

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02006/123767

発行日 平成20年12月25日 (2008.12.25)

(43) 国際公開日 平成18年11月23日 (2006.11.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 209/54 (2006.01)	C O 7 D 209/54 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 403/04 (2006.01)	C O 7 D 403/04	4 C 2 O 4

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 57 頁)

出願番号	特願2007-516346 (P2007-516346)	(71) 出願人	307010166
(21) 国際出願番号	PCT/JP2006/309996		第一三共株式会社
(22) 国際出願日	平成18年5月19日 (2006.5.19)		東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
(31) 優先権主張番号	特願2005-148121 (P2005-148121)	(74) 代理人	110000084
(32) 優先日	平成17年5月20日 (2005.5.20)		特許業務法人アルガ特許事務所
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100068700
(31) 優先権主張番号	特願2005-174656 (P2005-174656)		弁理士 有賀 三幸
(32) 優先日	平成17年6月15日 (2005.6.15)	(74) 代理人	100077562
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 高野 登志雄
		(74) 代理人	100096736
			弁理士 中嶋 俊夫
		(74) 代理人	100117156
			弁理士 村田 正樹
		(74) 代理人	100111028
			弁理士 山本 博人

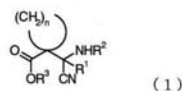
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 不斉四置換炭素原子含有化合物の製法

(57) 【要約】

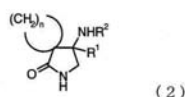
キノロン系抗菌剤の中間体であるスピロアミノピロリドン誘導体の工業的製法を提供する。

式 (1) :



(式中、n は 2 ～ 5 を示し；R¹ は、(置換) アルキル基または (置換) アリール基を示し；R² は、(置換) アルコキシカルボニル基、(置換) アラルキルオキシカルボニル基、(置換) 脂肪族アシル基、または (置換) 芳香族アシル基を示し；R³ は、水素原子、(置換) アルキル基、または (置換) アラルキル基を示す。)

で表される化合物を水素ガス雰囲気下、金属触媒の存在下に処理することを特徴とする式 (2) :



(式中、n、R¹、および R² は、前述と同じ。)

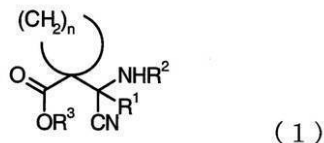
で表される化合物の製法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1) :

【化 1】

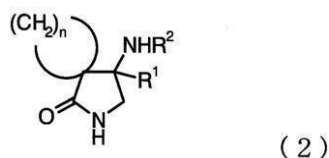


10

(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^2 は、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよい脂肪族アシル基または置換基を有していてもよい芳香族アシル基を示し； R^3 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または水素原子を示す。)

で表される化合物を水素ガス雰囲気下、金属触媒の存在下に処理することを特徴とする式 (2) :

【化 2】



20

(式中、 n 、 R^1 、および R^2 は、前述と同じ。)

で表される化合物の製法。

【請求項 2】

n が2である請求項1に記載の製法。

【請求項 3】

30

R^2 が第三級ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンゾイル基またはアセチル基である請求項1または2に記載の製法。

【請求項 4】

R^1 がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはフェニル基である請求項1～3のいずれか一項に記載の製法。

【請求項 5】

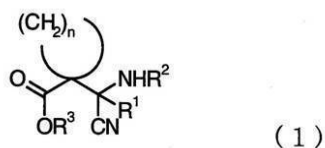
R^3 がメチル基またはエチル基である請求項1～4のいずれか一項に記載の製法。

【請求項 6】

式 (1) :

【化 3】

40



(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^2 は、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよい脂肪族アシル基または置換基を有していてもよい芳香

50

族アシル基を示し； R^3 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または水素原子を示す。）
で表される化合物。

【請求項7】

式(1)において、 n が2である請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

式(1)において、 R^2 が第三級ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンゾイル基またはアセチル基である請求項6または7に記載の化合物。

【請求項9】

式(1)において、 R^1 がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはフェニル基である請求項6～8のいずれか一項に記載の化合物。

10

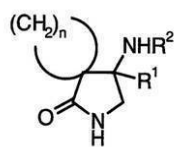
【請求項10】

式(1)において、 R^3 がメチル基またはエチル基である請求項6～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

式(2)：

【化4】



(2)

20

(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^2 は、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよい脂肪族アシル基または置換基を有していてもよい芳香族アシル基を示す。)

で表される化合物。

【請求項12】

式(2)において、 n が2である請求項11に記載の化合物。

30

【請求項13】

式(2)において、 R^2 が第三級ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンゾイル基またはアセチル基である請求項11または12に記載の化合物。

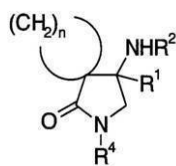
【請求項14】

式(2)において、 R^1 がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはフェニル基である請求項11～13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

式(3)：

【化5】



(3)

40

(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^2 は、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボ

50

ニル基、置換基を有していてもよい脂肪族アシル基または置換基を有していてもよい芳香族アシル基を示し； R^4 は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。）

で表される化合物。

【請求項16】

式(3)において、 n が2である請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

式(3)において、 R^1 がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはフェニル基である請求項15または16に記載の化合物。

10

【請求項18】

式(3)において、 R^2 が第三級ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンゾイル基またはアセチル基である請求項15～17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

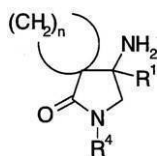
式(3)において、 R^4 がベンジル基、 α -メチルベンジル基またはベンズヒドリル基である請求項15～18のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項20】

式(4)：

【化6】

20



(4)

(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^4 は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。)

30

で表される化合物。

【請求項21】

式(4)において、 n が2である請求項20に記載の化合物。

【請求項22】

式(4)において、 R^1 がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはフェニル基である請求項20または21に記載の化合物。

【請求項23】

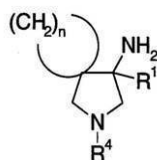
式(4)において、 R^4 がベンジル基、 α -メチルベンジル基またはベンズヒドリル基である請求項20～22のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項24】

式(5)：

【化7】



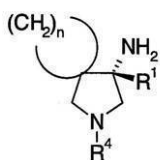
(5)

50

(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^4 は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。)

で表される化合物と光学活性なカルボン酸とを、有機溶媒中で処理することを特徴とする式(5-1)：

【化8】

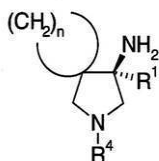


(5-1)

10

または式(5-2)：

【化9】



(5-2)

20

(式中、 n 、 R^1 、および R^4 は、前述と同じ。)

で表される化合物と光学活性カルボン酸とによって形成された塩またはその水和物の製法。

【請求項25】

n が2である請求項24に記載の製法。

30

【請求項26】

R^1 がメチル基であり、 R^4 がベンジル基である請求項24または25に記載の製法。

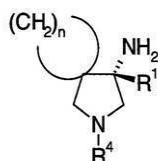
【請求項27】

光学活性なカルボン酸が、L-マンデル酸またはD-マンデル酸である請求項24～26のいずれか一項に記載の製法。

【請求項28】

式(5-1)：

【化10】



(5-1)

40

(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^4 は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。)

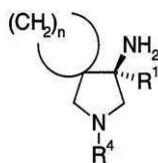
50

で表される化合物と光学活性なカルボン酸とによって形成された塩またはその水和物。

【請求項 29】

式 (5-2) :

【化 11】



(5-2)

10

(式中、nは、2～5の整数を示し；R¹は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し；R⁴は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。)

で表される化合物と光学活性なカルボン酸とによって形成された塩またはその水和物。

【請求項 30】

nが2である請求項 28 または 29 に記載の塩またはその水和物。

【請求項 31】

20

R¹がメチル基であり、R⁴がベンジル基である請求項 28～30のいずれか一項に記載の塩またはその水和物。

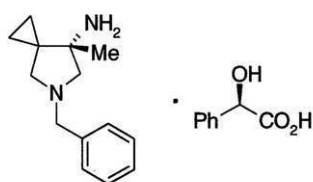
【請求項 32】

光学活性なカルボン酸が、L-マンデル酸またはD-マンデル酸である請求項 28～31のいずれか一項に記載の塩またはその水和物。

【請求項 33】

下式：

【化 12】



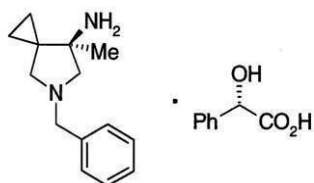
30

で表される化合物またはその水和物。

【請求項 34】

下式：

【化 13】



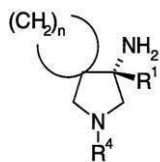
40

で表される化合物またはその水和物。

【請求項 35】

式 (5-1) :

【化 1 4】



(5-1)

(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^4 は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。)

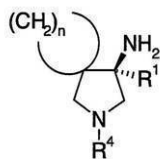
10

で表される化合物と光学活性なカルボン酸とによって形成された塩を塩基によって処理することを特徴とする式(5-1)で表される化合物の製法。

【請求項 3 6】

式(5-2)：

【化 1 5】



(5-2)

20

(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^4 は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。)

30

で表される化合物と光学活性なカルボン酸とによって形成された塩を塩基によって処理することを特徴とする式(5-2)で表される化合物の製法。

【請求項 3 7】

塩基が水性アルカリである請求項 3 5 または 3 6 に記載の製法。

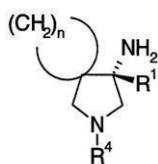
【請求項 3 8】

水性アルカリがアルカリ金属の水酸化物の水溶液である請求項 3 7 に記載の製法。

【請求項 3 9】

式(5-1)：

【化 1 6】



(5-1)

40

(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^4 は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基と

50

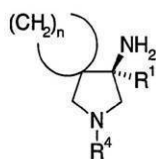
して有していてもよい。)

で表される化合物、その塩またはそれらの水和物。

【請求項 40】

式 (5-2) :

【化 17】



(5-2)

10

(式中、nは、2～5の整数を示し；R¹は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し；R⁴は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。)

で表される化合物、その塩またはそれらの水和物。

【請求項 41】

nが2である請求項 39 または 40 に記載の化合物、その塩またはそれらの水和物。

20

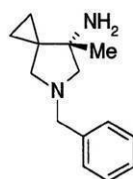
【請求項 42】

R¹がメチル基である請求項 39～41のいずれか一項に記載の化合物、その塩またはそれらの水和物。

【請求項 43】

下式：

【化 18】



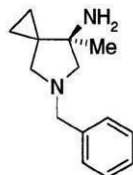
30

で表される化合物。

【請求項 44】

下式：

【化 19】



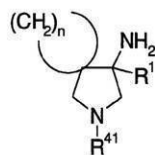
40

で表される化合物。

【請求項 45】

式 (51) :

【化 2 0】

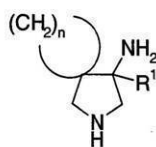


(51)

(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^{41} は、ベンジル基またはベンズヒドリル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。)

で表される化合物または該化合物の光学活性体を酸性溶媒中において、金属触媒の存在下、水素ガス雰囲気下またはギ酸存在下で処理することを特徴とする式(6)：

【化 2 1】



(6)

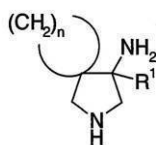
(式中、 n および R^1 は、前述と同じ。)

で表される化合物または該化合物の光学活性体の製法。

【請求項 4 6】

式(6)：

【化 2 2】



(6)

(式中、 R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示す。)

で表される化合物、該化合物の光学活性体、それらの塩またはそれらの水和物。

【請求項 4 7】

n が2である請求項46に記載の化合物、該化合物の光学活性体、それらの塩またはそれらの水和物。

【請求項 4 8】

R^1 がメチル基である請求項46または47に記載の化合物、該化合物の光学活性体、それらの塩またはそれらの水和物。

【請求項 4 9】

下式：

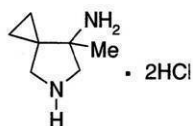
10

20

30

40

【化 2 3】



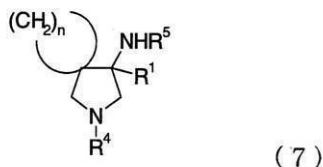
で表される化合物、該化合物の光学活性体またはそれらの水和物。

【請求項 5 0】

式 (7) :

10

【化 2 4】



(式中、n は、2～5 の整数を示し；R¹ は、置換基を有していてもよい炭素数 1～4 のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し；R⁴ は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよく；R⁵ は、第三級ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンゾイル基またはアセチル基のいずれかを示す。)

20

で表される化合物、該化合物の光学活性体、それらの塩またはそれらの水和物。

【請求項 5 1】

n が 2 であり、R⁴ がベンジル基である請求項 5 0 に記載の化合物、該化合物の光学活性体、それらの塩またはそれらの水和物。

【請求項 5 2】

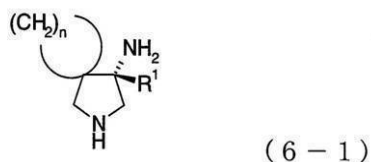
R¹ がメチル基である請求項 5 0 または 5 1 に記載の化合物、該化合物の光学活性体、それらの塩またはそれらの水和物。

30

【請求項 5 3】

式 (6-1) :

【化 2 5】

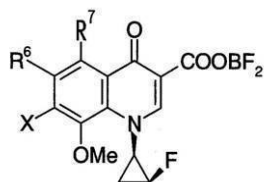


40

(式中、n は、2～5 の整数を示し；R¹ は、置換基を有していてもよい炭素数 1～4 のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示す。)

で表される化合物またはその塩を、下式：

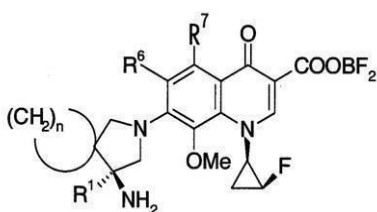
【化 2 6】



(式中、 R^6 は、水素原子またはフッ素原子を示し； R^7 は、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい炭素数 1～4 のアルコキシ基、水素原子、または水酸基を示し；X は、脱離基を示す。)

で表されるキノロン母核化合物のハウ素キレート体と塩基存在下に反応させることを特徴とする、式 (9-1)：

【化 2 7】



(9-1)

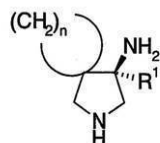
(式中、 n 、 R^1 、 R^6 、および R^7 は、前述と同じ。)

で表される化合物の製法。

【請求項 5 4】

式 (6-2)：

【化 2 8】

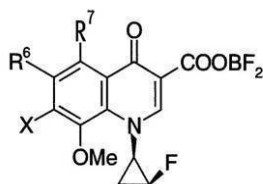


(6-2)

(式中、 n は、2～5 の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数 1～4 のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示す。)

で表される化合物またはその塩を、下式：

【化 2 9】



(式中、 R^6 は、水素原子またはフッ素原子を示し； R^7 は、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい炭素数 1～4 のアルコキシ基、水素原子または水酸基を示し；X は、脱離基を示す。)

で表されるキノロン母核化合物のハウ素キレート体と塩基存在下に反応させることを特徴とする式 (9-2)：

10

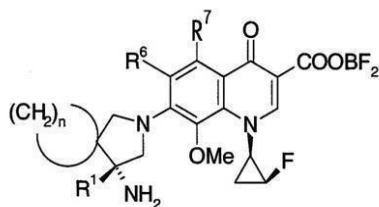
20

30

40

50

【化 3 0】



(9-2)

(式中、 n 、 R^1 、 R^6 、および R^7 は、前述と同じ。)
で表される化合物の製法。

10

【請求項 5 5】

n が 2 である請求項 5 3 または 5 4 に記載の製法。

【請求項 5 6】

R^1 がメチル基である請求項 5 3 ～ 5 5 のいずれか一項に記載の製法。

【請求項 5 7】

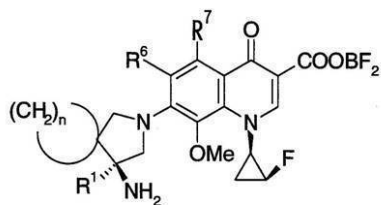
R^6 がフッ素原子であり、 R^7 が水素原子である請求項 5 3 ～ 5 6 のいずれか一項に記載の製法。

【請求項 5 8】

式 (9-1) :

20

【化 3 1】



(9-1)

(式中、 n は、2 ～ 5 の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 4 のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^6 は、水素原子またはフッ素原子を示し； R^7 は、置換基を有していてもよいアミノ基、炭素数 1 ～ 4 のアルコキシ基、水素原子または水酸基を示す。)

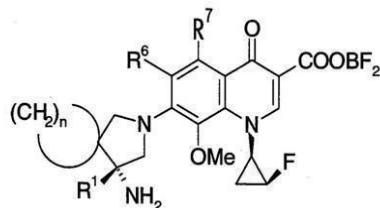
30

で表される化合物、その塩またはそれらの水和物。

【請求項 5 9】

式 (9-2) :

【化 3 2】



(9-2)

40

(式中、 n は、2 ～ 5 の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 4 のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^6 は、水素原子またはフッ素原子を示し； R^7 は、置換基を有していてもよいアミノ基、炭素数 1 ～ 4 のアルコキシ基、水素原子または水酸基を示す。)

で表される化合物、その塩またはそれらの水和物。

50

【請求項 60】

n が 2 である請求項 58 または 59 に記載の化合物、その塩またはそれらの水和物。

【請求項 61】

R¹ がメチル基である請求項 58～60 のいずれか一項に記載の化合物、その塩またはそれらの水和物。

【請求項 62】

R⁶ がフッ素原子であり、R⁷ が水素原子である請求項 58～61 のいずれか一項に記載の化合物、その塩またはそれらの水和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、優れた抗菌剤として期待されるキノロン誘導体の製法、並びにその製法で有用な中間体化合物およびその製法に関する。

【背景技術】

【0002】

呼吸器感染症における最大のターゲットは多薬剤耐性肺炎球菌であるが、この菌に効果があるとされるテリスロマイシンは一方で意識障害の発現という重篤な副作用をあわせもっている。したがって、抗菌力が高いだけでなく、副作用が軽減された抗菌剤の開発が望まれていた。

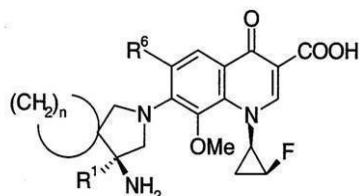
【0003】

20

かかる背景において本出願人は、次式 (I) :

【0004】

【化 1】



(I)

30

【0005】

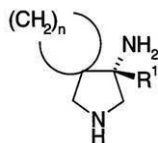
(式中、n は、2～5 の整数を示し；R¹ は、置換基を有していてもよい炭素数 1～4 のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し；R⁶ は、水素原子またはフッ素原子を示す。)

で表されるキノロン化合物が、多薬剤耐性肺炎球菌に優れた殺菌力を示し、さらには優れた安全性と優れた体内動態を示す等、呼吸器感染症治療の問題を解決できる化合物であることを見出し、先に特許出願した(特許文献 1)。この化合物は、不斉四置換炭素原子を含有するスピロアミノピロリジン化合物である式 (6-1) :

【0006】

【化 2】

40



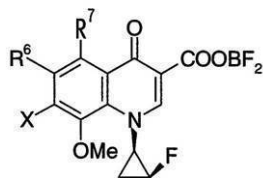
(6-1)

【0007】

で表される化合物、あるいは、その環上のアミノ基が保護基で保護された化合物と、例えば次式 :

【0008】

【化 3】



【0009】

で表されるキノロン母核化合物のホウ素キレート化合物との縮合反応によって製造できる（ホウ素キレートの化合物の代わりにカルボン酸化合物を使用することもできる。）。

10

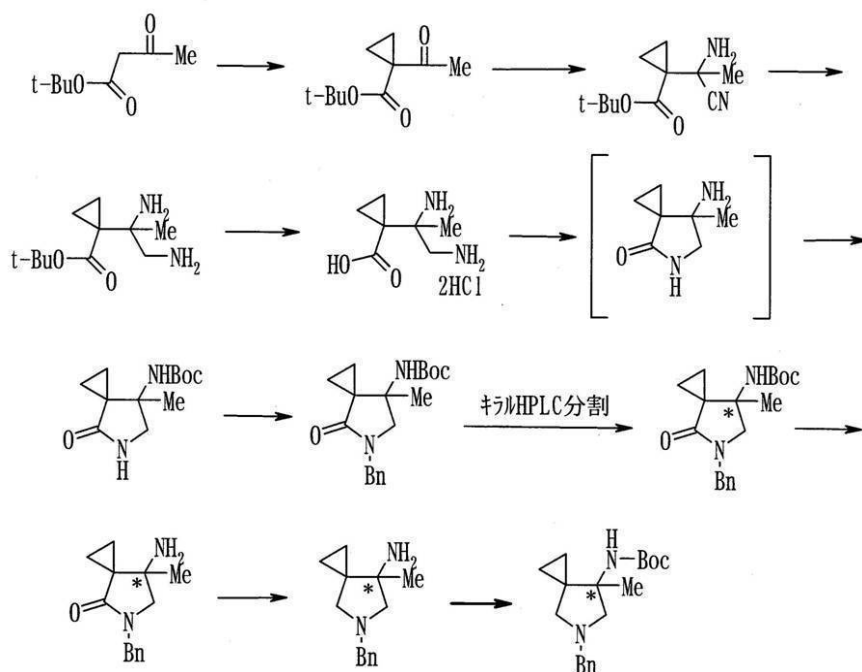
【0010】

式（6-1）で表される化合物のうち、例えば R^1 がメチル基で、 n が 2 である化合物の合成は；アセト酢酸 t -ブチルを出発原料としてアルキレンジハライドとの環化反応を行い；得られた環状化合物に対して青酸化合物を使用した、いわゆるストレッカー反応によって、アミノシアノ化合物に変換し；当該化合物のシアノ基を還元してアミノメチル基に変換してジアミノ体を得；この化合物のシアノ基由来のアミノ基とカルボキシ基部分とによって分子内ラクタム化による閉環反応をさせて、不斉四置換炭素原子を含有するスピロアミノピロリドン化合物を得；その後、該化合物のアミノ基およびピロリドン部分の NH 基を保護し；光学活性なカラムを用いる HPLC 分取でラセミ体を光学活性体に分割し；ピロリドン還元し；最終的には環内の窒素原子上の保護基を除去する；このようにして、他の異性体を含まない式（I）の化合物を得るためにキノロンの 7 位への置換基導入に使用できる他の異性体を含まない中間体化合物の取得法が提案された。

20

【0011】

【化 4】



30

40

（反応式において、Bn はベンジル基を示す。）

【0012】

一方、ピロリジン環の 3 位にアルキル基を有さないスピロ環状構造のピロリジン化合物の製造法は知られている（特許文献 2）。

【特許文献 1】特願 2005-146386

【特許文献 2】特開平 09-208561 号公報

【発明の開示】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

しかしながら、前述の工程中、スピロアミノピロリドンへの閉環反応を実施するための中間体を得るべく、アミノシアノ化合物のシアノ基の還元を実施する際に、アミノシアノ化合物における逆反応が進行してシアノ基の脱離反応が進行してストレッカー反応の出発原料を生成して目的物の収量が減少するだけでなく、猛毒の青酸が遊離する危険性があることが工業的スケールを志向した研究から明らかとなった。さらにこの工程において還元で生じるジアミノ化合物が還元のための金属触媒に対して触媒毒となるために大量の触媒が必要となることも判明した。このようなことから前述の製法は工業的製法としては収率、操作性、環境面で問題があることが明らかとなった。さらに、後に続く工程での光学活性体の取得法も光学活性カラムを用いるHPLC分取法が提案されていたが、工業的製法としては負担が大きく改良の余地があった。

10

【0014】

本発明の目的は、上述の製造法を工業的スケールで稼働させたときに発生する青酸の遊離、触媒の大量使用、さらには光学活性カラムを用いるHPLC分取法等の問題点を回避して、青酸の遊離を抑制させ、触媒の使用量を削減し、かつ光学活性な酸との塩を形成させることで高純度の光学活性体を取得する方法を見出すことにある。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明者らが鋭意研究した結果、ストレッカー反応で得たアミノシアノ化合物のアミノ基を電子吸引性基で保護することで逆反応が抑制できるために還元時の青酸の遊離を抑制でき、有毒物の生成を防止するとともに収率の増加が達成できた。またアミノ基が保護されたために触媒に対する阻害作用が押さえられ、触媒毒の問題も解決された。

20

本発明者らはさらに優れた製法を開発するべく研究を重ねたところ、出発原料をトープチルエステルからエチルエステルに変更するとシアノ基の還元の際して、分子内ラクタム化の環化反応までが一挙に進行することを見出した。

また、環状のアミド部分を還元した後の化合物であれば、光学活性な酸と塩を形成させることで光学分割が可能であることを見出し、光学活性な不斉四置換炭素含有スピロアミノピロリジン化合物を合成する方法を完成させた。

そしてこの光学活性体を利用してキノロン誘導体と効果的に縮合させる方法も併せて開発し、工業的に有利な合成抗菌剤の製法を提供できることも判明した。すなわち、スピロアミノピロリジン誘導体は保護基を導入することなしに効率よく目的の化合物を製造できることを見出し、これによって工程短縮を成功させるとともに、収率の向上を達成した。

30

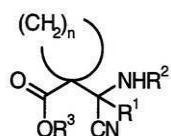
【0016】

すなわち本発明は、

[1] 式(1)：

【0017】

【化5】



(1)

40

【0018】

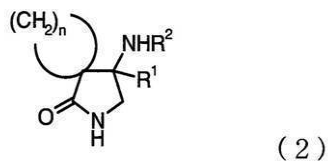
(式中、nは、2～5の整数を示し；R¹は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し；R²は、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよい脂肪族アシル基または置換基を有していてもよい芳香族アシル基を示し；R³は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または水素原子を示す。)

50

で表される化合物を水素ガス雰囲気下、金属触媒の存在下に処理することを特徴とする式
(2) :

【0019】

【化6】



【0020】

10

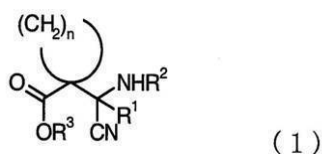
(式中、n、R¹、およびR²は、前述と同じ。)

で表される化合物の製法；

[2] 式(1) :

【0021】

【化7】



20

【0022】

(式中、nは、2～5の整数を示し；R¹は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し；R²は、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよい脂肪族アシル基または置換基を有していてもよい芳香族アシル基を示し；R³は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または水素原子を示す。)

で表される化合物；

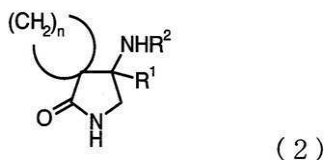
【0023】

[3] 式(2) :

30

【0024】

【化8】



【0025】

40

(式中、nは、2～5の整数を示し；R¹は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し；R²は、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよい脂肪族アシル基または置換基を有していてもよい芳香族アシル基を示す。)

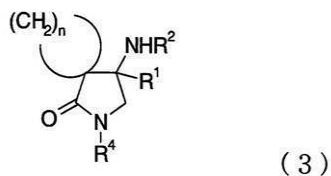
で表される化合物；

【0026】

[4] 式(3) :

【0027】

【化 9】



【0028】

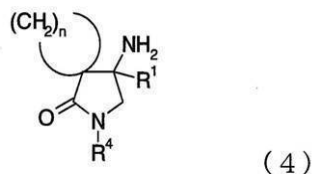
(式中、nは、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^2 は、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよい脂肪族アシル基または置換基を有していてもよい芳香族アシル基； R^4 は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。)

で表される化合物；

[5] 式(4)：

【0029】

【化10】



【0030】

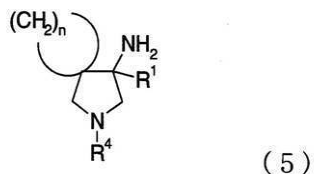
(式中、nは、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^4 は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。)

で表される化合物；

[6] 式(5)：

【0031】

【化11】



【0032】

(式中、nは、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^4 は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。)

で表される化合物と光学活性なカルボン酸とを、有機溶媒中で処理することを特徴とする、式(5-1)：

【0033】

10

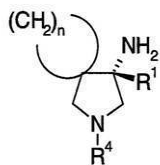
20

30

40

50

【化 1 2】



(5-1)

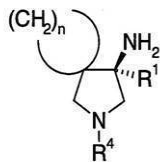
【0034】

または式 (5-2) :

【0035】

10

【化 1 3】



(5-2)

【0036】

(式中、 n 、 R^1 、および R^4 は、前述と同じ。)

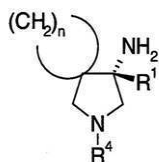
で表される化合物と光学活性カルボン酸とによって形成された塩またはその水和物の製法

20

[7] 式 (5-1) :

【0037】

【化 1 4】



(5-1)

30

【0038】

(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^4 は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。)

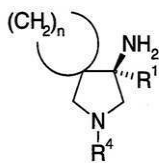
で表される化合物と光学活性なカルボン酸とによって形成された塩またはその水和物；

[8] 式 (5-2) :

【0039】

【化 1 5】

40



(5-2)

【0040】

(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^4 は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アル

50

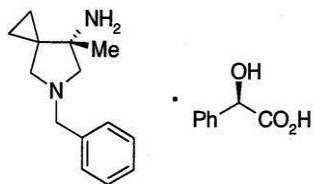
コキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよい。)

で表される化合物と光学活性なカルボン酸とによって形成された塩またはその水和物；

〔9〕 下式：

【0041】

【化16】



10

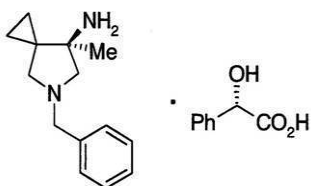
【0042】

で表される化合物またはその水和物；

〔10〕 下式：

【0043】

【化17】



20

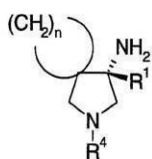
【0044】

で表される化合物またはその水和物；

〔11〕 式(5-1)：

【0045】

【化18】



(5-1)

30

【0046】

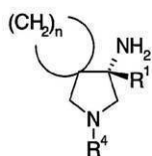
(式中、nは、2～5の整数を示し；R¹は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し；R⁴は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよい。)

40

で表される化合物と光学活性なカルボン酸とによって形成された塩を塩基によって処理することを特徴とする、式(5-1)：

【0047】

【化19】



(5-1)

50

【0048】

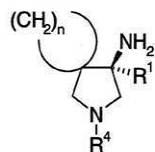
(式中、 n 、 R^1 、および R^4 は、前述と同じ。)

で表される化合物の製法；

〔12〕 式(5-2)：

【0049】

【化20】



(5-2)

10

【0050】

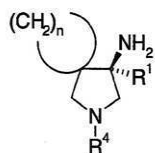
(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^4 は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。)

で表される化合物と光学活性なカルボン酸とによって形成された塩を塩基によって処理することを特徴とする、式(5-2)：

20

【0051】

【化21】



(5-2)

【0052】

(式中、 n 、 R^1 、および R^4 は、前述と同じ。)

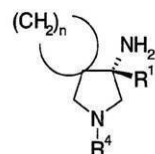
30

で表される化合物の製法；

〔13〕 式(5-1)：

【0053】

【化22】



(5-1)

40

【0054】

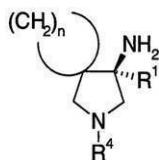
(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^4 は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。)

で表される化合物、その塩またはそれらの水和物；

〔14〕 式(5-2)：

【0055】

【化 2 3】



(5-2)

【0056】

(式中、nは、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^4 は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。)

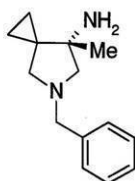
10

で表される化合物、その塩またはそれらの水和物；

[15] 下式：

【0057】

【化 2 4】



20

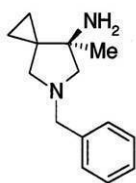
【0058】

で表される化合物；

[16] 下式：

【0059】

【化 2 5】



30

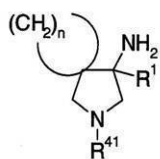
【0060】

で表される化合物；

[17] 式(51)：

【0061】

【化 2 6】



(51)

40

【0062】

(式中、nは、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^{41} は、ベンジル基またはベンズヒドリル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有して

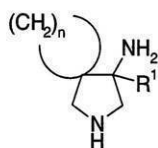
50

いてもよい。)

で表される化合物または該化合物の光学活性体を酸性溶媒中において、金属触媒の存在下、水素ガス雰囲気下またはギ酸存在下で処理することを特徴とする、式(6)：

【0063】

【化27】



(6)

10

【0064】

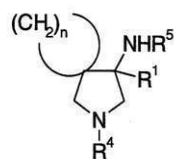
(式中、nおよびR¹は、前述と同じ。)

で表される化合物または該化合物の光学活性体の製法；

[18] 式(7)：

【0065】

【化28】



(7)

20

【0066】

(式中、nは、2～5の整数を示し；R¹は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し；R⁴は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよく；R⁵は、第三級ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、またはアセチル基を示す。)

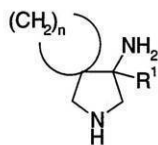
30

で表される化合物、該化合物の光学活性体、それらの塩またはそれらの水和物；

[19] 式(6)：

【0067】

【化29】



(6)

40

【0068】

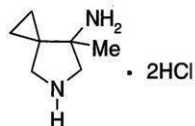
(式中、R¹は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示す。)

で表される化合物、該化合物の光学活性体、それらの塩またはそれらの水和物；

[20] 下式：

【0069】

【化 3 0】



【0070】

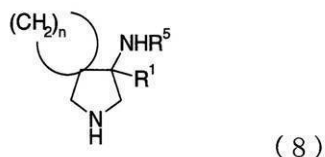
で表される化合物、該化合物の光学活性体またはそれらの水和物；

[21] 式(8)：

【0071】

10

【化 3 1】



【0072】

(式中、nは、2～5の整数を示し；R¹は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し；R⁵は、第三級ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンゾイル基またはアセチル基を示す。)

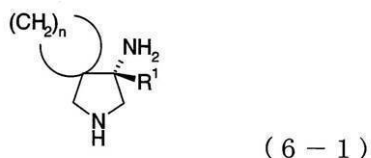
20

で表される化合物、該化合物の光学活性体、それらの塩またはそれらの水和物；

[22] 式(6-1)：

【0073】

【化 3 2】



30

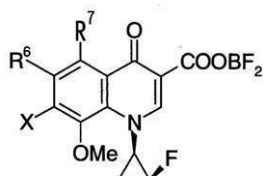
【0074】

(式中、nは、2～5の整数を示し；R¹は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示す。)

で表される化合物またはその塩を、下式：

【0075】

【化 3 3】



40

【0076】

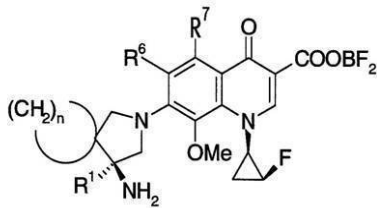
(式中、R⁶は、水素原子またはフッ素原子を示し；R⁷は、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルコキシ基、水素原子または水酸基を示し；Xは、脱離基を示す。)

で表されるキノロン母核化合物のハウ素キレート体と塩基存在下に反応させることを特徴とする、式(9-1)：

50

【 0 0 7 7 】

【 化 3 4 】



(9 - 1)

【 0 0 7 8 】

10

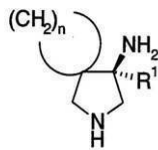
(式中、 n 、 R^1 、 R^6 、および R^7 は、前述と同じ。)

で表される化合物の製法；

〔 2 3 〕 式 (6 - 2) ；

【 0 0 7 9 】

【 化 3 5 】



(6 - 2)

20

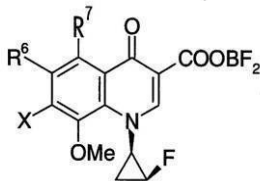
【 0 0 8 0 】

(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示す。)

で表される化合物またはその塩を、下式：

【 0 0 8 1 】

【 化 3 6 】



30

【 0 0 8 2 】

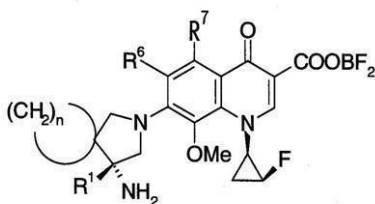
(式中、 R^6 は、水素原子またはフッ素原子を示し； R^7 は、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルコキシ基、水素原子または水酸基を示し； X は、脱離基を示す。)

で表されるキノロン母核化合物のホウ素キレート体と塩基存在下に反応させることを特徴とする、式 (9 - 2) ；

【 0 0 8 3 】

40

【 化 3 7 】



(9 - 2)

【 0 0 8 4 】

(式中、 n 、 R^1 、 R^6 、および R^7 は、前述と同じ。)

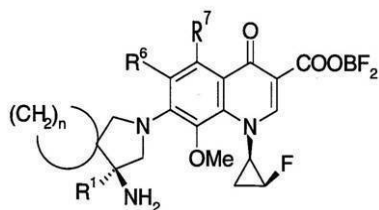
50

で表される化合物の製法；

[2 4] 式 (9 - 1) ；

【 0 0 8 5 】

【 化 3 8 】



(9 - 1)

10

【 0 0 8 6 】

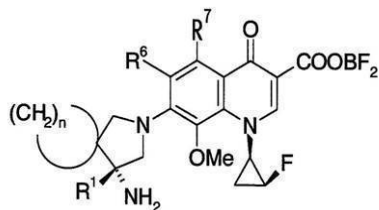
(式中、nは、2～5の整数を示し；R¹は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し；R⁶は、水素原子またはフッ素原子を示し；R⁷は、置換基を有していてもよいアミノ基、炭素数1～4のアルコキシ基、水素原子または水酸基を示す。)

で表される化合物、その塩またはそれらの水和物；

[2 5] 式 (9 - 2) ；

【 0 0 8 7 】

【 化 3 9 】



(9 - 2)

20

【 0 0 8 8 】

(式中、nは、2～5の整数を示し；R¹は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し；R⁶は、水素原子またはフッ素原子を示し；R⁷は、置換基を有していてもよいアミノ基、炭素数1～4のアルコキシ基、水素原子または水酸基を示す。)

で表される化合物、その塩またはそれらの水和物を提供するものである。

【 発 明 の 効 果 】

【 0 0 8 9 】

本発明方法によれば、中間体のアミノ基を電子吸引性基で保護することによって収率の向上、有毒物の生成抑制、触媒量の大幅削減を達成し；エステルの変更によって工程短縮と収率の向上を成功させ；光学活性な酸による光学分割を実施可能としたため、置換基導入の化合物の光学活性体を効率よく分離することができ；さらに保護基がなくとも目的物を得る反応が速やかに進行するのである。これらによって、目的とする化合物を高収率で、簡便に、製造することが可能となった。

【 図 面 の 簡 単 な 説 明 】

【 0 0 9 0 】

【 図 1 】 参考例6で得られた化合物のX線構造解析の結果を示す図である。

【 発 明 を 実 施 す る た め の 最 良 の 形 態 】

【 0 0 9 1 】

以下、本発明について詳細に説明する。

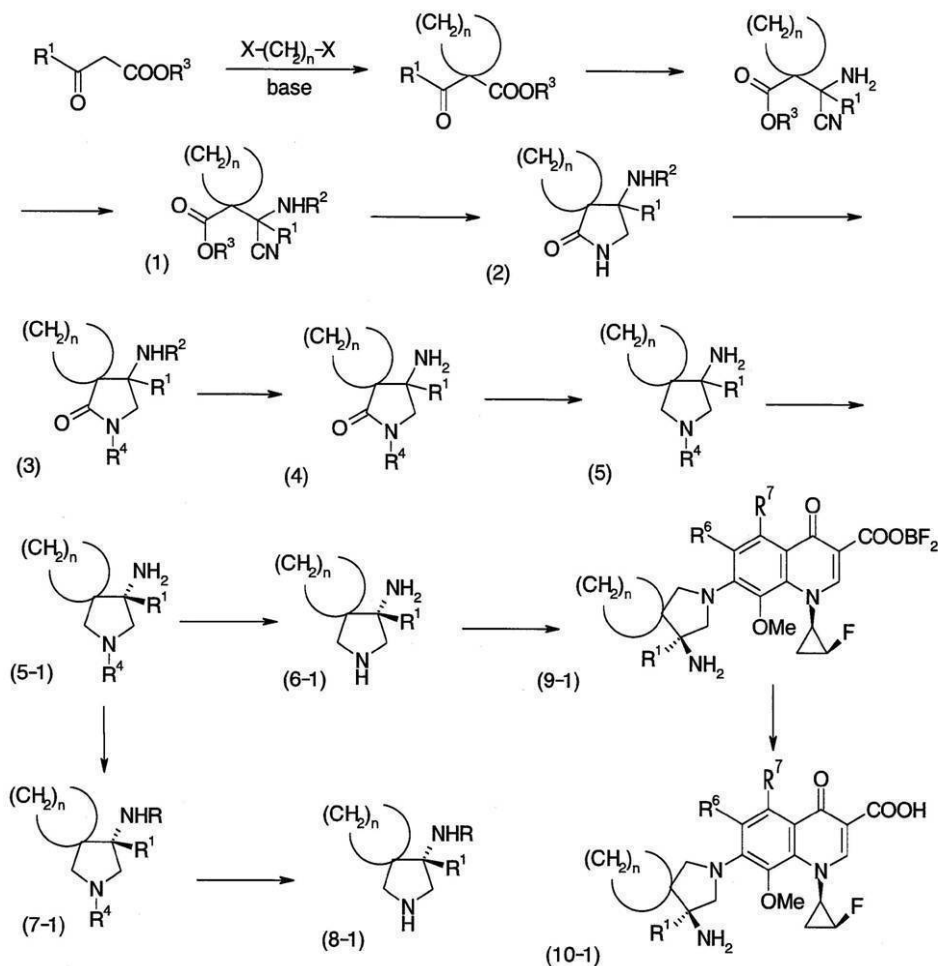
本発明の各化合物は、例えば、次式に従って製造することができる。

【 0 0 9 2 】

30

40

【化 4 0】

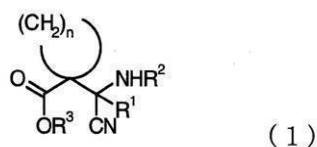


【0093】

先ず、式(1)：

【0094】

【化 4 1】



【0095】

(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^2 は、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよい脂肪族アシル基、または置換基を有していてもよい芳香族アシル基を示し； R^3 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または、水素原子を示す。)

で表される化合物〔以下、式の番号を付してその化合物、例えば、この場合は化合物(1)と記載することがある。〕は、 β -ケトエステルとジブプロモエタン、ジクロロエタン等の1, 2-ジハロゲノエタン(これは n が2の化合物を得る場合であり、一般的には、 n の数に対応した炭素数のジハロゲノアルキレン化合物でよい。)とを塩基性条件下で反応させて環状ケトエステル化合物を得、この環状ケトエステル化合物に対してアンモニア、シアノ化剤およびアンモニウム塩等による、いわゆるストレッカー反応を実施し、この反応によってアミノ-シアノ化合物を得、得られたアミノ-シアノ化合物のアミノ基を保護

することにより容易に合成できる。これらの3工程はいずれも公知の方法に従って製造することができる。

【0096】

環状ケトエステル化合物の合成に使用される β -ケトエステルは、アセト酢酸メチル、アセト酢酸エチル等のアセト酢酸の低級エステル類が望ましい。ジハロゲノアルキレン化合物を反応させる際に使用する塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の一般に β -ケトエステルのアルキル化に使用される塩基であればどの塩基を用いてもよい。溶媒としては反応を阻害しないものであればどの溶媒を用いてもよい。

【0097】

アミノ-シアノ化合物は、環状ケトエステル化合物に対してアンモニアとシアノ化剤とを反応させることにより製造できる。シアノ化剤としては青酸ナトリウム、青酸カリウム等の青酸塩、この他にテトラブチルアンモニウムシアニド等を挙げることができる。この反応の際には塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム等のアンモニウム塩を添加することで反応が著しく加速される。溶媒は反応を阻害しないものであればどの溶媒を用いてもよい。

10

【0098】

アミノ-シアノ化合物のアミノ基への保護基の導入は、アミノ保護剤とアミノ-シアノ化合物とを無溶媒下または反応を阻害しない溶媒中に行えばよい。保護剤は導入しようとする保護基に応じて使用すればよいが、二炭酸ジ-*t*-ブチル、クロロギ酸ベンジル、ベンゾイルクロリド、無水酢酸、アセチルクロリド等を挙げることができる。

20

【0099】

式(1)で表される化合物において、 n は、2~5の整数を示す。 n は、2であるのが好ましい。

【0100】

R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1~4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示す。 R^1 がアルキル基のときは、直鎖状または分枝鎖状のいずれであってもよい。アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、またはイソプロピル基であることが好ましく、これらのうちではメチル基およびエチル基が好ましく、さらにメチル基が好ましい。

【0101】

このアルキル基の置換基としては、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1~6のアルキルチオ基、および炭素数1~6のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を有していてもよい。アミノ基または水酸基は末端の炭素原子上にあることが好ましく、アミノメチル基、2-アミノエチル基、2-アミノプロピル基、3-アミノプロピル基等、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基等が好ましい。ハロゲン原子が置換基の場合、ハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。またフッ素原子の数は、モノ置換からパーフルオロ置換までのいずれでもよい。モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等を挙げることができる。アルキルチオ基またはアルコキシ基を置換基として有する場合、アルキルチオメチル基、アルキルチオエチル基、アルキルチオプロピル基あるいは、アルコキシメチル基、アルコキシエチル基、アルコキシプロピル基が好ましく、メチルチオメチル基、エチルチオメチル基、メチルチオエチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基が好ましい。

30

40

【0102】

R^1 がアリール基のときは、フェニル基、トリル基、ナフチル基等が挙げられ、フェニル基が好ましい。それらの基にはニトロ基、アルコキシ基、アルキル基、ハロゲン基等が1個以上有していてもよい。

【0103】

R^2 は、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよい脂肪族アシル基または置換

50

基を有していてもよい芳香族アシル基を示す。この R^2 はいわゆるアミノ基の保護基として知られるものであればよく、さらに好ましくは電子吸引性の保護基である。

【0104】

置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基としては、アルコキシ部分の炭素数が1～6までのものであればよく、また、置換基としてはハロゲン原子を上げることができる。例えば、第三級ブチルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等を挙げることができる。

【0105】

置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基は、フェニル基を有するアラルキル基を有するものがよく、さらに、アルキル部分としてはメチル基がよい。したがって、アラルキル基としては、ベンジル基であることが好ましい。アラルキル基の置換基としては、アリール部分の置換基として、アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子等を上げることができ、メチル基、メトキシ基、塩素原子、ニトロ基等がよい。また、アルキル部分の置換基としては、アルキル基を上げることができ、メチル基が好ましい。置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基としては、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等が好ましい。

【0106】

置換基を有していてもよい脂肪族アシル基としては、炭素数2～7までのものであればよく、直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよい。置換基としては、ハロゲン原子、アルコキシ基等を上げることができ、塩素原子、フッ素原子、メトキシ基等が好ましい。置換基を有していてもよい脂肪族アシル基としては、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基等が好ましい。

【0107】

置換基を有していてもよい芳香族アシル基としては、フェニル基を有するアシル基が好ましく、置換基としては、アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子等を上げることができ、メチル基、メトキシ基、塩素原子、ニトロ基がよい。置換基を有していてもよい芳香族アシル基としては、ベンゾイル基、パラニトロベンゾイル基等が好ましい。

【0108】

R^2 としては、第三級ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、アセチル基等がより好ましい。

【0109】

R^3 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または水素原子を示す。置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基としては、 R^1 で示したものでよい。置換基を有していてもよいアラルキル基は、フェニル基を有するアラルキル基がよく、さらに、アルキル部分としてはメチル基がよい。したがって、アラルキル基としては、ベンジル基であることが好ましい。アラルキル基の置換基としては、アリール部分の置換基として、アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子等を上げることができ、メチル基、メトキシ基、塩素原子、ニトロ基等がよい。また、アルキル部分の置換基としては、アルキル基を上げることができ、メチル基が好ましい。置換基を有していてもよいアラルキル基としては、ベンジル基、パラメトキシベンジル基、パラニトロベンジル基等が好ましく、さらにこれらのメチル基がメチル置換となった α -メチルフェネチル基となってもよい。

【0110】

R^3 としては、直鎖状の短鎖のアルキル基が好ましく、メチル基、エチル基、またはプロピル基が好ましく、より好ましくはメチル基またはエチル基である。 R^3 がこれらであるときには、シアノ基の還元によってアミノメチル基が生ずると同時にピロリドンへの閉環反応も進行するからである。

【0111】

式(2)：

10

20

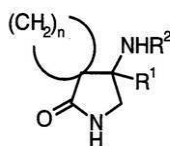
30

40

50

【0112】

【化42】



(2)

【0113】

(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^2 は、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよい脂肪族アシル基または置換基を有していてもよい芳香族アシル基を示す。)

で表される化合物(2)は、化合物(1)を、常圧、または50気圧までの加圧条件での水素ガス存在下で、金属触媒の存在下に処理することで得ることができる。

【0114】

反応は、先ずシアノ基がアミノメチル基に還元され、それと同時に環化反応が進行する。本工程で使用される金属触媒としては、ラネーニッケル、ラネーコバルト、パラジウム炭素、白金炭素、ロジウム炭素等を挙げることができるが、好ましくはラネーニッケル、ラネーコバルト、ロジウム炭素である。

反応温度は-30～170℃の範囲でよく、好ましくは0～110℃の範囲で行われる。

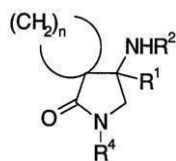
反応は溶媒存在下を実施するのがよく、溶媒としては反応を阻害しないものであればいずれの溶媒を用いてもよいが、好ましくはメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒である。

【0115】

式(3)：

【0116】

【化43】



(3)

【0117】

(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^2 は、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよい脂肪族アシル基または置換基を有していてもよい芳香族アシル基； R^4 は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。)

で表される化合物(3)は、化合物(2)を塩基性条件下、 R^4 化試剤を反応させることでラクタム環内の窒素原子を R^4 化することによって得ることができる。

【0118】

このような R^4 化試剤としては、ベンジルクロリド、ベンジルブロミド等のハロゲン化ベンジル、ハロゲン化ベンズヒドリル、ハロゲン化トリチルを挙げることができる。

ここで使用する塩基としては、金属アルコキシド、水素化ナトリウム等を挙げることが

できる。

溶媒としては反応を阻害しないものであればどの溶媒を用いてもよいが、好ましくはジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒である。反応温度は $-30 \sim 170^{\circ}\text{C}$ の範囲でよく、好ましくは $0 \sim 110^{\circ}\text{C}$ の範囲である。

【0119】

化合物(3)において、 R^4 は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のアルキル基、フェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。 R^4 としては、置換基を有していてもよいベンジル基、ベンズヒドリル基が好ましく、特にベンジル基、 α -メチルベンジル基、ベンズヒドリル基が好ましい。

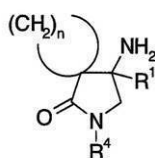
10

【0120】

式(4)：

【0121】

【化44】



(4)

20

【0122】

(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^4 は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。)

で表される化合物(4)は、化合物(3)のアミノ基の保護基を除去して得られる。この保護基の除去は、当該アミノ基に導入された保護基に応じた公知の条件によって除去することができる。

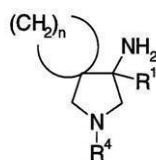
【0123】

30

式(5)：

【0124】

【化45】



(5)

【0125】

40

(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^4 は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。)

で表される化合物(5)は、化合物(4)において環状ピロリドンとして存在するアミド部分のカルボニル基を還元することで得られる。

【0126】

このカルボニル基の還元で使用する還元剤としては、水素化アルミニウムリチウムやナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムヒドリド等の水素化アルミニウム剤

50

、水素化ホウ素ナトリウム、ジボラン、ボランテトラヒドロフラン錯体等の水素化ホウ素剤を挙げることができる。反応溶媒は反応を阻害しないものであればどの溶媒を用いてもよく、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系化合物、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族化合物が好ましい。反応温度は $-30 \sim 170^{\circ}\text{C}$ の範囲でよく、好ましくは $0 \sim 110^{\circ}\text{C}$ の範囲で行われる。

【0127】

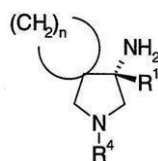
化合物(5)への変換において使用される還元剤の特性を考慮すると、化合物(3)において存在する R^2 はカルボニル基を含む保護基であるために除去しておく必要がある。したがって、この還元工程で変化しないのであればこの R^2 は除去しなくともよい。

【0128】

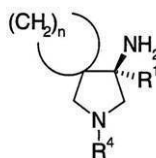
化合物(5)は環上のアミノ基の結合する炭素原子が不斉炭素原子であり、したがって対掌体関係の異性体が存在し、各々は式(5-1)または式(5-2)で表される化合物である。

【0129】

【化46】



(5-1);



(5-2)

【0130】

これらの式(5-1)または式(5-2)の化合物は、化合物(5) (ラセミ体)と光学活性なカルボン酸または光学活性なスルホン酸とを、有機溶媒中で混合処理することにより、光学活性な酸とのアミン塩として結晶で得ることができ、各々の光学活性体を光学分割によって分離することができる。この光学分割に使用できる光学活性な酸としては、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、酒石酸等のカルボン酸、そしてカンファースルホン酸等のスルホン酸を挙げることができる。これらのうちで特に好ましいのはマンデル酸である。

【0131】

マンデル酸によって光学分割する際に使用するマンデル酸の量は、混合物中に含まれる分離しようとする光学異性体に対して1~1.2当量でよい。使用する溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族化合物；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系化合物；塩化メチレンやクロロホルム等のハロゲン化脂肪族炭化水素系溶媒；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素系溶媒；アセトンやメチルエチルケトン等のケトン系溶媒を挙げることができる。これらのうちで好ましいのはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族化合物であり、特に好ましいのはトルエンである。晶析の温度は $-40^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ の範囲、好ましくは $-20^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ である。なお、これらの条件はマンデル酸以外の光学活性な酸にも適用することができる。

【0132】

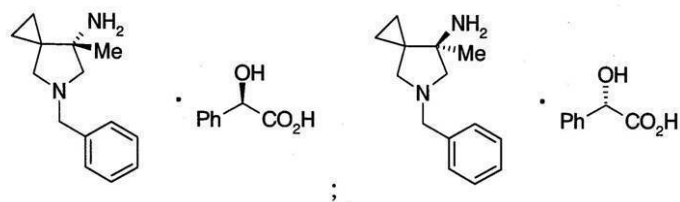
また、得ようとする対掌体を光学活性な酸の塩として分離した後、残存するろ液を水酸化ナトリウム水溶液等の塩基で処理して光学活性な酸を取り除いた後、これとは逆の立体を持つ酸を加えて同様に晶析させることで式(5)のうちの逆の立体を持つアミン塩を得ることができる。そしてこの際のろ液を更に水酸化ナトリウム水溶液等で処理してカルボン酸を取り除いた後、最初の光学活性な酸を用いれば、光学活性な酸のアミン塩を更に得ることができる。

【0133】

R^4 がベンジル基、 R^1 がメチル基、 n が2である式(5)の化合物において、光学分割に適する光学活性な酸としてマンデル酸を挙げることができ、マンデル酸によって光学分割された化合物として次の化合物を挙げることができる。

【0134】

【化 4 7】



【0 1 3 5】

これらは、水和物として存在してもよい。

【0 1 3 6】

10

式（5-1）または式（5-2）の遊離の化合物は、上記の如くして得られた光学活性カルボン酸またはスルホン酸との塩を、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、アンモニア水、重曹水等の無機塩基水溶液、そして水に溶かした金属アルコキシド等の有機塩基水溶液等のアルカリ性水溶液で処理し、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、塩化メチレンやクロロホルム等のハロゲン系溶媒、酢酸エチル等の水と混じりあわない有機溶媒で抽出することにより光学純度を下げることなく取得することができる。

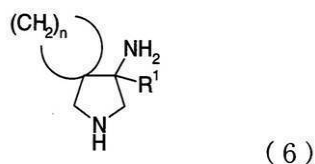
【0 1 3 7】

式（6）：

【0 1 3 8】

20

【化 4 8】



【0 1 3 9】

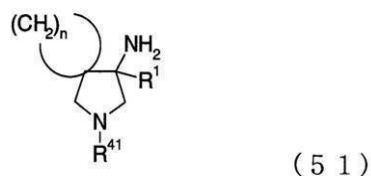
（式中、nは、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示す。）

30

で表される化合物（6）またはその光学活性体は、化合物（5）またはその光学活性体のピロリジン環内のアミノ基に存在する保護基を除去することによって得ることができる。この保護基の除去は存在する保護基に応じた公知の条件に従って実施すればよい。化合物（5）のピロリジン環内のアミノ基の保護基としては、除去のし易さの点でベンジル系の保護基が好ましい。したがって、化合物（5）としては、式（51）：

【0 1 4 0】

【化 4 9】



40

【0 1 4 1】

（式中、nは、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^{41} は、ベンジル基またはベンズヒドリル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。）

で表される化合物（51）またはその光学活性体が好ましい。すなわち、この化合物（5

50

1) であれば、金属触媒存在下、水素ガス存在下で、またはギ酸またはその塩を水素源として使用する加水素化分解が容易に進行して脱保護ができる。さらにその際、塩酸や有機溶媒に溶かした塩化水素等を添加して酸性溶媒とすると反応は容易に進行し、化合物(6)、またはその光学活性体は添加した酸の塩として得られる。

【0142】

この保護基の脱離に使用される金属触媒としてはラネーニッケル、ラネーコバルト、パラジウム炭素、白金炭素、ロジウム炭素等を挙げることができるが、好ましくはパラジウム炭素である。

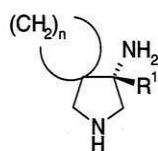
水素ガスを使用する時の反応圧力は1～50気圧の範囲が好ましい。ギ酸またはその塩を水素源として使用する際には常圧でよい。反応に使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであればどの溶媒を用いてもよいが、好ましくはメタノール、エタノール等のアルコール系である。この反応に際しては反応混合物に酸を添加することで速やかに反応を進行させることができる。用いる酸としては塩酸や有機溶媒に溶かした塩化水素、硫酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、トリル酸等の有機酸を挙げることができる。これらのうちで好ましくは塩酸や有機溶媒に溶かした塩化水素である。酸の添加量は基質に対して2～100当量の範囲であれば効果的であるが、特に効果的であるのは3～20当量である。本脱保護反応では立体が完全に保持される。

【0143】

式(6-1)：

【0144】

【化50】



(6-1)

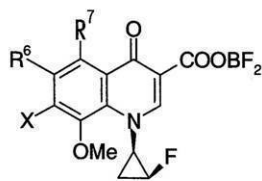
【0145】

(式中、nは、2～5の整数を示し；R¹は、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示す。)

で表される化合物またはその塩は、下式：

【0146】

【化51】



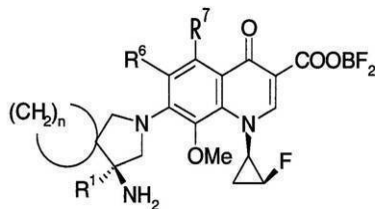
【0147】

(式中、R⁶は、水素原子またはフッ素原子を示し；R⁷は、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルコキシ基、水素原子または水酸基を示し；Xは、脱離基を示す。)

で表されるキノロン母核化合物のハウ素キレート体と塩基存在下に反応させることによって、式(9-1)：

【0148】

【化 5 2】



(9-1)

【0149】

(式中、 n 、 R^1 、 R^6 、および R^7 は先の定義に等しい。)

で表される化合物を得ることができる。

10

【0150】

この反応で使用する塩基としては有機塩基または無機塩基が使用できるが、好ましくは有機塩基である三級アミンである。反応は極性溶媒中で実施されるが、溶媒としては酢酸エチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；アセトニトリル、ベンジルアルコール等のアルコール系溶媒；ジメチルスルホキシド、ジオキソラン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等を挙げることができる。これらのうちで好ましくはジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのアミド系溶媒である。用いる三級アミンはトリメチルアミン、トリエチルアミン、*N*-メチルピペリジン、*N*-メチルモルホリン、さらにはピリジン等を挙げることができる。反応温度は $-20^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ の範囲、好ましくは $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

20

【0151】

キノロン母核化合物のハウ素キレート体において、 X は脱離基を示すが、この脱離基としては例えばハロゲン原子、置換スルホニルオキシ基を挙げることができる。脱離基としては、ハロゲン原子がよく、フッ素原子が好ましい。

【0152】

式(10-1)の化合物は、式(9-1)の化合物のようなハウ素キレート化合物から、ハウ素キレート部分を切断して得ることができる。この除去反応には、水またプロトン性溶媒の存在下、塩基性または酸性条件下で実施することができる。このようにして使用する塩基性または酸性条件によって、式(10-1)の化合物は水和物や塩として得られることもある。脱キレート反応に用いる溶媒はメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール溶媒；クロロホルム等のハロゲン溶媒；酢酸エチル等のエステル溶媒；アセトニトリル等を用いることができるが、好ましいのはエタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール溶媒である。この反応温度は、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ の範囲、好ましくは $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ である。塩基性試薬としてはトリエチルアミン、ピリジン等のアミン試薬；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属類；であり、酸性条件としては、酢酸、シュウ酸、スルホン酸等の有機酸；塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸；を使用することができる。

30

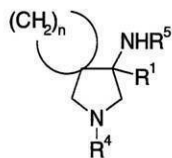
【0153】

式(7)：

40

【0154】

【化 5 3】



(7)

【0155】

(式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数1～4の

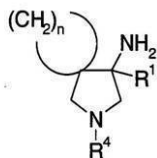
50

アルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^4 は、ベンジル基、ベンズヒドリル基またはトリチル基を示すが、これらの基のフェニル基は、ニトロ基、アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよい。 R^5 は、第三級ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンゾイル基またはアセチル基を示す。）

で表される化合物（7）またはその光学活性体は、式（5）：

【0156】

【化54】



(5)

10

【0157】

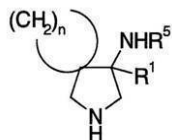
で表される化合物（5）またはその光学活性体の環上の一級アミノ基に保護基を導入することで得られる。この保護基を導入するために使用する保護剤としては、二炭酸ジエーテル、ベンゾイルクロリド、無水酢酸、アセチルクロリド等を挙げることができる。

【0158】

化合物（7）の環内のアミノ基に存在する保護基 R^4 は、該保護基に応じた公知の除去条件によって除去することができる。例えばベンジル系の保護基であれば金属触媒存在下、水素ガスまたは蟻酸またはその塩を水素源として使用する加水素化分解によって除去し、式（8）：

【0159】

【化55】



(8)

30

【0160】

（式中、 n は、2～5の整数を示し； R^1 は、置換基を有していてもよい炭素数 1～4 のアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^5 は、第三級ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンゾイル基またはアセチル基を示す。）

で表される化合物（8）またはその光学活性体を得ることができる。この除去反応は金属触媒を使用した条件によって実施すればよいが、このような金属触媒としては、ラネーニッケル、ラネーコバルト、パラジウム炭素、白金炭素、ロジウム炭素等を挙げることができる。これらのうちで好ましくはパラジウム炭素である。水素ガスを使用する時の反応圧力は 1～50 気圧の範囲が好ましい。ギ酸またはその塩を水素源として使用する際には常圧でよい。溶媒としては反応を阻害しないものであればどの溶媒を用いてもよい。本脱保護反応では立体が完全に保持される。

【実施例】

【0161】

以下に実施例をもって本願発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではなく、またこれらは如何なる意味においても限定的に解釈してはならない。

【0162】

実施例 1

1-[(1-アミノ-1-シアノ)エチル]-1-エトキシカルボニルシクロプロパン

50

1-アセチル-1-エトキシカルボニルシクロプロパン (279 g) のエタノール (1.4 L) 溶液に 28% アンモニア水 (1.4 L)、塩化アンモニウム (478 g) およびシアン化ナトリウム (175 g) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液の溶媒を減圧留去した。濃縮後、不溶物が析出したため再度、残留物を酢酸エチルで希釈して不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧留去して目的物 (353 g, 純度 = 72.0%, 収率 78.2%) を褐色油状物質として得た。

【0163】

褐色油状；

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.10–1.36 (m, 4H), 1.19 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.14 (br s, 2H), 4.18 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H).

10

【0164】

実施例 2

1-[(1-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-シアノ)エチル]-1-エトキシカルボニルシクロプロパン

1-[(1-アミノ-1-シアノ)エチル]-1-エトキシカルボニルシクロプロパン (21.7 g, 純度 = 80.2%) に二炭酸ジ-t-ブチル (25.1 g) を加え、混合物を外温 100°C で 6 時間攪拌した。反応液を室温に冷却して 7 規定アンモニア・メタノール溶液 (4.1 mL) を加えて 10 分間攪拌し、溶媒を減圧留去して目的物を粗褐色固体として得た。この粗体はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル) により精製することができる。

20

【0165】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.19–1.26 (m, 1H), 1.25 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.34–1.48 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.55–1.60 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 4.15 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H) 5.70 (br s, 1H).

【0166】

実施例 3

1-[(1-ベンゾイルアミノ-1-シアノ)エチル]-1-エトキシカルボニルシクロプロパン

1-[(1-アミノ-1-シアノ)エチル]-1-エトキシカルボニルシクロプロパン (1.91 g, 純度 = 91.5%) をアセトニトリル (19 mL) に溶かし、トリエチルアミン (2.92 mL) およびベンゾイルクロリド (2.43 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出して有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機相の溶媒を減圧留去して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル) により精製し、目的物 (2.08 g, 収率 75.6%) を白色結晶として得た。

30

【0167】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.25 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.30–1.36 (m, 1H), 1.40–1.44 (m, 1H), 1.52–1.58 (m, 1H), 1.75–1.80 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 7.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H).

40

【0168】

実施例 4

7-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-オキソ-7-メチル-5-アザスピロ [2.4]ヘプタン

粗体の 1-[(1-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-シアノ)エチル]-1-エトキシカルボニルシクロプロパンのメタノール (348 mL) 溶液にラネーニッケル (17.4 mL) を加え、反応容器内を水素ガスで置換して外温 55°C で 20 時間攪拌した。反

50

応容器内を窒素で置換して不溶物をろ去し、メタノールで洗浄した。ろ液と洗液を合して溶媒を減圧留去した後に残留物にイソプロピルエーテル（202 mL）を添加し、30分攪拌した。析出した結晶を集めて減圧乾燥を行い、目的物（9.99 g）を白色結晶として得た。

【0169】

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ ppm: 0.65–0.84 (m, 4H), 1.17 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 3.11 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.11 (brd, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.60 (brs, 1H), 7.59 (brs, 1H).

【0170】

実施例 5

7-トクトキシカルボニルアミノ-4-オキソ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン

1-[(1-アミノ-1-シアノ)エチル]-1-エトキシカルボニルシクロプロパン（16.0 g, 純度=72.0%）に二炭酸ジ-トクトチル（17.9 g）を加え、外温100℃で6時間攪拌した。反応液を室温に冷却して7規定アンモニア・メタノール溶液（4.5 mL）を加えて10分攪拌した後、反応液の溶媒を減圧留去して粗1-[(1-トクトトキシカルボニルアミノ-1-シアノ)エチル]-1-エトキシカルボニルシクロプロパン（19.23 g）を褐色油状物質（経時と共に固化）として得た。この粗体（18.68 g）のメタノール（202 mL）溶液に5%ロジウム炭素（5.06 g）を加え、反応容器内を水素置ガスで置換して外温55℃で38時間攪拌した。反応容器内を窒素ガスで置換して反応液にメタノール（260 mL）を加え、外温55℃で1時間攪拌した後に不溶物をろ去した。ろ液の溶媒を減圧留去した後にイソプロピルエーテル（348 mL）を添加し、30分攪拌した。析出した結晶をろ取して減圧乾燥を行い、目的物（9.99 g, 1-[(1-アミノ-1-シアノ)エチル]-1-エトキシカルボニルシクロプロパンより収率74.9%）を白色結晶として得た。

【0171】

実施例 6

7-ベンゾイルアミノ-4-オキソ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン

1-[(1-ベンゾイルアミノ-1-シアノ)エチル]-1-エトキシカルボニルシクロプロパン（1.00 g, 3.49 mmol）をエタノールに溶かし、ラネーニッケル（10 mL）を加えて水素ガス雰囲気下、室温で攪拌した。4時間後、不溶物をろ去してろ液を減圧濃縮し、目的物（756 mg, 収率88.6%）を粗白色結晶として得た。

【0172】

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CD₃OD） δ ppm: 0.86–0.99 (m, 2H), 1.06–1.12 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 3.41 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=6.8$ Hz, 2H).

【0173】

実施例 7

5-ベンジル-7-トクトキシカルボニルアミノ-4-オキソ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン

7-トクトトキシカルボニルアミノ-4-オキソ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン（42.63 g）を窒素ガス雰囲気下、ジメチルホルムアミド（850 mL）に懸濁した。懸濁液を氷冷し、60%水素化ナトリウム（6.93 g）を添加後、室温まで昇温した後に反応液にベンジルプロミド（22.64 mL）を加え攪拌した。3時間後、不溶物をろ去し、ろ液に水を加え、さらに酢酸エチルを加え抽出した。抽出した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥してろ過後、ろ液を減圧濃縮し、由状物を残留物として得た。得られた残留物はシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）に付し、目的

物 (51.0 g、収率 89.2%) を淡黄色油状として得た。

【0174】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.77–0.81 (m, 1H), 0.92–1.05 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.20–1.26 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 3.14 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.98 (br d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 4.57 (br s, 1H), 7.22–7.34 (m, 5H).

【0175】

実施例 8

7-アミノ-5-ベンジル-4-オキソ-7-メチル-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン

5-ベンジル-7-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-オキソ-7-メチル-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン (43.63 g) をトルエンに溶解し、氷冷攪拌した。ここに 37% 濃塩酸 (100 mL) を滴下して攪拌した。0.5 時間後、反応液に水を加えて攪拌して後に静置し、有機層と水層とを分離した。分離した水層に水酸化ナトリウム (54 g) 加えて溶解して水層をアルカリ性にし、トルエンを加えて抽出した。抽出を数度繰り返す、全てのトルエン層を合わせて飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥してろ過後、ろ液を減圧濃縮し、目的物 (21.29 g、収率 90.2%) を得た。

【0176】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.72–0.84 (m, 2H), 0.99–1.13 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 3.11 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 7.21–7.38 (m, 5H).

【0177】

実施例 9

7-アミノ-5-ベンジル-4-オキソ-7-メチル-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン

7-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-オキソ-7-メチル-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン (10.0 g, 41.6 mmol) のジメチルアセトアミド (100 mL) 懸濁液を氷冷し、これに *t*-ブトキシカリウム (4.67 g, 1.0 eq.) とベンジルクロリド (5.27 mL, 1.1 eq.) を加えた。反応液を室温まで昇温して 2 時間攪拌した後に水を加え、トルエンで抽出した。抽出液の溶媒を減圧留去し、粗 5-ベンジル-7-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-オキソ-7-メチル-5-アザスピロ [2.4] ヘプタンを粗体として得た。この粗体をトルエン (100 mL) に溶解してメタンスルホン酸 (2.97 mL) を加え、加熱還流下に 2 時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後に水を加え、分液により有機層を除去した。水層に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後トルエンで抽出した。溶媒を減圧留去し、目的物 (8.63 g、収率 90.1%) を淡褐色固体として得た。

【0178】

実施例 10

7-アミノ-5-ベンジル-7-メチル-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン

7-アミノ-5-ベンジル-4-オキソ-7-メチル-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン (27 g) をアルゴン雰囲気下、無水テトラヒドロフラン (265 mL) に溶解して氷冷した。ここに水素化アルミニウムリチウム (13.3 g) を添加し、室温まで昇温した。原料消失を確認後、反応液を氷冷した。水 (200 mL) と 28% 水酸化ナトリウム水溶液 (70 mL) を加えて攪拌後、トルエンを加えて有機層を抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥して乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、目的物 (24.7 g、収率 98.6%) を得た。

10

20

30

40

50

【0179】

淡黄色油状；

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.36–0.45 (m, 2H), 0.53–0.66 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 1.40 (brs, 2H), 2.47 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J=9.2, 1.2$ Hz, 2H), 3.58 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 7.21–7.39 (m, 5H).

【0180】

実施例 11

7-アミノ-5-ベンジル-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン

7-アミノ-5-ベンジル-4-オキソ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン (348 g, 1.51 mmol) のトルエン (2.62 L) 溶液にナトリウム水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウム (65%トルエン溶液, 1.65 kg, 3.5 eq.) のトルエン (870 mL) 溶液を加え、内温 60℃で1時間攪拌した。反応液を氷冷した後に5規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、水層をトルエンで抽出した。有機層を合わせて溶媒を減圧留去し、目的物 (343 g, 純度=81.3%, 収率100%) を褐色油状物質として得た。

【0181】

実施例 12

(一) 7-アミノ-5-ベンジル-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン

D-マンデル酸塩

7-アミノ-5-ベンジル-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン (325 g, 純度=81.3%, 1.22 mol) のトルエン (4.8 L) 溶液にD-マンデル酸 (111 g) を加え、種晶を接種して内温 -9℃で終夜 (20時間) 攪拌した。析出した結晶をろ取して冷トルエン (400 mL) で2回洗浄し、減圧乾燥して目的物 (117 g, 収率26.0%, 光学純度99.2% e.e.) を白色結晶として得た。光学純度は、マンデル酸塩を約10mgとり、10%水酸化ナトリウム水溶液 (0.3 mL) とヘキサン (0.3 mL) を加えて攪拌し、静置後ヘキサン層をHPLC分析した。また、下記の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは遊離体を測定したものである。

【0182】

HPLC条件；

カラム：ダイセルCHIRALPAK OD-H、0.46×150 mm

カラム温度：30℃

移動相：n-ヘキサン：イソプロピルアルコール=95：5、流速：1.0 mL/分

波長：254 nm、(一)体：8.7分、(+)体：7.4分

8.7分のピークが主たるピークであり、D-マンデル酸によって最初に光学分割された対掌体のピークである。

【0183】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.32–0.38 (m, 1H), 0.44–0.50 (m, 1H), 0.60–0.66 (m, 1H), 0.79–0.85 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 2.41–2.46 (m, 2H), 2.82 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 3.71 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 4.67 (brs, 1H), 4.86 (s, 1H), 7.16–7.42 (m, 10H).

旋光度 $[\alpha]_D = -69.9^\circ$ (c=1.0, MeOH)

【0184】

実施例 13

(一) 7-アミノ-5-ベンジル-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン

D-(一)-マンデル酸塩

7-アミノ-5-ベンジル-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン (220

10

20

30

40

50

2 g, 純度 = 35%) のトルエン溶液 (1660 mL) にトルエン (11.5 L) を加え、D-マンデル酸 (325.2 g) を添加して冷却した。種晶を接種して内温 -10℃ で終夜攪拌した。析出した結晶をろ取して冷トルエンで2回洗浄し、減圧乾燥した。この粗体 (一次粗晶) にトルエン (2.2 L) を加え、室温で懸濁させて攪拌し、2.5時間後ろ取した。集めた結晶を冷トルエンで洗浄し、減圧乾燥して目的物 (365.4 g, 収率 27.1%, 光学純度 97.4% e. e.) を白色結晶 (一次晶) として得た。

一次粗晶を分離した際のトルエンろ液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加えて室温で攪拌した後、有機層を分離した。有機層に飽和食塩水を加え、再度有機層を分離後、硫酸ナトリウムで乾燥して乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮した。濃縮残留物に改めてトルエン (13.5 L) を加え、L-マンデル酸 (297.5 g) を添加して冷却した。種晶を摂取して内温 -8℃ で終夜攪拌した。析出した結晶をろ取し、(+)-7-アミノ-5-ベンジル-7-メチル-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン L-マンデル酸塩 (512.7 g, 光学純度 97.0% e. e.) を得た。母液を濃縮して残留物 (542.7 g) を得た。この残留物にトルエン (4.9 L) を加え、D-マンデル酸 (125 g) を添加して冷却した。種晶を摂取して内温 -9℃ で終夜攪拌した。析出した結晶をろ取して冷トルエンで洗浄し、さらにヘキサン (600 mL) を加えて室温で懸濁攪拌させ、2.5時間後ろ過した。結晶を減圧乾燥し目的物 (185.5 g, 収率 13.7%, 光学純度 97.4% e. e.) を白色結晶 (二次晶) として得た。

(+)-7-アミノ-5-ベンジル-7-メチル-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン
L-マンデル酸塩

ここで得られた塩から遊離体のアミンを得、¹H-NMRを測定したところ、実施例12で測定した遊離体化合物のそれと一致した。

【0185】

白色粉末結晶；

旋光度 $[\alpha]_D = +65.6^\circ$ (c = 1.0, MeOH)

【0186】

実施例14

(-)-7-アミノ-5-ベンジル-7-メチル-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン

(-)-7-アミノ-5-ベンジル-7-メチル-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン
D-マンデル酸塩 (22.43 g, 光学純度 98% e. e.) に10%水酸化ナトリウム水溶液とトルエンを加え室温で攪拌後、トルエン層を分離した。トルエン層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮して目的物 (16.13 g, 光学純度 98% e. e.) を淡黄色油状物として得た。

【0187】

淡黄色油状；

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.36-0.45 (m, 2H), 0.53-0.66 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 1.43 (br s, 2H), 2.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.735 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.740 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.21-7.39 (m, 5H)

旋光度 $[\alpha]_D = -25.6^\circ$ (c = 1.1, MeOH)

【0188】

実施例15

(+)-7-アミノ-5-ベンジル-7-メチル-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン

(+)-7-アミノ-5-ベンジル-7-メチル-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン
L-マンデル酸塩 (6.16 g, 光学純度 96% e. e.) を実施例14と同様の操作を行い目的物 (7.99 g, 純度 47%, 光学純度 96% e. e.) を淡黄色油状物として得た。¹H-NMRを測定したところ、実施例14で測定のそれと一致した。

【0189】

旋光度 $[\alpha]_D = +22.1^\circ$ ($c = 1.1$, MeOH)

【0190】

実施例 16

(-) -7-アミノ-7-メチル-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン 2 塩酸塩

(-) -7-アミノ-5-ベンジル-7-メチル-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン (16.2 g) にメタノール (91 mL) を加えて溶解した。この溶液に 5% パラジウム炭素 (5.33 g、50% 水分) と濃塩酸 (15.8 mL) を加えて反応容器内を水素ガスで置換し、13 時間攪拌した。触媒をろ過し、触媒をエタノールで洗浄し、すべての有機層を減圧濃縮した。濃縮残留物にエタノールとイソプロピルアルコールを加えて共沸させながら減圧濃縮を数回繰り返した。共沸後、残留物にイソプロピルアルコールを加え、室温で攪拌して結晶を析出させた。析出した結晶をろ過し、減圧乾燥することで目的物の一次晶 (9.75 g、収率 80%) を得た。得られた一次晶は元素分析から 2 塩酸塩であった。さらにろ液を濃縮して得られた残留物にメタノールとイソプロピルアルコールを加えて冷却し、晶析させた。析出した結晶をろ過し、減圧乾燥することで目的物の二次晶 (1.41 g、収率 12%) を得た。

【0191】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ ppm: 0.73–0.78 (m, 1H), 0.89–1.01 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.25 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H).

元素分析: $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$ として;

計算値: C, 42.22; H, 8.10; N, 14.07; Cl, 35.61.

実測値: C, 41.92; H, 8.27; N, 13.79; Cl, 35.21.

旋光度 $[\alpha]_D = -11^\circ$ ($c = 1.0$, H_2O)

【0192】

実施例 17

(-) -7-アミノ-7-メチル-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン 2 塩酸塩

(-) -7-アミノ-5-ベンジル-7-メチル-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン D-(-) -マンデル酸塩 (94.0 g, 255 mmol) のトルエン (940 mL) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (470 mL) を加え、10 分攪拌した後にトルエン層を分離して減圧濃縮した。得られた濃縮残留物をメタノール (940 mL) に溶解させ、これに濃塩酸 (64 mL) および 5% パラジウム炭素 (9.40 g) を加え、反応容器内を水素ガスで置換して反応混合物を室温で 19 時間攪拌した。反応後、反応液をセライトろ過により不溶物をろ去し、メタノールで 2 回洗浄した。ろ液と洗液とを合して溶媒を減圧留去した後、残留物にイソプロピルアルコールを添加し、室温で終夜攪拌し、さらに氷冷して 2 時間攪拌した。析出した結晶をろ取して冷イソプロピルアルコールで洗浄し、減圧乾燥することで目的物の一次晶 (47.3 g、収率 93.0%) を淡褐色結晶として得た。またろ液から二次晶 (1.37 g, 2.7%) を回収した。

【0193】

実施例 18

(+) -7-アミノ-7-メチル-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン 2 塩酸塩

(+) -7-アミノ-5-ベンジル-7-メチル-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン (2.1 g、光学純度 98% e. e.) を実施例 16 と同様の操作を行い、目的物 (1.09 g) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ を測定したところ、実施例 16 で測定のそれと一致した。

【0194】

旋光度 $[\alpha]_D = +11.2^\circ$ ($c = 1.0$, H_2O)

【0195】

実施例 19

5-ベンジル-7-t-ブトキシカルボニルアミノ-7-メチル-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン

10

20

30

40

50

7-アミノ-5-ベンジル-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン(7.3 g)をトルエン(30 mL)に溶かし、二炭酸t-ブチル(9.3 mL)と1規定水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)を加え、室温で15時間攪拌し、さらに50℃で4時間攪拌した。反応終了後、トルエン層を分離し、水で水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル)で精製し目的物(8.745 g、収率82%)を得た。なお、光学活性な7-アミノ-5-ベンジル-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタンを本法と同様の操作をすれば、光学純度を低下されることなく光学活性な目的物を得ることができる。

【0196】

白色結晶；

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.41–0.45 (m, 1H), 0.50–0.55 (m, 1H), 0.64–0.69 (m, 1H), 0.80–0.85 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.43 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 7.22–7.38 (m, 5H).

【0197】

実施例 20

(一) 7-t-ブトキシカルボニルアミノ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン

(一) 7-アミノ-5-ベンジル-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン D-マンデル酸塩(5.99 g)をトルエン(60 mL)に溶かし、5規定水酸化ナトリウム水溶液(60 mL)を加え、室温で攪拌後トルエン層を分離した。分離した水層に新たにトルエンを加え、抽出した。すべてのトルエン層を合わせた後、二炭酸t-ブチル(19.0 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、10%クエン酸水溶液を加えクエン酸水層を抽出した。さらにトルエン層に10%クエン酸水溶液を加え、クエン酸水層を抽出した後、すべての水層をあわせて、5規定水酸化ナトリウム水溶液(30 mL)でアルカリ性にした。このアルカリ水層にトルエンを加えて有機層を抽出し、溶媒を減圧留去した。残留物にメタノール(60.0 mL)を加え、さらに5%パラジウム炭素(0.59 g、50%水分)を加えて、水素雰囲気下、室温で攪拌した。14時間後、5%パラジウム炭素をろ去し、ろ液を減圧濃縮して目的物(3.576 g、収率97%)を得た。このものはヘキサン、ヘプタン、アセトニトリルなど再結晶するか、シュウ酸などで結晶塩を形成させて精製できる。

【0198】

白色結晶；

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.39–0.44 (m, 1H), 0.57–0.61 (m, 2H), 0.76–0.81 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.87 (br s, 1H), 2.77 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.70 (br d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.46 (br s, 1H).

旋光度 $[\alpha]_D = -70.1^\circ$ ($c=1.0$, MeOH)

【0199】

実施例 21

7-[(7S)-7-アミノ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6-フルオロ-8-メトキシ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 BF_2 錯体

6,7-ジフルオロ-8-メトキシ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 BF_2 錯体 (7

10

20

30

40

50

． 2 g) をジメチルアセトアミド (22 mL) に溶かし、(－)－7－アミノ－7－メチル－5－アザスピロ [2. 4] ヘプタン 2 塩酸塩 (4. 8 g)、トリエチルアミン (9. 45 mL) を加えて 30℃ で攪拌した。反応液を終夜 (18 時間) 攪拌した後、反応液に水を加えて析出した結晶をろ取した。得られた結晶を乾燥し、目的物 (8. 25 g、収率 89%) を黄色結晶として得た。

【0200】

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 0. 56–0. 64 (m, 2H), 0. 79–0. 90 (m, 2H), 1. 20 (s, 3H), 1. 65–1. 78 (m, 2H), 3. 68 (s, 3H), 3. 80–3. 94 (m, 4H), 4. 31–4. 38 (m, 1H), 5. 00 (dm, J=65. 6 Hz, 1H), 7. 86 (d, J=14. 0, 1H), 9. 08 (d, J=2. 0 Hz, 1H).

10

【0201】

実施例 22

7－[(7R)－7－アミノ－7－メチル－5－アザスピロ [2. 4] ヘプタン－5－イル]－6－フルオロ－8－メトキシ－1－[(1R, 2S)－2－フルオロ－1－シクロプロピル]－1, 4－ジヒドロ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸 BF₂ 錯体

6, 7－ジフルオロ－8－メトキシ－1－[(1R, 2S)－2－フルオロ－1－シクロプロピル]－1, 4－ジヒドロ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸 BF₂ 錯体 (1. 19 g) をジメチルアセトアミド (3. 6 mL) に溶かし、(+)－7－アミノ－7－メチル－5－アザスピロ [2. 4] ヘプタン 2 塩酸塩 (0. 72 g)、トリエチルアミン (1. 47 mL) を加えて 35℃ で 4 時間攪拌した。さらに反応液を室温下終夜 (18 時間) 攪拌した後、反応液に水を加えて析出した結晶をろ取した。得られた結晶を乾燥し、目的物 (1. 31 g、収率 85. 0%) を黄色結晶として得た。

20

【0202】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 0. 41–0. 64 (m, 3H), 0. 75–0. 83 (m, 1H), 1. 10 (s, 3H), 1. 53–1. 82 (m, 2H), 3. 60 (s, 3H), 3. 67–3. 85 (m, 4H), 4. 29–4. 36 (m, 1H), 5. 09 (dm, J=64. 0 Hz, 1H), 7. 83 (d, J=14. 0, 1H), 9. 00 (d, J=2. 4 Hz, 1H).

30

【0203】

実施例 23

7－[(7S)－7－アミノ－7－メチル－5－アザスピロ [2. 4] ヘプタン－5－イル]－6－フルオロ－8－メトキシ－1－[(1R, 2S)－2－フルオロ－1－シクロプロピル]－1, 4－ジヒドロ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸

粗 7－[(7S)－7－アミノ－7－メチル－5－アザスピロ [2. 4] ヘプタン－5－イル]－6－フルオロ－8－メトキシ－1－[(1R, 2S)－2－フルオロ－1－シクロプロピル]－1, 4－ジヒドロ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸 BF₂ 錯体 (4. 67 g) にイソプロピルアルコール (16. 4 mL)、水 (7. 0 mL) とトリエチルアミン (1. 39 mL) を加え、混合物を 80℃ で 3 時間加熱攪拌した。その後、室温まで冷却して析出した結晶をろ取、乾燥し、目的物の粗体 (4. 14 g、収率 98. 7%) を得た。さらに、この粗体 (0. 20 g) をアセトニトリル (2. 2 mL) から再結晶することで目的物 (0. 135 g、収率 67. 5%) を淡黄色結晶として得た。

40

【0204】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 0. 39–0. 60 (m, 3H), 0. 76–0. 81 (m, 1H), 1. 09 (s, 3H), 1. 52–1. 65 (m, 2H), 3. 49–3. 81 (m, 4H), 3. 59 (s, 3H), 4. 05–4. 12 (m, 1H), 4. 85–5. 07 (m, 1H), 7. 66 (d, J=14. 0, 1H), 8. 67 (d, J=1. 6 Hz, 1H).

【0205】

また、粗体にイソプロピルアルコール (約 20 倍体積量対粗体重量) を加え懸濁させた

50

後、濃塩酸（約 1.5 倍体積量対粗体重量）を添加し、攪拌、ろ取することで標題化合物の塩酸塩を得た。

【0206】

この実施例で得た化合物においては、7 位の置換基であるスピロアミノピロリジニル基のアミノ基の結合した炭素原子上のアミノ基およびメチル基の配位に基づいて 2 種の異性体が存在し得る。この実施例で得たキノロン化合物は抗菌活性のより高い異性体に相当することが判明した。したがって、実施例 12 で光学分割して得たアミン化合物の立体配位が、より強い抗菌活性を与えるアミノ基とメチル基の配位であることが明らかとなった。

【0207】

実施例 24

7-[(7R)-7-アミノ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6-フルオロ-8-メトキシ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

粗 7-[(7R)-7-アミノ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6-フルオロ-8-メトキシ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 BF_2 錯体 (0.60 g) にイソプロピルアルコール (2.1 mL)、水 (0.9 mL) とトリエチルアミン (0.18 mL) を加え、混合物を 80℃ で 3 時間加熱攪拌した。その後、室温まで冷却して析出した結晶をろ取、乾燥し、目的物の粗体 (0.51 g、収率 95.1%) を得た。さらに、この粗体 (0.30 g) をアセトニトリル (3.0 mL) から再結晶することで目的物 (0.20 g、収率 66.7%) を淡黄色結晶として得た。

【0208】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.39–0.60 (m, 3H), 0.70–0.80 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.47–1.59 (m, 2H), 3.51–3.79 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 4.03–4.11 (m, 1H), 4.93–5.15 (m, 1H), 7.66 (d, $J=14.4$, 1H), 8.63 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

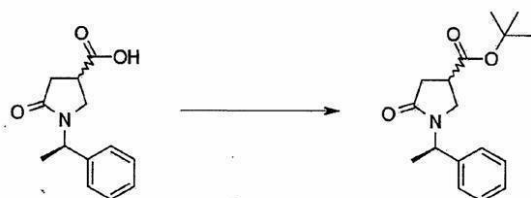
【0209】

[参考例 1]

5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸第三級ブチル

【0210】

【化 56】



【0211】

羽攪拌下、文献 (Culbertson T. P., Domagala J. M., Nichols J. F., Priebe S., and Skeean R. W., J. Med. Chem., 1987, 30, 1711–1715.) 記載の方法によって得た 5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸 (11.65 g, 4.994 mol) のジクロロメタン (10 L) 懸濁液に O-第三級ブチル-N, N'-ジイソプロピルウレア (3020 g, 15.00 mol) を室温に加えた後、内温の上昇と還流の開始を認めた後、氷水浴にて冷却した。反応液を室温まで冷却した後、氷水浴を外して 1 時間、次いで 40℃ で加熱しながら 3 時間攪拌した。次いで、反応液を氷水浴で冷却して 1 時間攪拌した後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧乾固して得られた残留

物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：4 kg；溶離液，ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）にて精製し、標記化合物（3位異性体混合物）925.2 g（64%）を淡黄色シロップとして得た。ピロリジンの3位に由来した各ジアステレオマーは容易に分取可能であったが、次工程がエピメリ化を伴う反応であることから分取せず使用した。下記には、別途分取した異性体の各々の¹H-NMRスペクトルを示す。

【0212】

低極性異性体：

¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃）δ ppm：1.45（9H，s），1.54（3H，d，J＝7.08 Hz），2.59－2.74（2H，m），2.95－3.03（1H，m），3.14（1H，dd，J＝9.77，8.79 Hz），3.49（1H，dd，J＝9.77，6.35 Hz），7.26－7.36（5H，m）。 10

高極性異性体：

¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃）δ ppm：1.36（9H，s），1.53（3H，d，J＝7.32 Hz），2.59－2.75（2H，m），3.02－3.11（1H，m），3.16（1H，dd，J＝10.01，5.62 Hz），3.51（1H，dd，J＝10.01，8.54 Hz），7.24－7.36（5H，m）。

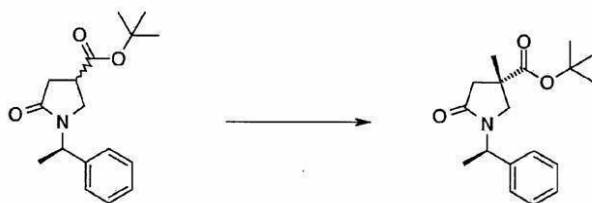
【0213】

[参考例2]

（3S）－3－メチル－5－オキソ－1－〔（1R）－1－フェニルエチル〕ピロリジン－3－カルボン酸第三級ブチル 20

【0214】

【化57】



【0215】

窒素ガス雰囲気下、5－オキソ－1－〔（1R）－1－フェニルエチル〕ピロリジン－3－カルボン酸第三級ブチル（30.05 g，0.104 mol）のN，N’－ジメチルホルムアミド（210 mL）溶液に、攪拌下、ヨードメタン26.0 mL（59.28 g，0.418 mol）、次いで水素化ナトリウム（55%油性、11.35 g，0.260 mol）を室温にて加えた。内温が上昇して約50℃に達した時、氷水浴にて30℃まで冷却し、次いで外温17℃の水浴に切り替えて23時間攪拌した。反応液を冷クエン酸水溶液（10%クエン酸1 Lと氷500 gの混合水）に注ぎ、30分間攪拌した後、酢酸エチル（800 mL，500 mL）にて抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧乾固した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1→4：1溶出部）、高極性異性体として標記化合物10.63 g（33.7%）を白色固体として得た。また、低極性異性体として（3R）－3－メチル－5－オキソ－1－〔（1R）－1－フェニルエチル〕ピロリジン－3－カルボン酸第三級ブチル14.91 g（47.3%）を得た。 30 40

【0216】

¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃）δ ppm：1.34（12H，s），1.52（3H，d，J＝7.10 Hz），2.27（1H，d，J＝17.0 Hz），2.93（1H，d，J＝17.0 Hz），3.05（1H，d，J＝10.1 Hz），3.32（1H，d，J＝10.1 Hz），5.50（1H，q，J＝7.1 Hz），7.23－7.38（5H，m）。 50

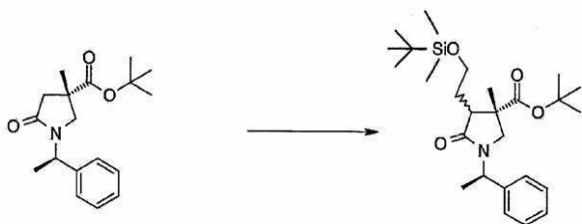
【0217】

[参考例3]

(3S)-4-[2-(第三級ブチルジメチルシリル)ヒドロキシエチル]-3-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸第三級ブチル

【0218】

【化58】



10

【0219】

(3S)-3-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸第三級ブチル (30.0 g, 98.9 mmol)、および第三級ブチル (2-ヨードエトキシ) ジメチルシラン (36.8 g, 129 mmol) の無水テトラヒドロフラン (288 mL) 溶液へ、-4℃にてリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.0 M テトラヒドロフラン溶液, 129 mL, 129 mmol) を滴下し、2℃にて3.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 mL) を加え、酢酸エチル (300 mL, 200 mL) にて抽出した。有機層を飽和食塩水 (200 mL) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧乾固して、標記化合物 54.1 g を得た。尚、本成績体は、精製せずに次の工程に使用した。

20

MS (ESI) m/z : 363 (M-Boc+H) +.

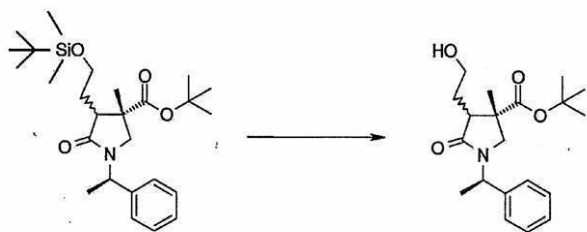
【0220】

[参考例4]

(3S)-4-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸第三級ブチル

【0221】

【化59】



30

【0222】

前述のシリル体粗生成物 (54.1 g, 98.9 mmol) をテトラヒドロフラン (450 mL) に溶解し、氷冷下、フッ化テトラブチルアンモニウム、1.0 mol/L テトラヒドロフラン溶液 (148 mL, 148 mmol) を滴下した後、室温にて2時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチル (200 mL, 100 mL) にて抽出した。有機層を10%炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL)、クエン酸水溶液 (300 mL)、および飽和食塩水 (100 mL) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=6:1→4:1→1:1 溶出部) にて精製し、標記化合物 29.1 g (83.9 mmol, 85%) を無色透明シロップ状物質として得た。

40

【0223】

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.28 (3H, s), 1.40 (9H, s), 1.51–1.53 (1H, m), 1.53 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.78–1.94 (2H, m), 2.90–3.08 (2H, m), 3.67–3.75 (1H, m), 3.80–3.91 (1H, m), 4.85–4.89 (1H, m), 5.43–5.53 (1H, m), 7.27–7.37 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 348 ($M+H$) $^+$.

【0224】

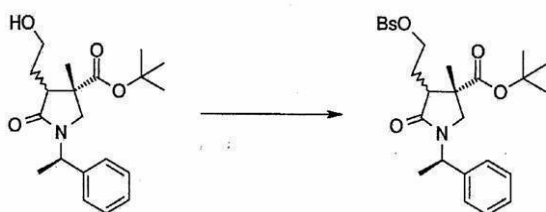
[参考例5]

(3S)-4-[2-(ベンゼンスルホニル)オキシエチル]-3-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸第三級ブチル

10

【0225】

【化60】



【0226】

20

(3S)-4-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸第三級ブチル (29.1 g, 83.9 mmol) のジクロロメタン (280 mL) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (15.2 mL, 109 mmol)、塩化ベンゼンスルホニル (11.8 mL, 92.3 mmol)、および4-ジメチルアミノピリジン (1.02 g, 8.39 mmol) を加え、混合物を室温にて19時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (280 mL) を加え、有機層を分離して溶媒を減圧下に留去し、残留物を酢酸エチル (280 mL, 180 mL) に溶解後、先の飽和塩化アンモニウム水溶液にて再び洗浄した。有機層を1 mol/L 塩酸水溶液 (250 mL)、飽和重曹水 (250 mL)、飽和食塩水 (200 mL) にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧乾固し、標記のベンゼンスルホニル体粗生成物 (43.7 g) を得た。尚、本成績体は精製せずに次の工程に使用した。

30

MS (ESI) m/z : 510 ($M+Na$) $^+$.

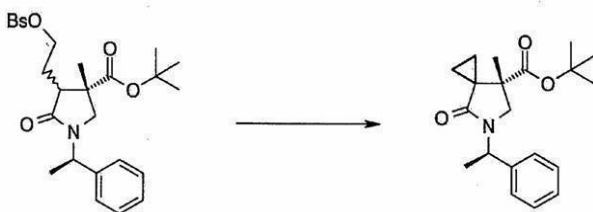
【0227】

[参考例6]

(7S)-7-メチル-4-オキソ-5-[(1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-カルボン酸第三級ブチル

【0228】

【化61】



40

【0229】

前述のベンゼンスルホニル体粗生成物 (43.7 g, 83.9 mmol) の無水テトラヒドロフラン (470 mL) 溶液に、氷冷下、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、1.0 mol/L テトラヒドロフラン溶液 (109 mL, 109 mmol) を加え、

50

混合物を室温にて1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(300 mL)を加え、酢酸エチル(300 mL, 200 mL)にて抽出し、有機層を飽和食塩水(200 mL)にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧乾固した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1にて溶出)で精製して、標記化合物24.6 g(89%、2工程)を白色固体として得た。

【0230】

mp: 55–57 °C.

$[\alpha]_D^{25}$: 1 = 122.1° (c = 0.517, CHCl₃).

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 0.72–0.77(1H, m), 0.85–0.90(1H, m), 1.04–1.13(2H, m), 1.18(3H, s), 1.32(9H, s), 1.54(3H, d, J = 7.1 Hz), 3.08(1H, d, J = 9.8 Hz), 3.53(1H, d, J = 9.8 Hz), 5.52(1H, q, J = 7.1 Hz), 7.26–7.34(5H, m).

元素分析; C₂₀H₂₇NO₃として:

計算値: C, 72.92; H, 8.26; N, 4.25.

実測値: C, 72.64; H, 8.27; N, 4.06.

MS(FAB) m/z: 330 (M+H)⁺.

HRMS(FAB) m/z: 330.2069 (Calcd for C₂₀H₂₈NO₃ 330.2069).

IR(ATR) ν: 3066, 2976, 2933, 2879, 1720, 1676, 1481, 1454, 1433, 1365, 1329, 1286, 1238, 1203 cm⁻¹.

【0231】

本化合物について7位の配位を決定するべくX線構造解析を実施した。その詳細は図1のとおりであった。

データ収集後、直接法で初期位相を決定し、完全行列最小自乗法で位相精密化を行った。精密化の際、非水素原子は非等方性温度因子を適用し、水素原子は計算で位置を決定して座標を固定した。本化合物中には不斉炭素が2個存在するが、そのうち1個の不斉炭素の絶対配置は既知であった。この絶対配置をもとに他方の不斉炭素の絶対配置を決定した。得られた結果を図1に示す。すなわち、標記化合物の7位に関する配位が(S)であることが確定された。そして、この化合物を経由して調製される一連の化合物の配位も決定されることとなった。

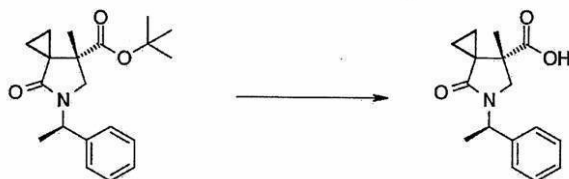
【0232】

[参考例7]

(7S)-7-メチル-4-オキソ-5-[(1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-カルボン酸

【0233】

【化62】



【0234】

(7S)-7-メチル-4-オキソ-5-[(1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-カルボン酸第三級ブチル(24.5 g, 74.4 mmol)のジクロロメタン(120 mL)溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸(120 mL)を

滴下し、2時間攪拌した。反応混合物を減圧乾固し、残留物にトルエン（20 mL）を加えて減圧乾固した後、氷冷下、残留物を1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液（300 mL）に溶解した。この水溶液を酢酸エチル（350 mL）にて洗浄後、水層に氷冷下濃塩酸（25 mL）を加えpH 2～3とし、クロロホルム（300 mL×2）にて抽出した。有機層を水（200 mL）及び飽和食塩水（100 mL）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物にトルエン（20 mL）を加えて減圧乾固した後、残留物をクロロホルム（20 mL）に懸濁し、ヘキサン（200 mL）を加え、結晶化させた。析出した固体をヘキサン（100 mL）にて洗浄後、減圧乾燥して標記化合物20.48 g（定量的）を白色固体として得た。本成績体は精製せずに次工程に使用した。

10

【0235】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.78–0.83 (1H, m), 0.90–0.95 (1H, m), 1.08–1.18 (2H, m), 1.24 (3H, s), 1.55 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 3.11 (1H, d, $J=10.0$ Hz), 3.55 (1H, d, $J=10.0$ Hz), 5.52 (1H, q, $J=7.1$ Hz), 7.28–7.32 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 274 ($M+H$) $^+$.

【0236】

[参考例8]

(7S)-7-アミノ-7-メチル-4-オキソ-5-[(1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン

20

【0237】

【化63】



【0238】

30

(7S)-7-メチル-4-オキソ-5-[(1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-カルボン酸（20.4 g, 74.4 mmol）、およびジフェニルリン酸アジド（17.6 mL, 81.8 mmol）のトルエン（200 mL）溶液へ、トリエチルアミン（20.7 mL, 149 mmol）を加え、125℃のオイルバス上にて1時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮してイソシアネート体粗生成物を得た。

得られたイソシアネート体粗生成物を1,4-ジオキササン（180 mL）に溶解し、水（90 mL）、および濃塩酸（90 mL）を加えた後、50℃のオイルバス上にて1時間加熱攪拌した。反応液に水（200 mL）を加え、酢酸エチル（200 mL）にて洗浄後、水層に氷冷下にて1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液（170 mL）を加えpH 9～10とし、トルエン（200 mL×2）にて抽出した。有機層を飽和食塩水（100 mL）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮して標記化合物15.8 g（64.7 mmol）を淡黄色油状物として得た。尚、本成績体は、精製せずに次の工程に使用した。

40

【0239】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.72–0.78 (2H, m), 0.99–1.10 (2H, m), 1.08 (3H, s), 1.53 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 2.82 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 3.27 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 5.56 (1H, q, $J=7.1$ Hz), 7.14–7.37 (5H, m).

【0240】

50

[参考例 9]

(7S)-7-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-7-メチル-5-[(1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン

【0241】

【化64】



10

【0242】

前述の(7S)-7-アミノ-7-メチル-4-オキソ-5-[(1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン(15.8g, 64.7mmol)をトルエン(82mL)に溶解し、内温が70℃を越えないよう氷冷しながら、ナトリウム水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウム、65%(重量)トルエン溶液(77.6mL, 259mmol)のトルエン(6mL)溶液を15分かけて滴下した後に、80℃のオイルバス上にて10分間加熱攪拌した。反応液を氷冷し、25%(重量)水酸化ナトリウム水溶液(158mL)を滴下して反応を停止させた後、トルエン(135mL)にて抽出した。有機層を飽和食塩水(100mL)にて洗浄後、これにジ-第三級ブチルジカーボネート(15.6g, 71.2mmol)を加えた。反応液を室温にて3時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1→4:1→1:1にて溶出)にて精製し、標記化合物18.0g(73%)を無色透明シロップ状物質として得た。

20

【0243】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.37-0.49 (2H, m), 0.62-0.68 (1H, m), 0.77-0.82 (1H, m), 1.20 (3H, s), 1.32 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.44 (9H, s), 2.46 (2H, dd, $J=33.2, 9.3\text{ Hz}$), 2.68 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 3.27 (1H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.31-3.34 (1H, m), 4.71 (1H, s), 7.19-7.34 (5H, m).

30

MS (ESI) m/z : 331 ($M+H$) $^+$.

【0244】

[参考例 10]

(7S)-7-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン

【0245】

【化65】



40

【0246】

(7S)-7-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-7-メチル-5-[(1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン(18.0g, 54.5mmol)のメタノール(180mL)溶液へ10%パラジウム炭素触媒(52.8%含水, 9.00g)を加え、水素ガス雰囲気下、室温にて18時間攪拌後、さらに40℃のオイルバス上にて5.5時間攪拌した。触媒をろ去後、溶媒を減圧乾固し、標的化合物の粗生成物

50

13.4 g (定量的) を白色固体として得た。

【0247】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.38–0.43 (1H, m), 0.54–0.61 (2H, m), 0.74–0.80 (1H, m), 1.08 (3H, s), 1.44 (9H, s), 2.75 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 2.78 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 3.13 (1H, d, $J=11.5$ Hz), 3.73–3.77 (1H, m), 4.45 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 227 ($M+H$) $^+$.

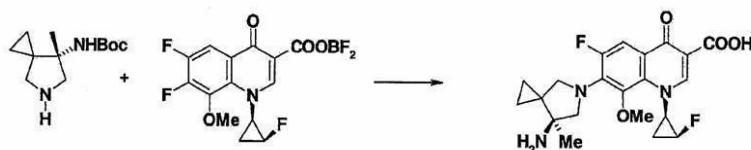
【0248】

[参考例11]

7-[(7S)-7-アミノ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

【0249】

【化66】



【0250】

(7S)-7-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン (13.4 g, 54.5 mmol)、6,7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・ジフルオロボロン錯体 (17.9 g, 49.5 mmol)、およびトリエチルアミン (8.97 mL, 64.4 mmol) をジメチルスルホキシド (52 mL) に溶解し、40℃のオイルバス上にて17時間加熱攪拌した。反応液を冷水 (1000 mL) に注ぎ、析出した固体をろ取した。この固体にエタノール：水=5：1 混合溶液 (180 mL)、およびトリエチルアミン (15 mL) を加えて1.5時間加熱還流した。反応混合物を減圧乾固して得られた残留物を酢酸エチル (150 mL×2) に溶解し、10%クエン酸水溶液 (200 mL)、水 (200 mL)、飽和食塩水 (100 mL) にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をクロロホルム：メタノール=9：1 混合溶液 (100 mL) に溶解し、シリカゲル (10 g) を加え1時間攪拌した。シリカゲルをろ去し、クロロホルム：メタノール=9：1 混合溶液 (50 mL×2) にて洗浄し、ろ液を合わせて濃縮乾固した。残留物を氷冷下にて濃塩酸 (200 mL) に溶解後、室温にて30分間攪拌し、反応液をクロロホルム (400 mL×5) にて洗浄した。水層に氷冷下10 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えpH 11.8とし、次いで塩酸にてpH 7.4に調整後、クロロホルム (1000 mL×3) にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をエタノールから再結晶精製し、減圧乾燥して標記化合物 18.5 g (79%) を淡桃色粉末として得た。

本成績体の $^1\text{H-NMR}$ をはじめとする機器データは、実施例23の化合物のデータと完全に一致した。すなわち、7-アミノ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル基を有するキノロン誘導体のうち、高活性な化合物である実施例23に記載されたキノロン誘導体の5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル基の7位の立体は、(7S)と判明した。

また、実施例12、13、14、16、17および20で得られた化合物、そして実施例21においてハウ素キレート化合物との反応に供された化合物は(S)一体である。さらに、実施例15および18で得られた化合物、および実施例22でハウ素キレート化合物との反応に供された化合物は(R)一体である。

10

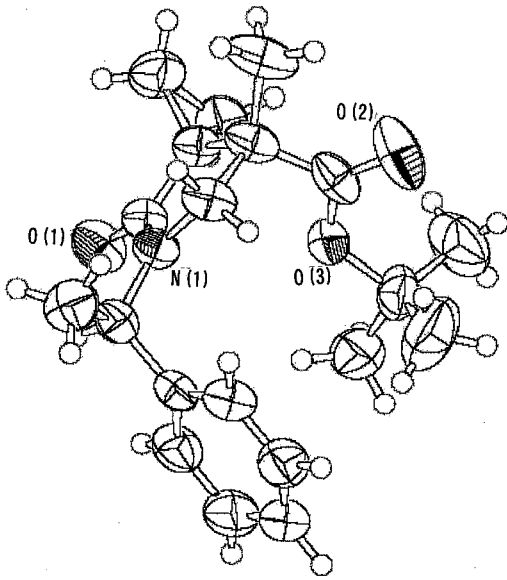
20

30

40

50

【 図 1 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/309996

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D209/54(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i,
C07B53/00(2006.01)i, C07C255/31(2006.01)i, C07C271/22(2006.01)i,
C07D401/04(2006.01)i

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)

C07D209/54(2006.01), A61K31/4709(2006.01), A61P31/04(2006.01), C07B53/00
(2006.01), C07C255/31(2006.01), C07C271/22(2006.01), C07D401/04(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAOLD(STN), Caplus(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 3-95176 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 April, 1991 (19.04.91), & JP 8-333337 A & JP 11-240867 A & JP 11-240868 A & US 5286723 A & US 5508428 A & EP 357047 A1 & EP 529688 A2 & NO 893453 A & NZ 230484 A & AU 4100689 A & PT 91602 A & FI 894045 A & FI 934016 A & CA 1336090 A & CN 1040790 A & CN 1100095 A & DK 426289 A & HK 1003000 A & IL 91474 A & KR 148688 B & KR 148719 B & IN 170262 A & KR 153132 B & KR 153133 B & LV 5800 A & BR 1101095 A & PH 31278 A & ZA 8906607 A	1-62

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family 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 application or patent 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
18 July, 2006 (18.07.06)

Date of mailing of the international search report
25 July, 2006 (25.07.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/309996

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& HR 930082 A & SI 8911674 A & YU 167489 A	
Y	JP 9-208561 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 August, 1997 (12.08.97), & WO 96/37470 A1 & US 5856518 A & US 6013806 A & US 6218548 B1 & EP 829473 A1 & NO 975391 A & AU 5778996 A & CN 1191529 A & CA 2221946 A & CN 1326930 A & TW 453986 B & NO 20031884 A	1-23
Y	JP 7-224033 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 August, 1995 (22.08.95), (Family: none)	24-44
Y	JP 7-285934 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 October, 1995 (31.10.95), (Family: none)	45-52
Y	JP 7-309864 A (Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.), 28 November, 1995 (28.11.95), & EP 641793 A1 & CA 2126118 A & NO 9402309 A & US 5547962 A & ZA 9404369 A & IL 110060 A & FI 9402976 A & AU 9464870 A & KR 218807 B & HU 67259 A & CN 1117491 A	1-62
Y	WO 94/14794 A1 (Japan Tobacco Inc.), 07 July, 1994 (07.07.94), & CA 2152828 A & EP 677522 A1 & US 5677316 A	1-62

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2006/309996	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D209/54(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)i, C07C255/31(2006.01)i, C07C271/22(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D209/54(2006.01), A61K31/4709(2006.01), A61P31/04(2006.01), C07B53/00(2006.01), C07C255/31(2006.01), C07C271/22(2006.01), C07D401/04(2006.01)			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2006年 日本国実用新案登録公報 1996-2006年 日本国登録実用新案公報 1994-2006年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAOLD(STN), CAplus(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
Y	JP 3-95176 A (第一製薬株式会社) 1991.04.19 & JP 8-333337 A & JP 11-240867 A & JP 11-240868 A & US 5286723 A & US 5508428 A & EP 357047 A1 & EP 529688 A2 & NO 893453 A & NZ 230484 A & AU 4100689 A & PT 91602 A & FI 894045 A & FI 934016 A & CA 1336090 A & CN 1040790 A & CN 1100095 A & DK 426289 A & HK 1003000 A & IL 91474 A & KR 148688 B & KR 148719 B & IN 170262 A & KR 153132 B & KR 153133 B & LV 5800 A & BR 1101095 A & PH 31278 A & ZA 8906607 A & HR 930082 A & SI 8911674 A & YU 167489 A	1-62	
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 18.07.2006		国際調査報告の発送日 25.07.2006	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 中木 亜希 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4P 9282

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 6 / 3 0 9 9 9 6
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 9-208561 A (第一製薬株式会社) 1997. 08. 12 & WO 96/37470 A1 & US 5856518 A & US 6013806 A & US 6218548 B1 & EP 829473 A1 & NO 975391 A & AU 5778996 A & CN 1191529 A & CA 2221946 A & CN 1326930 A & TW 453986 B & NO 20031884 A	1-23
Y	JP 7-224033 A (第一製薬株式会社) 1995. 08. 22 (ファミリーなし)	24-44
Y	JP 7-285934 A (第一製薬株式会社) 1995. 10. 31 (ファミリーなし)	45-52
Y	JP 7-309864 A (北陸製薬株式会社) 1995. 11. 28 & EP 641793 A1 & CA 2126118 A & NO 9402309 A & US 5547962 A & ZA 9404369 A & IL 110060 A & FI 9402976 A & AU 9464870 A & KR 218807 B & HU 67259 A & CN 1117491 A	1-62
Y	WO 94/14794 A1 (日本たばこ産業株式会社) 1994. 07. 07 & CA 2152828 A & EP 677522 A1 & US 5677316 A	1-62

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 谷 雄一郎
東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一三共株式会社内

(72)発明者 北川 豊
東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一三共株式会社内

(72)発明者 武藤 真
東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一三共株式会社内

(72)発明者 城野 敏明
東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一三共株式会社内

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB02 CC14 DD08 EE01
4C204 AB01 BB04 CB10 DB02 DB31 EB10 FB01 GB01

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。