上の対応する受容体への結合をも阻害する。かくして、該化合物は細胞-細胞および細胞-マトリックス相互作用に影響を与える。特に、それらは血液の血小板血栓の形成を抑制し、従って血栓症、脳卒中、心筋梗塞、狭心症、骨融解性疾患、特に骨粗鬆症、血管形成術後の血管新生不全と再狭窄、虚血、炎症、動脈硬化および急性腎不全の治療に用いられる。該化合物はまた、癌細胞に対して、その転移を抑制することによって影響を与える。従って、それらは抗癌剤として用いることもできる。

【0008】

癌細胞は微小血栓により血管の中に入りこみ、そしてこのようにして免疫細胞による認識をまぬがれているという知見がある。微小血栓はまた、癌細胞の血管壁への結合に役立つ効果がある。微小血栓の形成はフィブリノーゲン受容体 (グリコプロテイン IIb / IIIb) に対するフィブリノーゲンの結合と関係しているので、フィブリノーゲン結合阻害剤は同様に転移阻害剤とみなされる。

【0009】

該化合物は加えて、例えば細菌、カビまたは酵母によって引き起こされるような感染を防止できる抗微生物剤として適している。それらのものは従って、バイオマテリアル、移植材料、カテーテル類または心臓ペースメーカーのような生体外物質を用いて生体の手術が行われるときに、好ましくは抗微生物剤として一緒に投与することができる。それらは殺菌剤として働く。該化合物の抗微生物活性は、例えば P. Valentin-Weigand等の方法 (Infection and Immunity, 2851-2855, 1988に記載) で示される。

【0010】

該化合物のその他の性質は E P - A 1 - 0 4 6 2 9 6 0 に記載されている方法により示すことができる。フィブリノーゲン受容体に対するフィブリン結合の阻害は E P - A 1 - 0 3 8 1 0 3 3 に示されている方法により示すことができる。血小板凝集阻害作用は Born の方法 (Nature 4832, 927-929, 1962) によりインビトロで示される。

【0011】

本発明は下記を特徴とする式 I で示される化合物およびその塩の製造方法にも関する。

(a) 加溶媒分解剤または水素化分解反応剤と処理することにより式 I の化合物をその官能基誘導体から遊離することにより、又は、

【0012】

(b) 式 II:

【化 11】

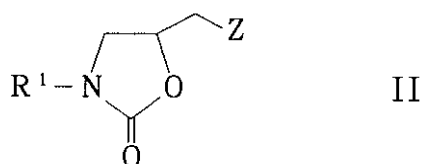
10

20

30

40

50



〔式中、 R^1 は請求項1で示された意味であり、ZはCl、Br、I、OHまたはOHの反応性エステルである〕

で示される化合物を、式III：

10

【0013】

【化12】



〔式中、 R^2 および R^3 は前記と同じ意味であり、XはOHまたはOHから誘導される塩様の基である〕

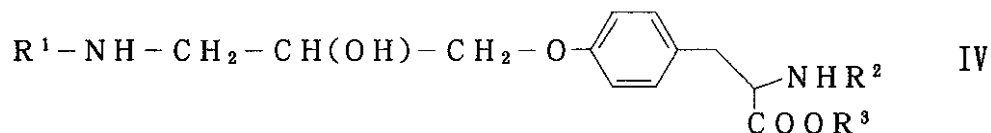
20

で示される化合物と反応させることにより、又は、

【0014】

(c) 式IV：

【化13】



30

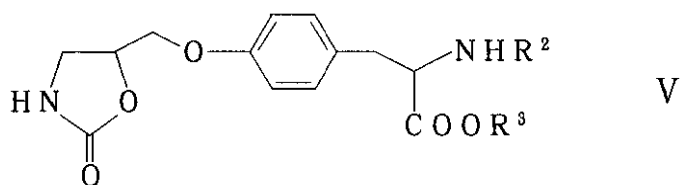
〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は前記と同じ意味である〕

で示される化合物を炭酸の反応性誘導体と反応させることにより、又は、

【0015】

(d) 式V：

【化14】



40

〔式中、 R^2 と R^3 は前記と同じ意味である〕

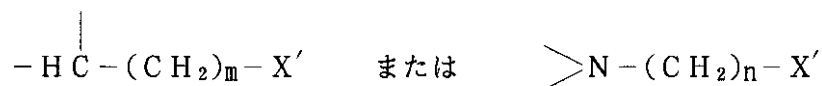
で示される化合物を、式VI：

【0016】

【化15】



〔式中、Bは前記と同じ意味であり、Yは
【化16】



10

（式中、mおよびnは前記と同じ意味であり、X'はCl、Br、Iまたは他の容易に求核置換される脱離基である）〕

で示される化合物と反応させることにより、又は、

【0017】

（e） 式I（R¹がH₂N-C(=NH)-NH-CH₂-で単置換されたフェニル基である）で示されるグアニジノメチル化合物の製造においては、R¹の基の代わりにアミノメチルフェニル基を有する式Iに対応するアミノ化合物をアミジノ化剤と処理することにより、又は、

20

（f） 式Iで示されるエステル化合物を加水分解してR³の基を別のR³の基に変換せるとか、式Iで示されるカルボン酸化合物をエステル化することにより、又は、

（g） R¹の基および／またはR²の基を別のR¹の基および／またはR²の基に変換させることにより、又は、

（h） 式Iの化合物を酸または塩基と処理してその塩の一つに変換させることによる、前記製造方法。

【0018】

式Iの化合物は少なくとも一つの不斉中心を有しており、従って数種の鏡像異性体の形態をとり得る。これら全ての形態（例えば、D型およびL型）およびそれらの混合物（例えば、DL型）が式Iに含まれる。

30

前述および後述において、A、B、D、X、Y、Z、R¹からR³、Ac、Ar、k、mおよびnは別に述べるのでなければ式IからVIにおいて示された意味をもつものである。同じ意味を有するいくつかの基が分子中に存在する場合は、それらは互いに独立した種々の定義をとることができる。

【0019】

上記式において、基Aは炭素数1～6、好ましくは1、2、3または4である。特に、Aは好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチルもしくはペンチル、1-、2-または3-メチルブチル、1,1-、1,2-または2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシルまたは1-、2-、3-または4-メチルペンチルである。

40

【0020】

R¹は好ましくは4位のみならず、次に示すように2位または3位が置換されたフェニル基であり、特に好ましくは2-、3-または特に4-アミノメチルフェニル、2-、3-または特に4-アミジノフェニル、2-、3-または4-グアニジノメチルフェニルであり、これら全てにおいて一級アミノ基は通常のアミノ保護基をつけることもできる。R¹はまた好ましくは、4-ピペリジル基、4-ピペリジルメチル、4-ピペリジルエチル、1-アミジノ-4-ピペリジル、1-アミジノ-4-ピペリジルメチル、4-ピペラジニルエチル、4-ピペラジニルプロピル、4-ピペラジニルブチル、1-アミジノ-4-ピ

50

ペラジニルエチルまたは1-アミジノ-4-ペラジニルプロピル基である。

R^2 は好ましくは水素、メチル、エチルまたはメチルー、エチルーn-プロピルまたはn-ブチルスルホニル、トルエンスルホニルまたは通常のアミノ保護基である。

【0021】

R^3 は好ましくは水素、メチルまたはエチルである。

A rは好ましくは非置換フェニルまたは4-メチルフェニルであり、A cは好ましくはフォルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリルまたはカプロイルのような炭素数1~6のアルカノイルもしくはベンゾイル、トルイル、1-または2-ナフトイルまたはフェニルアセチルである。

変数kおよびmは好ましくは0または1である。変数nは好ましくは2または3である。 10

【0022】

式Iで表される化合物の中で、前記の基および/または変数の少なくとも一つが上記の好ましい意味を有する化合物が好ましい。好ましい化合物のいくつかの基は式Iに対応する式I aからI fの化合物のものであり、しかして

式I aにおいて R^1 はアミジノフェニル；

式I bにおいて R^1 はアミジノフェニルおよび
 R^2 は水素；

式I cにおいて R^1 はアミノメチルフェニルおよび
 R^2 は水素またはメチル； 20

式I dにおいて R^1 はアミジノフェニルおよび
 R^3 は水素またはメチル；

式I eにおいて R^1 はピペリジルメチルまたはピペリジリエチルおよび
 R^2 は水素またはA-SO₂-；

式I fにおいて R^1 は1-アミジノピペリジルメチルおよび
 R^2 は水素またはA-SO₂-； 30

式I gにおいて R^1 はペラジノエチルまたは-プロピルおよび
 R^2 は水素またはA-SO₂-；

式I hにおいて R^1 は1-アミジノペラジノエチルまたは-プロピル
および R^2 は水素またはA-SO₂-である。

【0023】

式Iの化合物およびそれらの製造のため原料も文献〔即ち、Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)、Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart；およびE P-A 1-0 381 033、E P-A 1-0 462 960〕に記載され 40
ているようなそれ自体公知の方法、即ち公知で且つ述べられた反応に適した反応条件で製造される。それ自体公知であるがここでは詳しく述べられていない変法も用いられる。

【0024】

原料は、所望により、反応混合物から単離されずに反応液中で作られ、そのまま反応に付され式Iの化合物を与える。

式Iの化合物はそれらの官能基誘導体を加溶媒分解、特に加水分解または水素化分解反応により遊離して得られる。

加溶媒分解または水素化分解反応に対する好ましい原料は式Iに対応するものであるが、一つまたは二つの遊離アミノ基および/またはヒドロキシル基が対応する保護されたアミノ基および/またはヒドロキシル基を含み、好ましくはN原子に結合している水素原子の 50

代わりにアミノ保護基を有するものであり、特にHN基の代わりにR'-N基（式中、R'はアミノ保護基である）を有するものおよび／またはヒドロキシル基の水素原子の代わりにヒドロキシル保護基を有するもの、即ち式Iに対応し-COOH基の代わりに-COOR''基（式中、R''はヒドロキシル保護基である）を有するものである。

同一または異なるいくつかの保護されたアミノ基および／またはヒドロキシル基が原料分子に存在することができる。もし存在する保護基が互いに異なれば、それらは多くの場合選択的に除去できる。

【0025】

“アミノ保護基”という表現は一般に知られており、アミノ基を化学反応から保護（ブロック）するのに適し、且つ所望の化学反応が分子の別の位置で行われた後には容易に除去される基に関する。このタイプの典型的な基は特には、非置換または置換アシル、アリール（例えば、2,4-ジニトロフェニル（DNP））、アラルコキシメチル（例えば、ベンジルオキシメチル（BOM）またはアラルキル基（例えば、ベンジル、4-ニトロベンジル、トリフェニルメチル））である。アミノ保護基は所望の反応（または一連の反応）の後に除かれるので、それらの性質および大きさは厳密ではなく、炭素数1~20、特に炭素数1~8のものが好ましい。“アシル基”という表現は本発明の製造と関係して最も広い範囲に解釈される。それは脂式、芳香族脂式、芳香族または複素芳香族のカルボン酸またはスルホン酸、および好ましくは、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルおよび特にはアラルコキシカルボニル基である。このタイプのアシル基の例は、アセチル、プロピオニル、ブチリルのようなアルカノイル基、フェニルアセチルのようなアルアルカノイル基、ベンゾイルまたはトルイルのようなアロイル基、フェノキシアセチルのようなアリールオキシアルカノイル基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル（BOC）、2-ヨードエトキシカルボニルのようなアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル（CBZ）、4-メトキシベンジルオキシカルボニルおよび9-フルオレニルメトキシカルボニル（FMOC）のようなアラルキルオキシカルボニル基である。好ましいアミノ保護基としては、BOC、DNPおよびBOMそしてCBZ、ベンジルおよびアセチルが挙げられる。

【0026】

“ヒドロキシル保護基”という表現は同様に一般的に知られており、化学反応からヒドロキシル基を保護するのに適し、且つ所望の化学反応が分子の別の位置で行われた後には容易に除かれる基に関する。このタイプの典型的な基は上記の非置換または置換アリール、アラルキルまたはアシル基、そしてアルキル基である。ヒドロキシル保護基は所望の反応（または一連の反応）の後に除かれるので、それらの性質および大きさは厳密ではなく炭素数1~20、特に炭素数1~10の基が好ましい。ヒドロキシル保護基の例は、特にtert-ブチル、ベンジル、p-ニトロベンゾイル、p-トルエンスルホニルおよびアセチルであり、ベンジルおよびアセチルが特に好ましい。

【0027】

式Iの化合物の官能基誘導体は、例えば標準的な書物や前記の特許出願に述べられているような通常の方法、例えば式IIおよびIIIに対応する化合物、しかしこの場合少なくともこれらの化合物の一つが水素原子の代わりに保護基を有する化合物の反応により製造できる。

式Iの化合物をそれらの官能基誘導体から遊離させるのは、使用されている保護基により、例えば強酸、好ましくはトリフルオロ酢酸または過塩素酸、その他塩酸または硫酸のような別の無機の強酸、トリクロロ酢酸のような強有機カルボン酸またはベンゼンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸のようなスルホン酸の使用による。加えられる不活性溶媒の存在は可能であるが、必ずしも常には必要でない。

【0028】

適当な不活性溶媒としては、好ましくは有機酸、例えば酢酸のようなカルボン酸、テトラヒドロフランまたはジオキサンのようなエーテル、ジメチルホルムアミド（DMF）のよ

10

20

30

40

50

うなアミド、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素、ジメチルスルホキシド（DM SO）のようなスルホキシドそしてメタノール、エタノールまたはイソプロパノールのようなアルコール、および水が挙げられる。上記溶媒の混合物も適切である。トリフルオロ酢酸は好ましくは他の溶媒を追加することなしに過剰に用いられ、過塩素酸は酢酸と70%過塩素酸が9:1の比率で混合したかたちで用いられる。脱離の反応温度は、好適には約0から50°の間であり、好ましくは反応は15~30°（室温）で行われる。

【0029】

B O C基は例えば、好ましくはジクロロメタン中40%トリフルオロ酢酸を用いまたはジオキササン中15~60°で約3~5N塩酸を用いて除去され、F M O C基はDM F中15~50°で約5~20%のジメチルアミン、ジエチルアミンまたはピペリジン溶液を用いて除去される。D N P基の除去は例えば、DM F/水中15~30°で約3~10%の2-メルカプトエタノール溶液を用いて行われる。

10

【0030】

水素化分解で除去される保護基（例えば、B O M、C B Zまたはベンジル）は例えば、触媒（例えば、パラジウムのような貴金属触媒、好適には炭素のような支持体上で）の存在下水素と処理することにより除かれる。この場合の適当な溶媒は上記に示されたものであり、特に、例えばメタノールまたはエタノールのようなアルコール、またはDM Fのようなアミドである。原則として、水素化分解反応は約0~100°の間の温度および約1~200気圧の間の圧力、好ましくは20~30°および1~10気圧で行われる。C B Z基の水素化分解反応は例えばメタノール中20~30°C、5~10% P d - Cで行わ

20

【0031】

式Iの化合物は好ましくは式IIの化合物を式IIIの化合物と反応させることにより得られる。この場合、好適にはエーテルの製造に対するそれ自体公知の方法が用いられる。脱離基Zは好ましくはC l、B r、I、メタンスルホニルオキシまたはエタンスルホニルオキシのようなC₁~C₆-アルキルスルホニルオキシ、ベンゼン-、p-トルエン-または1-または2-ナフタレンスルホニルオキシのようなC₆~C₁₀-アリールスルホニルオキシである。

【0032】

反応は好ましくは添加する塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたは水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸カルシウムのような、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物または炭酸塩）の存在下、不活性溶媒（例えば、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素、T H Fまたはジオキサンのようなエーテル、DM Fまたはジメチルアセトアミドのようなアミド、またはアセトニトリルのようなニトリル）中、約-10~200°の間の温度で、好ましくは0~120°の間で行われる。脱離基Zがヨードと異なる場合は、ヨウ素カリのようなヨウ素化物の添加がすすめられる。

30

【0033】

原則として、式IIの原料は新規である。それらは式R¹-NH₂で表される置換アニリンを式R⁵CH₂-CHR⁶-CH₂OH（式中、R⁵はZ、R⁶はOHであり、またはR⁵とR⁶とは一緒になって酸素でもある）で表される化合物との反応により式R¹-NH-CH₂CH R⁸-CH₂OH（式中、R⁸はOHである）で表される化合物を与え、次いでジエチルカルボネートのような炭酸誘導体との反応により3-R¹-5-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノンを与え、適宜、ヒドロキシメチル基を例えばS O C l₂、S O B r₂、メタンスルホニルクロライドまたはp-トルエンスルホニルクロライドを用いてCH₂Z基に変換することにより製造される。原則として、式IIIの化合物は公知であり、または適当なフェノール誘導体または既知化合物との類似でフェノールから製造される。

40

【0034】

式Iの化合物は式IVの化合物（またはその反応性誘導体）と炭酸の反応性誘導体との反応により得られる。

50

適当な炭酸誘導体は、特にジエチルカーボネートのようなジアルキルカーボネート、そしてエチルクロロホルメートのようなアルキルクロロホルメートである。好適には過剰に用いられる炭酸誘導体は、好ましくは溶媒または懸濁剤として用いられる。しかし、上記に示した溶媒はそれがこの反応に不活性であれば存在していてもよい。更に塩基の添加、特にtert-ブトキシカリウムのようなアルカリメタルアルコキシドの添加がすすめられる。反応は好適には0～150°の間の反応温度、好ましくは70～120°で行われる。

【0035】

原則として、式IVの原料は新規である。それらは式 $R^1-NH-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$ で表される上記化合物に官能基をつけ式 $R^1-NH-CH_2CH(OH)-CH_2-Z$ とし、式IIIの化合物と反応させ得られる。

式中 R^1 がグアニジノフェニル基である式Iで表される化合物の製造には、対応するアミノフェニル化合物がアミジン化剤と処理される。好ましいアミジン化剤は1-アミジノ3,5-ジメチルピラゾールであり、このものは特にその硝酸塩のかたちで用いられる。反応は好適にはトリエチルアミンまたはエチルジイソプロピルアミンのような塩基を添加し、不活性溶媒または混合溶媒、例えば水/ジオキサン中0～120°の間の温度で、好ましくは60～120°で行われる。

【0036】

式Iで表される化合物において基 R^3 を別の基 R^3 へ変換することは、式Iのエステルを加水分解するとかまたは式Iのカルボン酸をエステル化することにより可能である。

該エステル化には、式I ($R^3=H$)の酸は過剰の式 R^3-OH (R^3 はAまたはベンジル)アルコールと、好適には塩酸または硫酸のような強酸の存在下、0～100°の間の温度で、好ましくは20～50°で処理される。

逆に、式I (R^3 はAまたはベンジル)のエステルは式I ($R^3=H$)の対応する酸へ、好適には加溶媒分解または上記の方法による水素化分解反応により、例えば苛性ソーダまたは苛性カリを水/ジオキサン中0～40°の間の温度で、好ましくは10～30°で変換される。

基 R^1 および/または基 R^2 を別の基 R^1 および/または基 R^2 へ変換することもできる。

【0037】

特に、一級または二級アミノ基はアルキル化、アシル化、アミジノ化されたりまたは通常のアミノ保護基またはアルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基をつけられたりまたは逆にこれらの基を除去して遊離される。

式I (R^1 はアミジノフェニル)のアミジンの製造には、式I (R^1 はシアノフェニル)のニトリルにアンモニアを加える。付加反応は好ましくは数工程で、それ自体公知の方法(a)ニトリルを H_2S を用いてチオアミドに変換、これをアルキル化剤例えば CH_3I を用いて対応するS-アルキルイミドチオエステルに変換、これを NH_3 と反応させアミジンを得るか、b)ニトリルを例えばエタノールといったアルコールを用い塩酸存在下に対応するイミドエステルに変換、ついでこのものをアンモニアと処理するか、c)ニトリルをリチウムビス(トリメチルシリル)アミドと反応させ、ついで生成物を加水分解する)により進む。

同様に、式I (R^1 は $HO-NH-C(=NH)$ で置換されたフェニル)の対応するN-ヒドロキシアミジンはニトリルから、アンモニアの代わりにヒドロキシアミンを用いて上記a)またはb)に従って得られる。これらの生成物をついで、それらを例えば水素ガスで還元することにより更に変換される。

【0038】

式Iの塩基は酸を用いて会合酸付加塩に変換できる。この反応に対し、適当な酸は特に、生理学的に許容される塩を生成するものである。しかしして無機酸、例えば硫酸、硝酸、塩酸または臭酸のようなハロゲン化水素酸、オルトリン酸のようなリン酸、スルファミン酸が用いられ、そして有機酸特に脂式、脂環式、芳香族脂式、芳香族または複素芳香族モノ塩基性酸または多塩基性酸、スルホン酸またはスルフル酸、例えば蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリ

10

20

30

40

50

ン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタンーまたはエタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンモノーおよびジスルホン酸、およびラウリルスルホン酸が用いられる。生理学的に許容されない塩、例えばピクラートは式 I の化合物の単離および／または精製のために用いられる。

【0039】

所望により、式 I の遊離塩基はそれらの塩を苛性ソーダまたは苛性カリまたは炭酸ソーダまたは炭酸カリのような強塩基と処理することにより遊離される。

式 I ($R^3 = H$) のカルボン酸をそれらの金属またはアンモニウム塩、例えばそれらのナトリウム、カリウムまたはカルシウム塩へは適当な塩基と反応させて変換される。

式 I の化合物は一つまたはそれ以上の不斉中心を有し、従ってラセミ体または光学活性体で存在する。得られるラセミ体はそれ自体公知の方法により機械的または化学的にエナンチオマーに分離される。好ましくは、ジアステレオマーがラセミ体混合物を光学活性な分離剤と反応させることにより得られる。適当な分離剤は、例えば酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸の D 型および L 型または β -カンファースルホン酸のような種々の光学活性カンファースルホン酸である。光学活性分離剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）を充填したカラムの助けをかりてエナンチオマーを分割するのも有益であり、適当な溶出液は例えば、ヘキサン／イソプロパノール／アセトニトリルの例えば容積比 8 2 : 1 5 : 3 の混液である。

【0040】

勿論、式 I の光学活性化合物を既に光学活性である出発物質（例えば式 II の化合物）を用いて上記の方法に従って得ることもできる。

式 I の新規な化合物およびそれらの生理学的に許容される塩は、それらを少なくとも一つの賦形剤または補助剤および一つまたはそれ以上の活性化合物と一緒に適当な投与形態にすることによる医薬製剤の製造に用いられる。このようにして得られる該製剤はヒトまたは動物の臨床において薬剤として使用される。適当な製剤担体は、経腸（例えば、経口または直腸）または非経口投与、または吸入スプレートの形態での投与に適した有機酸または無機酸であって、新規な化合物と反応せず、例えば水、植物油、ベンジルアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、および他の脂肪酸グリセリド、ゼラチン、大豆レシチン、ラクトースまたはスターチのような炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはセルロースである。経口投与には錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、ジュース剤またはドロップ剤が特に用いられ、被覆錠剤および腸溶性被覆またはカプセル殻を有するカプセル剤は特に興味がある。直腸投与には、坐剤が用いられ、非経口的投与には溶液剤、好ましくは油性または水性溶液剤そして懸濁剤、乳剤または埋め込み剤が用いられる。

【0041】

吸入スプレーとしての投与には、活性化合物が噴射ガス混合物中に溶解または懸濁しているスプレー剤が使用される。該活性化合物は好適にはこの場合微粒子化して用いられ、一つまたはそれ以上加えられる生理学的に許容される溶媒、例えばエタノールが存在してもよい。吸入液は通常の吸入器の助けをかりて投与できる。本新規化合物は凍結乾燥され、得られた該凍結乾燥体は例えば注射剤の製造に用いられる。この製剤は滅菌することができ、および／または保存料、安定剤および／または湿潤剤、懸濁剤、浸透圧に影響する塩、緩衝剤、着色剤および／または香料のような補助剤を含んでいてもよい。所望により、それらは一つまたはそれ以上の活性成分、例えば一つまたはそれ以上のビタミンを含んでもよい。

【0042】

原則として、本発明による物質は他に公知の市販薬剤と同様にして投与されるが、特にヨーロッパ特許出願 4 9 5 2 5 6 号に記載された化合物と同様にして、好ましくは約 5 mg から 1 g の間の用量で、特に 5 0 ~ 5 0 0 mg の単位用量で投与される。1 日用量は好まし

10

20

30

40

50

くは約0.1～20 mg/kg、特には1～10 mg/kg体重である。しかし、個々の対象となる患者に対する特定の用量はあらゆる種類の因子、例えば使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、一般健康状態、性、食事、投与の時間および経路、排泄率、薬剤の組合わせおよび治療が行われる特定の疾病の重症度に依存する。経口投与が好ましい。

【0043】

前記および後記の全ての温度は摂氏(°C)で示される。次の実施例で“通常の処理”は、必要であれば水を加え、混合物は最終生成物の組成によりpHを0～8に調整され、そしてイオン交換カラムを通され、有機層は芒硝で乾燥され、留去および適宜凍結乾燥され、生成物はシリカゲルクロマトおよび／または再結晶により精製される。次の実施例において、“4-ピペリジルエチル”は常に“2-(4-ピペリジル)エチル”、“4-ピペリジ
10
ルプロピル”は常に“3-(4-ピペリジル)プロピル”、および“4-ピペリジルブチル”は常に“4-(4-ピペリジル)ブチル”を意味する。同様に、“4-ピペラジニルエチル”は常に“2-(4-ピペラジニル)エチル”、“4-ピペラジニルプロピル”は常に“3-(4-ピペラジニル)プロピル”、および“4-ピペラジニルブチル”は常に“4-(4-ピペラジニル)ブチル”を意味する。保護基のついた誘導体は、例えばBOC-保護化合物のように表される。

【0044】

実施例 1

1当量のNaHを1.9 gのメチル2-N-BOC-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェ
20
ニル)-プロパノエート(“A”) [タイロシンからメタノールを用いたエステル化およびBOC保護基の導入により得られる]のジメチルホルムアミド(DMF)20 mlの溶液に加え、該混合物を30分間室温で攪拌する。それから1.8 gの3-p-N-BOC-アミジノフェニル-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オン [p-アミノベンゾニトリルを2,3-エポキシプロパン-1-オールと反応させp-(N-2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)ベンゾニトリルを与え、ついでカリウムtert-ブトキシド存在下にジエチルカーボネートと反応させ3-p-シアノフェニル-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オンを与え、ついでH₂S、ヨウ化メチルついでアンモニウムアセテートと反応させアミジンを与え、ついでアミジンにBOC保護基を導入しついでメタンスルホニルクロリドでエステル化して得られる]をDMF 10 mlに溶かしたものを
30
に加え、混合物を再び15分間室温で攪拌する。溶媒を留去し、通常の処理をした後に、3-p-BOC-アミジノフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オンが得られる。

【0045】

以下のものは“A”の反応により同様にして得られる。

3-(4-N-BOC-ピペリジル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(4-N-BOC-ピペリジル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(4-N-BOC-ピペリジルメチル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサ
40
ゾリジン-2-オンを用いて

3-(4-N-BOC-ピペリジルメチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(4-N-BOC-ピペリジエチル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサ
ゾリジン-2-オンを用いて

3-(4-N-BOC-ピペリジエチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(4-N-BOC-ピペリジプロピル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサ
ゾリジン-2-オンを用いて

3-(4-N-BOC-ピペリジプロピル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；
50

【0046】

3-(4-N-BOC-ピペリジルブチル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(4-N-BOC-ピペリジルブチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルメチル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて 10

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルメチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルエチル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルエチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

【0047】

20

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルプロピル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルプロピル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルブチル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルブチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン； 30

3-(1-イソプロピル-4-ピペリジル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(1-イソプロピル-4-ピペリジル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(1-メチル-4-ピペリジルメチル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(1-メチル-4-ピペリジルメチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

【0048】

3-(4-N-BOC-ピペラジニルエチル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて 40

3-(4-N-BOC-ピペラジニルエチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(4-N-BOC-ピペラジニルプロピル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(4-N-BOC-ピペラジニルプロピル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(4-N-BOC-ピペラジニルブチル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(4-N-BOC-ピペラジニルブチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル- 50

2-N-BOC-アミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;
 3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペラジニルエチル)-5-メタンスルホニルオ
 キシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて
 3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペラジニルエチル)-5-[p-(2-メトキ
 シカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2
 -オン;

【0049】

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペラジニルプロピル)-5-メタンスルホニル
 オキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて
 3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペラジニルプロピル)-5-[p-(2-メト 10
 シカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-
 2-オン;
 3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペラジニルブチル)-5-メタンスルホニルオ
 キシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて
 3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペラジニルブチル)-5-[p-(2-メト
 シカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2
 -オン。

【0050】

実施例 2

0.9 g の 3-p-シアノフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-B 20
 OC-アミノメチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン [実施例 1 に従って
 メチル 2-N-BOC-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-プロパノエートと 3
 -p-シアノフェニル-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンと
 の反応により得られる] の 10%メタノール性アンモニア溶液 40 ml 中の溶液をラネーニ
 ッケル 0.6 g、室温および 1 気圧で水素ガスの吸収が終わる迄水素化する。濾過および
 留去後、通常の処理により 3-p-アミノメチルフェニル-5-[p-(2-メトキシカ
 ルボニル-2-N-BOC-アミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オ
 ンを与える。

【0051】

以下のものが同様にして得られる。

3-m-シアノフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミ
 ノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンから
 3-m-アミノメチルフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC
 -アミノエチル)フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン; 3-m-シアノフェニ
 ル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェ
 ノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンから 3-m-アミノメチルフェニル-5-[
 p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ]
 メチルオキサゾリジン-2-オン;
 3-p-シアノフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホ
 ニルアミノエチル)フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンから 3-p-アミノメ 40
 チルフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノ
 エチル)フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;
 3-o-シアノフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホ
 ニルアミノエチル)フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンから 3-o-アミノメ
 チルフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノ
 エチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;
 3-o-シアノフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミ
 ノエチル)フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンから
 3-o-アミノメチルフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC
 -アミノエチル)フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン。

10

20

30

40

50

【0052】

実施例3

実施例1と同様にして、メチル-2-N-ブチルスルホニルアミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエート(“B”) [タイロシンをメタノールでエステル化、ついでブチルスルホニルクロリドと反応させ得られる]を出発原料として3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オン [1-N-BOC-アミジノ-4-アミノピペリジンと2,3-エポキシプロパン-1-オールとの反応により1-N-BOC-アミジノ-4-(N-2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)ピペリジンを与え、ついでtert-ブトキシカリウムの存在下ジエチルカルボネートとの反応により3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジル)-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オンを与え、ついでメタンスルホニルクロリドを用いてエステル化して得られる]との反応により3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オンが得られる。

10

【0053】

以下のものが“B”の反応により同様にして得られる。

3-(4-N-BOC-ピペリジル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(4-N-BOC-ピペリジル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

20

3-(4-N-BOC-ピペリジルメチル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(4-N-BOC-ピペリジルメチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(4-N-BOC-ピペリジルエチル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(4-N-BOC-ピペリジルエチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(4-N-BOC-ピペリジルプロピル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

30

3-(4-N-BOC-ピペリジルプロピル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

【0054】

3-(4-N-BOC-ピペリジルブチル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(4-N-BOC-ピペリジルブチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(1-エチル-4-ピペリジル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

40

3-(1-エチル-4-ピペリジル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルメチル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルメチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルエチル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルエチル)-5-[p-(2-メトキシ

50

カルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

【0055】

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルプロピル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルプロピル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルブチル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルブチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-(1-イソプロピル-4-ピペリジル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(1-イソプロピル-4-ピペリジル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-(1-メチル-4-ピペリジルメチル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(1-メチル-4-ピペリジルメチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

【0056】

3-(4-N-BOC-ピペラジニルエチル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(4-N-BOC-ピペラジニルエチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-(4-N-BOC-ピペラジニルプロピル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(4-N-BOC-ピペラジニルプロピル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-(4-N-BOC-ピペラジニルブチル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(4-N-BOC-ピペラジニルブチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペラジニルエチル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペラジニルエチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

【0057】

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペラジニルプロピル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペラジニルプロピル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペラジニルブチル)-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを用いて

10

20

30

40

50

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペラジニルブチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン。

【0058】

実施例 4

1.2 g の 3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン〔実施例 1 に従って得られる〕をメタノール 60 ml に懸濁し、混合物は 4 ml の 2 N 苛性ソーダで処理され、室温にて 4 時間攪拌される。溶媒を除いた後、残渣を水にとり、pH を希塩酸を加えて 3 とし、混合物はジクロロメタンで抽出され、有機層は酸性イオン交換樹脂を通して分離され、濾過される。濾液は $MgSO_4$ により乾燥される。溶媒留去および付加的な凍結乾燥の後、3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オンが得られる。

【0059】

以下のものが実施例 1 の生成物の加水分解により同様にして得られる。

【0060】

3-(4-N-BOC-ピペリジル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(4-N-BOC-ピペリジルメチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(4-N-BOC-ピペリジリエチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(4-N-BOC-ピペリジルプロピル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(4-N-BOC-ピペリジルブチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルメチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

【0061】

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジリエチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルプロピル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルブチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(1-イソプロピル-4-ピペリジル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(1-メチル-4-ピペリジルメチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(4-N-BOC-ピペラジニリエチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(4-N-BOC-ピペラジニルプロピル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

【0062】

3-(4-N-BOC-ピペラジニルブチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペラジニリエチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペラジニルプロピル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペラジニルブチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン。

【0063】

実施例 5

0.6 g の 3-p-N-BOC-アミジノフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン〔実施例 4 に従って得られる〕をジオキサンをベースとする 2 N 塩酸溶液 40 ml に懸濁し、室温で 3 時間攪拌する。溶媒を除き通常の処理後に、3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド [m.p. 165 ° (dec.)] が得られる。

【0064】

以下のものは実施例 4 の生成物の BOC 保護基を除き同様にして得られる。

【0065】

3-(4-ピペリジル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(4-ピペリジルメチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(4-ピペリジリエチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(4-ピペリジルプロピル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(4-ピペリジルブチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(1-アミジノ-4-ピペリジル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(1-アミジノ-4-ピペリジルメチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(1-アミジノ-4-ピペリジリエチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

【0066】

3-(1-アミジノ-4-ピペリジルプロピル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(1-アミジノ-4-ピペリジルブチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(1-イソプロピル-4-ピペリジル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(1-メチル-4-ピペリジルメチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

【0067】

3-(4-ピペラジニリエチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(4-ピペラジニルプロピル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(4-ピペラジニルブチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(1-アミジノ-4-ピペラジニリエチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(1-アミジノ-4-ピペラジニルプロピル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(1-アミジノ-4-ピペラジニルブチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド。

【0068】

実施例 6

0.6 g の 3-p-N-BOC-アミジノフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン〔実施例 1 に従って得られる〕をジオキサンをベースとする N 塩酸 40 ml に懸濁し、室温で 3 時間攪拌する。溶媒を除き通常の処理後に、3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド〔m.p. 132~133°〕が得られる。

10

【0069】

以下のものは実施例 1 の生成物の BOC 保護基を除き同様にして得られる。

【0070】

3-(4-ピペリジル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(4-ピペリジルメチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(4-ピペリジリエチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

20

3-(4-ピペリジルプロピル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(4-ピペリジルブチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(1-アミジノ-4-ピペリジル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(1-アミジノ-4-ピペリジルメチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

【0071】

3-(1-アミジノ-4-ピペリジリエチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

30

3-(1-アミジノ-4-ピペリジルプロピル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(1-アミジノ-4-ピペリジルブチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(1-イソプロピル-4-ピペリジル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(1-メチル-4-ピペリジルメチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

40

3-(4-ピペラジニリエチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(4-ピペラジニルプロピル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

【0072】

3-(4-ピペラジニルブチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド；

3-(1-アミジノ-4-ピペラジニリエチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、ジヒドロクロリド

50

；
 3－（1－アミジノ－4－ピペラジニルプロピル）－5－〔p－（2－メトキシカルボニル－2－アミノエチル）フェノキシ〕メチルオキサゾリジン－2－オン、ジヒドロクロリド；

3－（1－アミジノ－4－ピペラジニルブチル）－5－〔p－（2－メトキシカルボニル－2－アミノエチル）フェノキシ〕メチルオキサゾリジン－2－オン、ジヒドロクロリド。

【0073】

実施例 7

実施例 4 と同様にして、3－（1－N－BOC－アミジノ－4－ピペリジル）－5－〔p－（2－メトキシカルボニル－2－N－ブチルスルホニルアミノエチル）フェノキシ〕メチルオキサゾリジン－2－オン〔実施例 3 に従って得られる〕から出発して、3－（1－N－BOC－アミジノ－4－ピペリジル）－5－〔p－（2－カルボキシ－2－N－ブチルスルホニルアミノエチル）フェノキシ〕メチルオキサゾリジン－2－オンが加水分解により得られる。 10

【0074】

以下のものは加水分解により同様にして得られる。

3－（4－N－BOC－ピペリジル）－5－〔p－（2－メトキシカルボニル－2－N－ブチルスルホニルアミノエチル）フェノキシ〕メチルオキサゾリジン－2－オンから

3－（4－N－BOC－ピペリジル）－5－〔p－（2－カルボキシ－2－N－ブチルスルホニルアミノエチル）フェノキシ〕メチルオキサゾリジン－2－オン； 20

3－（4－N－BOC－ピペリジルメチル）－5－〔p－（2－メトキシカルボニル－2－N－ブチルスルホニルアミノエチル）フェノキシ〕メチルオキサゾリジン－2－オンから

3－（4－N－BOC－ピペリジルメチル）－5－〔p－（2－カルボキシ－2－N－ブチルスルホニルアミノエチル）フェノキシ〕メチルオキサゾリジン－2－オン；

【0075】

3－（4－N－BOC－ピペリジリエチル）－5－〔p－（2－メトキシカルボニル－2－N－ブチルスルホニルアミノエチル）フェノキシ〕メチルオキサゾリジン－2－オンから 30

3－（4－N－BOC－ピペリジリエチル）－5－〔p－（2－カルボキシ－2－N－ブチルスルホニルアミノエチル）フェノキシ〕メチルオキサゾリジン－2－オン；

3－（4－N－BOC－ピペリジルプロピル）－5－〔p－（2－メトキシカルボニル－2－N－ブチルスルホニルアミノエチル）フェノキシ〕メチルオキサゾリジン－2－オンから

3－（4－N－BOC－ピペリジルプロピル）－5－〔p－（2－カルボキシ－2－N－ブチルスルホニルアミノエチル）フェノキシ〕メチルオキサゾリジン－2－オン；

353－（4－N－BOC－ピペリジルブチル）－5－〔p－（2－メトキシカルボニル－2－N－ブチルスルホニルアミノエチル）フェノキシ〕メチルオキサゾリジン－2－オンから 40

3－（4－N－BOC－ピペリジルブチル）－5－〔p－（2－カルボキシ－2－N－ブチルスルホニルアミノエチル）フェノキシ〕メチルオキサゾリジン－2－オン；

【0076】

3－（1－エチル－4－ピペリジル）－5－〔p－（2－メトキシカルボニル－2－N－ブチルスルホニルアミノエチル）フェノキシ〕メチルオキサゾリジン－2－オンから

3－（1－エチル－4－ピペリジル）－5－〔p－（2－カルボキシ－2－N－ブチルスルホニルアミノエチル）フェノキシ〕メチルオキサゾリジン－2－オン；

3－（1－N－BOC－アミジノ－4－ピペリジルメチル）－5－〔p－（2－メトキシカルボニル－2－N－ブチルスルホニルアミノエチル）フェノキシ〕メチルオキサゾリジン－2－オンから 50

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルメチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジリエチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジリエチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン;

【0077】

10

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルプロピル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルプロピル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルブチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペリジルブチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン;

20

3-(1-イソプロピル-4-ピペリジル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-(1-イソプロピル-4-ピペリジル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン;

【0078】

3-(1-メチル-4-ピペリジルメチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オンから

30

3-(1-メチル-4-ピペリジルメチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-(4-N-BOC-ピペラジニリエチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-(4-N-BOC-ピペラジニリエチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-(4-N-BOC-ピペラジニルプロピル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オンから

40

3-(4-N-BOC-ピペラジニルプロピル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン;

【0079】

3-(4-N-BOC-ピペラジニルブチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-(4-N-BOC-ピペラジニルブチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペラジニリエチル)-5-[p-(2-メトキシ

50

シカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペラジニルエチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペラジニルプロピル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペラジニルプロピル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

【0080】

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペラジニルブチル)-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-(1-N-BOC-アミジノ-4-ピペラジニルブチル)-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン。

【0081】

実施例 8

20%苛性ソーダ溶液20mlを0.6gの3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンのTHF 20ml溶液に加え、該混合物を室温にて24時間攪拌する。溶媒を除き凍結乾燥後に、3-p-アミジノフェニル-5-[p-2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン Na塩(m.p. 120~121°)が得られる。

以下のものは同様にして得られる。

3-p-アミノメチルフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン Na塩;

3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン Na塩;

3-p-アミノメチルフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン Na塩。

【0082】

実施例 9

0.2gの1-アミジノ-3,5-ジメチルピラゾール硝酸塩のジオキサン17mlおよび水5mlの溶液を0.17mlのエチルジイソプロピルアミンと処理し、15分間攪拌する。それから0.4gの3-p-アミノメチルフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンを加え、該混合物を30時間沸騰させ、ついで留去および通常の方法で後処理する。3-p-グアニジノメチルフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンが得られる。

【0083】

以下のものが同様にして得られる。

3-m-アミノメチルフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-m-グアニジノメチルフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-m-アミノメチルフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-m-グアニジノメチルフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-p-アミノメチルフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-p-グアニジノメチルフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

【0084】

3-o-アミノメチルフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-o-グアニジノメチルフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-o-アミノメチルフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-o-グアニジノメチルフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン。

【0085】

実施例 10

H₂S ガスを 1.2 g の 3-p-シアノフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン

〔実施例 1 に従ってメチル 2-N-ブチルスルホニルアミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエートを 3-p-シアノフェニル-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オンと反応させ得られる〕のピリジン 50 ml およびトリエチルアミン 7 ml の溶液に -10 ° で飽和する迄通す。該混合物はその後室温で 14 時間攪拌され、ついで留去される。残渣はアセトン 50 ml に溶かし、その溶液は 9 ml のヨウ化メチルで処理される。混合物を再び 6 時間攪拌後、固体を濾過し、残渣を 5 ml のアセトンで洗浄し、ついで 30 ml のメタノールに溶かし、4.6 g のアンモニウムアセテートを加え、混合物を室温で 24 時間攪拌する。通常の処理をして、3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (m.p. 162 ~ 163 °) が得られる。

【0086】

以下のものは同様にして得られる。

3-m-シアノフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オンから 3-m-アミジノフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-p-シアノフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、m.p. 159 ~ 160 °；

3-p-シアノフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-p-トルエン

スルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オンから 3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-p-トル

エン

スルホニルアミノエチル)フェノキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン；

【0087】

実施例 11

実施例 4 と同様にして、3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニ

10

20

30

40

50

ル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン〔実施例10に従って得られる〕から出発し、加水分解により3-p-アミジノフェニル-5-〔p-(2-カルボキシ-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン (m.p. 236~237°) が得られる。

【0088】

以下のものは加水分解により同様にして得られる。

3-m-アミジノフェニル-5-〔p-(2-メトキシカルボニル-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-m-アミジノフェニル-5-〔p-(2-カルボキシ-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-p-アミジノフェニル-5-〔p-(2-メトキシカルボニル-2-N-p-トルエンスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-p-アミジノフェニル-5-〔p-(2-メトキシカルボニル-2-N-p-トルエンスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-m-アミジノフェニル-5-〔p-(2-メトキシカルボニル-2-N-p-トルエンスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-m-アミジノフェニル-5-〔p-(2-カルボキシ-2-N-p-トルエンスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン。

【0089】

実施例12

1.37gの3-p-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル) フェニル-5-〔p-(2-メトキシカルボニル-2-N-エチルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン〔実施例1に従ってメチル2-N-エチルアミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル) プロパノエートと3-p-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル) フェニル-5-メタンスルホニルメチルオキサゾリジン-2-オンとの反応により得られる〕をメタノール50mlに溶かしラネーニッケルで水素化する。そのあと反応混合物を濾過し、濾液は減圧濃縮される。得られる生成物を酢酸エチル20mlを用い熱をかけて処理し、冷やしたあと生成物は濾取される。3-p-アミジノフェニル-5-〔p-(2-メトキシカルボニル-2-N-エチルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンが得られる。

【0090】

以下のものは5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン基を還元解裂することにより同様にして得られる。

3-p-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル) フェニル-5-〔p-(2-メトキシカルボニル-2-N-イソプロピルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-p-アミジノフェニル-5-〔p-(2-メトキシカルボニル-2-N-イソプロピルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-p-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル) フェニル-5-〔p-(2-メトキシカルボニル-2-N-アセチルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-p-アミジノフェニル-5-〔p-(2-メトキシカルボニル-2-N-アセチルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン；

3-p-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル) フェニル-5-〔p-(2-メトキシカルボニル-2-N-プロピオニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-p-アミジノフェニル-5-〔p-(2-メトキシカルボニル-2-N-プロピオニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン；

【0091】

3-p-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル) フェニル-5-〔p-

(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-BOC-アミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-p-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル) フェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-tert-ブチルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オンから

3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-メトキシカルボニル-2-N-tert-ブチルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン。

【0092】

10

実施例 13

実施例 4 に従って、実施例 12 から対応するエステルの加水分解により以下のカルボン酸が得られる。

3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-エチルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-イソプロピルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-アセチルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-プロピオニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-tert-ブチルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン。

【0093】

実施例 14

実施例 4 に従って、実施例 9 から対応するエステルの加水分解により以下のカルボン酸が得られる。

3-p-グアニジノメチルフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-m-グアニジノメチルフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-m-グアニジノメチルフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-p-グアニジノメチルフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-o-グアニジノメチルフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ブチルスルホニルアミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-o-グアニジノメチルフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-BOC-アミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン。

【0094】

実施例 15

実施例 5 と同様にして、実施例 14 の生成物を出発にしその BOC 保護基を除去することにより以下のものは得られる。

3-p-グアニジノメチルフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-m-グアニジノメチルフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル) フェノキシ] メチルオキサゾリジン-2-オン;

3-o-グアニジノメチルフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-アミノエチル) 50

フェノキシ〕メチルオキサゾリジン-2-オン。

【0095】

実施例 16

1 当量のプロパンスルホン酸クロリドと 2 当量のトリエチルアミンとを 0.5 g の 3-p-
 -〔5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル〕フェニル-5-〔p-(2-
 (ベンジルオキシカルボニル-2-アミノエチル)フェノキシ〕-メチル-オキサゾリジ
 ン-2-オン〔タイロシンをベンジルアルコールでエステル化および BOC 保護基を導入
 して得られるベンジル 2-N-BOC-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパ
 ノエートを 3-p-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル)フェニル-5-
 5-メタンスルホニル-メチル-オキサゾリジン-2-オンと反応させ 3-p-(5-オ
 キソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル)フェニル-5-〔p-(2-(ベンジル
 オキシ-カルボニル-2-N-BOC-アミノエチル)フェノキシ〕-メチルオキサゾリ
 ジン-2-オンを得、ついでトリフルオロ酢酸と処理して得られる〕のジクロロメタン 1
 0 ml の溶液に加える。該混合物を冷やしながら 1 時間攪拌する。通常の処理後、3-p-
 (5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル)フェニル-5-〔p-(2-(ベンジ
 ルオキシカルボニル-2-N-プロパンスルホニル-アミノエチル)フェノキシ〕
 -メチル-オキサゾリジン-2-オン、FAB-MS: m/e 635 (M+H⁺)、が得
 られる。

10

【0096】

以下のものは 3-p-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル)フェニル-5-
 -〔p-(2-(ベンジルオキシカルボニル-2-アミノエチル)フェノキシ〕-メ
 チル-オキサゾリジン-2-オンの反応により同様にして得られる。

20

【0097】

エタンスルホン酸クロリドによって

3-p-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル)フェニル-5-〔p-
 (2-(ベンジルオキシ-カルボニル-2-N-エタンスルホニル-アミノエチル)-フ
 ェノキシ〕-メチル-オキサゾリジン-2-オン；

トルエンスルホン酸クロリドによって

3-p-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル)フェニル-5-〔p-
 (2-(ベンジルオキシ-カルボニル-2-N-トルエンスルホニル-アミノエチル)フ
 ェノキシ〕-メチル-オキサゾリジン-2-オン；

30

ベンジルスルホン酸クロリドによって

3-p-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル)フェニル-5-〔p-
 (2-(ベンジルオキシ-カルボニル-2-N-ベンジルスルホニル-アミノエチル)フ
 ェノキシ〕-メチル-オキサゾリジン-2-オン；

ヘキサンスルホン酸クロリドによって

3-p-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル)フェニル-5-〔p-
 (2-(ベンジルオキシ-カルボニル-2-N-ヘキサンスルホニル-アミノエチル)フ
 ェノキシ〕-メチル-オキサゾリジン-2-オン；

【0098】

40

ペンタンスルホン酸クロリドによって

3-p-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル)フェニル-5-〔p-
 (2-(ベンジルオキシ-カルボニル-2-N-ペンタンスルホニル-アミノエチル)フ
 ェノキシ〕-メチル-オキサゾリジン-2-オン；

ヘキサデカンスルホン酸クロリドによって

3-p-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル)フェニル-5-〔p-
 (2-(ベンジルオキシ-カルボニル-2-N-ヘキサデカンスルホニル-アミノエチル
)フェノキシ〕-メチル-オキサゾリジン-2-オン；

ブタノイルクロリドによって

3-p-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル)フェニル-5-〔p-
 (2-(ベンジルオキシ-カルボニル-2-N-ブタノイル-アミノエチル)フェノキシ〕-メチル-オキサゾリジン-2-オン；

50

(2- (ベンジルオキシ-カルボニル-2-N-ブタノイル-アミノエチル) フェノキシ) -メチル-オキサゾリジン-2-オン;

ペンタノイルクロリドによって

3-p- (5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル) フェニル-5- [p- (2- (ベンジルオキシ-カルボニル-2-N-ペンタノイル-アミノエチル) フェノキシ) -メチル-オキサゾリジン-2-オン];

【0099】

ヘキサノイルクロリドによって

3-p- (5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル) フェニル-5- [p- (2- (ベンジルオキシ-カルボニル-2-N-ヘキサノイル-アミノエチル) フェノキシ) -メチル-オキサゾリジン-2-オン];

10

ベンゾイルクロリドによって

3-p- (5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル) フェニル-5- [p- (2- (ベンジルオキシ-カルボニル-2-N-ベンゾイル-アミノエチル) フェノキシ) -メチル-オキサゾリジン-2-オン];

1-ナフトイルクロリドによって

3-p- (5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル) フェニル-5- [p- (2- (ベンジルオキシ-カルボニル-2-N- (1-ナフトイル) -アミノエチル) フェノキシ) -メチル-オキサゾリジン-2-オン];

2-ナフトイルクロリドによって

20

3-p- (5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル) フェニル-5- [p- (2- (ベンジルオキシ-カルボニル-2-N- (2-ナフトイル) -アミノエチル) フェノキシ) -メチル-オキサゾリジン-2-オン]。

【0100】

実施例 17

ベンジルエステルの加水分解およびオキサジアゾリン環の解裂を行うため 0.4 g の 3-p- (5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリン-3-イル) フェニル-5- [p- (2- (ベンジルオキシ-カルボニル-2-N-プロパンスルホニル-アミノエチル) フェノキシ) -メチル-オキサゾリジン-2-オン] をジクロロメタン 10 ml、酢酸 1 ml、水 0.5 ml およびメタノール 5 ml に溶かす。0.1 g の Pd/C (10%) を加え、該混合物は室温で 30 分間水素で処理される。触媒を濾過して除き、通常の処理後に、3-p-アミジノフェニル-5- [p- (2-カルボキシ-2-N-プロパンスルホニル-アミノエチル) フェノキシ) -メチル-オキサゾリジン-2-オン (m.p. 200°) が得られる。

30

【0101】

以下のものは実施例 16 の生成物を水素化により同様にして得られる。

3-p-アミジノフェニル-5- [p- (2-カルボキシ-2-N-エタンスルホニル-アミノエチル) フェノキシ) -メチル-オキサゾリジン-2-オン、m.p. 212° (dec.) ;

3-p-アミジノフェニル-5- [p- (2-カルボキシ-2-N-トルエンスルホニル-アミノエチル) フェノキシ) -メチル-オキサゾリジン-2-オン、m.p. 205° (dec.) ;

40

3-p-アミジノフェニル-5- [p- (2-カルボキシ-2-N-ベンジルスルホニル-アミノエチル) フェノキシ) -メチル-オキサゾリジン-2-オン、m.p. 211° (dec.) ;

3-p-アミジノフェニル-5- [p- (2-カルボキシ-2-N-ヘキサンスルホニル-アミノエチル) フェノキシ) -メチル-オキサゾリジン-2-オン、m.p. 198° (dec.) ;

3-p-アミジノフェニル-5- [p- (2-カルボキシ-2-N-ペンタンスルホニル-アミノエチル) フェノキシ) -メチル-オキサゾリジン-2-オン、m.p. 215° (dec.) ;

50

【0102】

3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ヘキサデカンスルホニル-アミノエチル)フェノキシ]-メチル-オキサゾリジン-2-オン、m.p. 220 ° (dec.) ;

3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ブタノイル-アミノエチル)フェノキシ]-メチル-オキサゾリジン-2-オン、m.p. 190 ° (dec.) ;

3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ペンタノイル-アミノエチル)フェノキシ]-メチル-オキサゾリジン-2-オン、m.p. 195 ° (dec.) ;

3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ヘキサノイル-アミノエチル)フェノキシ]-メチル-オキサゾリジン-2-オン、m.p. 188 ° (dec.) ;

10

【0103】

3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-ベンゾイル-アミノエチル)フェノキシ]-メチル-オキサゾリジン-2-オン、m.p. 204 ° (dec.) ;

3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-(1-ナフトイル)-アミノエチル)フェノキシ]-メチル-オキサゾリジン-2-オン ;

3-p-アミジノフェニル-5-[p-(2-カルボキシ-2-N-(2-ナフトイル)-アミノエチル)フェノキシ]-メチル-オキサゾリジン-2-オン、m.p. 226 ° (dec.) 。

【0104】

以下の実施例は医薬製剤に関するものである。

20

実施例A：注射バイアル剤

式Iの活性化化合物100gおよび重リン酸ソーダ5gを2-N塩酸でpH6.5に調整し、2回蒸留した水3リットルに溶かしたものを無菌フィルターを通し、注射用バイアルに充填し、無菌下に凍結乾燥しついで無菌的に封をされる。各々の注射用バイアルは5mgの活性化化合物を含有する。

実施例B：坐剤

式Iの活性化化合物20gを100gの大豆レシチンおよび1400gのココアバターと混ぜ、型に流し込みついで冷やす。各々の坐剤は20mgの活性化化合物を含有する。

【0105】

実施例C：溶液剤

30

式Iの活性化化合物1g、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ を9.38g、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ を28.48gおよびベンザルコニウムクロリド0.1gを2回蒸留水940mlに溶かし、該溶液をpH6.8に調製し、1リットルとし、ついで放射線滅菌する。該溶液は点眼剤の形態で使用してもよい。

実施例D：軟膏

式Iの活性化化合物500mgを石油ゼリー99.5gと無菌状態の下に混合する。

【0106】

実施例E：錠剤

式Iの活性化化合物1kg、ラクトース4kg、ポテトスターチ1.2kg、タルク0.2kgおよびステアリン酸マグネシウム0.1kgの混合物を通常の方法で圧縮し各錠剤が10mgの活性化化合物を含有するような錠剤とする。

40

実施例F：被覆錠剤

実施例Eと同様にして、錠剤を圧縮製造し、ショ糖、ポテトスターチ、タルク、トラガントおよび着色料を通常の方法でコーティングする。

実施例G：カプセル剤

式Iの活性化化合物2kgを通常の方法で各カプセルが20mgの活性化化合物を含有するようにハードゼラチンカプセルに充填する。

実施例H：アンプル剤

2回蒸留水60リットル中の式Iの活性化化合物1kgの溶液は無菌濾過され、アンプルに充填され、無菌条件下に凍結乾燥されおよび無菌的に封管される。各アンプルは10mgの活

50

性化合物を含有する。

フロントページの続き

- (74)代理人 100102842
弁理士 葛和 清司
- (72)発明者 ヨアヒム・ガンテ
ドイツ連邦共和国 デー6 4 2 9 3 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 2
5 0
- (72)発明者 ホルスト・ジュラスツィク
ドイツ連邦共和国 デー6 4 2 9 3 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 2
5 0
- (72)発明者 ペーター・ラダッツ
ドイツ連邦共和国 デー6 4 2 9 3 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 2
5 0
- (72)発明者 ハンス・ヴェルツィガー
ドイツ連邦共和国 デー6 4 2 9 3 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 2
5 0
- (72)発明者 ザビーネ・ベルノタートーダニエロフスキ
ドイツ連邦共和国 デー6 4 2 9 3 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 2
5 0
- (72)発明者 グイド・メルツァー
ドイツ連邦共和国 デー6 4 2 9 3 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 2
5 0
- (72)発明者 マティアス・ヴィースナー
ドイツ連邦共和国 デー6 4 2 9 3 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 2
5 0
- (72)発明者 クラウス・フィッツヒェン
ドイツ連邦共和国 デー6 4 2 9 3 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 2
5 0

審査官 川口 裕美子

- (56)参考文献 特開平07-002847 (JP, A)
国際公開第93/22298 (WO, A1)
米国特許第834968 (US, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D263/20-26
REGISTRY/CA(STN)