世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5		(11) 国際公開番号	**WO 94/14794**
C07D 401/04, A61K 31/47	**A1**	(43) 国際公開日	1994年7月7日(07.07.94)

(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01925
(22) 国際出願日 1993年12月28日(28. 12. 93)

(30) 優先権データ
特願平4/358515 1992年12月28日(28. 12. 92) JP
特願平5/82721 1993年3月16日(16. 03. 93) JP
特願平5/188904 1993年6月30日(30. 06. 93) JP

(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)
日本たばこ産業株式会社
(JAPAN TOBACCO INC.)〔JP/JP〕
〒140 東京都品川区東品川四丁目12番62号 Tokyo, (JP)
吉富製薬株式会社
(YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)
〔JP/JP〕
〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP)
(72) 発明者;および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ)
斉藤 明(SAITO, Akira)〔JP/JP〕
上里新一(UESATO, Shin-ichi)〔JP/JP〕
岩田裕光(IWATA, Hiromitsu)〔JP/JP〕
〒569 大阪府高槻市紫町1番1号
日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka, (JP)
青 英木(AO, Hideki)〔JP/JP〕
黒田 毅(KURODA, Tsuyoshi)〔JP/JP〕
川崎和幸(KAWASAKI, Kazuyuki)〔JP/JP〕
森口明彦(MORIGUCHI, Akihiko)〔JP/JP〕
池田敬史(IKEDA, Yoshifumi)〔JP/JP〕
〒871 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地
吉富製薬株式会社 創薬研究センター内 Fukuoka, (JP)
(74) 代理人
弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime)
〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 湯木ビル
Osaka, (JP)

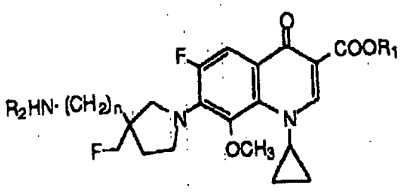
(81) 指定国
CA, JP, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類 国際調査報告書

請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。

(54) Title : 8-METHOXYQUINOLONECARBOXYLIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称 8-メトキシ-キノロンカルボン酸誘導体



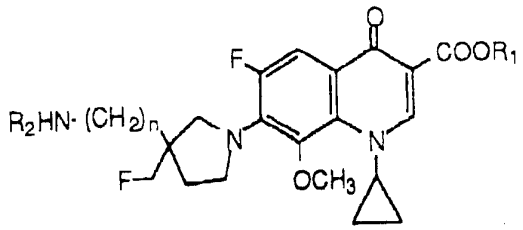
(I)

(57) Abstract

An 8-methoxyquinolonecarboxylic acid derivative represented by general formula (I), and optical isomers, pharmaceutically acceptable salts and hydrates thereof, wherein R_1 represents hydrogen, lower alkyl, phenylalkyl or an *in vivo* hydrolyzable ester residue; R_2 represents hydrogen or methyl; and n represents an integer of 0 or 1. This derivative has a wide antimicrobial spectrum based on the activity potentiated *in vitro* and *in vivo* against gram-positive bacteria while retaining the potent antibacterial activity of the conventional quinolonecarboxylate bactericides against gram-negative bacteria. Since it scarcely has problematic side effects and is reduced in toxicity, it is promising as a bactericide having more excellent clinical effects.

(57) 要約

一般式



（式中、R_1は、水素原子、低級アルキル基、フェニルアルキル基又は生体内で加水分解され得るエステル残基を意味し、R_2は水素原子又はメチル基を意味し、nは、0又は1の整数を意味する）

で表される8－メトキシーキノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

本発明の8－メトキシーキノロンカルボン酸誘導体は、従来のキノロンカルボン酸系抗菌剤のグラム陰性菌に対する強い抗菌力を維持しつつ、グラム陽性菌に対してｉｎ　ｖｉｔｒｏ及びｉｎ　ｖｉｖｏで増強された効力から広い抗菌力を有する。また、問題とされる副作用がほとんどなく、低毒性を示すことから、抗菌剤としてより優れた臨床的効果が期待される。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴー
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CS チェッコスロヴァキア
CZ チェッコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GE ジョージア
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリー
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
KZ カザフスタン
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドバ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュー・ジーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TT トリニダード トバゴ
UA ウクライナ
US 米国
UZ ウズベキスタン共和国
VN ヴィエトナム

明 細 書

8－メトキシーキノロンカルボン酸誘導体

技術分野

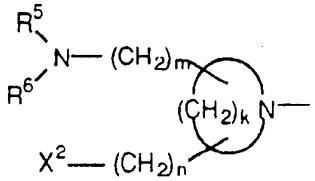
本発明は、新規なキノロンカルボン酸誘導体に関する。更に詳しくは、極めて優れた抗菌活性、安全性等、抗菌剤として要求される諸々のクライテリアを十分に満足し得る諸性質を有する新規な8－メトキシーキノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物に関する。

背景技術

今日様々な化学構造を有するキノロンカルボン酸誘導体が合成され、開発され、市販されており、これらのキノロン系抗菌剤は一般的にグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲に抗菌力を有する。

これらキノロンカルボン酸の7位置換基として環状アミノ基を有する化合物も既に数多く知られている。また、より優れた化合物を見出すべく、それら7位の環状アミノ基を更に種々の置換基で修飾しようとする試みも盛んであり、例えば（3－アミノメチル－3－ヒドロキシ－1－ピペリジニル）基のごとく、環状アミノ基を構成する同一炭素原子に同一又は異なる二つの置換基（上記の例ではアミノメチル基とヒドロキシ基）をジェミナル状にジ置換した環状アミノ基も知られている。

例えば、特開昭62－195833号公報には、キノロンカルボン酸の7位に

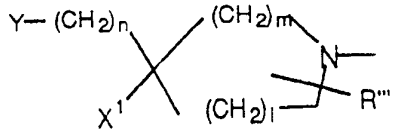


（式中、各記号は上記明細書に記載のとおりである）

により表される環状アミノ置換基を有する化合物が開示され、更に、具体例としてアミノメチル基とフルオロ基が3位でジェミナルに置換してなるピロリジニル基、即ち（3－アミノメチル－3－フルオロ－1－ピロリジニル）基を7位に有する実施例が開示されている。しかしながら、本発明における7位環状アミノ基

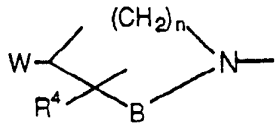
のごとき置換基を有する化合物についての具体的例示は皆無であり、しかも8位置換基は水素原子又はハロゲン原子に限定されるものであって、8位置換基としての低級アルコキシ基を導入する旨の開示もなければ、それを示唆する記載もない。

また、特開平1－226883号公報には、キノロンカルボン酸の7位に



（式中、各記号は上記明細書に記載のとおりである）

により表される環状アミノ置換基を有する化合物が開示され、実施例として、例えば7位に（3－ヒドロキシ－3－メチルアミノメチル－1－ピロリジニル）基を有するごとき化合物が開示されている。また、置換基の例示として（3－アミノ－3－フルオロメチル－1－ピロリジニル）基のごとき名称の記載も見受けられるが、これは単にそのような環状アミノ置換基名が羅列列記されているのみであり、具体的な化合物はいずれも7位のピロリジノ基の3位に置換基として水酸基を有する特定のピロリジノ基である。しかも、8位置換基は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基等であって、8位置換基としての低級アルコキシ基を導入する旨の開示もなければ、それを示唆する記載もない。また、特開昭63－198664号公報には、キノロンカルボン酸の7位に



（式中、各記号は上記明細書に記載のとおりである）

により表される環状アミノ置換基を有する化合物が開示され、実施例として、例えば（3－アミノメチル－3－ヒドロキシ－1－ピロリジニル）基を有するごとき化合物が開示され、更に、7位環状アミノ置換基として、（3－アミノ－3－

メチル－１－ピロリジニル）基等の置換基名が例示されている。しかしながら、同公報には、フルオロメチル基のごとき置換基とともに、アミノ基又はアミノメチル基が環構成炭素原子にジェミナル状に直接置換してなる７位環状アミノ置換基を示唆するような記載はない。また、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry）、第３５巻（２５）、第４７４５～４７５０頁、（１９９２）には、７－（３－アミノメチル－３－メチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸及び７－（３－アミノ－３－メチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸が記載されているが、キノロンカルボン酸の７位のピロリジノ基にアミノ基又はアミノメチル基とフルオロメチル基がジェミナル状にジ置換したピロリジノ基を示唆するような記載はない。また、特開平２－１２４８７３号公報には、キノロンカルボン酸の７位に前述の特開昭６３－１９８６６４号公報と同様の環状アミノ基を有し、さらに８位には、フッ素で置換されたメトキシ基を有する化合物が開示されているが、具体例として１－シクロプロピル－８－ジフルオロメトキシ－６－フルオロ－７－（３－アミノ－４－メトキシメチルピロリジン－１－イル）－１，４－ジヒドロ－４－オキソキノリン－３－カルボン酸１塩酸３／２水和物等が記載されているのみであり、７位環状アミノ基にジェミナル状に置換基を有するものは単に羅列列記されているにすぎない。さらに、それら７位の環状アミノ基にはフルオロメチル基が他の置換基とともにジェミナル状に置換されている旨の記載もしくはそれを示唆する記載は全くない。また、特開昭６２－２５２７７２号公報には、８位にメトキシ基を有し、さらに７位に環状アミノ置換基を有するような化合物の開示はあるが、具体例として３－アミノ－４－メチルピロリジニル基等が開示されるに止まり、ピロリジノ基のごとき環状アミノ基を、更にフルオロメチル基と共にアミノ基やアミノメチル基等でジェミナル状にジ置換することを示唆するような記載はない。

上記のごとく、今日まで様々なキノロン系抗菌剤が合成され、開発され、また、

臨床の場で使用されているが、最近これらキノロン系抗菌剤に対して抵抗性を示す耐性菌が出現し、有効性を低下させている。特に現在臨床治療上重篤な問題としてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（ＭＲＳＡ）による感染症があり、これらの感染症を治療するためキノロン系抗菌剤の汎用とともに、キノロン耐性菌も出現し、その多くが多剤耐性化したキノロン耐性ＭＲＳＡであるという新たな問題点を呈している。

さらに、尿路感染症の分野では、経口セフェム剤が無効な表皮ブドウ球菌や腸球菌が出現し、最近ではキノロン系抗菌剤にも耐性を示すようになり、複雑性尿路感染症の起炎菌として問題になっている。

しかし、ＭＲＳＡに対してβ－ラクタム剤はほとんど効果がなく、また、最近開発されているキノロン系抗菌剤は一部のＭＲＳＡに対して効果を示すが、いまだ十分とはいえない。さらに、キノロン耐性のＭＲＳＡ、表皮ブドウ球菌または腸球菌に対してはキノロン系抗菌剤もほとんど効果を示さないのが現状である。

現在、このように多剤耐性化したＭＲＳＡに対してはバンコマイシンやアルベカシンが注射剤として臨床使用されているにすぎず、経口剤としてこれらに代わり得るものが全くないというのが現状である。

したがって、従来のキノロン系抗菌剤のグラム陰性菌に対する抗菌力を維持するとともに、ＭＲＳＡおよびキノロン耐性のＭＲＳＡ、表皮ブドウ球菌または腸球菌などを含むグラム陽性菌に対してもさらに強い抗菌力を有し、しかも安全性の高い薬剤の創製が望まれている。

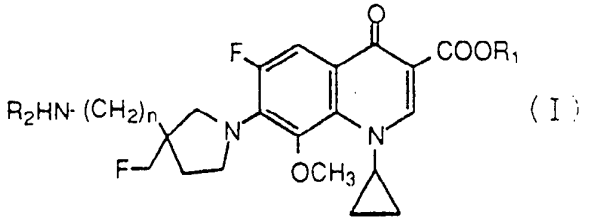
発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決するためにキノロンカルボン酸の７位の環状アミノ基に種々の置換基を置換させた結果、環状アミノ基上の同一炭素からジェミナル状に置換された構造を有する環状アミノ基が強い抗菌力を有し、特にその環状アミノ基はピロリジノ基が強い抗菌力を有し、そしてピロリジノ基にジェミナル状に置換された置換基としては、一方がフルオロメチル基であり、他方がアミノ基、アミノメチル基、メチルアミノ基、メチルアミノメチル基のいずれかである構造を有する置換基が特に強い抗菌力を有すると共に、幅の広い抗菌力を有し、

かつ安全性の面でも優れ、しかもキノロンカルボン酸の８位にはメトキシ基を置換させることによって、光毒性等の治療上好ましくない効果を著しく軽減させ、物質構造上の安定性も増すことを見い出した。一方、本発明者らは、同時にキノロンカルボン酸の８位にメトキシ基を有し、７位に３－アミノ－３－ヒドロキシメチルピロリジノ基、３－アミノメチル－３－ヒドロキシメチルピロリジノ基または３－アミノメチル－３－アミノピロリジノ基を有する化合物を、それぞれ新規に合成したところ、これらの化合物はいずれも所期の抗菌力を示さないことを確認した。キノロンカルボン酸の７位の置換基を構成するピロリジノ基の同一炭素原子に特定の二つの異なる置換基（一方はフルオロメチル基であり、他方はアミノ基、アミノメチル基、メチルアミノ基、メチルアミノメチル基のいずれかである）がジェミナル状に導入されており、かつ８位にメトキシ基を有するような特定の新規なキノロンカルボン酸誘導体またはその光学異性体が、グラム陰性菌に対する強い抗菌力を維持するとともに、グラム陽性菌に対し従来のキノロン系抗菌剤より強力な抗菌力を示し、特に、キノロン耐性のＭＲＳＡ、表皮ブドウ球菌または腸球菌等に対しても強い抗菌力を有し、また光毒性等の副作用が著しく軽減されることを見出し、本発明を完成するに到った。

すなわち、本発明の詳細は下記のとおりである。

（１）下記一般式



（Ⅰ）

（式中、R_1は、水素原子、低級アルキル基、フェニルアルキル基又は生体内で加水分解され得るエステル残基を意味し、R_2は水素原子又はメチル基を意味し、ｎは、０又は１の整数を意味する）

で表される８－メトキシーキノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物（以下、化合物（Ⅰ）ともいう）。

（2）R_1＝水素原子、n＝0である上記（1）記載の8－メトキシーキノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

（3）R_1＝水素原子、n＝1である上記（1）記載の8－メトキシーキノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

（4）7－（3－アミノ－3－フルオロメチルピロリジン－1－イル）－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸、7－（3－アミノメチル－3－フルオロメチルピロリジン－1－イル）－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸、1－シクロプロピル－6－フルオロ－7－（3－フルオロメチル－3－メチルアミノピロリジン－1－イル）－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸、及び1－シクロプロピル－6－フルオロ－7－（3－フルオロメチル－3－メチルアミノメチルピロリジン－1－イル）－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸から選ばれる上記（1）記載の8－メトキシーキノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

（5）7－（3－アミノ－3－フルオロメチルピロリジン－1－イル）－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸、（R）－7－（3－アミノ－3－フルオロメチルピロリジン－1－イル）－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸、及び（S）－7－（3－アミノ－3－フルオロメチルピロリジン－1－イル）－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸から選ばれる上記（1）、（2）又は（4）記載の8－メトキシーキノロンカルボン酸誘導体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

（6）（S）－7－（3－アミノ－3－フルオロメチルピロリジン－1－イル）

－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸又はその製薬上許容しうる塩。

（７）７－（３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸、（Ｒ）－７－（３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸、及び（Ｓ）－７－（３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸から選ばれる上記（１）、（３）又は（４）記載の８－メトキシーキノロンカルボン酸誘導体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

（８）（Ｓ）－７－（３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸又はその製薬上許容しるう塩。

（９）上記（１）乃至（８）記載の８－メトキシーキノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体又はそれらの製薬上許容しうる塩、又はその水和物と製薬上許容しうる担体からなる医薬組成物。

ここで、本発明において種々の定義に用いる語句の意味は以下のとおりである。

「低級アルキル基」とは、炭素原子数１乃至６好ましくは１乃至４の直鎖又は分枝状のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、第２級ブチル基、第３級ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基等である。R_1の低級アルキル基として特に好ましいのはメチル基、エチル基等の炭素数１乃至４のアルキル基である。

「フェニルアルキル基」とは、フェニル基が置換された前記のごとき低級アルキル基を意味し、この場合フェニル基はメチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基等で置換されてもよい。具体的には、ベンジル基、フェニルエチル基、ｐ－メチルベンジル基等を、特に好ましくはベンジル基を挙げることができる。

「生体内で加水分解され得るエステル残基」とは、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、1－アセトキシエチル、1－ピバロイルオキシエチル等のアルカノイルオキシアルキルエステル；エトキシカルボニルオキシメチル、1－エトキシカルボニルオキシエチル等のアルコキシカルボニルオキシアルキルエステル；フタリジル、ジメトキシフタリジル等のフタリジルエステル；カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、N－メチルカルバモイルメチル、N，N－ジメチルカルバモイルメチル、N，N－ジエチルカルバモイルメチル等のカルバモイルアルキルエステル；メトキシメチル、メトキシエチル等のアルコキシアルキルエステル；アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル等のアミノアルキルエステル；メチルアミノメチル、メチルアミノエチル、メチルアミノプロピル、エチルアミノメチル、エチルアミノエチル、エチルアミノプロピル、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピル、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチル、ジエチルアミノプロピル等のアルキルアミノアルキルエステル；モルホリノエチル等のモルホリノアルキルエステル；ピペリジノエチル等のピペリジノアルキルエステル；メチルフェニルアミノ等のアルキルフェニルアミノエステル；1－シクロヘキシルオキシカルボニルエチル等のシクロアルキルオキシカルボニルアルキルエステル又は5－メチル－1，3－ジオキソレン－2－オン－4－イルメチルエステル等を挙げることができる。

一般式（Ⅰ）の化合物の塩としては酸付加塩、金属塩、重金属塩等を挙げることができる。酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸等の無機酸との塩、パラトルエンスルホン酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、メタンスルホン酸、クエン酸、乳酸、マレイン酸、フマール酸、酢酸、酒石酸等の有機酸との塩等が挙げられ、金属塩としてはアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩（ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等の塩）、あるいは重金属塩（銅、亜鉛、鉄、金、銀、白金、マンガン等の塩）、更に、リジン、オルニチン等のアミノ酸との塩が挙げられる。

本発明の化合物（Ⅰ）には不斉炭素が存在するが、本発明はそれに由来する光

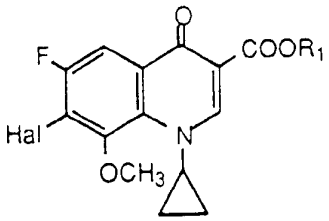
学異性体、エナンチオマー又はそれらのラセミ体を包含する。また水和物も包含される。

本発明の化合物（Ｉ）は、例えば以下に示す方法により製造することができる。

化合物（Ｉ）の製造

合成法１

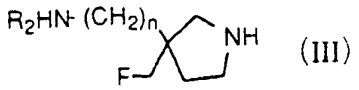
一般式（ＩＩ）



（ＩＩ）

（式中、R_1 は前記と同義であり、Ｈａｌはハロゲン原子を示し、特に好ましいハロゲン原子はフッ素原子である）

により表されるキノロンカルボン酸（たとえば、特開昭６２－２５２７７２号公報に記載されている方法に準じて合成される）と、一般式（ＩＩＩ）



(III)

（式中、各記号は前記と同義である）

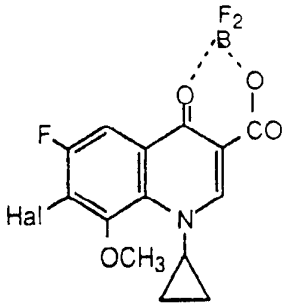
により表されるピロリジン化合物を縮合させる方法。

この縮合反応自体はよく知られたものであり、キノロンカルボン酸化合物(II)に対し化合物（ＩＩＩ）を１～４倍モル使用し、無溶媒あるいは適当な溶媒の存在下、０～２００℃、好ましくは３０～１５０℃、特に好ましくは３０～１００℃で１～４８時間かけて行えばよい。適当な溶媒としては、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール類、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド、１－メチル－２－ピロリドンなどが使用できる。この際、

脱酸剤として、１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデカー７－エン、トリエチルアミンなどの有機塩基または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基を使用してもよい。

合成法２

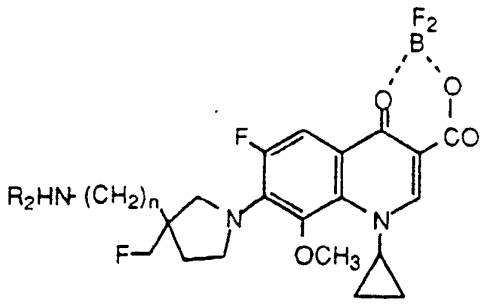
上記化合物（ＩＩ）から特開昭５９－６７２９０号公報記載の方法に従って、三フッ化ホウ素、三フッ化ホウ素錯体、ホウフッ化水素酸を反応させることによって導かれる一般式（ＩＶ）



(ＩＶ)

（式中、記号は前記と同義である）

により表されるキレート化合物と一般式（ＩＩＩ）により表されるピロリジン化合物を縮合させ、一般式



(Ｖ)

（式中、各記号は前記と同義である）

により表される化合物を得て、これを更に塩基で処理する方法。必要に応じてカルボン酸を、塩又はエステルに変換してもよい。

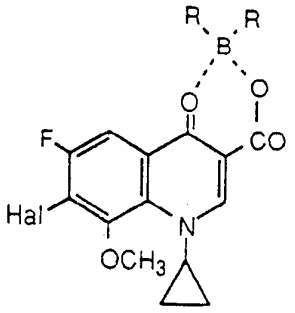
化合物（ＩＩ）から化合物（ＩＶ）を製造するための特開昭５９－６７２９０号公報記載の方法は、より具体的には化合物（ＩＩ）に対し、三フッ化ホウ素、三フッ化ホウ素錯体またはホウフッ化水素酸を１倍モル以上使用し、無溶媒ある

いは適当な溶媒の存在下、室温から１５０℃、好ましくは３０～１００℃、特に好ましくは５０～１００℃で１～４８時間かけて行えばよい。

（ＩＩＩ）と（ＩＶ）の縮合反応は、化合物（ＩＶ）に対し、化合物（ＩＩＩ）を１～４倍モル使用し、無溶媒あるいは適当な溶媒の存在下０～１５０℃、好ましくは３０～１００℃で１～４８時間かけて行う。適当な溶媒としては水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリックアミド、１－メチル－２－ピペリドン等が使用できる。この際、脱酸剤として、１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデカ－７－エン、トリエチルアミン等の有機塩基又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を使用してもよい。

また、化合物（Ｖ）に作用させる塩基としては１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデカ－７－エン、トリエチルアミン等の有機塩基又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を挙げることができる。適当な溶媒としては、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、ジクロロメタン、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類あるいはそれらの混合物等が使用できる。反応は室温から使用する溶媒の還流温度で、１～２４時間かけて行う。

本合成法において使用されるキレート化合物（ＩＶ）の代わりに、特開平４－６９３８８号公報記載の方法に従って得られる一般式



(VI)

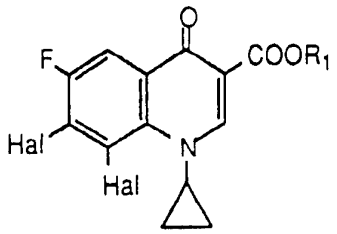
（式中、Ｈａｌは前記と同義であり、Ｒは２～６個の炭素原子を有する脂肪族ア

シルオキシ基、任意にハロゲン原子で置換された２～６個の炭素原子を有する脂肪族アシルオキシ基または７～１１個の炭素原子を有する芳香族アシルオキシ基を示す）

により表されるホウ素化合物を使用することもできる。

合成法３

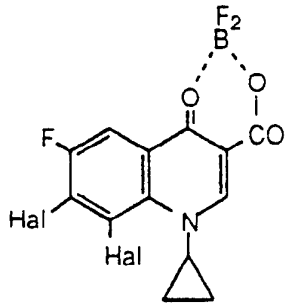
一般式



(VII)

（式中、各記号は前記と同義である）

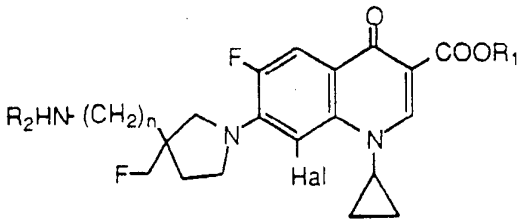
により表されるキノロンカルボン酸化合物（ＶＩＩ）（たとえば、特開昭５９－２１２４７４号公報に記載されている方法に準じて合成される）または化合物（ＶＩＩ）から前述の特開昭５９－６７２９０号公報記載の方法に導かれる一般式



(VIII)

（式中、記号は前記と同義である）

により表されるキレート化合物と一般式（ＩＩＩ）により表されるピロリジン化合物を合成法１および合成法２の方法により反応させて合成される一般式


(IX)

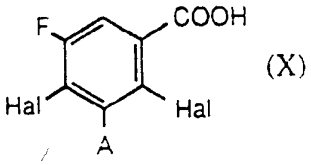
（式中、各記号は前記と同義である）

により表されるキノロン化合物（ＩＸ）を得、さらにこれを金属アルコキシド（ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシドなど）と反応させることにより化合物（Ｉ）を合成することもできる。

この反応は、化合物（ＩＸ）に対し金属アルコキシド（ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシドなど）を１～８倍モル使用し、適当な溶媒の存在下、０～２００℃、好ましくは３０～１５０℃、特に好ましくは３０～１００℃で１～48時間かけて行う。適当な溶媒としてはピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド、１－メチル－２－ピペリドンなどが使用できる。

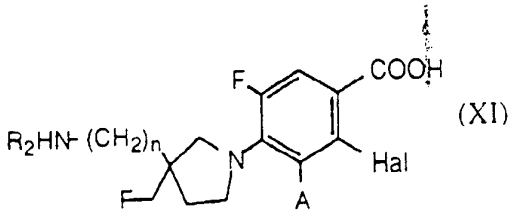
合成法４

一般式


(X)

（式中、Ｈａｌは前記と同義であり、Ａは塩素、フッ素、臭素等のハロゲン原子、メトキシ基を示す）

により表される化合物と環状アミン化合物（ＩＩＩ）を合成法１の方法により反応させて、得られる一般式


(XI)

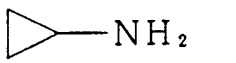
（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物またはその反応性誘導体（酸ハロゲン化合物、チオエステル、酸無水物、混合酸無水物、エステル、酸アジド、酸アミドなど）と一般式

$$R_3\ R_4\ NCH=CHCOOR_1 \qquad (XII)$$

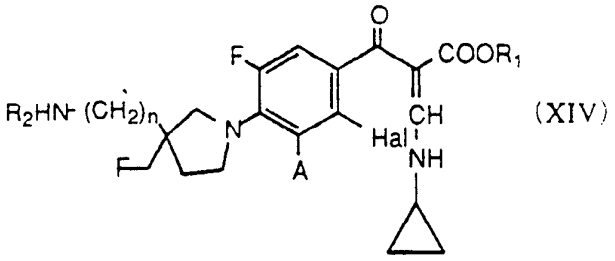
（式中、R_1 は前記と同義であり、R_3，R_4 は同一または異なってメチル基、エチル基等の低級アルキル基を示す）

により表されるアミノアクリル酸誘導体を反応させ、次いで、一般式



$$(XIII)$$

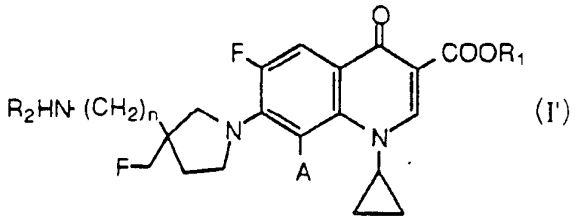
により表される化合物を反応させて一般式



$$(XIV)$$

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物を得、さらに環化させることにより一般式



$$(I')$$

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物を得る方法。

化合物（ＸＩ）から化合物（ＸＩＶ）を得る反応は、化合物（ＸＩ）に対し化合物（ＸＩＩ）を０．８～３倍モル、化合物（ＸＩＩＩ）を１～３倍モル使用し、

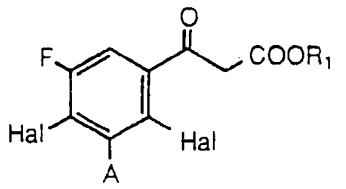
無溶媒あるいは適当な溶媒の存在下、化合物（ＸＩＩ）との反応は０～５０℃で、化合物（ＸＩＩＩ）との反応は３０～２００℃、好ましくは５０～１２０℃で、１～２４時間かけて行う。適当な溶媒としてはトルエン、キシレン、シクロヘキサン、ジメチルホルムアミド及びジメチルスルホキシド等が使用できる。この際、脱酸剤としてトリエチルアミン、ジメチルアニリン、１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデカー７－エン等の有機塩基又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を使用してもよい。

環化反応は適当な溶媒（例えば、ジオキサン、アルコール類（メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、スルホラン等の極性溶媒）中、適当な塩基触媒（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデカー７－エン、フッ化カリウム等）の存在下、０～２００℃、好ましくは５０～１５０℃で１～数時間加熱することにより行う。

ここで、得られた化合物（Ｉ’）のうち、Ａがハロゲン原子である化合物は、上述の合成法３の金属アルコキシドと反応させる方法を使用することにより、本発明の目的物であるＡがメトキシ基の化合物に導くことができる。

合成法５

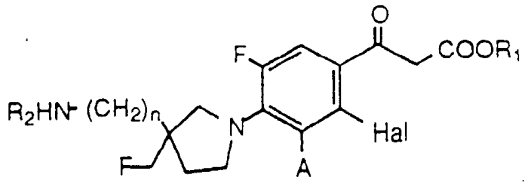
一般式



(XV)

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物と環状アミン化合物（ＩＩＩ）を合成法１の方法により反応させて、得られる一般式



(XVI)

（式中、各記号は前記と同義である。）

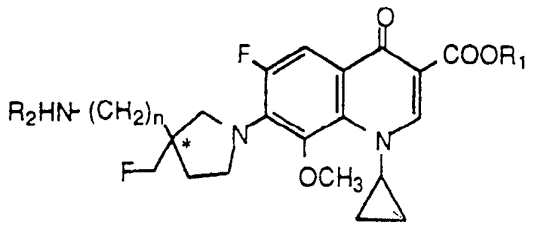
により表される化合物とオルトギ酸エステルー無水酢酸あるいはジメチルホルムアミドジアルキルアセタール（ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、ジメチルホルムアミドジエチルアセタールなど）を反応させ、さらに、合成法４と同様の方法により化合物（ＸＩＩＩ）を反応させ、化合物（ＸＩＶ）を得、次いで合成法４と同様の方法により環化させることにより化合物（Ｉ’）を得る方法。

化合物（ＸＶＩ）とオルトギ酸エステル又はジメチルホルムアミドジアルキルアセタールの反応は、化合物（ＸＶＩ）に対し、オルトギ酸エステル又はジメチルホルムアミドジアルキルアセタールを１～３倍モル使用し、無溶媒あるいは適当な溶媒の存在下、３０～２００℃、好ましくは５０～１５０℃で１～２４時間かけて行う。適当な溶媒としては無水酢酸、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、ジメチルホルムアミドおよびジメチルスルホキシドなどが使用できる。

ここで得られた化合物のうち、Ａがハロゲン原子である化合物は、上述の合成法３の金属アルコキシドを反応させる方法を使用することにより、本発明の目的物であるＡがメトキシ基の化合物に導くことができる。

合成法６

一般式



(XVII)

（式中、各記号は前記と同義である）

で表される光学活性化合物を得る場合には、R_1が低級アルキル基又はフェニルアルキル基であるそのラセミ体の一般式（Ｉ）の化合物を常法により光学分割することができる。

光学分割法としては、不斉炭素原子を有する一般式（Ｉ）の化合物においてR_1が低級アルキル基、フェニルアルキル基であるエステル化合物を、（Ｒ）－（－）－10－カンファースルホン酸、（Ｓ）－（＋）－１０－カンファースルホン酸、（Ｒ）－（－）－マンデル酸、（Ｓ）－（＋）－マンデル酸、ジベンゾイル－Ｌ－酒石酸、ジベンゾイル－Ｄ－酒石酸、Ｄ－リンゴ酸、Ｌ－リンゴ酸、Ｎ－アセチル－Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－アセチル－Ｄ－グルタミン酸、Ｎ－アセチル－Ｌ－トリプトファン、Ｎ－アセチル－Ｄ－トリプトファン、（Ｒ）－Ｏ－メチルマンデル酸、（Ｓ）－Ｏ－メチルマンデル酸、Ｎ－オルトニトロベンゼンスルホニル－Ｌ－プロリン、Ｎ－オルトニトロベンゼンスルホニル－Ｄ－プロリン、Ｌ－酒石酸、Ｄ－酒石酸等の光学活性な酸、好ましくは（Ｒ）－Ｏ－メチルマンデル酸もしくは（Ｓ）－Ｏ－メチルマンデル酸との塩とし、形成された塩を分別結晶することにより分離し、その後、エステル残基を脱離することによって、各々の光学異性体に分離することができる。

また、一般式（ＩＩＩ）で表される合成中間体を常法により光学分割するか、不斉合成により合成した後、上記合成法１～５に従うことによっても、製造することができる。例えば、一般式（ＩＩＩ）で表される合成中間体を、上記のごとく光学活性な有機酸化合物と処理して、ジアステレオ塩を形成せしめ、得られたジアステレオ塩を分別再結晶した後、アルカリ処理により脱塩する方法等が挙げられる。

以上の合成法１～６で得られた化合物（Ｉ）のアミノ基がアミノ保護基（ここで、アミノ保護基とは有機合成上、通常に用いられる保護基であり、その例としてはベンジル、置換ベンジル（２－，３－又は４－クロロベンジル、２－，３－又は４－メチルベンジル、２－，３－又は４－メトキシベンジル、２－，３－又は４－ニトロベンジル、３，４－ジメトキシベンジルなど）、α－メチルベンジル、（Ｓ）－α－メチルベンジル、（Ｒ）－α－メチルベンジル、ジフェニルメ

チル、ビス（４－メトキシフェニル）メチル、トリフェニルメチル、フェナシル、アセチル、トリフルオロアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、第３級ブトキシカルボニルなどが挙げられる。）を有している場合はメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、水あるいはそれらの混合溶媒中、パラジウム－炭素触媒の存在下に水素添加するか、または、パラジウム－炭素触媒の存在下、ヒドラジン１水和物を加え還流することにより、あるいは、酸、アルカリにより加水分解することにより、保護基を除去することができる。

本発明の化合物（Ｉ）のＲ１が低級アルキル、フェニルアルキル、生体内で加水分解され得るエステル残基である場合には、Ｒ１が水素である化合物を有機化学の分野で広く用いられるエステル化反応に従って、一般式

$$R_1'-OH$$

（式中、R_1'はＲ１の水素原子以外の基を示す。）

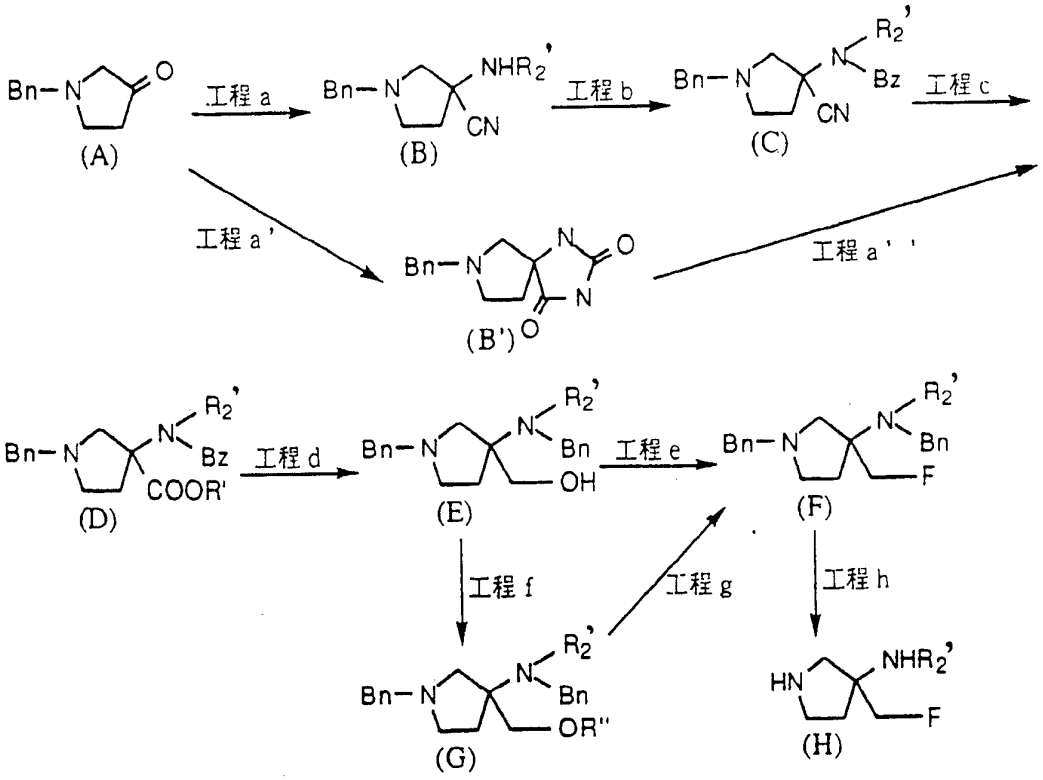
と反応させることにより合成することができる。また、エステル交換反応も適用されうる。

また、Ｒ１の置換基を除去する方法としては、通常の酸あるいはアルカリにより加水分解、またはメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、水あるいはそれらの混合溶媒中、パラジウム－炭素触媒の存在下に水素添加するか、または、パラジウム－炭素触媒の存在下、ヒドラジン１水和物を加え還流することにより、容易に行われる。

次に、本発明において使用される合成原料である一般式（ＩＩＩ）で示される化合物の製造方法について述べる。これら化合物は、例えば以下に示す製法により製造することができる。

中間体（ＩＩＩ）の製造

製法１（一般式（ＩＩＩ）のｎ＝０の場合）



上記反応工程中Ｂｎはアミノ保護基としてのベンジル基又は置換ベンジル基を示し、Ｂｚはベンゾイル基、又はパラメトキシベンゾイル基等の置換ベンゾイル基を示し、R_2'は水素原子、低級アルキル基、ベンジル基又は置換ベンジル基を示し、Ｒ'は低級アルキル基を示し、Ｒ"はメタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基又はパラトルエンスルホニル基を示す。

工程ａ

工程ａは、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール中で、あるいはそれらアルコールと水の混合溶媒中又は水中で、塩化アンモニウム、或いはアルキルアミン、ベンジルアミンの塩酸塩、アンモニア水又はそれらの混合物の存在下、化合物（Ａ）とシアン化ナトリウム、シアン化カリウム等のシアン化アルカリ金属塩、、シアン化マグネシウム、シアン化カルシウム等のシアン化アルカリ土類金属塩を加えて、室温又は加温下、好ましくは１０

～８０℃にて反応させることにより、化合物（Ｂ）を得る工程である。

工程ｂ

工程ｂは、無溶媒、又はクロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の溶媒中、或いはそれらと水の混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン等の有機塩基の存在下、化合物（Ｂ）とベンゾイルクロライド、パラメトキシベンゾイルクロライド等の置換ハロゲン化ベンゾイルを冷却下乃至加温下に反応させることにより、化合物（Ｃ）を得る工程である。

工程ｃ

工程ｃは、化合物（Ｃ）を下記に示すｉ）～ｉｉｉ）のいずれかの処理を行うことにより化合物（Ｄ）を得る工程である。

ｉ）化合物（Ｄ）は、化合物（Ｃ）をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の一般式Ｒ’ＯＨで表されるアルコール中、塩酸、硫酸、トシル酸等の存在下で加熱還流した後、クロロホルム、トルエン等の有機溶媒で抽出することによって、得ることができる。

ｉｉ）工程ａ’に従って、化合物（Ａ）をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール中、又はそれらアルコール類と水の混合溶媒中、炭酸アンモニウムの存在下、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等のシアン化アルカリ金属塩、又はシアン化マグネシウム、シアン化カルシウム等のシアン化アルカリ土類金属塩を加え、加温下好ましくは５０～２００℃にて反応させることによりヒダントイン中間体化合物（Ｂ’）を得ることができる。

次に、工程ａ”に従って、上記化合物（Ｂ’）を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ水溶液中で加熱還流させた後、氷冷下乃至加温下、好ましくは氷冷下に塩酸、硫酸、酢酸等の酸を加えて、減圧乾固し、更に残渣にメタノール、エタノール、プロパノール、イソ

プロパノール等の一般式R'ＯＨで表されるアルコール類を加え、塩化オキザリル又は塩化チオニル等を加えて、好ましくは室温で反応させた後、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリの存在下に塩化ベンゾイル等のハロゲン化ベンゾイルを反応させることにより化合物（Ｄ）を得る。

ｉｉｉ）化合物（Ｄ）は、化合物（Ｃ）をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類中、濃塩酸を加えて０℃以上、好ましくは室温で放置した後、中和することにより酸アミド中間体を得、次にこれをメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の一般式R'ＯＨで表されるアルコール類中、塩化チオニル、硫酸等を加えることによって、得ることができる。

工程ｄ

工程ｄは、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン等の溶媒中、化合物（Ｄ）を水素化リチウムアルミニウム、水素化ビス（２－メトキシ）ナトリウムアルミニウム、ジボラン、水素化ホウ素ナトリウム等と共に還元反応に付すことにより、化合物（Ｅ）を得る工程である。

工程ｅ

工程ｅは、工程ｄで得られた化合物（Ｅ）をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、ジオキサン、ベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の溶媒中、ジエチルアミノサルファートリフルオリド、ヘキサフルオロプロペンジエチルアミン等のフルオロ化剤と反応させることにより化合物（Ｆ）を得る工程である。

工程ｆ

工程ｆは、工程ｄで得られた化合物（Ｅ）をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、ジオキサン、ベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の溶媒中、パラトルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等を反応させる

ことにより化合物（G）を得る工程である。

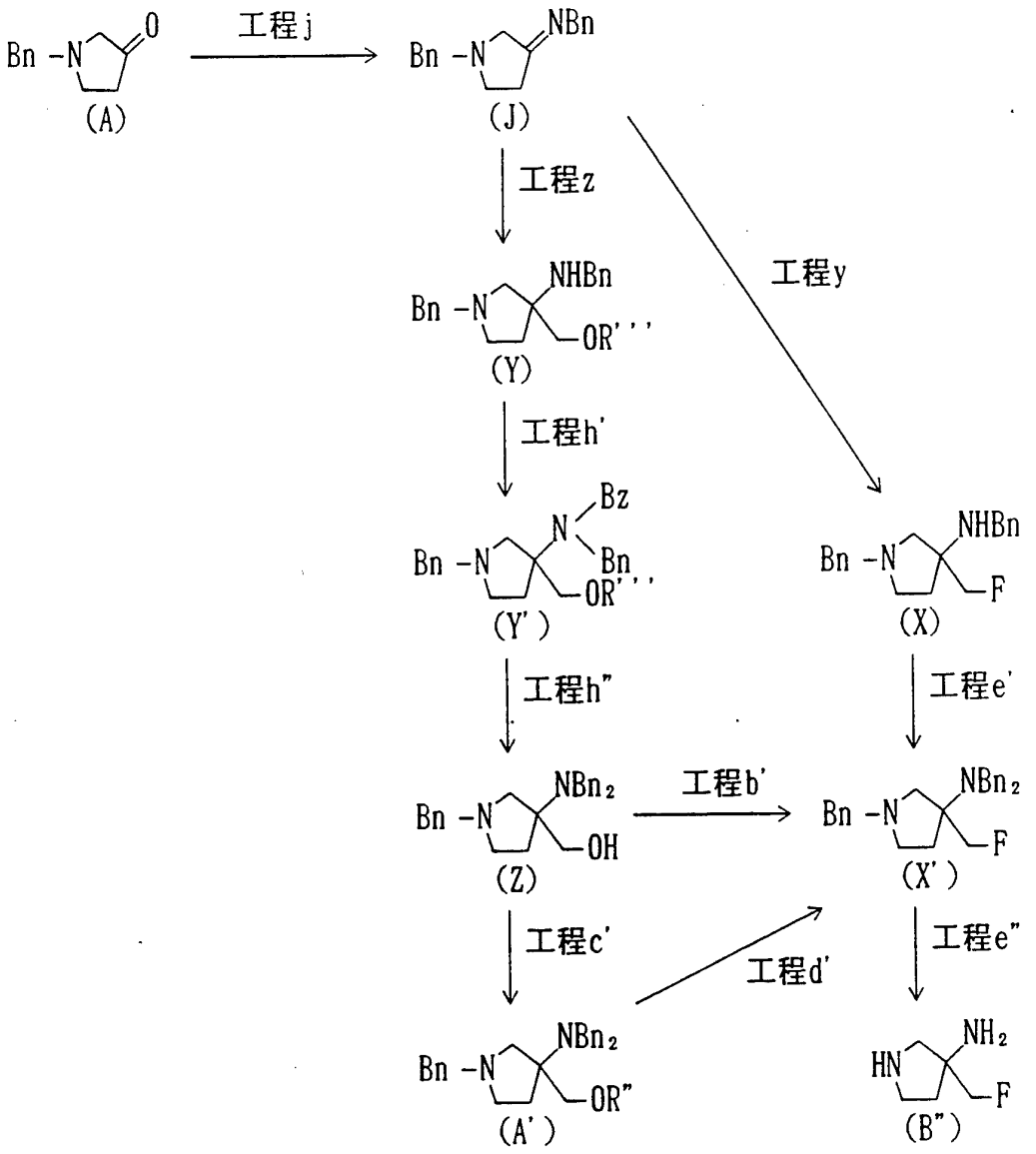
工程g

工程gは、化合物（G）をメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、アセトン、アセトニトリル、ジオキサン、ベンゼン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の溶媒中、水中又はそれらの混合溶媒中、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化マグネシウム、フッ化カルシウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド等と反応させることにより化合物（F）を得る工程である。

工程h

工程hは、化合物（F）をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類又は酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、パラジウム黒等の触媒存在下、必要であれば加温加圧下に加水素分解反応を行うか、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類又は酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、パラジウム黒等の触媒存在下、含水ヒドラジン、ギ酸アンモニウム等を加えて加熱還流することにより脱保護して、化合物（H）を得る工程である。

製法２（一般式（ＩＩＩ）のｎ＝０の場合）



上記反応工程中、Ｂｎ、Ｂｚ、Ｒ’、Ｒ”は前記と同義であり、Ｒ’’’はアルコール保護基である。

工程ｊ

工程ｊは、化合物（Ａ）を乾燥したベンゼン、トルエン等の溶媒中、ベンジルアミン、置換ベンジルアミン等と反応させることにより、化合物（Ｊ）を得る工程である。

工程ｙ

工程ｙは、化合物（Ｊ）をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプ

ロピルエーテル、トルエン、ジオキサン、ベンゼン、ヘキサン等の溶媒中、フルオロメチルマグネシウムブロミド等のフルオロメチル金属化合物と反応させることにより化合物（X）を得る工程である。

工程e'

工程e'は、無溶媒、又はクロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の溶媒中、或いはそれらと水の混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン等の有機塩基の存在下、化合物（X）とベンジルクロライド、パラメトキシベンジルクロライド等の置換ハロゲン化ベンジルを冷却下乃至加温下に反応させることにより、化合物`(X'）を得る工程である。

工程z

工程zは、化合物（J）をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、ジオキサン、ベンゼン、ヘキサン等の溶媒中、テトラヒドロピラニルオキシメチルマグネシウムブロミド、t－ブチルジメチルシリルオキシメチルマグネシウムブロミド等の保護されたヒドロキシアルキル金属化合物と反応させることにより化合物（Y）を得る工程である。

工程h'

工程h'は、化合物（Y）を製法1工程bと同様の反応を行うことにより化合物（Y'）を得る工程である。

工程h"

工程h"は、酢酸、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、アセトン、ジオキサン、ベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、ジクロロメタン等の溶媒中、化合物（Y'）と塩酸、トリフルオロ酢酸、フッ化カリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド等と反応させ、次いで製法1工程dと同様の反応を

行うことにより化合物（Z）を得る工程である。

工程b'

工程b'は化合物（Z）を製法1工程eと同様の反応を行うことにより化合物（X'）を得る工程である。

工程c'

工程c'は、化合物（Z）を製法1工程fと同様の反応を行うことにより化合物（A'）を得る工程である。

工程d'

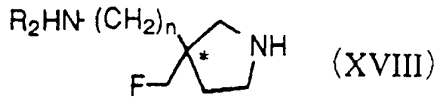
工程d'は、化合物（A'）を製法1工程gと同様の反応を行うことにより化合物（X'）を得る工程である。

工程e"

工程e"は、化合物（X'）を製法1工程hと同様の反応を行うことにより化合物（B"）を得る工程である。

本発明化合物中、前記のようにキラルな炭素原子を有する場合には、通常ラセミ体として得られる。ラセミ体は常法により光学活性体に分割することができる。そのような光学活性体は光学活性な出発化合物を使用することによっても製造することができる。

また、一般式

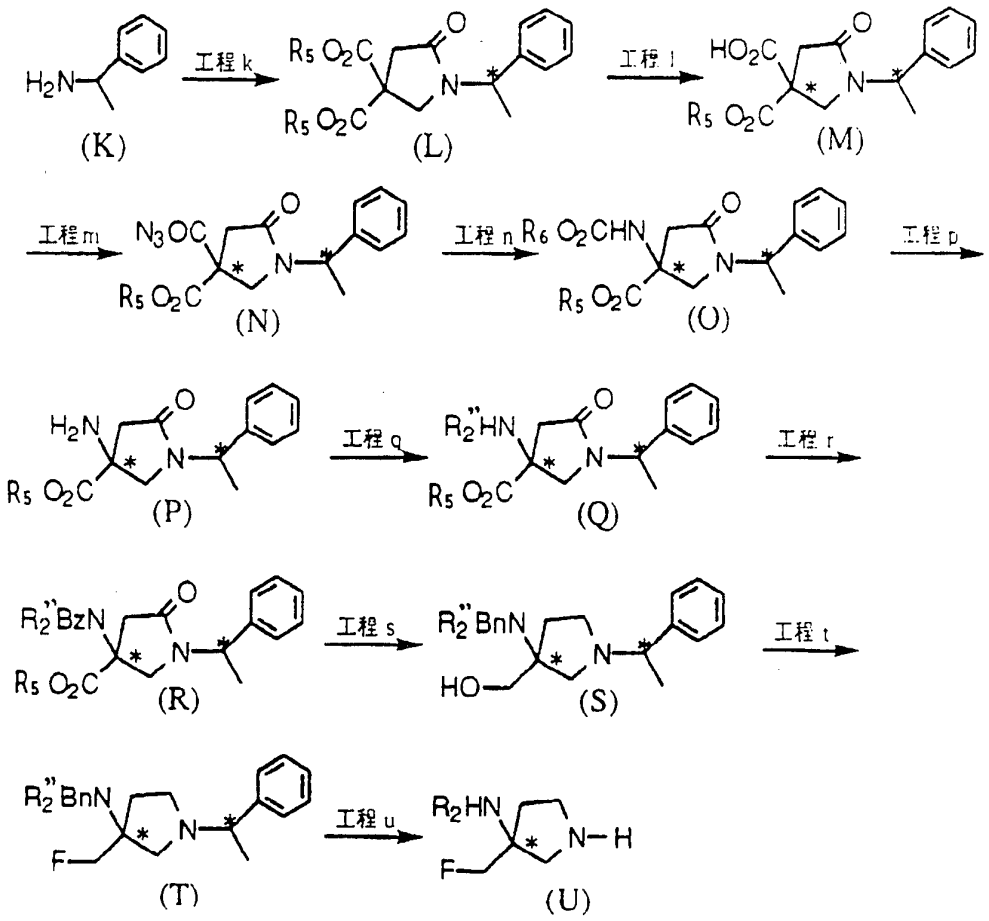


(XVIII)

（式中、各記号は前記と同義である）

で表される光学活性な出発化合物を使用する場合には、光学活性なα－メチルベンジルアミンを用いて、以下に示す製法により合成することができる。

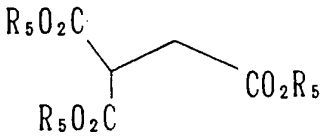
製法３（一般式（ＩＩＩ）のｎ＝０の場合）



上記反応工程中、Ｂｎ、Ｂｚ、Ｒ₂ は前記と同義であり、Ｒ₂"はメチル基又はベンジル基であり、Ｒ₅ 、Ｒ₆ はそれぞれ独立して低級アルキル基又はフェニルアルキル基を意味する。

工程ｋ

工程ｋは、光学活性なα－メチルベンジルアミン（Ｋ）をベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム存在下、ホルムアルデヒドを反応させ、さらに得られる化合物にトリフルオロ酢酸等の存在下、一般式



（式中、各記号は前記と同義である）

で表されるトリエステル化合物を反応させ、オキソ置換環状アミン化合物（Ｌ）を得る工程である。

工程１

工程１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類、水あるいはそれらの混合溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基あるいは塩酸、硫酸等の酸性条件下、化合物（Ｌ）を加水分解し、得られるジアステレオ混合物のモノカルボン酸化合物を、常法により分別再結晶し光学分割することにより、光学活性なモノカルボン酸化合物（Ｍ）を得る工程である。

また化合物（Ｌ）を、動物もしくは植物組織由来のエステラーゼ、または微生物由来のリパーゼ等を用いて、不斉酵素加水分解することによっても、化合物（Ｍ）を製造することができる。

工程ｍ

工程ｍは、化合物（Ｍ）を常法に従いクロロホルム、１，２－ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン等の溶媒中、塩化チオニル、オキシ塩化燐、オキザリルクロリド等のクロル化剤と処理し、得られる酸クロリド化合物を、アセトン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、もしくは必要に応じ水との混合溶媒中、アジ化ナトリウム、アジ化カリウム等のアジド化剤と処理し、光学活性なアジドカルボニル化合物（Ｎ）を製造する工程である。

また、化合物（Ｍ）を常法に従いベンゼン、トルエン等の溶媒中、トリエチルアミン存在下、ジエチルホスホリルトリアジドと処理することによっても、化合物（Ｎ）を製造することができる。

工程ｎ

工程ｎは、化合物（Ｎ）を、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒中加熱することによりＣｒｕｔｉｕｓ転位反応を行ない、得られるイソシアネート化合物をｔ－ブチルアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール化合物と加熱処理し、光学活性なカルバメート化合物（Ｏ）を製造する工程である。

上記製法中化合物（O）は、化合物（N）をｔ－ブチルアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール溶媒中、加熱することによっても、製造することができる。

工程ｐ

工程ｐは、R_6が低級アルキル基の場合は、常法に従い酵素加水分解することにより、光学活性なアミン化合物（P）を得る工程である。他にはR_6が、例えば、アリル基の場合は常法に従ってパラジウム炭素と反応させることにより化合物（P）を製造することができる。又、例えばR_6がｔ－ブチル基の場合、化合物（O）を常法に従い、トリフルオロ酢酸と処理することにより、光学活性なアミン化合物（P）を製造する工程である。さらにR_6がベンジル基の場合、化合物（O）を常法に従い、接触加水素分解することにより化合物（P）を製造することができる。

工程ｑ

工程ｑは、化合物（P）をアセトン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、臭化メチル、ヨウ化メチル等のハロゲン化メチル化合物、塩化ベンジル、臭化ベンジル、ヨウ化ベンジル等と処理し、光学活性なアミン化合物（Q）を製造する工程である。

工程ｒ

工程ｒは、化合物（Q）を、常法に従いピリジン、トリエチルアミン中、低級アルキル基等で置換されてもよいベンゾイルクロリド化合物と処理し、光学活性なアミド化合物（R）を製造する工程である。

工程ｓ

工程ｓは、化合物（R）を還元し、光学活性なアルコール化合物（S）を製造する工程である。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられ、水素化ホウ素ナトリウムの場合、必要に応じ塩化アルミニウム、硫酸等を添加する。

工程ｔ

工程ｔは、化合物（S）を、ジエチルアミノサルファートリフロリド、ヘキサ

フルオロプロペンジエチルアミン等のフルオロ化剤と処理することにより、光学活性なフッ素化合物（T）を製造する工程である。

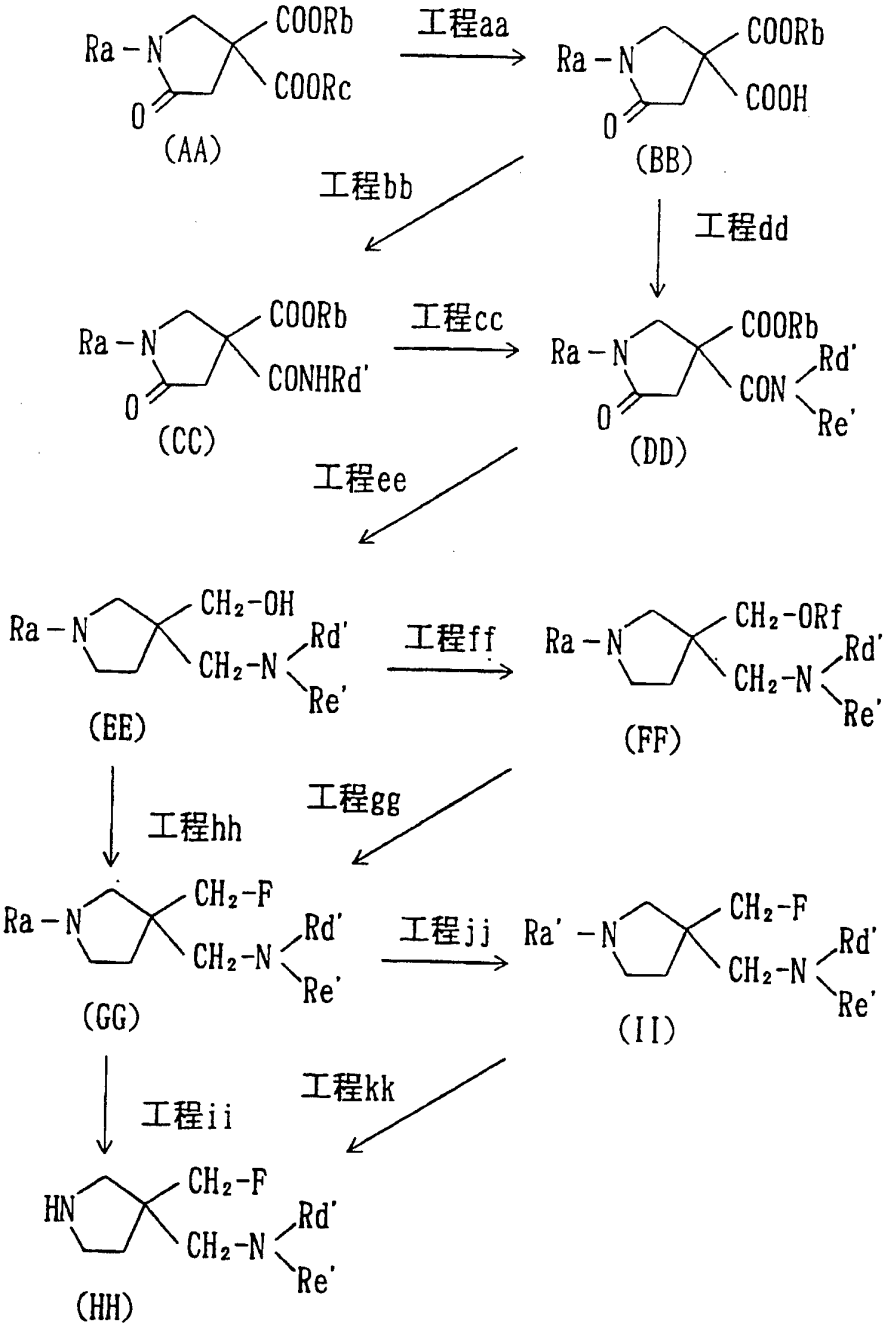
工程u

工程uは、化合物（T）を脱保護し、光学活性なアミン化合物（U）に変換する工程である。脱保護の方法としては、化合物（T）を、常圧もしくは加圧下、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム等の触媒存在下、必要に応じ塩酸、過塩素酸等の酸類を共存させ、加水素分解する方法が挙げられ、またエタノール、イソプロパノール、酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム等の触媒存在下、含水ヒドラジン、蟻酸アンモニウム等を加え、還流する方法が挙げられる。

さらに、本発明において使用される合成原料である一般式（ＩＩＩ）で示される化合物中、ｎ＝１である化合物の製造方法について述べる。これら化合物は、例えば以下に示す製法により製造することができる。

中間体（ＩＩＩ）の製造（ｎ＝１の場合）

製法１



上記反応工程中、Ｒａは低級アルキル、アシル、アミノ保護基を示し、Ｒａ'はメトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどのアルコキシカルボニルを示し、Ｒｂ、Ｒｃは低級アルキル、フェニルアルキルを示し、Ｒｄ、Ｒｅは低級アルキ

ル、アミノ保護基を示し、Ｒｄ'，Ｒｅ'は水素原子、低級アルキル、アミノ保護基を示し、Ｒｆはメタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、パラトルエンスルホニルを示す。

ここで、アシルとはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ピバロイルなどの炭素数１～６のアルカノイルを示すか、またはベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどのアロイルなどを示す。

また、アミノ保護基とは有機合成上、通常に用いられる保護基であり、その例としてはベンジル、置換ベンジル（２－，３－又は４－クロロベンジル、２－，３－又は４－メチルベンジル、２－，３－又は４－メトキシベンジル、２－，３－又は４－ニトロベンジル、３，４－ジメトキシベンジル）、α－メチルベンジル、（Ｓ）－α－メチルベンジル、（Ｒ）－α－メチルベンジル、ジフェニルメチル、ビス（４－メトキシフェニル）メチル、トリフェニルメチル、フェナシル、アセチル、トリフルオロアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、第３級ブトキシカルボニルなどが挙げられる。

製法１の出発原料となる化合物（ＡＡ）は、たとえば、特開平３－２０９３８２号公報に記載の方法に従って合成することができる。

工程ａａ

工程ａａ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類、水あるいはそれらの混合溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基あるいは塩酸、硫酸等の酸の存在下、化合物（ＡＡ）を加水分解することにより、化合物（ＢＢ）を得る工程である。

工程ｂｂ

工程ｂｂ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類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水等の溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、トリフェニルホスフィン－ジエチルアゾジカルボキシレート等の脱水剤の存在下、化合物（ＢＢ）にＲｄ' NH_2 のアミンを反応させることにより、あるいは化合物（ＢＢ）を酸クロライド等のハロゲン化物、酸

無水物等に導いた後、Ｒｄ' NH_2 のアミンを反応させることにより、化合物（ＣＣ）を得る工程である。

工程ｃｃ

工程ｃｃ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類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、キシレン、ベンゼン等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、水素化ナトリウム等の無機塩基の存在下、化合物（ＣＣ）に低級アルキルハライドまたはフェニルアルキルハライド等を反応させることにより、化合物（ＤＤ）を得る工程である。

工程ｄｄ

工程ｄｄは、化合物（ＢＢ）または化合物（ＢＢ）を酸クロライド等のハロゲン化物、酸無水物に導いた後、Ｒｄ' Ｒｅ' ＮＨのアミンを反応させ工程ｂｂと同様の操作を行うことにより、化合物（ＤＤ）を得る工程である。

工程ｅｅ

工程ｅｅは化合物（ＤＤ）を下記に示すｉ）、ii）のいずれかの処理を行うことにより化合物（ＥＥ）を得る工程である。

ｉ）テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、トルエン、キシレン、ベンゼン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等の溶媒中、化合物（ＤＤ）を水素化アルミニウムリチウム、水素化ビス（２－メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム等と共に還元反応に付すことにより、化合物（ＥＥ）を得ることができる。

ii）化合物（ＤＤ）をアルカリあるいは酸性条件下において加水分解してカルボン酸へとした後、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、トルエン、キシレン、ベンゼン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等の溶媒中、ジボラン、水素化ホウ素ナトリウム－ヨウ素、水素化ホウ素ナトリウム－硫酸等と共に還元反応に付すことにより、化合物（ＥＥ）

を得ることができる。

工程ｆｆ

工程ｆｆは、化合物（ＥＥ）をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、キシレン、ベンゼン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等の溶媒中、塩基（ピリジン、トリエチルアミンなど）の存在下、パラトルエンスルホニルクロライド、メタンスルホニルクロライド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等を反応させることにより、化合物（ＦＦ）を得る工程である。

工程ｇｇ

工程ｇｇは、化合物（ＦＦ）をメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、アセトン、アセトニトリル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等の溶媒中、水中またはそれらの混合溶媒中、フルオロ化剤（フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化マグネシウム、フッ化カルシウム、テトラブチルアンモニウムフルオリドなど）等と反応させることにより、化合物（ＧＧ）を得る工程である。

工程ｈｈ

工程ｈｈは、化合物（ＥＥ）をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、キシレン、ジオキサン、ベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の溶媒中、ジエチルアミノサルファートリフルオライド、ヘキサフルオロプロペンジエチルアミン等のフルオロ化剤と反応させることにより、化合物（ＧＧ）を得る工程である。

工程ｉｉ

工程ｉｉは、化合物（ＧＧ）をメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類または酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素、水酸化パラジウ

ム炭素、パラジウム黒等の触媒の存在下、必要であれば加温加圧下に加水素分解反応を行うか、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類または酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、パラジウム黒等の触媒の存在下、含水ヒドラジン、ギ酸アンモニウム等を加えて加熱還流することにより脱保護して、化合物（ＨＨ）を得る工程である。

また、化合物（ＧＧ）のＲａがアシルを示す場合は、アルカリあるいは酸性条件下に化合物（ＨＨ）とすることもできる。

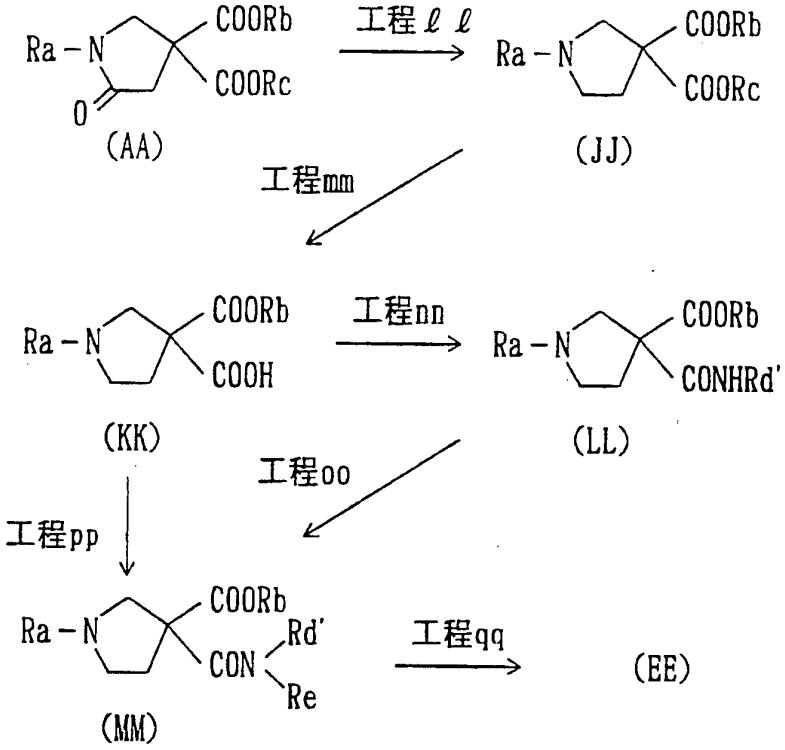
工程ｊｊ

工程ｊｊは化合物（ＧＧ）をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、キシレン、ベンゼン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等の溶媒中、クロル炭酸エステル（クロル炭酸メチル、クロル炭酸エチル、クロル炭酸イソプロピル、クロル炭酸ベンジルなど）と反応させることにより、化合物（ＩＩ）を得る工程である。

工程ｋｋ

工程ｋｋは化合物（ＩＩ）を無溶媒、あるいは、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、水あるいはそれらの混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどと、あるいは塩酸、硫酸、臭化水素酸－酢酸などと反応させることにより、化合物（ＨＨ）を得る工程である。

製法１'



上記反応工程中、Ｒａ、Ｒｂ、Ｒｃ、Ｒｄ'、Ｒｅは前記と同義である。

工程ℓℓ

工程ℓℓは、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、キシレン、ベンゼン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等の溶媒中、化合物（ＡＡ）をジボラン、水素化ホウ素ナトリウム－ヨウ素、水素化ホウ素ナトリウム－硫酸等と共に還元反応に付すことにより、化合物（ＪＪ）を得ることができる。

工程ｍｍ

工程ｍｍは、化合物（ＪＪ）を工程ａａと同様の操作を行うことにより、化合物（ＫＫ）を得る工程である。

工程ｎｎ

工程ｎｎは、化合物（ＫＫ）を工程ｂｂと同様の操作を行うことにより、化合物（ＬＬ）を得る工程である。

工程ｏｏ

工程ｏｏは、化合物（ＬＬ）を工程ｃｃと同様の操作を行うことにより、化合物（ＭＭ）を得る工程である。

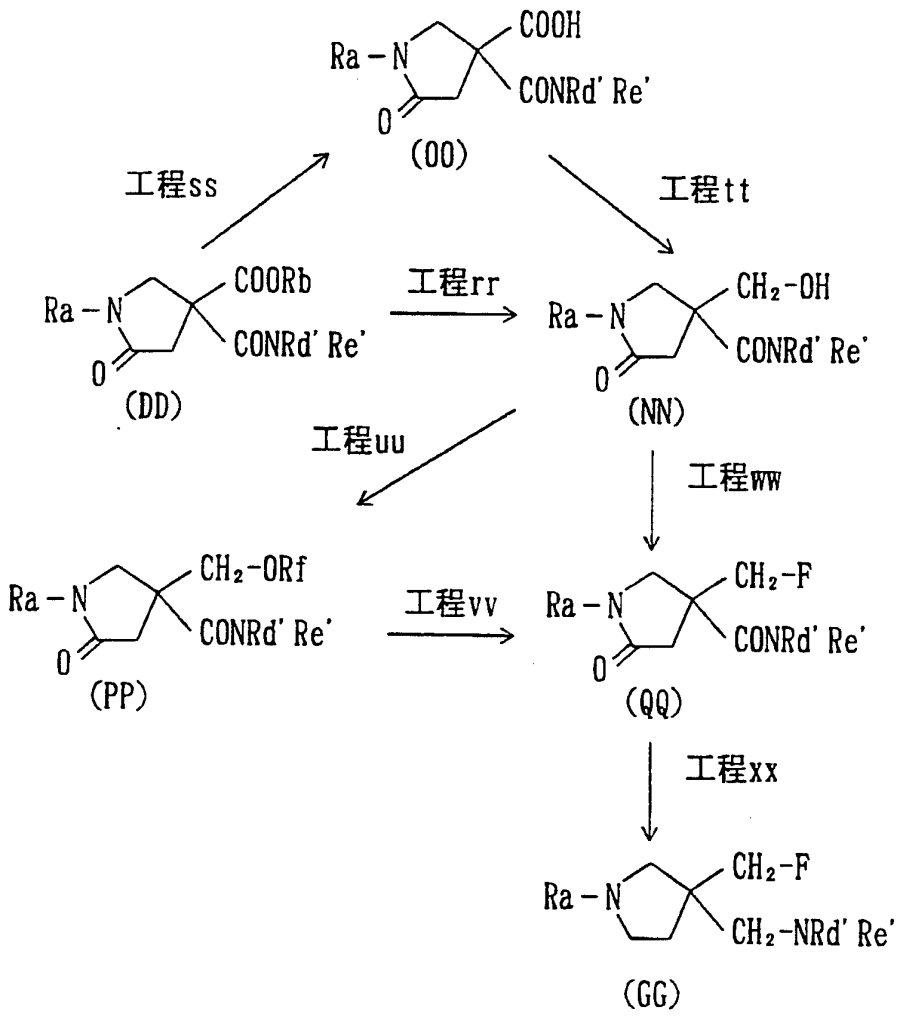
工程ｐｐ

工程ｐｐは、化合物（ＫＫ）を工程ｄｄと同様の操作を行うことにより、化合物（ＭＭ）を得る工程である。

工程ｑｑ

工程ｑｑは、化合物（ＭＭ）を工程ｅｅと同様の操作を行うことにより、化合物（ＥＥ）を得る工程である。

製法２



上記反応工程中、Ｒａ、Ｒｂ、Ｒｄ'、Ｒｅ'、Ｒｆは前記と同義である。

工程ｒｒ

工程ｒｒ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類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、キシレン、ベンゼン等の溶媒中、化合物（ＤＤ）を水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ビス（２－メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム等を用いて還元反応に付すことにより、化合物（ＮＮ）を得る工程である。

工程ｓｓ

工程ｓｓは化合物（ＤＤ）を製法１工程ａａと同様の操作を行うことにより化合物（ＯＯ）を得る工程である。

工程ｔｔ

工程ｔｔは化合物（ＯＯ）をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、キシレン、ベンゼン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等の溶媒中、塩化チオニル、五塩化リン、オキシ塩化リン、クロル炭酸エステル（クロル炭酸メチル、クロル炭酸エチル、クロル炭酸イソプロピルなど）、ジメチルホルムアミドーオギザリルクロリドなどを反応させることにより、反応性誘導体に導き、次いで、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、キシレン、ベンゼン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどの溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ビス（２－メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム等とともに還元反応に付すことにより、化合物（ＮＮ）を得る工程である。

工程ｕｕ

工程ｕｕは、化合物（ＮＮ）を製法１工程ｆｆと同様の操作を行うことにより、化合物（ＰＰ）を得る工程である。

工程ｖｖ

工程ｖｖは、化合物（ＰＰ）を製法１工程ｇｇと同様の操作を行うことにより、

化合物（ＱＱ）を得る工程である。

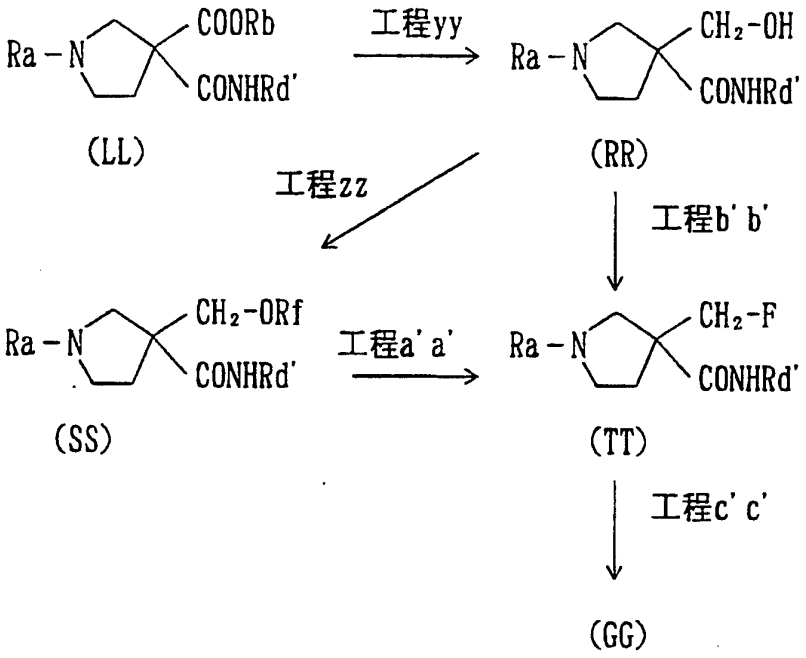
工程ｗｗ

工程ｗｗは、化合物（ＮＮ）を製法１工程ｈｈと同様の操作を行うことにより、化合物（ＱＱ）を得る工程である。

工程ｘｘ

工程ｘｘは、化合物（ＱＱ）を製法１工程ｅｅｉ）と同様の操作を行うことにより、また、化合物（ＱＱ）をジボラン、水素化ホウ素ナトリウムーヨウ素、水素化ホウ素ナトリウムー硫酸等と共に還元反応に付すことにより、化合物（ＧＧ）を得る工程である。

製法２'



上記反応工程中、Ｒａ、Ｒｂ、Ｒｄ'、Ｒｆは前記と同義である。

工程ｙｙ

工程ｙｙは、化合物（ＬＬ）を工程ｒｒと同様の操作を行うことにより、化合物（ＲＲ）を得る工程である。

工程ｚｚ

工程ｚｚは、化合物（ＲＲ）を製法１工程ｆｆと同様の操作を行うことにより、化合物（ＳＳ）を得る工程である。

工程a' a'

工程a' a'は、化合物（ＳＳ）を製法１工程ｇｇと同様の操作を行うことにより、化合物（ＴＴ）を得る工程である。

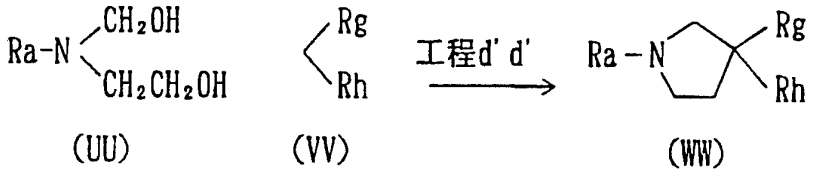
工程b' b'

工程b' b'は、化合物（ＲＲ）を製法１工程ｈｈと同様の操作を行うことにより、化合物（ＴＴ）を得る工程である。

工程c' c'

工程c' c'は、化合物（ＴＴ）を製法１工程ｃｃ、次いで製法２工程ｘｘと同様の操作を行うことにより、化合物（ＧＧ）を得る工程である。

製法３



(UU) (VV) (WW)



(XX)

上記反応工程中、Ｒｇ、Ｒｈはシアノ、アルコキシカルボニル、フェニルアルコキシカルボニル、カルバモイル、モノあるいはジアルキルカルバモイルを示し、Ｒａは前記と同義である。

工程d' d'

工程d' d'は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、キシレン、ベンゼン、アセトン、アセトニトリル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等の溶媒中、化合物(UU)をトリフェニルホスフィンージエチルアゾジカルボキシレートの存在下、化合物（ＶＶ）を作用させることにより、化合物（WW）を得る工程である。

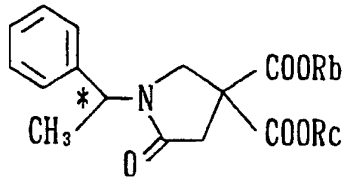
工程ｅ’ ｅ’

工程ｅ’ ｅ’は、化合物（WW）を製法１工程ｉｉと同様の操作を行うことにより、化合物（ＸＸ）を得る工程である。

化合物（WW）の中で、Ｒｇ、Ｒｈがシアノの場合、酸触媒の存在下にアルコールを作用させることによりアルコキシカルボニル、フェニルアルコキシカルボニルに、還元することによりアミノメチルに、また、加水分解することによりカルバモイルに、Ｒｇ、Ｒｈがアルコキシカルボニル、あるいはフェニルアルコキシカルボニルの場合、還元することによりヒドロキシメチルに、加水分解することによりカルボキシに、Ｒｇ、Ｒｈがカルバモイル、モノあるいはジアルキルカルバモイルの場合、還元することによりアミノメチル、モノまたはジアルキルアミノメチルに、加水分解することによりカルボキシに導くことができる。また、このようにして得られたＲｇ、Ｒｈがヒドロキシメチルの化合物は、製法１の工程ｆｆ、工程ｇｇあるいは工程ｈｈに従って、フルオロメチルに導き、さらに、工程ｉｉに従って保護基を除くことができる。

本発明化合物中、前記のようにキラルな炭素原子を有する場合には、通常ラセミ体として得られる。ラセミ体は常法により光学異性体に分割することができる。そのような光学異性体は光学活性な出発化合物を使用することによっても製造することができる。

光学活性な出発化合物を使用する場合には、光学活性なα－メチルベンジルアミンを用いて、一般式



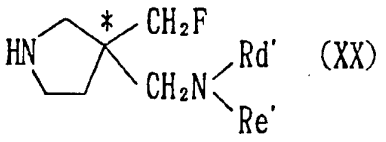
(XIX)

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表されるオキソ置換環状アミン化合物を合成し、次いで、前記合成原料の製法１、製法１’、製法２、製法２’に従って反応させ、各合成中間体中、ジアステレオマーが存在する場合に、分別再結晶またはクロマトグラフィーによって

個々のジアステレオマーに分割することができ、分離されたジアステレオマーを各製法にしたがって、反応することにより光学活性な各合成中間体を得ることができる。

特に、光学活性な中間体が一般式

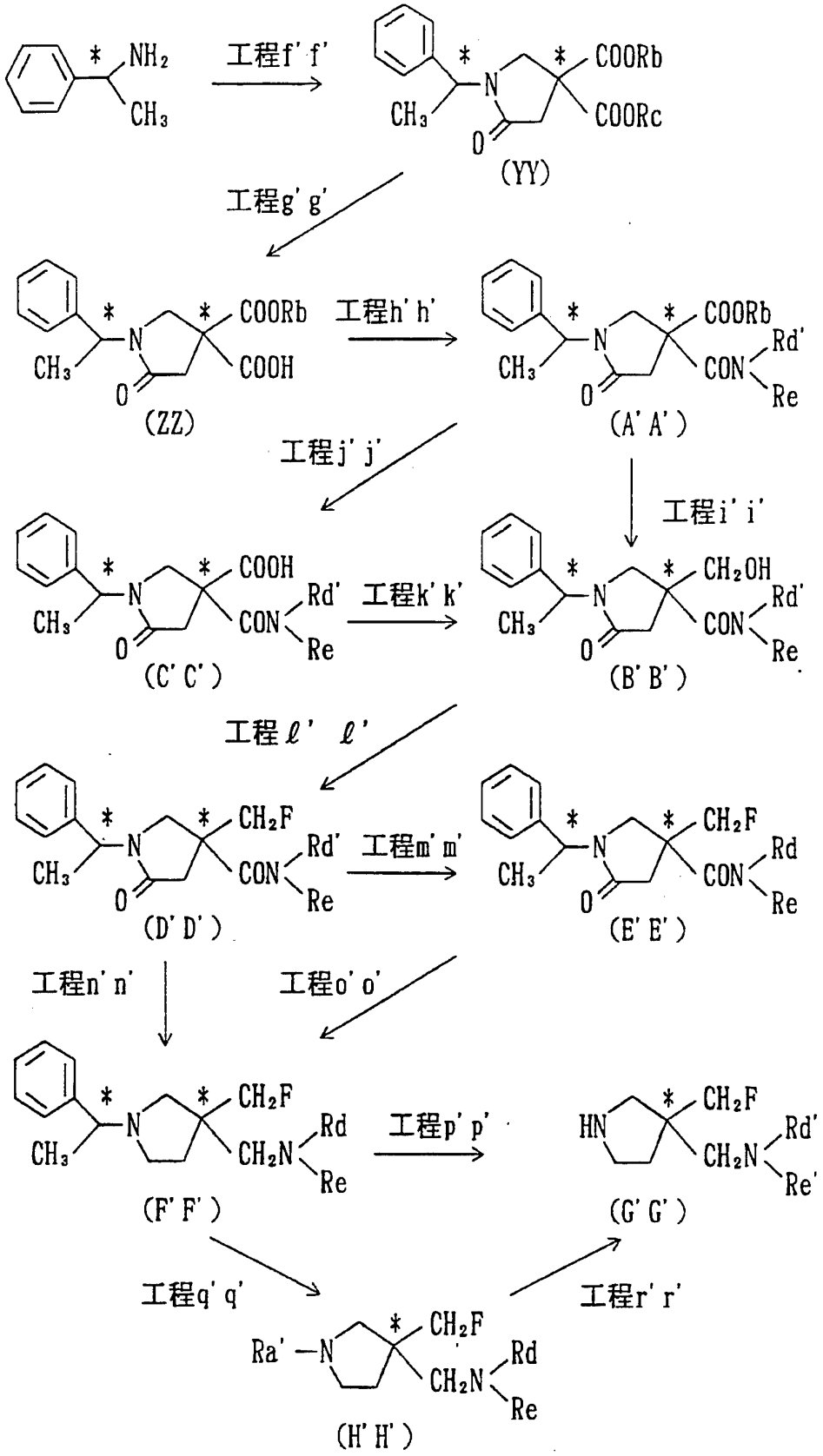


(XX)

（ここで、式中、Ｒｄ'、Ｒｅ'は水素原子、低級アルキル、アミノ保護基を示す。）

により表される環状アミン化合物である場合は、次の方法により合成することができる。

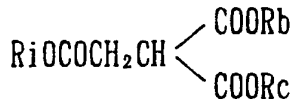
製法 4


工程f' f'
(YY)
工程g' g'
(ZZ)
工程h' h'
(A' A')
工程j' j'
工程i' i'
(C' C')
工程k' k'
(B' B')
工程ℓ' ℓ'
(D' D')
工程m' m'
(E' E')
工程n' n'
工程o' o'
(F' F')
工程p' p'
(G' G')
工程q' q'
工程r' r'
(H' H')

上記反応工程中、Ｒａ'，Ｒｂ，Ｒｃ，Ｒｄ，Ｒｄ'，Ｒｅ，Ｒｅ'は前記と同義である。

工程ｆ' ｆ'

工程ｆ' ｆ'は光学活性なα－メチルベンジルアミンをトルエン、キシレン、ベンゼン等の溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの存在下、ホルムアルデヒドを反応させ、さらに得られる化合物にトリフルオロ酢酸の存在下、一般式



(XXI)

（式中、Ｒｉは低級アルキル、フェニルアルキルを示し、他の記号は前記と同義である。）

により表される化合物を反応させ化合物（ＹＹ）を得る工程である。

工程ｇ' ｇ'

工程ｇ' ｇ'は化合物（ＹＹ）を製法１工程ａａと同様に操作を行うことにより、化合物（ＺＺ）を得る工程である。

工程ｈ' ｈ'

工程ｈ' ｈ'は化合物（ＺＺ）を製法１工程ｂｂと同様の操作を行うことにより、化合物（Ａ' Ａ'）を得る工程である。

工程ｉ' ｉ'

工程ｉ' ｉ'は化合物（Ａ' Ａ'）を製法２工程ｒｒと同様の操作を行うことにより、化合物（Ｂ' Ｂ'）を得る工程である。

工程ｊ' ｊ'

工程ｊ' ｊ'は化合物（Ａ' Ａ'）を製法１工程ａａと同様の操作を行うことにより化合物（Ｃ' Ｃ'）を得る工程である。

工程ｋ' ｋ'

工程ｋ' ｋ'は化合物（Ｃ' Ｃ'）を製法２工程ｔｔと同様の操作を行うことにより化合物（Ｂ' Ｂ'）を得る工程である。

工程ℓ' ℓ'

工程ℓ' ℓ' は化合物（B' B'）を製法1工程ｈｈと同様の操作を行うことにより、化合物（D' D'）を得る工程である。

工程m' m'

工程m' m' は化合物（D' D'）を製法1工程ｃｃと同様の操作を行うことにより、化合物（E' E'）を得る工程である。

工程n' n'

工程n' n' は化合物（D' D'）を製法2工程ｘｘと同様の操作を行うことにより、化合物（F' F'）を得る工程である。

工程o' o'

工程o' o' は化合物（E' E'）を製法1工程ｅｅと同様の操作を行うことにより、化合物（F' F'）を得る工程である。

工程p' p'

工程p' p' は化合物（F' F'）を製法1工程ｉｉと同様の操作を行うことにより、化合物（G' G'）を得る工程である。

工程q' q'

工程q' q' は化合物（F' F'）を製法1工程ｊｊと同様の操作を行うことにより化合物（H' H'）を得る工程である。

工程r' r'

工程r' r' は化合物（H' H'）を製法1工程ｋｋと同様の操作を行うことにより化合物（G' G'）を得る工程である。

これらの反応工程中、化合物（ＺＺ），（A' A'），（B' B'），（C' C'），（D' D'），（E' E'）および（F' F'）には、いずれも光学異性体が存在するが、これらの個々のジアステレオマーは分別再結晶またはクロマトグラフィーによって光学分割し、分割されたそれぞれの光学活性な化合物を上記の各工程にしたがって反応処理することにより、光学活性な中間体（G' G'）を得ることができる。

特に、化合物（B' B'）において、たとえばシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより光学分割し、得られた光学活性体を上記工程により反応することが

好ましい。

また、本発明の製法において、化合物（ＡＡ），（ＪＪ），（ＹＹ）のジエステル化合物あるいは（ＤＤ），（Ａ’Ａ’）のエステル化合物を微生物由来のリパーゼ、微生物由来のリポプロテインリパーゼ、動物組織由来のエステラーゼおよび植物組織由来のエステラーゼ等を用いて、化合物（ＹＹ）を不斉的に加水分解することができる。

酵素による加水分解を行う際のｐＨは使用する酵素により適宜選択されるが、通常、ｐＨ４～９の範囲で行われる。また、反応温度は使用する酵素により適宜選択されるが、通常１０～５０℃の範囲で行われる。

この方法によって得られた光学活性な化合物（ＢＢ），（ＫＫ），（ＺＺ），（ＯＯ），（Ｃ’Ｃ’）は、各製法の各工程にしたがって反応することによって、光学活性な化合物（Ｇ’Ｇ’）に導くことができる。

こうして得られる本発明の化合物（Ｉ）は、必要に応じて再結晶、クロマトグラフィー等の方法により反応混合物から分離、精製することができる。

また、本発明の化合物（Ｉ）は常法により無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸等）、有機酸（酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマール酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、アスコルビン酸等）、アミノ酸（リジン、オルニチン等）又は、アルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩（ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の塩）あるいは重金属塩（銅、亜鉛、鉄、金、銀、白金、マンガン等の塩）の酸化物等と処理することにより製薬上許容し得る塩とすることができ、更に、水和物又は各種の溶媒和物とすることもできる。

本発明化合物中、前記のようにキラルな炭素原子を有する場合には、通常ラセミ体として得られる。ラセミ体は常法により光学異性体に分割することができる。そのような光学異性体は光学活性な出発物質を使用することによっても製造することができる。個々のエナンチオマーは分別再結晶によって精製できる。

本発明の化合物を抗菌剤として使用する場合、本発明の化合物の治療上の有効量と有機又は無機、固体又は液体の薬理学的に許容される担体を加えた慣用製剤

の形で経口的、非経口的又は外用として投与することができる。

このような製剤としては、例えば、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等の固形剤及び懸濁剤、シロップ剤、乳剤、レモネード等の乳剤が含まれる。更に、必要に応じて上記製剤中に補助剤、潤滑剤、その他の乳糖、ステアリン酸マグネシウム、白土、ショ糖、コーンスターチ、タルク、ステアリン酸、ゼラチン、寒天、ペクチン、ピーナッツ、カカオ脂等の繁用される添加剤を含有することができる。

本発明の化合物の投与量は患者の年齢、性別、症状によって、あるいは疾病の種類及び投与化合物の種類、投与経路によって異なるが、一般に一日当たり1mg乃至約４０００ｍｇ又はそれ以上の量を患者に投与することができる。本発明の化合物の１回の平均投与量は、約５０ｍｇ、１００ｍｇ、２５０ｍｇ、５００mg、１０００ｍｇ、２０００ｍｇであり、病原微生物による治療に用いることができる。

実験例

本発明化合物の抗菌作用を調べる為、以下のとおり試験を行なった。試験化合物として以下のものを用いた。

実施例１：７－（３－アミノ－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

実施例５：（Ｒ）－７－（３－アミノ－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

実施例６：（Ｓ）－７－（３－アミノ－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

実施例17：（Ｓ）－７－（３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

比較例１：７－（４－アミノ－４－アミノメチルピペリジン－１－イル）－１－

シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

比較例２：９－フルオロ－２，３－ジヒドロ－３－メチル－１０－（４－メチル－１－ピペラジニル）－７－オキソ－７Ｈ－ピリド〔１．２．３－ｄｅ）〔１．４〕ベンズオキサジン－６－カルボン酸（オフロキサシン）

実験例１：抗菌活性（in vitro）

試験化合物のin vitro抗菌力（最小発育阻止濃度、ＭＩＣ、μｇ／ｍｌ）を日本化学療法学会標準法（Chemotherapy、第２９巻、第７６～７９頁、１９８１年）に従って測定した。その抗菌スペクトルの効果の結果を表１－１及び１－２に示す。

表１－１　抗菌活性（ＭＩＣ：μｇ／ｍｌ）

	菌　株	実施例6	実施例5	実施例1	比較例1	比較例2
	S.aureus FDA 209P	≦0.006	≦0.006	≦0.006	0.10	0.20
グ	S.aureus No.88 [1)]	0.39	0.78	0.39	－	50
ラ	S.epidermidis ATCC 12228	≦0.006	0.012	0.012	0.78	0.20
ム	S.pyogenes C-203 *	0.05	0.05	0.05	－	1.56
陽	S.pneumoniae Type-III*	0.025	0.012	0.012	－	0.78
性	E.faecalis LS-101	0.012	0.012	0.012	1.56	0.39
菌	E.faecium EFMY-28	0.20	0.10	0.20	－	3.13
	E.avium EAY-30	0.10	0.10	0.10	－	1.56
	E.coli NIHJ JC-2	0.025	0.025	0.025	1.56	0.05
	S.flexneri EW-10	0.012	0.012	≦0.006	0.39	0.05
	C.freundii IFO 12681	0.10	0.05	0.05	－	0.10
グ	K.pneumoniae DT-S	0.05	0.05	0.025	6.25	0.05
ラ	E.cloacae IFO 12937	0.20	0.20	0.20	12.5	0.39
ム	S.marcescens IFO 12648	0.20	0.20	0.20	6.25	0.20
陰	P.vulgaris IFO 3988	0.39	0.39	0.20	25	0.10
性	P.mirabilis IFO 3849	0.20	0.20	0.39	25	0.39
菌	A.calcoaceticus IFO 13006	0.025	0.025	0.05	－	0.20
	P.aeruginosa U-31	0.39	0.39	0.39	12.5	1.56
	L.monocytogenes VTU-206*	0.10	0.10	0.10	－	3.13
	M.catarrhalis ATCC 25238 *	0.012	0.012	0.012	－	0.10

表１－２　抗菌活性（ＭＩＣ：μｇ／ｍｌ）

菌　株	実施例17	比較例２
Staphylococcus aureus FDA 209P	0.012	0.20
S. aureus No.88[1)]	0.78	50
S. epidermidis ATCC 12228	0.025	0.20
S. epidermidis SEY-223[2)]	0.78	>100
Streptococcus pyogenes C-203*	0.10	1.56
S. viridans America *	0.10	3.13
S. pneumoniae Type-III*	0.05	0.78
Enterococcus faecalis LS-101	0.025	0.39
E. faecalis EFY-204[2)]	1.56	50
E. faecium EFMY-28	0.39	3.13
E. faecium EFMY-207 [2)]	3.13	100
E. avium EAY-30	0.20	3.13
Corynebacterium diphtheriae Tronto*	0.025	0.39
Escherichia coli NIHJ JC-2	0.10	0.05
Shigella flexneri EW-10	0.025	0.05
Klebsiella pneumoniae DT	0.05	0.10
Proteus vulgaris IFO 3988	0.78	0.10
P. mirabilis IFO 3849	0.78	0.39
Serratia marcescens IFO 12648	0.39	0.20
Acinetobacter calcoaceticus ATCC 13006	0.10	0.20
Citrobacter freundii IFO 12681	0.20	0.10
Enterobacter cloacae IFO 12937	0.39	0.39
Pseudomonas aeruginosa IFO 12582	1.56	1.56

（接種菌量は10^6個／ｍｌであり、＊印の菌株は１０％馬血添加培地にて培養させたものを示す。また、１）印はキノロン耐性ＭＲＳＡを、２）印はキノロン耐性菌を示す。）

実験例２

実験例１と同様の方法により、クラミジア、マイコプラズマ及び抗酸菌等の特殊な細菌及び嫌気性菌に対する抗菌力を測定した。その結果を表２－１及び２－２に示す。

表２－１　抗菌活性（ＭＩＣ：μｇ／ｍｌ）

菌　　株	実施例６	比較例２
Mycobacterium smegmatis IFO 13167	0.10	0.39
Mycoplasma pneumoniae ATCC 29343	0.025	1.56
Ureaplasma ureaalyticum ATCC 27618	0.10	3.13
Chlamydia trachomatis D/UW-3Cx	0.012	0.39
Bacteroides fragilis GAI 5560	0.05	1.56

表２－２　抗菌活性（ＭＩＣ：μｇ／ｍｌ）

菌　　株	実施例17	比較例２
Mycobacterium smegmatis IFO 3153	0.10	0.39
Mycoplasma pneumoniae ATCC 29343	0.10	1.56
Ureaplasma urealyticum ATCC 27618	0.39	3.13
Chlamydia trachomatis D/UW-3Cx	0.025	0.39
B. fragilis BFY-18	0.20	1.56

実験例３：マウスにおける実験的感染に対する保護作用

実験的感染は、各菌を雄性マウスに腹腔内に接種することによって引き起こした。接種１時間後、試験化合物をマウスに経口投与した。各試験化合物の治療効果はプロシィーデングス・オブ・ザ・ソサエティ・フォー・エクスペリメンタル・バイオロジィ・アンド・メディスン（Proc. Soc. Exp. Med., Vol. 57, p261-264, 1944)によるプロビット法による投与後７日後の生存率から５０％有効用量（ED_{50}）により測定された。また、同時に用いた感染菌の最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）も測定した。結果を表３－１及び３－２に示す。本発明の化合物はin vivoにおいても優れた抗菌活性を示した。

表３－１

菌　株	接種菌量（個／マウス）	試　験化合物	ＭＩＣ（μｇ／ml）	ED_{50}(mg/マウス)（95%信頼限界）
S. aureus Smith	2.8×10^{6} ($123\times LD_{50}$)	実施例６	≦0.006	0.036(0.025-0.052)
		比較例２	0.05	0.208(0.137-0.344)
S. aureus MRSA Y-238	7.5×10^{6} ($185\times LD_{50}$)	実施例６	0.39	1.54(1.103-2.151)
		比較例２	>100	>16
E. coli KC-14	5.0×10^{4} ($744\times LD_{50}$)	実施例６	0.012	0.011(0.008-0.015)
		比較例２	0.05	0.012(0.009-0.018)

表３－２

菌　株	接種菌量（個／マウス）	試　験化合物	ＭＩＣ（μｇ／ml）	ED_{50}(mg/マウス)（95%信頼限界）
S. aureus Smith	2.8×10^{6} ($123\times LD_{50}$)	実施例17	≦0.006	0.031(0.021-0.044)
		比較例２	0.05	0.208(0.137-0.344)
S. aureus MRSA Y-238	7.5×10^{5} ($185\times LD_{50}$)	実施例17	0.39	1.540(1.103-2.151)
		比較例２	>100	>16
E. coli KC-14	5.0×10^{4} ($744\times LD_{50}$)	実施例17	0.025	0.011(0.008-0.015)
		比較例２	0.05	0.012(0.009-0.018)

実験例４：急性毒性

雄性ｄｄＹマウスを一群５匹として用い、実施例の化合物２０００ｍｇ／ｋｇを経口投与したところ、死亡例はなく何ら異常は認められなかった。

実験例５：予備小核試験

雄性マウス（ＩＣＲ系）を用いた、経口投与による予備小核試験結果を、表４に示す。実施例６の化合物は、２４時間後の多染性赤血球における小核出現頻度

が対照群に比べ差を認めず、骨髄細胞染色体に影響を及ぼさないことが示された。また実施例５の化合物は、１０００ｍｇ／ｋｇ投与群より有意に小核出現頻度が対照群に比べ増加した。

表４．マウスを用いた小核試験結果

薬　剤	投与量(mg/kg)	小核出現頻度(%)
0.5%HPMC	−	0.20±0.04
実施例6	500	0.16±0.16
	1000	0.16±0.11
	2000	0.26±0.04
実施例5	500	0.45±0.28*
	1000	1.45±1.45**
	2000	2.38±0.85**
MMC	1	2.36±1.52**

ＨＰＭＣはヒドロキシプロピルメチルセルロースを表し、
ＭＭＣはマイトマイシンＣを表す。
0.5%ＨＰＭＣと比較し、＊ は0.05<Pで、＊＊は0.01<Pである有意差を表す。

上記実験例からも明らかなとおり、本発明の一般式（Ｉ）においてｎ＝０の化合物は、従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤のグラム陰性菌に対する強い抗菌力を維持しつつ、メチシリン及びセフェム耐性黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌等のブドウ球菌、肺炎球菌、陽球菌等のグラム陽性菌に対してin vitro及びin vivoで増強された効力と広い抗菌作用を有し、さらに嫌気性菌、クラミジア、マイコプラズマ及び抗酸菌等にも強い抗菌力を有し、しかも、また問題となる副作用がほとんどなく、低毒性を示すことから、これらの病原菌によって引き起こされる種々感染症の治療薬として臨床的により優れた効果が期待できる。さらに、本発明者らの試験によれば、本発明化合物は全体にわたって良好な抗菌活性を有するばかりか、緑膿菌に対しても良好な抗菌活性を有し、さらに、現在の薬剤では治療が困難とされるＭＲＳＡに対しても優れた抗菌作用を示した。特にキノロン耐

性黄色ブドウ球菌についても著しく強力な抗菌作用を示し、問題とされる副作用もほとんどなく、低毒性であったことから、新たな抗菌剤として臨床的により優れた有用性が期待される。また、特に、本発明化合物（Ｉ）においてｎ＝０の化合物は、一般の抗菌剤と比べて小核出現頻度が著しく軽減され、さらに光学活性体にするとその効果が増し、一般の抗菌剤と比べて（Ｒ）体の効果は１０００倍以上にもなった。一方、（Ｓ）体の効果は、一般の抗菌剤と比べて極めて高く、１００００倍以上にもなった。なお、比較例１の化合物等についても実験例１のin vitroでの抗菌評価を行なったが、本発明化合物に比べれば、その特性は若干弱いものであった。

また、本発明の一般式（Ｉ）においてｎ＝１の化合物は、前記の通り、グラム陰性菌に対する強い抗菌力を維持しつつ、グラム陽性菌に対してin vitroおよびin vivo で増強された効力と広い抗菌作用を有する。また、問題となる中枢性等の副作用がほとんどなく、低毒性を示すことから、抗菌剤として臨床的により優れた有用性が期待される。特に、従来のキノロンカルボン酸系抗菌剤と比較して、グラム陰性菌に対して同等以上の抗菌力を維持しつつ、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎球菌、腸球菌等のグラム陰性菌に対して著しく増強された抗菌力を有し、さらに、ＭＲＳＡおよびキノロン耐性のＭＲＳＡ、表皮ブドウ球菌または腸球菌に対して強力な抗菌力を示すとともに、嫌気性菌、クラミジア、マイコプラズマおよび抗酸菌に対しても強い抗菌力を示した。これら広範囲の菌に対する強いin vitro抗菌力はマウス感染治療効果に十分反映されることが実証されたことから、これら病原菌による種々の感染症の治療薬として臨床上優れた効果が期待できる。特に現在、院内感染症の起炎菌として臨床上非常に重大な問題となっている多剤耐性のＭＲＳＡや、複雑性尿路感染症の起炎菌のうち経口セフェムとキノロン剤の双方に耐性を示す表皮ブドウ球菌や腸球菌による感染症に適切な治療薬がない現状では、本化合物の臨床上の有用性は極めて高いものと考える。本化合物は既に上述しように耐性菌を含め極めて広範囲の病原菌に対し、抗菌力を示すことから、制癌剤その他の薬剤投与により免疫不全になった患者の細菌感染症治療薬として長期間投与しても菌交代現象が起こりにくいことが期待される。

実施例

次に、参考例及び実施例を挙げて本発明を示すが、本発明はこれら実施例のみに限定されないことはもちろんである。

参考例1

（1）4－ベンズアミド－1－ベンジル－4－シアノピペリジン

（a）1－ベンジル－4－ピペリドン40gを25%アンモニア水30ml、メタノール35mlの混合溶媒に溶解し、塩化アンモニウム11．4g、シアン化ナトリウム9．5gの水溶液44mlを加え、50℃で一晩撹拌した。メタノールを留去した後、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層を水洗した後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去し、油状物を得た。

（b）この油状物をクロロホルム250mlに溶解し、トリエチルアミン32.2mlを加え、氷冷撹拌下、塩化ベンゾイル29．8gを滴下、室温で3時間撹拌した。反応混合物を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、無色粉末状晶の標題化合物48．7gを得た。

融点：166～167℃

（2）4－ベンズアミド－1－ベンジル－4－エトキシカルボニルピペリジン

参考例1（1）で得られた4－ベンズアミド－1－ベンジル－4－シアノピペリジン21gをエタノール350mlに溶解し、濃硫酸15mlを加え、20時間加熱還流した。エタノールを濃縮、水200mlを加え、炭酸カリウムで中和した。クロロホルムを加えて分液し、クロロホルム層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色粉末状晶の標題化合物16．1gを得た。

融点：104～105℃

（3）1－ベンジル－4－ベンジルアミノ－4－ヒドロキシメチルピペリジン

水素化リチウムアルミニウム3．8gをテトラヒドロフラン300mlに懸濁させ、氷冷下、参考例1（2）で得られた4－ベンズアミド－1－ベンジル－4－エトキシカルボニルピペリジン16．1gのテトラヒドロフラン溶液150ml

を滴下し、反応混合物を一晩加熱還流した。氷冷下、少量の水と１５％水酸化ナトリウム水溶液を加えて、不溶物を濾過し濾液を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、無色プリズム晶の標題化合物１２．８ｇを得た。

融点：８３～８４℃

参考例２

（１）７－ベンジル－１，３，７－トリアザスピロ［４，４］ノナン－２，４－ジオン

１－ベンジル－３－ピロリドン２０．９ｇ、シアン化ナトリウム８．７ｇ及び炭酸アンモニウム３４.４ｇを５０％エタノール水溶液２００ｍｌに溶解し、150℃で一晩加熱した。エタノールを減圧留去した後、残渣をクロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール＝１０：１）で精製し、無色結晶の標題化合物１８ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：2.0-2.1(1H,m), 2.4-2.6(3H,m), 2.7(1H,d,J=10Hz), 2.9(1H,d,J=10Hz), 3.1(1H,m), 3.6(1H,d,J=13Hz), 3.75(1H,d,J=13Hz), 7.2-7.4(5H,m)

（２）１－ベンジル－３－ベンズアミド－３－メトキシカルボニルピロリジン

参考例２（１）で得られた７－ベンジル－１，３，７－トリアザスピロ［４，４］ノナン－２，４－ジオン１８ｇを４Ｎ水酸化ナトリウム１８３ｍｌに懸濁させ、３６時間加熱還流した。氷冷下、反応混合物に濃塩酸を加えて酸性にした後、減圧乾固させた。残渣に乾燥メタノール１００ｍｌを加え、更に、氷冷下塩化チオニル１３ｍｌを滴下し、室温で一晩撹拌した。メタノールを減圧留去し、残渣をテトラヒドロフラン－水（２：３）５００ｍｌに溶解した。炭酸カリウム150ｇを加えてアルカリ性とした後、氷冷下塩化ベンゾイル２８ｍｌを滴下した。室温で２時間撹拌した後、反応混合液をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール＝９５：５）で精製し、淡黄色油状物の標題化合物１４．６ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：2.4-2.5(1H,m)，2.7-2.85(2H,m)，3.15(1H,d,J=10Hz)，3.25-3.35(1H,d,J=10Hz)，3.45(1H,d,J=10Hz)，3.75(3H,s)，3.85(1H,d,J=12Hz)，3.95(1H,d,J=12Hz)，7.3-7.6(6H,m)，7.8-7.9(2H,m)，8.0-8.1(2H,m)

（３）１－ベンジル－３－ベンジルアミノ－３－ヒドロキシメチルピロリジン

水素化リチウムアルミニウム４．１ｇをテトラヒドロフラン１５０ｍｌに懸濁させ、氷冷下、参考例２（２）で得られた１－ベンジル－３－ベンズアミド－３－メトキシカルボニルピロリジン１４．６ｇのテトラヒドロフラン５０ｍｌ溶液を滴下した。１２時間加熱還流した後、氷冷下、水４ｍｌ、１５％水酸化ナトリウム水溶液４ｍｌ、水１３ｍｌを順次加えた。生成した沈澱を濾別し、濾液を濃縮し、無色油状物の標題化合物１２．５ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.8-1.9(2H,m)，2.5-2.75(4H,m)，3.5-3.75(6H,m)，7.2-7.4(10H,m)

参考例３

（１）３－アミノ－３－シアノ－１－ジフェニルメチルアゼチジン

塩化アンモニウム１４．２ｇの水溶液２８．５ｍｌに、１－ジフェニルメチルアゼチジン－３－オン［バウマン．デュタラ，ヘルベティカ　ケミカル　アクタ　７１巻　１０３８号（１９８８年）（H. Baumann and R. O. Duthaler, Helvetica Chimica Acta Vol. 71 1038（1988））］５７．４ｇのメタノール溶液１７２ｍｌを加えた。これに、シアン化ナトリウム１３．０ｇの水溶液２６ｍｌを加えて、室温のまま１２時間撹拌した。水とクロロホルムを加えて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥濃縮し、茶褐色油状物の標題化合物６３．７ｇを得た。

（２）３－ベンズアミド－３－シアノ－１－ジフェニルメチルアゼチジン

参考例３（１）で得られた３－アミノ－３－シアノ－１－ジフェニルメチルアゼチジン６３．７ｇ、トリエチルアミン４０．５ｍｌをジクロロメタン６３７mlに溶解し、氷冷撹拌下塩化ベンゾイル３３．７ｍｌを滴下した。室温で１２時間反応後、水５００ｍｌ、エーテル２００ｍｌを加えて撹拌し、生じた沈澱物を濾過、乾燥することにより、淡黄色アモルファスの標題化合物５１．８ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：3.41(2H,d,J=10.0Hz)，4.02(2H,d,J=10.0Hz)，4.43(1H,s)，7.2-7.31(6H,m)，7.41-7.49(6H,m)，7.60-7.70(1H,m)，8.00-8.03(2H,m)

（3）3－ベンズアミドー3－エトキシカルボニルー1－ジフェニルメチルアゼチジン

参考例3（2）で得られた3－ベンズアミドー3－シアノー1－ジフェニルメチルアゼチジン17gをテトラヒドロフラン85ml に溶解し、これに濃塩酸425ml を加え、室温で12時間反応させた。反応液を水1600ml に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、濃縮することにより粗製のカルボン酸17gを得た。引き続きこれをエタノール432ml に溶解し、氷冷撹拌下塩化チオニル34ml を滴下した。反応液を一晩加熱還流後、不溶物を濾別した濾液を濃縮し、淡黄色アモルファスの標題化合物を得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.25(3H,t,J=7.1Hz)，3.52(2H,d,J=10.3Hz)，3.87(2H,d,J=10.3Hz)，4.25(2H,q,J=7.1Hz)，4.57(1H,s)，7.18-7.29(6H,m)，7.43-7.48(6H,m)，7.55-7.65(1H,m)，8.01-8.10(2H,m)

（4）3－アミノー3－ヒドロキシメチルー1－ジフェニルメチルアゼチジン

水素化リチウムアルミニウム4．7gをテトラヒドロフラン47ml に懸濁させた溶液に、参考例3（3）で得られた3－ベンズアミドー3－エトキシカルボニルー1－ジフェニルメチルアゼチジン23.2gのテトラヒドロフラン溶液230mlを氷冷撹拌下にて滴下した。室温で1時間撹拌を続けた後再び氷冷し、水4.7ml、15%水酸化ナトリウム水溶液4．7ml、水24ml を順次加えて生成した沈澱を濾別した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより脱ベンゾイル化した還元生成物である淡黄色アモルファスの標題化合物5．23gを得た。

NMR(CD_3OD)δ：2.92(2H,d,J=9.0Hz)，3.30(2H,d,J=9.0Hz)，3.70(2H,s)，4.46(1H,s)，7.14-7.28(6H,m)，7.39-7.41(4H,m)

参考例4

（1）1－ベンジルー4－シアノー4－（N－メチル）ベンズアミドピペリジン

メチルアミン塩酸塩9．2g、シアン化ナトリウム6．7gを水40ml に溶

解した溶液に、1－ベンジル－4－ピペリドン25．5gのメタノール溶液40ml を滴下し、室温で4時間撹拌した。反応液に水、クロロホルムを加えて分取し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し残渣として粗製のアミノニトリルを得た。引き続き、この残渣をトリエチルアミン20．4gと共にジクロロメタン300mlに溶解し、氷冷撹拌下塩化ベンゾイル28．4gを滴下した。室温で一晩撹拌した後、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色油状物の標題化合物30．8gを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：2.05-2.20(2H,m)，2.48-2.53(4H,m)，2.85-3.00(5H,m)，3.57(2H,s)，7.20-7.60(10H,m)

（2）1－ベンジル－4－エトキシカルボニル－4－（N－メチル）ベンズアミドピペリジン

参考例4（1）で得られた1－ベンジル－4－シアノ－4－（N－メチル）ベンズアミドピペリジン10．0gを参考例1（2）と同様に反応、処理することにより、淡黄色油状物の標題化合物5．2gを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.26(3H,t)，2.17-2.20(2H,m)，2.32-2.35(2H,m)，2.59-2.63(4H,m)，3.03(3H,s)，3.54(2H,s)，4.20(2H,q)，7.26-7.42(10H,m)

（3）1－ベンジル－4－ヒドロキシメチル－4－（N－ベンジル－N－メチル）アミノピペリジン

参考例4（2）で得られた1－ベンジル－4－エトキシカルボニル－4－（N－メチル）ベンズアミドピペリジン5．2gを参考例1（3）と同様に反応、処理することにより、淡黄色油状物の標題化合物3．7gを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.61-1.65(2H,m)，1.90-2.05(2H,m)，2.16(3H,s)，2.19-2.30(2H,m)，2.76-2.80(2H,m)，3.55(2H,s)，3.63(2H,s)，3.68(2H,s)，7.20-7.34(10H,m)

参考例5

（1）1－ベンゾイル－4－ピペリドン

4－ピペリドン塩酸塩50gを水600mlに溶解し、炭酸カリウム135g

を加え、次いで氷冷撹拌下塩化ベンゾイル５０ｍｌを滴下した。室温で２時間撹拌し、反応中析出した結晶を濾取した。メタノール洗浄後、乾燥し無色結晶として標題化合物５３ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：2.3-2.8(4H,m), 3.6-4.2(4H,m), 7.4-7.6(5H,m)

（２）４－ベンズアミド－１－ベンゾイル－４－シアノピペリジン

参考例５（１）で得られた１－ベンゾイル－４－ピペリドン５５ｇを参考例１（１）と同様に反応、処理することにより無色結晶として標題化合物７１ｇを得た。

NMR(DMSO) δ：2.0-2.2(2H,m), 2.3-2.45(2H,m), 3.3-3.5(2H,m), 3.5-3.7(1H,m), 4.0-4.2(1H,m), 7.4-7.65(8H,m), 7.85-7.95(2H,m)

（３）４－ベンズアミド－１－ベンゾイル－４－エトキシカルボニルピペリジン

参考例５（２）で得られた４－ベンズアミド－１－ベンゾイル－４－シアノピペリジン７１ｇを参考例１（２）と同様に反応、処理することにより淡黄色油状物として標題化合物４４ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.25(3H,t,J=7.5Hz), 2.1-2.35(4H,m), 3.3-3.8(4H,m), 4.25(2H,q,J=7.5Hz), 6.48(1H,s), 7.35-7.6(6H,m), 7.75-7.8(2H,m), 8.0-8.1(2H,m)

（４）４－ベンズアミド－１－ベンゾイル－４－ヒドロキシメチルピペリジン

参考例５（３）で得られた４－ベンズアミド－１－ベンゾイル－４－エトキシカルボニルピペリジン４２ｇをテトラヒドロフラン４５０ｍｌに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム２１ｇを加えて一晩加熱還流した。水２００ｍｌを加えた後、クロロホルムで抽出を行い、水、食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色油状物として標題化合物３０．５ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.8-1.95(2H,m), 2.05-2.2(2H,m), 3.3-3.7(4H,m), 3.85(2H,s), 6.15(1H,s), 7.4-7.6(8H,m), 7.7-7.8(2H,m)

（５）４－ベンズアミド－１－ベンゾイル－４－メトキシメチルピペリジン

参考例５（４）で得られた４－ベンズアミド－１－ベンゾイル－４－ヒドロキ

シメチルピペリジン１６ｇをテトラヒドロフラン８０ｍｌに溶解し、氷冷下水素化ナトリウム２．８ｇを加え、室温で３０分間撹拌した。再び氷冷してヨウ化メチル３．５ｍｌを滴下し室温で２時間撹拌した。水を加えた後、クロロホルムで抽出を行い、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色油状物として標題化合物５．７ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.6-1.9(2H,m), 2.35-2.5(2H,m), 3.25-3.4(5H,m), 3.4-3.7(3H,m), 4.3-4.4(1H,m), 6.3(1H,s), 7.35-7.55(8H,m), 7.7-7.8(2H,m)

（６）１－ベンジル－４－ベンジルアミノ－４－メトキシメチルピペリジン

参考例５（５）に従って得られた４－ベンズアミド－１－ベンゾイル－４－メトキシメチルピペリジン２ｇをテトラヒドロフラン１２０ｍｌに溶解し氷冷下、水素化リチウムアルミニウム５４０ｍｇを加え、６時間加熱還流した。氷冷下、水５４０μｌ、１５％水酸化ナトリウム水溶液５４０μｌ、水１．６ｍｌを順次加え、生成する沈澱を濾別し、濾液を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色油状物として標題化合物１．３ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.6-1.8(2H,m), 1.85-1.95(2H,m), 2.4-2.55(2H,m), 2.55-2.7(2H,m), 3.35(3H,s), 3.4(2H,s), 3.6(2H,s), 3.75(2H,s), 7.2-7.5(10H,m)

参考例６

（１）１－ベンゾイル－４－メトキシメチル－４－（Ｎ－メチル）ベンズアミドピペリジン

参考例５（４）で得られた４－ベンズアミド－１－ベンゾイル－４－ヒドロキシメチルピペリジン６．２ｇをテトラヒドロフラン３００ｍｌに溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム２．２ｇを加え、室温で５０分間撹拌した。再び氷冷してヨウ化メチル２．７ｍｌを滴下し室温で一晩撹拌した。水を加え、クロロホルムで抽出し、水、食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色油状物として標題

化合物３．２ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.7-2.1(2H,m)，2.6-2.7(2H,m)，3.0(3H,s)，3.25-3.4(5H,m)，3.55-3.7(1H,m)，3.75-3.9(2H,m)，4.3-4.45(1H,m)，7.35-7.55(10H,m)

（２）１－ベンジル－４－メトキシメチル－４－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル）アミノピペリジン

参考例６（１）で得られた１－ベンゾイル－４－メトキシメチル－４－（Ｎ－メチル）ベンズアミドピペリジン４．２ｇを参考例５（６）と同様に反応、処理することにより無色油状物として標題化合物１．３ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.6-1.8(2H,m)，1.8-2.0(2H,m)，2.15(3H,m)，2.4-2.55(2H,m)，2.55-2.7(2H,m)，3.35(3H,s)，3.45(2H,s)，3.6(2H,s)，3.75(2H,s)，7.2-7.5(10H,m)

参考例７

（１）１－ベンジル－４－ベンジルイミノピペリジン

１－ベンジル－４－ピペリドン２．０ｇを乾燥ベンゼン１１．５ｍｌに溶解し、室温にてベンジルアミン１．１５ｍｌを滴下した。１時間後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した残渣に更に乾燥ベンゼンを２度加えて濃縮を繰り返し、茶褐色油状物の標題化合物２．９４ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：2.44-2.73(8H,m)，3.57(2H,s)，4.53(2H,s)，7.22-7.35(10H,m)

（２）１－ベンジル－４－ベンジルアミノ－４－エトキシカルボニルメチルピペリジン

酢酸エチル１．２４ｍｌとテトラヒドロフラン２４．８ｍｌの混合液を－７８℃にて撹拌下、リチウムジイソプロピルアミド（１．５Ｍシクロヘキサン溶液）９．８４ｍｌを滴下した。一方で参考例７（１）で得られた１－ベンジル－４－ベンジルイミノピペリジン（２．９４ｇ）をテトラヒドロフラン１４．７ｍｌに溶解し、－７８℃にて撹拌下、三フッ化ホウ素エーテル錯体１．３ｍｌを滴下した。この溶液を先に調製しておいたアニオン溶液中へ－７８℃で滴下し、徐々に昇温して－３０℃にした。飽和塩化アンモニウム水溶液５０ｍｌを加えて処理し、

酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、茶褐色油状物として標題化合物１．５３ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.60-1.78(2H, m), 2.51-2.52(6H, m), 3.53(2H, s), 3.67(2H, s), 4.12(2H, q, J=7.1Hz), 7.24-7.40(10H, m)

（３）１－ベンジル－４－ベンジルアミノ－４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン

参考例７（２）で得られた１－ベンジル－４－ベンジルアミノ－４－エトキシカルボニルメチルピペリジン１．５ｇを参考例１（３）と同様に反応、処理することにより、茶褐色油状物の標題化合物１．２３ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.67-1.89(6H, m), 2.34-2.4(2H, m), 2.50-2.60(2H, m), 3.51(2H, s), 3.72(2H, s), 3.88(2H, m), 7.28-7.32(10H, m)

参考例８

（１）１－ベンジル－４－ベンジルアミノ－４－シアノピペリジン

１－ベンジルアミン１７３ｍｌと濃塩酸８８ｍｌを氷冷下混合して塩酸塩とした溶液に、１－ベンジル－４－ピペリドン１００ｇのメタノール溶液３００ｍｌを滴下した。続いて、シアン化ナトリウム２８．５ｇの水溶液１４２．５ｍｌを加え、８０℃にて加熱撹拌した。１２時間後、生成した沈殿を濾取することにより、淡黄色アモルファスの標題化合物１５７ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.78-1.88(2H, m), 2.02-2.07(2H, m), 2.35-2.44(2H, m), 2.80-2.90(2H, m), 3.54(2H, s), 3.90(2H, s), 7.25-7.35(10H, m)

（２）１－ベンジル－４－（Ｎ－ベンジル）ベンズアミド－４－シアノピペリジン

参考例８（１）で得られた１－ベンジル－４－ベンジルアミノ－４－シアノピペリジン３０ｇを参考例１（１）の（ｂ）と同様に反応、処理することにより、白色アモルファスの標題化合物１３．６８ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.98-2.08(2H, m), 2.42-2.54(4H, m), 2.85-2.90(2H, m), 3.51(2H, s), 4.70(2H, s), 7.20-7.36(13H, m), 7.45-7.47(2H, m)

（３）１－ベンジル－４－（Ｎ－ベンジル）ベンズアミド－４－エトキシカルボニルピペリジン

参考例８（２）で得られた１－ベンジル－４－（Ｎ－ベンジル）ベンズアミド－４－シアノピペリジン２３．８ｇを参考例１（２）と同様に反応、処理することにより、淡黄色油状物として標題化合物１５．１ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.34(3H,t,J=7.0Hz), 1.78-1.90(2H,m), 2.30-2.37(2H,m), 2.42-2.52(2H,m), 2.69-2.76(2H,m), 3.50(2H,s), 4.27(2H,q,J=7.0Hz), 4.65(2H,s), 7.25-7.37(15H,m)

（４）１－ベンジル－４－ジベンジルアミノ－４－ヒドロキシメチルピペリジン

参考例８（３）で得られた１－ベンジル－４－（Ｎ－ベンジル）ベンズアミド－４－エトキシカルボニルピペリジン１５．１ｇを参考例１（３）と同様に反応、処理することにより淡黄色油状物の標題化合物１３．１ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.47-1.51(2H,m), 1.85-1.96(2H,m), 2.03-2.12(2H,m), 2.71-2.75(2H,m), 3.48(2H,s), 3.71(2H,s), 3.76(2H,s), 7.10-7.30(15H,m)

（５）１－ベンジル－４－ジベンジルアミノ－４－フルオロメチルピペリジン

参考例８（４）で得られた１－ベンジル－４－ジベンジルアミノ－４－ヒドロキシメチルピペリジン７．８ｇをジクロロメタン１５６ｍｌに溶解し、－７８℃で撹拌下、ジエチルアミノサルファートリフルオリド２．８３ｍｌを滴下した。室温で３時間撹拌した後、水１００ｍｌを加えて分取し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、白色アモルファスの標題化合物２．７ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.39-1.60(2H,m), 1.90-2.00(2H,m), 2.23-2.30(2H,m), 2.47-2.52(2H,m), 2.56(2H,d,J=23.6Hz), 3.44(2H,s), 3.63(2H,s), 7.24-7.35(15H,m)

参考例９

１－ベンジル－４－フルオロメチル－４－（Ｎ－メチル）ベンジルアミノピペリジン

参考例４（３）で得られた１－ベンジル－４－ヒドロキシメチル－４－（Ｎ－

メチル）ベンジルアミノピペリジン９６２ｍｇを参考例８（５）と同様に反応、処理をすることにより、淡黄色油状物の標題化合物３６０ｍｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.66-1.69(2H,m), 1.89-1.95(2H,t), 2.27-3.35(5H,m), 2.45(1H,s), 2.52(1H,s), 2.52-2.59(2H,m), 3.48(2H,s), 3.54(2H,s), 7.22-7.30(10H,m)

参考例１０

（１）３－ベンズアミド－１－ベンジル－３－シアノピペリジン

１－ベンジル－３－ピペリドンより参考例１（１）と同様に反応、処理をすることにより、標題化合物を得た。

（２）３－ベンズアミド－１－ベンジル－３－エトキシカルボニルピペリジン

参考例１０（１）で得られた３－ベンズアミド－１－ベンジル－３－シアノピペリジンを参考例１（２）と同様に反応、処理をすることにより、標題化合物を得た。

（３）１－ベンジル－３－ベンジルアミノ－３－ヒドロキシメチルピペリジン

参考例１０（２）で得られた３－ベンズアミド－１－ベンジル－３－エトキシカルボニルピペリジンを参考例１（３）と同様に反応、処理をすることにより、標題化合物を得た。

参考例１１

（１）１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル）ベンズアミド－３－シアノピロリジン

１－ベンジル－３－ピロリドン３３．７ｇを参考例８（１）及び参考例８（２）と同様に反応、処理をすることにより、無色結晶の標題化合物５３．４ｇ（収率７０％）を得た。

NMR($CDCl_3$)δ：2.4-2.5(1H,m), 2.55-2.7(1H,m), 2.8-3.0(3H,m), 3.15(1H,d,J=10Hz), 3.5(1H,d,J=12Hz), 3.75(1H,d,J=12Hz), 4.65-4.75(2H,m), 7.0-7.1(2H,m), 7.1-7.6(13H,m)

（２）１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル）ベンズアミド－３－エトキシカルボニルピロリジン

参考例１１（１）で得られた１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル）ベンズアミド－３－シアノピロリジン１２ｇを参考例１（２）と同様に反応、処理をすることにより、淡黄色油状物の標題の化合物７．４ｇ（収率５５％）を得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.33(3H,t,J=9Hz), 2.05-2.2(1H,m), 2.3-2.45(1H,m), 2.6(1H,d,J=11Hz), 2.9-3.1(2H,m), 3.15(1H,d,J=11Hz), 3.45(1H,d,J=13Hz), 3.65(1H,d,J=13Hz), 4.25(2H,q,J=9Hz), 4.7(1H,d,J=20Hz), 4.9(1H,d,J=20Hz), 7.2-7.5(15H,m)

（３）１－ベンジル－３－ジベンジルアミノ－３－ヒドロキシメチルピロリジン

参考例１１（２）で得られた１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル）ベンズアミド－３－エトキシカルボニルピロリジン１４７．８ｇを参考例１（３）と同様に反応、処理をすることにより、無色油状物の標題化合物１０６ｇ（収率８２．１％）を得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.90-2.0(1H,m), 2.05-2.2(1H,m), 2.5-2.6(1H,m), 2.55(1H,d,J=10Hz), 2.7(1H,d,J=10Hz), 2.75-2.85(1H,m), 3.5-3.6(2H,m), 3.6-3.9(6H,m), 7.1-7.4(15H,m)

（４）１－ベンジル－３－ジベンジルアミノ－３－フルオロメチルピロリジン

参考例１１（３）で得られた１－ベンジル－３－ジベンジルアミノ－３－ヒドロキシメチルピロリジン５１．２ｇを参考例８（５）と同様に反応、処理をすることにより、無色結晶状の標題化合物４２．２ｇ（収率８２％）を得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.8-2.2(2H,m), 2.35-2.45(1H,m), 2.5-2.9(5H,m), 3.55(2H,s), 3.65(4H,q,J=13Hz), 7.2-7.4(15H,m)

（５）３－アミノ－３－フルオロメチルピロリジン

参考例１１（４）で得られた１－ベンジル－３－ジベンジルアミノ－３－フルオロメチルピロリジン１０ｇと１０％パラジウム炭素３ｇ、エタノール２００mlの混合物に含水ヒドラジン５ｍｌを加え、室温にて0.5時間撹拌した。次に3.5時間還流し、不溶物を濾別した。濾液は濃縮し、残留物をクロロホルムにて希釈し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮して淡黄色油状の標題化合物２．６３４ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.6-1.9(1H,m)，1.95-2.2(1H,m)，2.75-3.00(4H,m)，3.17-3.25(2H,m)

参考例１２

（１）１－ベンジル－３－（Ｎ－メチル）ベンズアミド－３－シアノピロリジン

１－ベンジル－３－ピロリドン１０．４７１ｇを参考例４（１）と同様に反応、処理をすることにより、無色リン片状晶の標題化合物１４．３６４ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：2.26-2.38(1H,m)，2.62-2.75(1H,m)，2.80-2.95(3H,m)，3.05(3H,s)，3.48(1H,d,J=7.8Hz)，3.71(2H,s)，7.22-7.57(10H,m)

（２）１－ベンジル－３－（Ｎ－メチル）ベンズアミド－３－エトキシカルボニルピロリジン

参考例１２（１）で得られた１－ベンジル－３－（Ｎ－メチル）ベンズアミド－３－シアノピロリジン１２．７７６ｇを参考例１（２）と同様に反応、処理をすることにより、赤黄色油状物の標題化合物６．７９３ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.24(3H,t,J=7.7Hz)，2.09-2.20(1H,m)，2.48(1H,q,J=7.7Hz)，2.70(1H,d,J=8.4Hz)，2.89-3.06(2H,m)，3.09(3H,s)，3.20(1H,d,J=8.4Hz)，3.58(1H,d,J=10Hz)，3.74(1H,d,J=10.0Hz)，4.18(2H,q,J=7.7Hz)，7.19-7.48(10H,m)

（３）１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル）アミノ－３－ヒドロキシメチルピロリジン

参考例１２（２）で得られた１－ベンジル－３－（Ｎ－メチル）ベンズアミド－３－エトキシカルボニルピロリジン８．４２９ｇを参考例１（３）と同様に反応、処理をすることにより、淡黄色油状物の標題化合物６．１６２ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.88-1.97(1H,m)，2.00-2.12(1H,m)，2.15(3H,s)，2.53-2.69(2H,m)，2.82-2.86(2H,m)，3.48-3.73(5H,m)，3.86(1H,d,J=8.5Hz)，7.22-7.31(10H,m)

（４）１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル）アミノ－３－フルオロメチルピロリジン

参考例１２（３）で得られた１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル）

アミノ－３－ヒドロキシメチルピロリジン４．７２６ｇを参考例８（５）と同様に反応、処理をすることにより、淡黄色油状物の標題化合物３．５５９ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.83-2.24(2H,m), 2.29(3H,s), 2.47-2.84(6H,m), 3.56(2H,d,J=3.9Hz), 3.61(2H,s), 7.16-7.33(10H,m)

参考例１３

（１）１－ベンジル－３－シアノ－３－メチルアミノピペリジン

１－ベンジル－３－ピペリドン２３．４ｇ及びメチルアミン塩酸塩１２．５ｇを参考例８（１）と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物２３ｇを得、そのまま次工程に使用した。

（２）１－ベンジル－３－シアノ－３－（Ｎ－メチル）ベンズアミドピペリジン

（１）で得られた１－ベンジル－３－シアノ－３－メチルアミノピペリジン23ｇを参考例１（１）の（ｂ）と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物３２ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ:1.50-3.60(8H,m), 3.00(3H,s), 3.64(2H,s), 7.00-7.60(10H,m)

（３）１－ベンジル－３－エトキシカルボニル－３－（Ｎ－メチル）ベンズアミドピペリジン

（２）で得られた１－ベンジル－３－シアノ－３－（Ｎ－メチル）ベンズアミドピペリジン３２ｇを参考例１（２）と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物１５．９ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ:1.28(8H,t), 1.50-2.90(8H,m), 3.16(3H,s), 3.50(2H,s), 4.18(2H,q), 7.28(5H,s), 7.40(5H,s)

（４）１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル）アミノ－３－ヒドロキシメチルピペリジン

（３）で得られた１－ベンジル－３－エトキシカルボニル－３－（Ｎ－メチル）ベンズアミドピペリジン１５．８ｇを参考例１（３）と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物１３．３ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ:1.46-2.36(9H,m), 2.50-3.00(2H,m), 3.50(2H,s), 3.62(2H,d),

3.82(2H,d), 7.28(10H,s)

（５）１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル）アミノ－３－フルオロメチルピペリジン

（４）で得られた１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル）アミノ－３－ヒドロキシメチルピペリジン１０ｇ、ヘキサフルオロプロペンジエチルアミン１３．４ｇをクロロホルム１００ｍｌに溶解し２時間加熱還流した。冷後１０％炭酸カリウム水溶液、水の順に反応液を洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物として標題化合物７．３ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ：1.51-1.82(4H,m), 2.28(3H,s), 2.30-3.00(6H,m),
3.54(2H,s), 3.56(2H,s), 7.28(10H,s)

参考例１４

（１）１－ベンジル－４－シアノ－４－シクロプロピルアミノピペリジン

１－ベンジル－４－ピペリドン７５ｇおよびシクロプロピルアミン塩酸塩４６ｇを参考例８（１）と同様に反応、処理することにより、結晶として標題化合物９８ｇを得た。

融点：６４～６７℃

（２）１－ベンジル－４－シアノ－４－（Ｎ－シクロプロピル）ベンズアミドピペリジン

（１）で得られた１－ベンジル－４－シアノ－４－シクロプロピルアミノピペリジン４８ｇを参考例１（１）の（ｂ）と同様に反応、処理することにより、結晶として標題化合物４７．５ｇを得た。

融点：２５０～２５５℃

（３）１－ベンジル－４－（Ｎ－シクロプロピル）ベンズアミド－４－エトキシカルボニルピペリジン

（２）で得られた１－ベンジル－４－シアノ－４－（Ｎ－シクロプロピル）ベンズアミドピペリジン４７．５ｇを参考例１（２）と同様に反応、処理することにより、粘性油状物として標題化合物２２ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ:0.50-0.78(4H,m), 1.27(3H,t,J=8.0Hz), 2.30-2.52(4H,m), 2.52-2.80(4H,m), 3.58(2H,s), 4.19(2H,q,J=8.0Hz), 4.20-4.50(1H,m); 7.20-7.60(10H,m)

（４）１－ベンジル－４－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－シクロプロピル）アミノ－４－ヒドロキシメチルピペリジン

（３）で得られた１－ベンジル－４－（Ｎ－シクロプロピル）ベンズアミド－４－エトキシカルボニルピペリジン１６ｇを参考例１（３）と同様に反応、処理することにより、結晶として標題化合物９．４ｇを得た。

融点：７５～７７℃

（５）１－ベンジル－４－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－シクロプロピル）アミノ－４－フルオロメチルピペリジン

（４）で得られた１－ベンジル－４－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－シクロプロピル）アミノ－４－ヒドロキシメチルピペリジン１０．６ｇ、ヘキサフルオロプロペンジエチルアミン１３．２ｇをクロロホルム１００ｍｌに溶解し、２時間加熱還流した。冷却後１０％炭酸カリウム水溶液、水の順に反応液を洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物として標題化合物８．０ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ:0.25-0.35(4H,m), 1.10-1.60(2H,m), 1.70-2.00(4H,m), 2.10-2.70(3H,m), 2.74(2H,d,J=24Hz), 3.52(2H,s), 3.85(2H,s), 7.28(10H,s)

参考例１５

１－ベンジル－３－ジベンジルアミノ－３－クロロメチルピロリジン

参考例１１（３）で得られた１－ジベンジル－３－ジベンジルアミノ－３－ヒドロキシメチルピロリジン５．０ｇをピリジン２５．０ｍｌに溶解し、氷冷下、塩化チオニル１．２３ｍｌを滴下し、室温に戻し、１．５時間撹拌した。水２５ｍｌを加え、炭酸カリウムで中和した。酢酸エチルを加え分液し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色アモルファスの標題化合物２．３ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ:2.10(2H,t,J=7.5Hz), 2.46-2.54(1H,m), 2.69-2.82(3H,m),

2.96(2H,s), 3.50(1H,d,J=12Hz), 3.60(1H,d,J=12Hz), 3.74(4H,s),
7.23-7.32(15H,m)

参考例１６

１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル）アミノ－３－クロロメチルベンジルアミノピロリジン

参考例１２（３）で得られた１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル）アミノ－３－ヒドロキシメチルピロリジン３．１０４ｇをピリジン３０ｍｌに溶解し、０℃にてオキシ塩化リン１．２ｍｌを徐々に加えた。次いで室温で４時間撹拌後、反応物を氷水５０ｍｌ中にあけ、これを酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、淡黄色油状物の標題化合物２．０７５ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ:1.85-2.22(2H,m), 2.31(3H,s), 2.35-2.79(6H,m),
3.55(2H,d,J=4.2Hz), 3.78(2H,s), 7.18-7.33(10H,m)

参考例１７

（１）１－ベンジル－３－ベンジルアミノ－３－シアノピペリジン

１－ベンジル－３－ピペリドンを参考例８（１）と同様に反応、処理することにより標題化合物を得る。

（２）１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル）ベンズアミド－３－シアノピペリジン

参考例１７（１）で得られる１－ベンジル－３－ベンジルアミノ－３－シアノピペリジンを参考例１（１）の（ｂ）と同様に反応、処理することにより標題化合物を得る。

（３）１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル）ベンズアミド－３－エトキシカルボニルピペリジン

参考例１７（２）で得られる１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル）ベンズアミド－３－シアノピペリジンを参考例１（２）と同様に反応、処理することにより標題化合物を得る。

（４）１－ベンジル－３－ジベンジルアミノ－３－ヒドロキシメチルピペリジン

参考例１７（３）で得られる１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル）ベンズアミド－３－エトキシカルボニルピペリジンを参考例１（３）と同様に反応、処理することにより標題化合物を得る。

（５）１－ベンジル－３－ジベンジルアミノ－３－フルオロメチルピペリジン

参考例１７（４）で得られる１－ベンジル－３－ジベンジルアミノ－３－ヒドロキシメチルピペリジンを参考例８（５）と同様に反応、処理することにより標題化合物を得る。

参考例１８

（１）１－ベンジル－３－ベンジルイミノピロリジン

１－ベンジル－３－ピロリドンを参考例７（１）と同様に反応、処理することにより標題化合物を得る。

（２）１－ベンジル－３－ベンジルアミノ－３－エトキシカルボニルメチルピロリジン

参考例１８（１）で得られる１－ベンジル－３－ベンジルイミノピロリジンを参考例７（２）と同様に反応、処理することにより標題化合物を得る。

（３）１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル）ベンズアミド－３－エトキシカルボニルメチルピロリジン

参考例１８（２）で得られる１－ベンジル－３－ベンジルアミノ－３－エトキシカルボニルメチルピロリジンをベンゾイル化することにより標題化合物を得る。

（４）１－ベンジル－３－ジベンジルアミノ－３－ヒドロキシエチルピロリジン

参考例１８（３）で得られる１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル）ベンズアミド－３－エトキシカルボニルピロリジンを参考例１（３）と同様に反応、処理することにより標題化合物を得る。

（５）１－ベンジル－３－ジベンジルアミノ－３－フルオロエチルピロリジン

参考例１８（４）で得られる１－ベンジル－３－ジベンジルアミノ－３－ヒドロキシメチルピロリジンを参考例８（５）と同様に反応、処理することにより標題化合物を得る。

（６）３－アミノ－３－フルオロエチルピロリジン

参考例１８（５）で得られる１－ベンジル－３－ジベンジルアミノ－３－フルオロエチルピロリジンを参考例１１（５）と同様に反応、処理することにより標題化合物を得る。

参考例１９

（１）４－アミノメチル－１－ベンジル－４－ベンジルアミノピペリジン

水素化リチウムアルミニウム１５．１ｇをテトラヒドロフラン１０００ｍｌに懸濁させた溶液に、氷冷撹拌下、参考例１（１）で得られた４－ベンズアミド－１－ベンジル－４－シアノピペリジン５７．７ｇのテトラヒドロフラン溶液500ｍｌを滴下した。一晩加熱還流した後、少量の水と１５％水酸化ナトリウム水溶液を加え生成した不溶物を濾別し、濾液を硫酸マグネシウムで乾燥、留去して、淡黄色油状物の標題化合物３４．４ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ:1.45-1.75(4H,m), 2.35-2.45(2H,m), 2.55-2.65(2H,m), 2.69(2H,s), 3.50(2H,s), 3.60(2H, s), 7.23-7.34(10H,m)

（２）１－ベンジル－４－ベンジルアミノ－４－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）ピペリジン

参考例１９（１）で得られた４－アミノメチル－１－ベンジル－４－ベンジルアミノピペリジン７．０ｇ、トリエチルアミン３．６６ｇをジクロロメタン200ｍｌに溶解し、ジ－ｔ－ブチルジカーボネート７．４２ｇを加える。室温で１５時間撹拌後、水を加えて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色油状物として標題化合物４．６３ｇを得た。

NMR($CDCl_3$)δ:1.43(9H,s), 1.56-1.58(4H,m), 2.30-2.50(4H,m), 3.10-3.20(2H,m), 3.46(2H,s), 3.57(2H,s), 5.00-5.10(1H,t), 7.10-7.30(10H,m)

参考例２０

（１）３，３－ジエトキシカルボニル－１－（（Ｒ）－α－メチルベンジル）－５－ピロリドン

トルエン（３００ｍｌ）に溶解した（Ｒ）－（＋）－α－メチルベンジルアミン（３６３．５ｇ）に、氷冷撹拌下３７％ホルムアルデヒド（２６７．９ｇ）を徐々に滴下した。この混合物を３５～４０℃で２時間撹拌し、同温で２５％水酸化ナトリウム水溶液（９ｍｌ）を加え、さらに１時間撹拌した。反応混合物を分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、４４２．０ｇの油状物を得た。

上記油状物（３５３．３ｇ）とトリエチル１，１，２－エタントリカルボキシレート（１９５．７ｇ）の混合物に、トリフルオロ酢酸（１２．３ｍｌ）を加え、１００℃で２０時間撹拌した。冷後、反応混合物をトルエン３ℓで希釈し、次いで１０％塩酸、水、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物２５４．０ｇを油状物として得た。

NMR($CDCl_3$)δ:1.16(3H, t, J=7.1Hz), 1.26(3H, t, J=7.1Hz),
1.54(3H, d, J=7.1Hz), 2.96(1H, d, J=17.3Hz), 3.08(1H, d, J=17.3Hz),
3.36(1H, d, J=10.5Hz), 3.82(1H, d, J=10.5Hz), 4.06-4.15(2H, m),
4.23(2H, q, J=7.1Hz), 5.48(1H, q, J=7.1), 7.25-7.36(5H, m)

（２）（Ｒ）－３－カルボキシ－３－エトキシカルボニル－１－（（Ｒ）－α－メチルベンジル）－５－ピロリドン

０．０５Ｍリン酸緩衝液（ｐＨ＝８．０、１８．６ℓ）に、アセトン（1.02ℓ）に溶解した３，３－ジエトキシカルボニル－１－（（Ｒ）－α－メチルベンジル）－５－ピロリドン（１３８ｇ）およびブタ肝臓エステラーゼ（シグマ社；製19.5ｍｌ）を加え、この混合物を室温で１５時間撹拌した。アセトンを減圧留去後、残留水層を酢酸エチルで洗浄し、水層に濃塩酸を加えｐＨ２とした後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた粗生成物を熱酢酸エチル（２ℓ）から再結晶し、標記化合物８２．８７２ｇを針状晶として得た。

$[\alpha]_D$ ＝＋６２．６°（ｃ＝０．８６、クロロホルム）

NMR($CDCl_3$)δ：1.26(3H, t, J=6.0Hz), 1.54(3H, d., J=9.0Hz),
3.03(1H, d, J=18.0Hz), 3.13(1H, d, J=18.0Hz), 3.41(1H, d, J=12.0Hz),

3.85(1H, d, J=12.0Hz), 4.24(2H, q, J=6.0Hz), 5.46(1H, q, J=7.0Hz),
5.84(1H, br.s), 7.23-7.34(5H, m)

（３）（Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－エトキシカルボニル－１－（（Ｒ）－α－メチルベンジル）－５－ピロリドン

トルエン（１．３ℓ）に懸濁させた（Ｒ）－３－カルボキシ－３－エトキシカルボニル－１－（（Ｒ）－α－メチルベンジル）－５－ピロリドン（７９２．３ｇ）中にトリエチルアミン（３６２ｍｌ）を加え、次いでジフェニルリン酸アジド（５４３．９ｍｌ）を氷冷下滴下した。滴下後、５０℃で１時間撹拌し、次いで８０℃で１時間撹拌した後、ベンジルアルコール（２６８．４ｍｌ）を加え、さらに１１０℃にて１．５時間撹拌した。冷後、反応混合物をトルエンにて抽出し、トルエン層を飽和食塩水で洗浄した。トルエンを硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物１３２８．８４ｇを油状物として得た。本成績体は、精製せず次反応に使用した。

NMR($CDCl_3$)δ：1.25(3H, t, J=7.3Hz), 1.54(3H, d, J=7.1Hz),
2.75(1H, d, J=17.3Hz), 2.92(1H, d, J=17.3Hz), 2.25(1H, d, J=10.2Hz),
3.85(1H, d, J=10.2Hz), 4.21(2H, q, J=7.3Hz), 4.99(1H, d, J=12.3Hz),
5.03(1H, d, J=12.3Hz), 5.44(1H, br.s), 5.51(1H, q, J=7.1Hz),
7.22-7.37(10H, m)

（４）（Ｓ）－３－アミノ－３－エトキシカルボニル－１－（（Ｒ）－α－メチルベンジル）－５－ピロリドン

エタノール（３ℓ）に懸濁した１０％パラジウム炭素触媒（１０８ｇ、１０ｗ／ｗ％）中に、エタノール（２．２４ℓ）に溶解した（Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－エトキシカルボニル－１－（（Ｒ）－α－メチルベンジル）－５－ピロリドン（１３２８．８４ｇ）を加え、水素気流中、室温で５時間撹拌した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮後、標記化合物８９０．６ｇを淡黄赤色油状物として得た。本成績体は、精製せず次反応に使用した。

NMR($CDCl_3$)δ:1.28(3H, t, J=7.1Hz), 1.52(3H, d, J=7.1Hz),
1.66(2H, br.s), 2.39(1H, d, J=16.7Hz), 2.83(1H, d, J=10.1Hz),

3.00(1H, d, J=16.7Hz), 3.67(1H, d, J=10.1Hz), 4.20(2H, q, J=7.1Hz), 5.52(1H, q, J=7.1Hz), 7.24-7.3(5H, m)

（5）（S）－3－ベンジルアミノ－3－エトキシカルボニル－1－（（R）－α－メチルベンジル）－5－ピロリドン

（S）－3－アミノ－3－エトキシカルボニル－1－（（R）－α－メチルベンジル）－5－ピロリドン（890．6g）、アセトニトリル（1．3ℓ）及び炭酸カリウム（1076g）の混合物に、臭化ベンジル（370ml）を加え、1時間還流した。冷後、不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮後、標記化合物1067．78gを油状物として得た。本成績体は、精製せず次反応に使用した。

NMR($CDCl_3$)δ:1.31(3H, t, J=7.1Hz), 1.55(3H, d, J=7.2Hz), 2.56(1H, d, J=16.7Hz), 2.96(1H, d, J=16.7Hz), 3.05(1H, d, J=10.3Hz), 3.45(1H, d, J=12.2Hz), 3.52(1H, d, J=12.2Hz), 3.71(1H, d, J=10.3 Hz), 4.25(2H, q, J=7.1Hz), 5.54(1H, q, J=7.2Hz), 7.17-7.38(10H, m)

（6）（S）－3－（N－ベンゾイル－N－ベンジル）アミノ－3－エトキシカルボニル－1－（（R）－α－メチルベンジル）－5－ピロリドン

（S）－3－ベンジルアミノ－3－エトキシカルボニル－1－（（R）－α－メチルベンジル）－5－ピロリドン（1067．8g）、ピリジン（1．3ℓ）及び4－ジメチルアミノピリジン（63．7g）の混合物に、氷冷下塩化ベンゾイル（302ml）を滴下し、80℃で2時間撹拌した。冷後、ピリジンを減圧留去し、残留物に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は1N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物1242．2gをアモルファスとして得た。本成績体は精製せず次反応に使用した。

NMR($CDCl_3$)δ:1.34(3H, t, J=9.0Hz), 1.60(3H, d, J=9.0Hz), 2.74(1H, d, J=18.0Hz), 3.97(1H, d, J=18.0Hz), 3.24(1H, d, J=12.0Hz), 4.31(2H, q, J=9.0Hz), 4.45(1H, d, J=18.0Hz), 4.46(1H, d, J=18.0Hz), 4.64(1H, d, J=18.0Hz), 5.53(1H, q, J=9.0Hz), 7.13-7.39(15H, m)

（7）（S）－3－（N, N－ジベンジル）アミノ－3－ハイドロキシメチル－

1－（（R）－α－メチルベンジル）ピロリジン

アルゴン気流下、脱水テトラヒドロフラン（2．4ℓ）に懸濁した水素化アルミニウムリチウム（192．0g）中に、－10～15℃にて脱水テトラヒドロフラン（3ℓ）に溶解した（S）－3－（N－ベンゾイル－N－ベンジル）アミノ－3－エトキシカルボニル－1－（（R）－α－メチルベンジル）－5－ピロリドンを滴下した。1時間還流後、反応物を－10℃に冷却し、ジエチルエーテル（3ℓ）を加えた後、水（192ml）、15%水酸化ナトリウム水溶液（192ml）、水（576ml）を順次加え、室温で0．5時間撹拌した。不溶物を濾別し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、標記化合物1065.0gを淡黄色油状物として得た。本成績体は精製せず次反応に使用した。

NMR($CDCl_3$)δ:1.30(3H, d, J=6.0Hz), 1.91-2.12(2H, m), 2.43-2.51(2H, m), 2.51(1H, s), 2.85-2.92(1H, m), 3.15(1H, q, J=6.0Hz), 3.61(1H, d, J=12.0Hz), 3.65(1H, d, J=15.0Hz), 3.81(1H, d, J=15.0Hz), 3.84(1H, d, J=12.0Hz), 7.10-7.32(15H, m)

（8）（S）－3－（N, N－ジベンジル）アミノ－3－フルオロメチル－1－（（R）－α－メチルベンジル）ピロリジン

アルゴン気流中、ジクロロメタン（7．42ℓ）に溶解したジエチルアミノサルファートリフロリド（358．8ml）中に、－20℃にてジクロロメタン（0．74ℓ）に溶解した（S）－3－（N, N－ジベンジル）アミノ－3－ハイドロキシメチル－1－（（R）－α－メチルベンジル）ピロリジン（1065.0g）を滴下した。滴下後－10℃～0℃で2．5時間撹拌した後、0℃で15%水酸化ナトリウム水溶液（1．335ℓ）を加え室温で30分撹拌した。反応液飽和食塩水で洗浄し、塩化カルシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物112．1gを油状物として得た。本成績体は精製せず次反応に使用した。

NMR($CDCl_3$)δ:1.29(3H, d, J=6.0Hz), 1.76-2.13(2H, m), 2.16-2.23(1H, m), 2.51-2.79(5H, m), 3.16(1H, q, J=6.0Hz), 3.61(1H, d, J=12.0Hz), 3.67(1H, d, J=12.0Hz), 7.19-7.33(15H, m)

（9）（S）－3－アミノ－3－フルオロメチルピロリジン

エタノール（７ℓ）に懸濁した７．５％パラジウム炭素（２６４ｇ、３０ｗ／ｗ％）中に、エタノール（４ℓ）に溶解した（Ｓ）－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジル）アミノ－３－フルオロメチル－１－（（Ｒ）－α－メチルベンジル）ピロリジン（８８０ｇ）及びヒドラジン１水和物（３１８ｍｌ）を加え、室温で０．５時間撹拌、次いで２時間還流した。冷後、不溶物を濾別し、濾液を濃縮し、残留物をジクロロメタン（２ℓ）で希釈し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、濃縮残査を減圧蒸留し、標記化合物１２４ｇを無色油状物として得た。

沸点８３～８７℃（７．２－７．５ｍｍＨｇ）

〔α〕$_D$ ＝－２．７°（ｃ＝１．１３、エタノール）

NMR($CDCl_3$)δ:1.58(3H, br.s), 1.74-1.91(1H, m), 1.93-2.35(1H, m), 2.81(1H, dd, J=12.9Hz, 30.1Hz), 2.89-3.03(3H, m), 3.15-3.25(2H, m)

参考例２１

３－フルオロメチル－３－メチルアミノピロリジンの光学分割

（１）参考例１２で得られた１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル）アミノ－３－フルオロメチルピロリジン3.559ｇと１０％パラジウム炭素2.28ｇ及び含水ヒドラジン１．７１２ｇを参考例３２と同様に処理し、淡黄色油状物の脱ベンジル体粗生成物１．１６２ｇを得た。

（２）３－フルオロメチル－３－メチルアミノピロリジン（３００ｍｇ）、（＋）－２，３－ジベンゾイル酒石酸（０．８５４ｇ）およびエタノールの混合物を、１時間還流後、終夜室温放置した。析出した結晶を濾取し、エタノールより４回再結晶し、（Ｓ）－３－フルオロメチル－３－メチルアミノピロリジンの（＋）－２，３－ジベンゾイル酒石酸塩０．０５ｇを得た。本成績体の光学純度は、本成績体を常法に従い、トリエチルアミン存在下塩化ベンゾイルと処理し、ジベンゾイル誘導体とし、液体クロマトグラフィー（カラム：キラールパックＡＤ、移動相：ｎ－ヘキサン／イソプロパノール＝７／３）により求め、９１．８％ｅｅであった。

参考例２２

３－アミノ－３－フルオロメチルピロリジンの光学分割

3－アミノ－3－フルオロメチルピロリジン（12．9g）、（＋）－2，3－ジベンゾイル酒石酸（41.1g）、水（110ml）およびエタノール（790ml）の混合物を、2時間還流後、終夜室温放置した。析出した結晶を濾取し、水－エタノールより3回再結晶し、（S）－3－アミノ－3－フルオロメチルピロリジンの（＋）－2，3－ジベンゾイル酒石酸塩3．32gを得た。本成績体の光学純度は、参考例21と同様の方法により求め、95．9％eeであった。

参考例23

（S）－1－ベンジル－3－（N－ベンゾイル－N－ベンジル）アミノ－3－エトキシカルボニルピロリジン及び、（R）－1－ベンジル－3－（N－ベンゾイル－N－ベンジル）アミノ－3－エトキシカルボニルピロリジン

1－ベンジル－3－（N－ベンゾイル－N－ベンジル）アミノ－3－エトキシカルボニルピロリジン（40g）をキラルパックADを用いて分取し（溶媒はヘキサン／イソプロパノール＝90／10を使用した）、前留成分として（R）－1－ベンジル－3－（N－ベンゾイル－N－ベンジル）アミノ－3－エトキシカルボニルピロリジンを無色結晶物として13．0g得た。

融点：96．8～97．8℃

〔α〕$_D$ ＝－82．4°（c＝0．216、クロロホルム）

また後留成分として（S）－1－ベンジル－3－（N－ベンゾイル－N－ベンジル）アミノ－3－エトキシカルボニルピロリジンを無色結晶物として13．0g得た。

融点：94．1～95．6℃

〔α〕$_D$ ＝＋82．1°（c＝0．98、クロロホルム）

参考例24

（S）－1－ベンジル－3－（N－ベンゾイル－N－メチル）アミノ－3－エトキシカルボニルピロリジン、及び（R）－1－ベンジル－3－（N－ベンゾイル－N－メチル）アミノ－3－エトキシカルボニルピロリジン

1－ベンジル－3－（N－ベンゾイル－N－メチル）アミノ－3－エトキシカルボニルピロリジン（30g）をキラルパックADを用いて分取し（溶媒はヘキ

サン／イソプロパノール＝９０／１０を使用した）、前留成分として（Ｒ）－１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンゾイル－Ｎ－メチル）アミノ－３－エトキシカルボニルピロリジンを淡黄色油状物として１０．４ｇ得た。

〔α〕$_D$ ＝－２０．５６°（ｃ＝１．３、クロロホルム）

また後留成分として（Ｓ）－１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンゾイル－Ｎ－メチル）アミノ－３－エトキシカルボニルピロリジンを淡黄色油状物として１３．８ｇ得た。

〔α〕$_D$ ＝＋２１．３４°（ｃ＝２、クロロホルム）

参考例２５

７－（４－アミノ－４－ヒドロキシメチルピペリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸・ＨＣｌ

（１）参考例１（３）で得られた１－ベンジル－４－ベンジルアミノ－４－ヒドロキシメチルピペリジン２．０ｇをエタノール５０ｍｌに溶解し、２０％水酸化パラジウム炭素６００ｍｇとギ酸アンモニウム２．０ｇを加えて、２時間加熱還流した。不溶物を濾別後、反応液を濃縮して脱保護された粗製アミンを得た。

（２）この粗製アミンと公知の方法に従って得られた１－シクロプロピル－６，７－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸・BF_2 キレート８０５ｍｇをアセトニトリル－ジメチルホルムアミド（１：１）混合溶媒２０ｍｌに溶解し、室温で１６時間撹拌した。溶媒を留去後、残渣をクロロホルム－メタノール（１：１）混合溶媒１００ｍｌに溶解し、トリエチルアミン２ｍｌを加えて５時間加熱還流した。溶媒を留去後、２Ｎ塩酸に溶解し、不溶物を濾別した後アンモニア水を加えて中和、濃縮することにより、淡黄色の固体として標題化合物３００ｍｇを得た。

融点：２３０℃

対応する遊離塩基の融点：２１７～２１８℃

参考例２６

７－（３－アミノ－３－ヒドロキシメチルピロリジン－１－イル）－１－シク

ロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

参考例２（３）で得られた１－ベンジル－３－ベンジルアミノ－３－ヒドロキシメチルピロリジン２．０ｇを酢酸２０ｍｌに溶解し、２０％水酸化パラジウム炭素５００ｍｇを加え、水素雰囲気下、６０℃で一晩撹拌した。触媒を濾別後、酢酸を留去して粗製のアミン残渣を得た。得られた粗製アミン残渣を、ジメチルホルムアミド２０ｍｌを加えて溶解し、１－シクロプロピル－６，７－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸・BF_2 キレート７７１ｍｇを加えて、室温で一晩撹拌した。ジメチルホルムアミドを留去後、残渣にメタノール５０ｍｌ、トリエチルアミン５ｍｌを加え、４時間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣をオクタデシルシランを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色の固体として標題化合物５５０ｍｇを得た。

融点：２２６～２３０℃

参考例２７

７－（３－アミノ－３－ヒドロキシメチルアゼチジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

参考例３（４）で得られた３－アミノ－３－ヒドロキシメチル－１－ジフェニルメチルアゼチジン１．５ｇを酢酸６０ｍｌに溶解し、パラジウム黒０．４５ｇを加え、水素雰囲気下６０℃で２時間撹拌した。触媒を濾別後、酢酸を留去して得られる残渣を水－クロロホルムで分液し、粗製のアミン１．１ｇを得た。この粗製のアミン５５５ｍｇと１－シクロプロピル－６，７－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸・BF_2 キレート６２１ｍｇをアセトニトリル－ジメチルホルムアミド（１：１）混合溶媒２０ｍｌに溶解し、室温で１２時間撹拌した。溶媒を留去して得られた残渣をエタノール３０ｍｌに溶解し、トリエチルアミン５ｍｌを加えて一晩加熱還流した。不溶物を濾別後溶媒を留去し、酢酸エチルを加えて結晶を析出させた。メタノールで結晶を洗浄し、標題化合物４７０ｍｇを得た。

融点：２３５℃

参考例２８

１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－７－（４－ヒドロキシメチル－４－メチルアミノピペリジン－１－イル）－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

参考例４（３）で得られた１－ベンジル－４－ヒドロキシメチル－４－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル）アミノピペリジン２．６ｇを参考例２５と同様に反応、処理することにより結晶として標題化合物５０ｍｇを得た。

融点：２４０℃

参考例２９

７－（４－アミノ－４－メトキシメチルピペリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

参考例５（６）で得られた１－ベンジル－４－ベンジルアミノ－４－メトキシメチルピペリジン１．３ｇを参考例２６と同様に反応、処理することにより淡黄色の固体として標題化合物２４０ｍｇを得た。

融点：１８１～１８９℃

参考例３０

１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－７－（４－メトキシメチル－４－メチルアミノピペリジン－１－イル）－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

参考例６（２）で得られた１－ベンジル－４－メトキシメチル－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－ベンジル）アミノピペリジン１．３ｇを参考例２６と同様に反応、処理することにより、淡黄色の固体として標題化合物８５ｍｇを得た。

融点：１８９～１９２℃

参考例３１

７－［４－アミノ－４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル］－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オ

キソ－３－キノリンカルボン酸

参考例７（３）で得られた１－ベンジル－４－ベンジルアミノ－４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン１．２３ｇを参考例２５と同様に反応、処理することにより、結晶として標題化合物１２４ｍｇを得た。

融点：２１８℃

参考例３２

７－（４－アミノ－４－フルオロメチルピペリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

参考例８（５）で得られた１－ベンジル－４－ジベンジルアミノ－４－フルオロメチルピペリジン2.0ｇをエタノール４０ｍｌに溶解し、含水ヒドラジン1.28ｇと１０％パラジウム炭素１．４９ｇを加えて、３時間加熱還流した。触媒を濾別し、溶媒を留去した後クロロホルムに再溶解し硫酸マグネシウムで乾燥した後、更に溶媒を留去して、粗製のアミン472 ｍｇを得た。得られた粗製のアミン472ｍｇを参考例２５の（２）と同様に反応、処理することにより、淡黄色の固体として標題化合物４００ｍｇを得た。

融点：１９１℃

参考例３３

１－シクロプロピル－６－フルオロ－７－（４－フルオロメチル－４－メチルアミノピペリジン－１－イル）－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

参考例９で得られた１－ベンジル－４－フルオロメチル－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－ベンジル）アミノピペリジン３６０ｍｇを、参考例２５と同様に反応、処理することにより、淡黄色の固体として標題化合物９０ｍｇを得た。

融点：１４７～１５０℃

参考例３４

１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－７－（３－メチルアミノ－３－フルオロメチルピペリジン－１－イル）－８－メトキシ－４－オキソ

－３－キノリンカルボン酸

（１）参考例１３（５）で得られた１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル）アミノ－３－フルオロメチルピペリジン７．２ｇをイソプロピルアルコール１４０ｍｌに溶解し、室温で１０％パラジウム炭素触媒３ｇ、ヒドラジン一水和物４ｍｌを加え、３０分間加熱還流した。冷却後セライト濾過し、イソプロピルアルコールを留去して、油状物として３－フルオロメチル－３－メチルアミノピペリジン３ｇを得た。

（２）得られた油状物３ｇ、１－シクロプロピル－６，７－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸・BF_2 キレート３．５ｇ、トリエチルアミン１ｇ及びアセトニトリル３５ｍｌを室温で８時間撹拌し、減圧濃縮により溶媒を除き、メタノール１００ｍｌ及びトリエチルアミン５ｍｌを加え４時間還流した。反応液を濃縮しエタノールより再結晶し、目的化合物３．６ｇを得た。

融点：１９３～１９５℃

参考例３５

１－シクロプロピル－７－（４－シクロプロピルアミノ－４－フルオロメチルピペリジン－１－イル）－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

（１）参考例１４（５）で得られた１－ベンジル－４－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－シクロプロピル）アミノ－４－フルオロメチルピペリジン４．０ｇをイソプロピルアルコール４０ｍｌに溶解し、室温で１０％パラジウム炭素触媒４ｇ、ヒドラジン一水和物３．８ｇを加え６時間加熱還流した。冷却後セライト濾過し、イソプロピルアルコールを留去して、油状物として４－シクロプロピルアミノ－４－フルオロメチルピペリジン１．５４ｇを得た。

（２）得られた油状物１．５４ｇ、１－シクロプロピル－６，７－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸・BF_2 キレート２．５６ｇ、トリエチルアミン０．９ｍｌ及びアセトニトリル３５ｍｌを室温で８時間撹拌し、減圧濃縮により溶媒を除き、メタノール２０ｍｌ、水20

ｍｌ及びトリエチルアミン１ｍｌを加え５時間還流した。反応液を濃縮し、エタノールを加え結晶を濾取し、エタノールで再結晶し目的化合物を得た。

融点：１７７～１７９℃

参考例３６

７－（３－アミノ－３－フルオロメチルピペリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

参考例１７（５）で得られる１－ベンジル－３－ジベンジルアミノ－３－フルオロメチルピペリジンを参考例２５（１）と同様の反応、処理を行い得られた３－アミノ－３－フルオロメチルピペリジン０．３８ｇ、１－シクロプロピル－６，７－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸・BF_2キレート０．３９ｇ及びジメチルスルホキシド１０ｍｌを室温で８時間撹拌し減圧濃縮により溶媒を除き、メタノール３０ｍｌ、クロロホルム３０ｍｌ及びトリエチルアミン５ｍｌを加え４時間還流する。反応液を濃縮しエタノールを加え、結晶を濾取しシリカゲルクロマトグラフィーで精製し目的化合物を得る。

参考例３７

１－シクロプロピル－７－（３－ジメチルアミノ－３－フルオロメチルピペリジン－１－イル）－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

参考例３４で得られた１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－７－（３－メチルアミノ－３－フルオロメチルピペリジン－１－イル）－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸１ｇ、３７％ホルマリン0.５８ｇ及びギ酸１０ｍｌを１００℃で４時間撹拌する。冷却後過剰のギ酸及びホルマリンを減圧留去し、残渣を水に溶解し、１Ｎ水酸化ナトリウムでｐＨ約７とし、析出した結晶を濾取し、エタノールより再結晶して目的化合物を得る。

融点：１５２～１５４℃

参考例３８

7－［3－アミノ－3－（2－フルオロエチル）ピロリジン－1－イル］－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸

参考例18（6）で得られる3－アミノ－3－（2－フルオロエチル）ピロリジン0．38g、1－シクロプロピル－6，7－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸・BF_2キレート0.39g及びジメチルスルホキシド10ml を加え、室温で8時間撹拌後減圧濃縮により溶媒を除き、メタノール30ml、クロロホルム30ml及びトリエチルアミン5ml を加え4時間還流する。反応液を濃縮し、エタノールを加え結晶を濾取し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し目的化合物を得る。

参考例39

7－（3－アミノ－3－クロロメチルピロリジン－1－イル）－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸

参考例15で得られた1－ジベンジル－3－ジベンジルアミノ－3－クロロメチルピロリジン4．0gをエタノール400ml に溶解し、60%過塩素酸20ml、20%パラジウム炭素触媒2．0gを加え、水素雰囲気下2時間撹拌した。セライト濾過し、エタノールを留去し、残渣を1規定水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、クロロホルムを加え分液し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、褐色油状物として3－アミノ－3－クロロメチルピロリジン982mg を得た。

得られた3－アミノ－3－クロロメチルピロリジン982mg、1－シクロプロピル－6，7－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸・BF_2キレート1．25g、トリエチルアミン0.91ml をアセトニトリル12．5ml に溶解し、室温で一晩撹拌した。エタノール12．5ml を加え、析出した結晶を濾取し、減圧乾燥し黄色粉末状の7－（3－アミノ－3－クロロメチルピロリジン－1－イル）－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカル

ボン酸・BF_2 キレート１．３ｇを得た。

得られた７－（３－アミノ－３－クロロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸・BF_2 キレート１．１ｇ、トリエチルアミン１．３ｍｌをクロロホルム９９ｍｌ及びメタノール１１ｍｌの混合溶媒に溶解し、１２時間還流した。減圧下溶媒を留去し、残留固形物をエタノールで洗浄し、メタノール、飽和アンモニア水により再結晶し、淡黄色アモルファスの標題化合物454ｍｇを得た。

融点：１７７℃（分解）

参考例４０

７－［３－クロロメチル－３－（Ｎ－メチル）アミノピロリジン－１－イル］－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

参考例１６で得られた１－ベンジル－３－クロロメチル－３－（Ｎ－メチル）ベンジルアミノピロリジン１．５ｇをエタノール１５０ｍｌに溶解し、６０％過塩素酸１．５ｍｌ、２０％パラジウム炭素触媒７５０ｍｇを加え、水素雰囲気下２時間撹拌した。セライト濾過し、エタノールを留去し、残渣を１規定水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、クロロホルムを加え分液し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、褐色油状物として３－クロロメチル－３－メチルアミノピロリジン６５７ｍｇを得た。

得られた３－クロロメチル－３－メチルアミノピロリジン６５７ｍｇ、１－シクロプロピル－６，７－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸・BF_2 キレート７５０ｍｇ、トリエチルアミン０．５５ｍｌをアセトニトリル７．５ｍｌに溶解し、室温で一晩撹拌した。エタノール７．５ｍｌを加え、析出した結晶を濾取し、減圧乾燥し黄色粉末状の７－（３－クロロメチル－３－メチルアミノピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸・BF_2 キレート５１１ｍｇを得た。

得られた7－（3－クロロメチル－3－メチルアミノピロリジン－1－イル）－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸・BF_2キレート511mg、トリエチルアミン0．6mlをクロロホルム46ml及びメタノール5．1mlの混合溶媒に溶解し、12時間還流した。減圧下溶媒を留去し、残留固形物をエタノールで洗浄し、メタノール、飽和アンモニア水により再結晶し、淡黄色アモルファスの標題化合物75mgを得た。

融点：157．2℃

参考例41

（S）－7－（3－アミノ－3－フルオロメチル－1－ピロリジン－1－イル）－1－エチル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸

1－エチル－6，7－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸ジフルオロボラン錯体（3．63g）のアセトニトリル25ml懸濁液に、トリエチルアミン（1．91ml）及び（S）－3－アミノ－3－フルオロメチルピロリジン（1．5g）を加え、室温終夜撹拌した。反応液を濃縮後、残留物にメタノール（30ml）、水（30ml）及びトリエチルアミン（11．7ml）を加え9時間還流した。反応液を濃縮後、2N塩酸60mlを加え不溶物を濾別し、水層を酢酸エチルで3回洗浄した。水層に6N水酸化ナトリウム水溶液30mlを加えアルカリ性とし3回ジクロロメタンで洗浄した。さらに水層を酢酸で中和し析出した沈殿を濾取し、水洗後乾燥した。これをエタノール－アンモニア水で再結晶した後、さらにエタノール－水で再結晶し標記化合物1．5gを得た。

融点：122．2～123．8℃

$[\alpha]_D$＝＋173．8°（c＝0．13、0．1N塩酸）

実施例1

7－（3－アミノ－3－フルオロメチルピロリジン－1－イル）－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－

キノリンカルボン酸

参考例１１で得られた３－アミノ－３－フルオロメチルピロリジン2．６３４ｇと１－シクロプロピル－６，７－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸・BF_2 キレート５．８７ｇ及びトリエチルアミン３．５８ｍｌをアセトニトリル１１７ｍｌに溶解し、室温にて２０時間撹拌した。析出した結晶を濾取し、黄色粉末の７－（３－アミノ－３－フルオロメチル－１－ピロリジニル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸BF_2 キレート５．７５ｇを得た。この黄色粉末５．７５ｇをメタノール５７．５ｍｌ及び水３．６ｍｌの混合溶媒に懸濁し、トリエチルアミン４．６ｍｌを加え、一晩加熱還流した。析出した結晶を濾取し、アンモニア水とエタノールより再結晶し、標題化合物を淡黄色粉末として３．４５ｇを得た。

融点：２１０～２１１℃

元素分析：$C_{19}H_{21}F_2N_3O_4$

理論値：Ｃ；５８．０１、Ｈ；５．３８、Ｎ；１０．６８

実測値：Ｃ；５７．７４、Ｈ；５．１２、Ｎ；１０．４８

実施例２－１

１－シクロプロピル－６－フルオロ－７－（３－フルオロメチル－３－メチルアミノピロリジン－１－イル）－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸・HCl・１／２H_2O

参考例１２で得られた１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル）アミノ－３－フルオロメチルピロリジン３．５５９ｇと１０％パラジウム炭素2.28ｇ及び含水ヒドラジン１．７１２ｇを参考例３２と同様に処理し、淡黄色油状物の脱ベンジル体粗生成物１．１６２ｇを得た。次いで、本粗生成物１．１６２ｇと１－シクロプロピル－６，７－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸・BF_2 キレート２．４８７ｇ、トリエチルアミン１ｍｌ及びアセトニトリル３６ｍｌを混合し、室温にて２２時間撹拌した。析出した結晶を濾取し減圧乾燥し、黄色粉末状の１－シクロプロピル－７－

（３－フルオロメチル－３－メチルアミノ－１－ピロリジニル）－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸BF_2キレート３．０６８ｇを得た。この黄色粉末３．０６８ｇをメタノール３０ｍｌ及び水１０ｍｌの混合溶媒に懸濁し、トリエチルアミン４１ｍｌを加え、９時間還流した。減圧下溶媒を留去し、残留固形物をエタノールにて洗浄後濾別し、減圧下で乾燥することにより淡黄色固形物２．７０１ｇを得た。この固形物をイソプロピルアルコール４２ｍｌに懸濁し、水５ｍｌで希釈した濃塩酸０．７５ｍｌを加え、０．５時間撹拌した。冷却不溶物を濾別し、濾液を濃縮し、得られた黄色固物はメタノール－エーテルの混合溶媒より再結晶し、淡黄色粉末状として標題化合物２．８５５ｇを得た。

融点：２１８．０～２２０．０℃

元素分析：$C_{20}H_{23}F_2N_3O_4 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$

理論値：Ｃ；５３．０９、Ｈ；５．５６、Ｎ；９．２８

実測値：Ｃ；５３．３９、Ｈ；５．２１、Ｎ；９．０５

実施例２－２

１－シクロプロピル－６－フルオロ－７－（３－フルオロメチル－３－メチルアミノピロリジン－１－イル）－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

実施例２－１で得られた１－シクロプロピル－７－（３－フルオロメチル－３－メチルアミノピロリジン－１－イル）－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸・ＨＣｌ・1/2 H_2O 2.684ｇを水２３ｍｌに溶解し、水７ｍｌに溶解した水酸化ナトリウム０．５５９ｇを加え、０．５時間撹拌した。不溶物を濾別し、濾液に室温撹拌下酢酸０．４５０ｇを加え、更に１時間撹拌した。析出した結晶を濾別し結晶はエタノール、エーテルにて順次洗浄後、減圧下８０℃にて１４時間乾燥し、標題化合物を無色粉末として２．３７２ｇ得た。

融点：１９６．２～１９４．８℃

元素分析：$C_{20}H_{23}F_2N_3O_4$

理論値：C；５８．９６、H；５．６９、N；１０．３１

実測値：C；５８．９５、H；５．６０、N；１０．３０

実施例３

（１）（S）－１－ベンジル－３－（N－ベンゾイル－N－メチル）アミノ－３－ヒドロキシメチルピロリジン

参考例２４で得られた（S）－１－ベンジル－３－（N－ベンゾイル－N－メチル）アミノ－３－エトキシカルボニルピロリジン（１２．９１ｇ）を参考例20（７）と同様に反応、処理し、淡黄色油状物の標記化合物９．９８ｇを得た。

〔α〕$_D$＝＋４９．６５°（ｃ＝２、クロロホルム）

（２）（S）－１－ベンジル－３－（N－ベンジル－N－メチル）アミノ－３－フルオロメチルピロリジン

（S）－１－ベンジル－３－（N－ベンジル－N－メチル）アミノ－３－ヒドロキシメチルピロリジン（９．１１ｇ）を参考例２０（８）と同様に反応、処理し、淡黄色油状物の標記化合物７．９５ｇを得た。

〔α〕$_D$＝＋３８．７°（ｃ＝０．１、クロロホルム）

（３）（S）－３－フルオロメチル－３－メチルアミノ－ピロリジン

（S）－１－ベンジル－３－（N－ベンジル－N－メチル）アミノ－３－フルオロメチルピロリジン（６．４３ｇ）を参考例２０（９）と同様に反応、処理し、無色油状物の標記化合物（２．１０ｇ）を得た。

沸点：８０～１２０℃（１０mmHg）

〔α〕$_D$＝＋７．２０°（ｃ＝０．２４、クロロホルム）

（４）（S）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－７－（３－フルオロメチル－３－メチルアミノピロリジン－１－イル）－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－３－キノリンカルボン酸

窒素気流中、アセトニトリルに溶解した（S）－（＋）－３－フルオロメチル－３－メチルアミノピロリジン（２．０７ｇ）及びトリエチルアミン（１．５９ｇ）に、１－シクロプロピル－６，７－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－３－キノリンカルボン酸ジフルオロボラン錯体（４．１４ｇ）を加え、

室温で１９時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、残留物にメタノール（100ml)、ジクロロメタン（１００ｍｌ）及びトリエチルアミン（９．７６ｇ）加え、３０時間還流撹拌した。溶媒を留去し、残渣にエタノールを加えて結晶化させ、得られた粗結晶をエタノールーアンモニアより再結晶し標記化合物を６９７ｍｇ得た。

融点：１６４．１～１６８．１℃

〔α〕$_D$＝＋２３７．７°（ｃ＝０．０５、１N塩酸）

実施例４

（１）（Ｒ）－１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル）アミノ－３－ヒドロキシメチルピロリジン

参考例２４で得られた（Ｒ）－１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンゾイル－Ｎ－メチル）アミノ－３－エトキシカルボニルピロリジン（９．３３ｇ）を、参考例20（７）と同様に反応、処理し、淡黄色油状物の標記化合物８．０ｇを得た。

〔α〕$_D$＝－３４．０°（ｃ＝０．９５、エタノール）

（２）（Ｒ）－１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル）アミノ－３－フルオロメチルピロリジン

（Ｒ）－１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル）アミノ－３－ヒドロキシメチルピロリジン（７．８０ｇ）を、参考例２０（８）と同様に反応、処理し、淡黄色油状物の標記化合物６．１０ｇを得た。

〔α〕$_D$＝－２９．７°（ｃ＝０．１０、エタノール）

（３）（Ｒ）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－７－（３－フルオロメチル－３－メチルアミノピロリジン－１－イル）－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－３－キノリンカルボン酸

（Ｒ）－１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチル）アミノ－３－フルオロメチルピロリジン5.７９ｇを、参考例（９）と同様に反応、処理し、淡黄色油状物の粗（Ｒ）－３－フルオロメチル－３－メチルアミノピロリジンを 3.038ｇ得た。

上記粗淡黄色油状物（３．０３８ｇ）及び１－シクロプロピル－６，７－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－３－キノリンカルボン酸ジフルオロ

ボラン錯体（４．８８ｇ）を、実施例１７と同様に反応、処理し、標記化合物を４．７８２ｇ得た。

〔α〕$_D$＝－２５７．４°（ｃ＝０．１１５、０．１Ｎ塩酸）

実施例５

（１）（Ｒ）－１－ベンジル－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジル）アミノ－３－ヒドロキシメチルピロリジン

参考例２３で得られた（Ｒ）－１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンゾイル－Ｎ－ベンジル）アミノ－３－エトキシカルボニルピロリジン（１３．２ｇ）を、参考例２０（７）と同様に反応、処理し、淡黄色油状物の標記化合物１１.０９ｇを得た。

〔α〕$_D$＝－２７．３°（ｃ＝０．２３０、クロロホルム）

（２）（Ｒ）－１－ベンジル－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジル）アミノ－３－フルオロメチルピロリジン

（Ｒ）－１－ベンジル－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジル）アミノ－３－ヒドロキシメチルピロリジン（１０．８ｇ）を、参考例２０（８）と同様に反応、処理し、淡黄色油状物の標記化合物９．６０ｇを得た。

〔α〕$_D$＝－２３．９°（ｃ＝０．２４５、クロロホルム）

（３）（Ｒ）－３－アミノ－３－フルオロメチルピロリジン

（Ｒ）－１－ベンジル－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジル）アミノ－３－フルオロメチルピロリジン（８．０ｇ）を、参考例２０（９）と同様に反応、処理し、無色油状物の標記化合物（１．３１ｇ）を得た。

沸点：１００～１２０℃（１０ｍｍＨｇ、クーゲロール）

（４）（Ｒ）－７－（３－アミノ－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－３－キノリンカルボン酸

（Ｒ）－３－アミノ－３－フルオロメチルピロリジン（１．３１ｇ）及び１－シクロプロピル－６，７－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－３－キノリンカルボン酸ジフルオロボラン錯体（３．１７ｇ）を、実施例３（４）と同様に反応、処理し、標記化合物２．６６ｇを得た。

融点：１７６～１７７℃（分解）

〔α〕$_D$＝－２２５°（ｃ＝０．２１０、０．１Ｎ塩酸）

実施例６

（１）（Ｓ）－１－ベンジル－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジル）アミノ－３－ヒドロキシメチルピロリジン

参考例２３で得られた（Ｓ）－３－（Ｎ－ベンゾイル－Ｎ－ベンジル）アミノ－１－ベンジル－３－エトキシカルボニルピロリジン（１３．０ｇ）を、参考例２０（７）と同様に反応、処理し、淡黄色油状物の標記化合物１０．５ｇを得た。

〔α〕$_D$＝＋２９．２°（ｃ＝０．１９０、クロロホルム）

（２）（Ｓ）－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジル）アミノ－１－ベンジル－３－フルオロメチルピロリジン

（Ｓ）－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジル）アミノ－１－ベンジル－３－ヒドロキシメチルピロリジン（１０．５ｇ）を、参考例２０（８）と同様に反応、処理し、淡黄色油状物の標記化合物９．０ｇを得た。

〔α〕$_D$＝＋２２．４°（ｃ＝０．３３、クロロホルム）

（３）（Ｓ）－３－アミノ－３－フルオロメチルピロリジン

（Ｓ）－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジル）アミノ－１－ベンジル－３－フルオロメチルピロリジン（８．６ｇ）を、参考例２０（９）と同様に反応、処理し、淡黄色油状物の標記化合物２．５ｇを得た。

沸点：１００～１２０℃（１０ｍｍＨｇ、クーゲロール）

（４）（Ｓ）－７－（３－アミノ－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－３－キノリンカルボン酸

（Ｓ）－３－アミノ－３－フルオロメチルピロリジン（２．５ｇ）及び１－シクロプロピル－６，７－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－３－キノリンカルボン酸ジフルオロボラン錯体（６．０ｇ）を、実施例３（４）と同様に反応、処理し、標記化合物３．００ｇを得た。

融点：１８５～１８８℃（分解）

〔α〕$_D$ ＝－２１１．１°（ｃ＝０．０１７、０．１Ｎ塩酸）

比較例１

（１）７－（４－アミノ－４－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）ピペリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸・BF_2 キレート

参考例１９（２）で得られた１－ベンジル－４－ベンジルアミノ－４－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）ピペリジン２．２ｇを酢酸５０ｍｌに溶解し、２０％水酸化パラジウム炭素７００ｍｇを加え、水素雰囲気下６０℃で加熱撹拌した。５時間後触媒を濾別し、溶媒を濃縮して粗製のアミン１．２ｇを得た。この粗製のアミン１．２ｇと１－シクロプロピル－６，７－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸・BF_2 キレート８５８ｍｇをアセトニトリル５０ｍｌに溶解し、室温で一晩撹拌した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、結晶として標題化合物４３０ｍｇを得た。

（２）７－（４－アミノ－４－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）ピペリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

比較例１（１）で得られた７－（４－アミノ－４－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）ピペリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸・BF_2 キレート４３０ｍｇをメタノール５０ｍｌに溶解し、トリエチルアミン０．５ｍｌを加えて５時間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣に水－クロロホルムを加えて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残渣をアセトン－メタノールで結晶化し、無色の結晶として標題化合物２９５ｍｇを得た。

（３）７－（４－アミノ－４－アミノメチルピペリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

比較例１（２）で得られた７－（４－アミノ－４－（ｔ－ブトキシカルボニル

アミノメチル）ピペリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸２９０ｍｇに氷冷下、トリフルオロ酢酸１．５ｍｌを滴下し、室温に戻して５分後アンモニア水を加えて塩基性とした。溶媒を留去後、メタノールに溶解し活性炭カラムクロマトグラフィーで脱塩することにより、無色の結晶として標題化合物７６ｍｇを得た。

融点：１４５℃

参考例４２

（１）１－ベンジル－５－オキソピロリジン－３，３－ジカルボン酸モノエチルエステル

１－ベンジル－５－オキソピロリジン－３，３－ジカルボン酸ジエチルエステル６１．１ｇをエタノール６０ｍｌに溶かし、８５％水酸化カリウム１２．６ｇとエタノール６０ｍｌの溶液を加え、一夜室温にて放置した。エタノールを減圧下に留去した後、水を加え、酢酸エチルにて洗浄した。水層を塩酸にてｐＨ１とし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を水洗、乾燥後、濃縮し、白色結晶として標題化合物４９．５ｇを得た。

（２）１－ベンジル－３－（ベンジルカルバモイル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸エチルエステル

１－ベンジル－５－オキソピロリジン－３，３－ジカルボン酸モノエチルエステル６０．０ｇ、ベンジルアミン２３．２ｇとテトラヒドロフラン５００ｍｌの混合物に１－ヒドロキシベンズトリアゾール２．７８ｇとジシクロヘキシルカルボジイミド４２．５ｇを加え、一夜室温にて撹拌した。不溶物を除き、濃縮後、酢酸エチル４００ｍｌを加え、炭酸カリウム水溶液、水、希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、濃縮し、白色結晶として標題化合物７８ｇを得た。融点63～６５℃

（３）１－ベンジル－３－（ベンジルアミノメチル）－３－ヒドロキシメチルピロリジン

水素化アルミニウムリチウム２．９６ｇとテトラヒドロフラン５０ｍｌの混合

物に１－ベンジル－３－（ベンジルカルバモイル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸エチルエステル９．９０ｇとテトラヒドロフラン２０ｍｌの溶液を２０分かけて滴下した。８時間還流した後、水３ｍｌ、１５％水酸化ナトリウム水溶液３ｍｌ、水９ｍｌを氷冷下に加え、一夜放置した。不溶物を除き、濃縮後、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムにて精製し、油状物として標題化合物６．０３ｇを得た。

NMR($CDCl_3$) δ: 1.6-1.9(m, 2H), 2.2-2.8(m, 6H), 3.56(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.74(s, 2H), 7.26(s, 10H)

（４）３－アミノメチル－３－ヒドロキシメチルピロリジン

１－ベンジル－３－（ベンジルアミノメチル）－３－ヒドロキシメチルピロリジン２．０ｇをエタノール２０ｍｌに溶解し、１０％パラジウム－炭素１ｇを加え、常圧下に水素添加した。反応終了後、触媒を除き、濃縮し、油状物として標題化合物を得た。

NMR($CDCl_3$) δ: 1.3-1.8(m, 2H), 2.6(bs, 6H), 2.8-3.0(m, 4H), 3.62(dd, 2H)

参考例４３

（１）１－ベンジル－３－（ジベンジルカルバモイル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸エチルエステル

６０％水素化ナトリウム２．５ｇとジメチルホルムアミド６０ｍｌの混合物に参考例４２（２）で得られる１－ベンジル－３－（ベンジルカルバモイル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸エチルエステル２０ｇとジメチルホルムアミド２０ｍｌの溶液を氷冷下に加えた。室温にて１．５時間撹拌後、ベンジルブロミド９．７ｇを氷冷下に加え、１時間撹拌した。氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、水洗、乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムにて精製し、白色結晶として標題化合物１６．３ｇを得た。融点１１２～１１５℃

（２）１－ベンジル－３－（ジベンジルアミノメチル）－３－ヒドロキシメチルピロリジン

１－ベンジル－３－（ジベンジルカルバモイル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸エチルエステル１６．２ｇを参考例４２（３）と同様に反応、処理

することにより、白色結晶として標題化合物１１．５ｇを得た。融点６５～６７℃

（３）１－ベンジル－３－（ジベンジルアミノメチル）－３－メシルオキシメチルピロリジン

１－ベンジル－３－（ジベンジルアミノメチル）－３－ヒドロキシメチルピロリジン７．８８ｇ、トリエチルアミン５．５ｍｌとクロロホルム８０ｍｌの溶液に、氷冷下、メシルクロリド２．７ｍｌを加えた。氷冷下でさらに３０分撹拌後、炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムにて精製し、油状物として標題化合物６．９７ｇを得た。

NMR($CDCl_3$) δ:1.5-1.9(m, 2H), 2.29(dd, 2H), 2.67(s, 2H), 2.80(s, 3H), 3.45(d, 2H), 3.60(s, 4H), 4.15(s, 2H), 7.23(s, 5H), 7.30(s, 10H)

（４）１－ベンジル－３－（ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジン

１規定のテトラブチルアンモニウムフロリド－テトラヒドロフラン溶液７２mlに、１－ベンジル－３－（ジベンジルアミノメチル）－３－メシルオキシメチルピロリジン６．９０ｇとアセトニトリル７０ｍｌの溶液を加え、４０℃にて１６時間撹拌した。濃縮後、水２００ｍｌに注ぎ、アンモニア水でアルカリ性とし、エーテルにて抽出した。エーテル層を水洗し、乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムにて精製し、油状物として標題化合物４．３７ｇを得た。

NMR($CDCl_3$) δ: 1.35-1.6(m, 2H), 2.05-2.6(m, 4H), 2.64(s, 2H), 3.42(s, 2H), 3.55(s, 4H), 4.34(dd, J=48, 3Hz, 2H), 7.22(s, 5H), 7.27(s, 10H)

（５）３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン

１－ベンジル－３－（ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジン４．５５ｇをエタノール４０ｍｌに溶解し、１０％パラジウム－炭素１ｇ、ヒドラジン一水和物２．１５ｇを加え、１時間還流した。反応終了後、触媒を除き、濃縮し、油状物として標題化合物を得た。

NMR($CDCl_3$) δ: 1.61(td, J=7, 2Hz, 2H), 2.68(s, 3H), 2.75-2.85(m 4H),

3.00(t, J=7Hz, 2H), 4.38(d, J=48Hz, 2H)

参考例４４

（１）１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルカルバモイル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸エチルエステル

参考例４２（１）で得られる１－ベンジル－５－オキソピロリジン－３，３－ジカルボン酸モノエチルエステル２９．１ｇとＮ－ベンジル－Ｎ－メチルアミン１２．１ｇを参考例４２（２）と同様に反応、処理することにより油状物として標題化合物３１ｇを得た。

NMR($CDCl_3$) δ: 1.16(t, J=7Hz, 3H), 2.69(s, 3H), 3.16(s, 2H),
3.59(d, J=10Hz, 1H), 4.0-4.8(m, 7H), 7.26(s, 5H), 7.29(s, 5H)

（２）１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルアミノメチル）－３－ヒドロキシメチルピロリジン

１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルカルバモイル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸エチルエステル１９．３ｇを参考例４２（３）と同様に反応、処理することにより油状物として標題化合物１１．６ｇを得た。

NMR($CDCl_3$) δ: 1.4-1.9(m, 2H), 2.0-2.9(m, 9H), 3.50(s, 2H),
3.56(ABq, 2H), 3.58(s, 2H), 7.26(s, 10H)

（３）３－ヒドロキシメチル－３－メチルアミノメチルピロリジン

１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルアミノメチル）－３－ヒドロキシメチルピロリジン６．８０ｇを参考例４３（５）と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物を得た。

NMR($CDCl_3$) δ: 1.3-1.8(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.5-3.0(m, 6H),
3.25(bs, 3H), 3.59(s, 2H)

参考例４５

（１）１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジン

参考例４４（２）で得られる１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルアミノメチル）－３－ヒドロキシメチルピロリジン１１．０ｇ、トリエチルアミ

ン７．１ｍｌと塩化メチレン４４ｍｌの溶液に、メシルクロリド３．１５ｍｌと塩化メチレン１１ｍｌの溶液を－２０℃以下で滴下した。反応終了後、エーテル２００ｍｌと水１００ｍｌの混合物中に注ぎ、エーテル層を水洗、乾燥後、濃縮した。残留物をアセトニトリル５０ｍｌに溶解し、１規定のテトラブチルアンモニウムフロリド－テトラヒドロフラン溶液１００ｍｌに加え、５０℃にて４時間撹拌した。濃縮後、水３００ｍｌに注ぎ、アンモニア水でアルカリ性とし、エーテルにて抽出した。エーテル層を水洗し、乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムにて精製し、油状物として標題化合物７．９０ｇを得た。

NMR($CDCl_3$) δ: 1.63(td, J=7, 2Hz, 2H), 2.21(s, 3H), 2.3-2.7(m, 6H), 3.56(s, 2H), 3.58(s, 2H), 4.41(ddd, J=48, 11, 8Hz, 2H), 7.27(s, 10H)

（２）３－フルオロメチル－３－メチルアミノメチルピロリジン

１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジン７．９０ｇを参考例４３（５）と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物を得た。

NMR($CDCl_3$) δ: 1.62(td, J=7, 2Hz, 2H), 2.35(s, 2H), 2.46(s, 3H), 2.64(s, 2H), 2.8-2.9(m, 2H), 2.97(t, J=7Hz, 2H), 4.36(d, J=48Hz)

参考例４６

（１）１－ベンジル－３，３－ビス（ヒドロキシメチル）ピロリジン

１－ベンジル－５－オキソピロリジン－３，３－ジカルボン酸ジエチルエステル３．１９ｇを参考例４２（３）と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物２．５７ｇを得た。

NMR($CDCl_3$) δ: 1.63(t, 2H), 2.48(s, 2H), 2.59(t, 2H), 3.57(s, 8H), 7.27(s, 5H)

（２）３，３－ビス（ヒドロキシメチル）ピロリジン

１－ベンジル－３，３－ビス（ヒドロキシメチル）ピロリジン２．３２ｇを参考例４２（４）と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物を得た。

NMR(D_2O) δ: 1.93(t, J=8Hz, 2H), 3.21(s, 2H), 3.39(t, J=8Hz),

3.61(s, 4H)

参考例４７

（１）１－ベンジル－６－オキソピペリジン－３，３－ジカルボン酸ジエチルエステル

１，１，３－プロパントリカルボン酸トリエチルエステル８９．７ｇ、１，３，５－トリベンジルヘキサヒドロ－１，３，５－トリアジン１０２．６ｇとトリフルオロ酢酸６．５ｇの混合物を１００℃で２６時間撹拌した。トルエンを加え、１０％塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水、水で順次洗浄後、乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムにて精製し、油状物として標題化合物７５ｇを得た。

NMR($CDCl_3$) δ:1.20(t,6H),2.12-2.68(m,4H),3.67(s,2H),3.90-4.30(m,4H),4.60(s,2H),7.28(s,5H)

（２）１－ベンジル－６－オキソピペリジン－３，３－ジカルボン酸モノエチルエステル

１－ベンジル－６－オキソピペリジン－３，３－ジカルボン酸ジエチルエステル７５ｇを参考例４２（１）と同様に反応、処理することにより、白色結晶として標題化合物５７ｇを得た。融点１２５～１２７℃

（３）１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルカルバモイル）－６－オキソピペリジン－３－カルボン酸エチルエステル

１－ベンジル－６－オキソピペリジン－３，３－ジカルボン酸モノエチルエステル２７．４ｇを参考例４４（１）と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物２３．８ｇを得た。

NMR($CDCl_3$) δ:1.10(t,3H),2.08-2.62(m,4H),2.72(s,3H),3.30-4.92(m,8H),6.92-7.42(m,10H)

（４）１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルアミノメチル）－３－ヒドロキシメチルピペリジン

１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルカルバモイル）－６－オキソピペリジン－３－カルボン酸エチルエステル２３．８ｇを参考例４２（３）と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物１３．８ｇを得た。

NMR($CDCl_3$) δ:1.00-1.76(m,4H),2.20(s,3H),2.21-2.88(m,6H),
3.27-3.76(m,6H),7.00-7.40(m,10H)

（５）１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルアミノメチル）－３－フルオロメチルピペリジン

１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルアミノメチル）－３－ヒドロキシメチルピペリジン１０ｇを参考例４５（１）と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物５．２ｇを得た。

NMR($CDCl_3$) δ:1.08-1.74(m,4H),2.20(s,3H),2.21-2.42(m,4H),2.52(s,2H),
3.40(d,2H),3.56(s,2H),4.50(dd,2H),7.24(s, 10H)

（６）３－メチルアミノメチル－３－フルオロメチルピペリジン

１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルアミノメチル）－３－フルオロメチルピペリジン０．９ｇを参考例４３（５）と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物を得た。これをそのまま次工程で使用した。

参考例４８

（１）１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジルカルバモイル）－６－オキソピペリジン－３－カルボン酸エチルエステル

参考例４７（２）で得られた１－ベンジル－６－オキソピペリジン－３，３－ジカルボン酸モノエチルエステル２９ｇを参考例４２（２）と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物３１ｇを得た。

NMR($CDCl_3$) δ:1.12(t,3H),2.08-2.64(m,4H),3.75(s,2H),4.08(q,2H),
4.35(d,2H),4.59(s,2H),6.39(s,1H),6.92-7.44(m,10H)

（２）１－ベンジル－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルカルバモイル）－６－オキソピペリジン－３－カルボン酸エチルエステル

１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジルカルバモイル）－６－オキソピペリジン－３－カルボン酸エチルエステル１５ｇを参考例４３（１）と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物１３．７ｇを得た。

NMR($CDCl_3$) δ:1.04(t,3H),2.04-2.68(m,4H),3.32-3.99(m,4H),4.14-5.10(m,6H),
6.80-7.48(m,15H)

（３）１－ベンジル－３－ジベンジルアミノメチル－３－ヒドロキシメチルピペリジン

１－ベンジル－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルカルバモイル）－６－オキソピペリジン－３－カルボン酸エチルエステル１３．６ｇを参考例４２（３）と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物８．５ｇを得た。

NMR($CDCl_3$) δ:1.00-1.72(m,4H),2.06-2.80(m,6H),3.10-3.77(m,8H),
7.00-7.36(m,15H)

（４）１－ベンジル－３－ジベンジルアミノメチル－３－フルオロメチルピペリジン

１－ベンジル－３－ジベンジルアミノメチル－３－ヒドロキシメチルピペリジンル８．４ｇを参考例４５（１）と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物３．９ｇを得た。

NMR($CDCl_3$) δ:0.96-1.68(m,4H),1.70-2.46(m,4H),2.58(d,2H),3.24(d,2H),
3.58(s,4H),3.90-4.80(m,2H),7.00-7.38(m,15H)

（５）３－アミノメチル－３－フルオロメチルピペリジン

１－ベンジル－３－ジベンジルアミノメチル－３－フルオロメチルピペリジン２．９ｇを参考例４３（５）と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物１．３ｇを得た。これをそのまま次工程で使用した。

参考例４９

（１）１－ベンジル－４－シアノピペリジン－４－カルボン酸エチルエステル

トリフェニルホスフィン１０８ｇとテトラヒドロフラン１．２１の溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレート７２．１ｇとテトラヒドロフラン１２０ｍｌの溶液を－３０℃にて４０分かけ滴下し、更に１．５時間撹拌した。この溶液にＮ－ベンジルジエタノールアミン２７ｇ、シアノ酢酸エチルエステル１５．６ｇとテトラヒドロフラン１２０ｍｌの溶液を－３０℃にて３０分かけ滴下し、更に１時間撹拌した後、－２５℃にて一夜放置した。氷冷下にて９時間撹拌した後、更に氷冷下３日間放置した。溶媒を留去した後、トルエン１１、水０．５１を加え、塩酸２３ｍｌで酸性とし、水層を分離した。水層を炭酸カリウム２７ｇでアルカ

リ性としクロロホルムにて抽出、乾燥後、溶媒を留去、シリカゲルカラムクロマトにより精製して、微黄色結晶として標題化合物１８ｇを得た。融点５３～５５℃

（２）１－ベンジル－４－シアノ－４－ヒドロキシメチルピペリジン

１－ベンジル－４－シアノピペリジン－４－カルボン酸エチルエステル２．７２ｇをメタノール２０ｍｌに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム０．５６７ｇを氷冷下に加え、更に２．５時間撹拌した。溶媒を留去した後、水を加え、クロロホルムで抽出し、乾燥後、溶媒を留去、白色結晶として標題化合物２．２２ｇ得た。融点１０８～１１０℃

（３）４－アミノメチル－１－ベンジル－４－ヒドロキシメチルピペリジン

水素化アルミニウムリチウム２．０６ｇをテトラヒドロフラン５０ｍｌに懸濁し、氷冷下、１－ベンジル－４－シアノ－４－ヒドロキシメチルピペリジン５ｇのテトラヒドロフラン５０ｍｌ溶液を滴下し、氷冷下３時間撹拌した。氷冷下、水２．１ｍｌ、１５％水酸化ナトリウム水溶液２．１ｍｌ、水６．３ｍｌを順次滴下し、終夜放置した。不溶物を除き、溶媒を留去した後、クロロホルムで抽出し、乾燥後、溶媒を留去し、白色結晶として標題化合物を定量的に得た。融点75～７７℃

（４）４－アミノメチル－４－ヒドロキシメチルピペリジン

４－アミノメチル－１－ベンジル－４－ヒドロキシメチルピペリジン１．０ｇを参考例４２（４）と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物を定量的に得た。

NMR($CDCl_3$ +D_2O) δ :1.3-1.5(m, 4H), 2.7-2.9(m, 4H), 2.8(s, 2H), 3.6(s, 2H)

参考例５０

（１）４－ベンゾイルアミノメチル－１－ベンジル－４－ヒドロキシメチルピペリジン

４－アミノメチル－１－ベンジル－４－ヒドロキシメチルピペリジン２．６６ｇ、炭酸カリウム１．８８ｇをテトラヒドロフラン２５ｍｌ、水２５ｍｌに溶解し、氷冷下、塩化ベンゾイル１．９１ｇのテトラヒドロフラン２０ｍｌの溶液を

滴下し、更に1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去し、白色結晶として標題化合物を定量的に得た。融点158～160℃

（2）4－（N－ベンゾイル－N－ベンジルアミノメチル）－1－ベンジル－4－ヒドロキシメチルピペリジン

60%水素化ナトリウム0．46gをN，N－ジメチルホルムアミド40ml に懸濁し、室温で4－ベンゾイルアミノメチル－1－ベンジル－4－ヒドロキシメチルピペリジン4．29gのN，N－ジメチルホルムアミド40ml溶液を滴下し、2時間撹拌した。氷冷下、臭化ベンジル1．36mlを加え、室温で終夜撹拌した後、氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、水洗、乾燥後、溶媒を留去し、黄色油状物として標題化合物を定量的に得た。

NMR($CDCl_3$) δ:1.5-1.7(m, 4H), 2.3-2.5(m, 4H), 3.5-3.6(m, 7H), 4.5(s, 2H), 7.1-7.5(m, 15H)

（3）1－ベンジル－4－ジベンジルアミノメチル－4－ヒドロキシメチルピペリジン

水素化アルミニウムリチウム1．19gをテトラヒドロフラン30ml に懸濁し、室温で4－（N－ベンゾイル－N－ベンジルアミノメチル）－1－ベンジル－4－ヒドロキシメチルピペリジン6．7gのテトラヒドロフラン30ml溶液を滴下した。室温で30分撹拌後、7時間還流し、氷冷下、水1．2ml、15%水酸化ナトリウム水溶液1．2ml、水3．6mlを氷冷下に加え、一夜放置した。不溶物を除き、濃縮後、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムにて精製し、油状物として標題化合物2．3gを得た。

NMR($CDCl_3$) δ: 1.4-1.6(m, 4H), 2.2-2.4(m, 4H), 2.6(s, 2H), 3.35(s,2H), 3.45(s, 2H), 3.75(s, 2H), 7.3(s, 15H)

参考例51

（1）1－ベンジル－3－（N，N－ジベンジルカルバモイル）－5－オキソピロリジン－3－カルボン酸

参考例43（1）で得られた1－ベンジル－3－（N，N－ジベンジルカルバ

モイル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸モノエチルエステル１３２ｇをメタノール９００ｍｌに溶解し、水酸化ナトリウム４４．９ｇと水４５０ｍｌの溶液を加え、４０℃にて４時間撹拌した。メタノールを減圧下に留去し、トルエンにて洗浄後、塩酸を加え酸性とした。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮して、標題化合物を定量的に得た。融点１２３～１２５℃

（２）１－ベンジル－３－ジベンジルアミノメチル－３－ヒドロキシメチルピロリジン

１－ベンジル－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルカルバモイル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸１２４ｇをテトラヒドロフラン１．１１に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム７９．７ｇを氷冷下、１５分かけて加えた。さらに、硫酸５６ｍｌとテトラヒドロフラン５６０ｍｌの溶液を氷冷下、１時間かけて加えた。３時間還流後、３規定塩酸５００ｍｌを氷冷下に加え、さらに２．５時間還流した。濃縮後、水１１を加え、水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムにて精製し、白色結晶として標題化合物を９０ｇ得た。融点６５～６７℃

参考例５２

１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３，３－ジカルボン酸ジエチルエステル

Ｌ－（－）－α－メチルベンジルアミン１２１ｇをトルエン１２１ｍｌに溶かし、室温で３７％ホルムアルデヒド８９．３ｇを滴下し、４０℃で１時間撹拌した。次いで、水酸化ナトリウム１ｇおよび水３ｍｌを加え、１時間撹拌した。反応液を水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた油状物に１，１，２－エタントリカルボン酸トリエチルエステル８２ｇおよびトリフルオロ酢酸７．６ｇを加え、１００℃で２４時間撹拌した。冷却後、混合物を酢酸エチル５００ｍｌで希釈し、次いで、１０％塩酸、水および飽和炭酸水素ナトリウムで順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

NMR($CDCl_3$) δ：1.17(t,3H), 1.28(t,3H), 1.56(d,3H), 3.03(dd,2H),

3.60(dd,2H), 4.12(q,2H), 4.24(q,2H), 5.48(q,2H), 7.10-7.40(m,5H),

〔α〕$_D$ =－２８．０°（ｃ＝１％、メタノール）

参考例５３

（ＲＳ）－３－エトキシカルボニル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸

８５％水酸化カリウム１３．９ｇをエタノール９００ｍｌに溶かし、１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３，３－ジカルボン酸ジエチルエステル７０ｇを加え、室温で４時間撹拌した。溶液を減圧濃縮し、水５００ｍｌを加え、トルエン３００ｍｌで洗浄した。水層を氷冷下に１０％塩酸水を加え酸性とし、酢酸エチル３００ｍｌで３回抽出した。抽出物を水洗し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して標記化合物を得た。融点１２８～１３５℃

参考例５４

（ＲＳ）－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルカルバモイル）－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸エチルエステル

（ＲＳ）－３－エトキシカルボニル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸３０．５ｇを１，２－ジクロロエタン92ｍｌに溶かし、塩化チオニル１１ｍｌおよびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを１滴加え２時間還流し、減圧濃縮した。得られた油状物をトルエン３９ｍｌに溶かし、ジベンジルアミン２３．７ｇ、トリエチルアミン１２．２ｇおよびトルエン１３０ｍｌからなる溶液に氷冷下滴下し、室温で３時間撹拌した。反応液を水、炭酸水素ナトリウム－１０％塩酸水、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、標題化合物を得た。

参考例５５

（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－ヒドロキシメチル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミドおよび（Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－ヒドロキシメチル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド

（ＲＳ）－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルカルバモイル）－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸エチルエステル４６ｇをメタノール７００ｍｌに溶かし水冷下、水素化ホウ素ナトリウム５０ｇを少しずつ加えた。室温で一夜放置した後、反応液を減圧濃縮した。酢酸エチル２００ｍｌを加え、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して、ジアステレオマー混合物を得る。この混合物をｎ－ヘキサン：酢酸エチル（１：１）の混合溶媒を用い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離し、（Ｓ）体：融点１４０～１４２℃、〔α〕$_D$＝－３５．０°（ｃ＝１％、メタノール）および（Ｒ）体：融点１６４～１６６℃、〔α〕$_D$＝－８６．９°（ｃ＝１％、メタノール）をそれぞれ得た。

参考例５６

（Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－フルオロメチル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド

（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－ヒドロキシメチル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド７．６１ｇをクロロホルム８０ｍｌに溶かし、ヘキサフルオロプロペンジエチルアミン７．８５ｇを加え、１時間加熱還流した。反応液を冷却後、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物を展開溶媒（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝２：１の混合溶媒）を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状の標題化合物を得た。融点８５～８９℃、〔α〕$_D$＝－３１．６°（ｃ＝１％、メタノール）

参考例５７

（Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－ヒドロキシメチル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミドを参考例５６と同様に反応・処理して、（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－フルオロメチル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミドを得た。融点１１３～１１５℃、〔α〕$_D$＝－８８．６°（ｃ＝１％、メタノール）

参考例５８

（S）－３－（N，N－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチル－１－（（S）－α－メチルベンジル）ピロリジン

水素化アルミニウムリチウム１．２３ｇをテトラヒドロフラン２０ｍｌに懸濁し、（R）－N，N－ジベンジル－３－フルオロメチル－１－（（S）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド７．２ｇのテトラヒドロフラン２０ｍｌ溶液を水冷下滴下し、室温で１時間撹拌後、３時間撹拌還流した。反応液を冷却後、水１．２３ｍｌおよびテトラヒドロフラン５ｍｌの混合溶媒を滴下し、次いで、水酸化ナトリウム０．１８ｇの５ｍｌ水溶液を滴下し、一夜放置した。溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮し、次いで、展開溶媒（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝２：１の混合溶媒）を用い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状の標題化合物を得た。〔α〕$_D$＝－１３．２°（ｃ＝１％、メタノール）

参考例５９

（R）－３－（N，N－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチル－１－（（S）－α－メチルベンジル）ピロリジン

参考例５８と同様に（R）－N，N－ジベンジル－３－フルオロメチル－１－（（S）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミドより油状の標題化合物を得た。〔α〕$_D$＝－４４．８°（ｃ＝１％、メタノール）

参考例６０

（S）－３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン

（S）－３－（N，N－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチル－１－（（S）－α－メチルベンジル）ピロリジン３．８４ｇをエタノール４０ｍｌに溶解し、室温で１０％パラジウム炭素１．５４ｇ、ヒドラジン１水和物2.08ｇを加え、２時間還流した。反応液をセライト濾過後、濾液を減圧濃縮し、油状の標題化合物を得た。〔α〕$_D$＝＋７．８°（ｃ＝１％、メタノール）

参考例６１

（R）－３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン

参考例６０と同様に（R）－３－（N，N－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチル－１－（（S）－α－メチルベンジル）ピロリジンより油状の標題化合物を得た。〔α〕$_D$＝－７．９°（ｃ＝１％、メタノール）

参考例６２

（R）－３－エトキシカルボニル－１－（（S）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸

参考例５２で得た１－（（S）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３，３－ジカルボン酸ジエチルエステル２３ｇにアセトン３４０ｍｌと0.05M燐酸カリウム緩衝液（ｐＨ８．０）３１００ｍｌを加え、この液にエステラーゼ（シグマ社製）６．５ｍｌを加え、３０℃で７時間撹拌した。希塩酸で酸性にし、クロロホルム２００ｍｌで３回抽出し、減圧濃縮して標記化合物を得た。融点１３７～１３９℃（分解）。〔α〕$_D$＝－３９．１°（ｃ＝１％、メタノール）

参考例６３

（R）－３－（N，N－ジベンジルカルバモイル）－１－（（S）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸エチルエステル

参考例６２で得た（R）－３－エトキシカルボニル－１－（（S）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸より、参考例５４と同様に反応・処理して標記化合物を得た。〔α〕$_D$＝－１０．９°（ｃ＝１％、メタノール）

参考例６４

（S）－N，N－ジベンジル－３－ヒドロキシメチル－１－（（S）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド

参考例６３で得た（R）－３－（N，N－ジベンジルカルバモイル）－１－（（S）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸エチルエステルより参考例５５と同様に反応・処理して標記化合物を得た。融点１３５～１３７℃。〔α〕$_D$＝－３５．９°（ｃ＝１％、メタノール）

参考例６５

１－（（R）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３，３－ジカ

ルボン酸ジエチルエステル

D－（＋）－α－メチルベンジルアミンを用いて参考例５２と同様に反応・処理して標記化合物を得た。〔α〕$_D$＝＋２７．６°（ｃ＝１％、メタノール）

参考例６６

（Ｒ）－３－エトキシカルボニル－１－（（Ｒ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸

参考例６５で得た１－（（Ｒ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３，３－ジカルボン酸ジエチルエステルを用いて、参考例６２と同様に反応・処理して標記化合物を得た。融点１６３（分解）。〔α〕$_D$＝＋３９．７°（ｃ＝１％、メタノール）

参考例６７

（ＲＳ）－３－エトキシカルボニル－１－（（Ｒ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸

参考例６５で得られた１－（（Ｒ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３，３－ジカルボン酸ジエチルエステルを用いて参考例５３と同様に反応・処理して標記化合物を得た。

参考例６８

（ＲＳ）－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルカルバモイル）－１－（（Ｒ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸エチルエステル

参考例６７で得られた（ＲＳ）－３－エトキシカルボニル－１－（（Ｒ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸３２．１ｇをクロロホルム１００ｍｌに溶かし、塩化チオニル１５ｍｌおよびN，Ｎ－ジメチルホルムアミド１滴を加え、２時間還流し、減圧濃縮した。得られた油状物をトルエン３９ｍｌに溶かし、Ｎ－メチルベンジルアミン１５．３ｇ、トリエチルアミン１２．７ｇおよびトルエン１３０ｍｌからなる溶液に氷冷下滴下し、２時間還流した。反応液を水、炭酸水素ナトリウム１０％塩酸水、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、標記化合物を得た。

NMR($CDCl_3$, 100MHz) δ: 7.40-6.72(m, 10H), 5.46(q, 1H), 4.88-4.19(m, 2H),

4.04(q,2H), 3.34-2.82(m,4H), 2.68(s,3H), 1.58 および1.57(d,3H), 1.20および1.06(t,3H)

参考例６９

（R）－N－ベンジル－３－ヒドロキシメチル－N－メチル－１－（（R）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミドおよび（S）－N－ベンジル－３－ヒドロキシメチル－N－メチル－１－（（R）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド

参考例６８により得られた（RS）－３－（N－ベンジル－N－メチルカルバモイル）－１－（（R）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸エチルエステル３９ｇをメタノール５９０ｍｌに溶かし、水冷下、水素化ホウ素ナトリウム４０ｇを少しずつ加えた。室温で一夜放置した後、反応液を減圧濃縮し、酢酸エチル１７０ｍｌを加え、水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、ジアステレオマー混合物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム：酢酸エチル＝１：１）により分離精製し、（R）－N－ベンジル－３－ヒドロキシメチル－N－メチル－１－（（R）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド（〔α〕$_D$＝＋２９．０°（ｃ＝１％、メタノール））と（S）－N－ベンジル－３－ヒドロキシメチル－N－メチル－１－（（R）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド（〔α〕$_D$＝＋７９．２°（ｃ＝１％、メタノール））を得た。

参考例７０

（S）－N－ベンジル－３－フルオロメチル－N－メチル－１－（（R）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド

（R）－N－ベンジル－３－ヒドロキシメチル－N－メチル－１－（（R）－α－メチルベンシル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド１１．５ｇをクロロホルム120ml に溶かし、ヘキサフルオロプロペンジエチルアミン１４.２ｇを加え、１．５時間還流した。反応液を冷却後、水、炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム：酢酸エチル＝１：１）により精製し、標記化合物を結晶として得た。融点９８～１０４℃、〔α〕$_D$＝＋２７．６°（ｃ＝１％、メタノール）

参考例７１

（Ｒ）－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルアミノメチル）－３－フルオロメチル－１－（（Ｒ）－α－メチルベンジル）ピロリジン

水素化アルミニウムリチウム１．１ｇのテトラヒドロフラン溶液６０ｍｌ中に、（Ｓ）－Ｎ－ベンジル－３－フルオロメチル－Ｎ－メチル－１－（（Ｒ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド５．３７ｇのテトラヒドロフラン溶液６０ｍｌを室温にて滴下し、撹拌した。３時間還流した後、氷冷し、テトラヒドロフラン１２ｍｌ、水１．２ｍｌの混合溶液を滴下し、さらに、１５％水酸化ナトリウム水溶液１．２ｍｌと水３．６ｍｌの混合溶液を加え、撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した後、酢酸エチルエステルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝９：１）により精製し、標記化合物を黄色油状物として得た。〔α〕$_D$＝＋３３．５°（ｃ＝１％、メタノール）

参考例７２

（Ｒ）－３－フルオロメチル－３－メチルアミノメチルピロリジン

（Ｒ）－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルアミノメチル）－３－フルオロメチル－１－（（Ｒ）－α－メチルベンジル）ピロリジン２．０５ｇをエタノール55ｍｌに溶かし、１０％パラジウム炭素０．８ｇおよびヒドラジン１水和物0.９０ｇを室温にて加え、４０分間還流した。反応液をセライト濾過後、濾液を減圧濃縮し、標記化合物を黄色油状物として得た。〔α〕$_D$＝－８．１３°（ｃ＝１％、メタノール）

参考例７３

（Ｒ）－３－ベンジルカルバモイル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸エチルエステル

（R）－3－エトキシカルボニル－1－（（S）－α－メチルベンジル）－5－オキソピロリジン－3－カルボン酸10gをテトラヒドロフラン100m1に溶かし、ヒドロキシベンゾトリアゾール0．89gを加えて撹拌し、さらに氷冷下、ジシクロヘキシルカルボジイミド6．76gおよびベンジルアミン3．86gを加え、室温にて30分間撹拌した。2日間放置した後、反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、炭酸カリウム水溶液、水、希塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、n－ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）により精製し、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

NMR($CDCl_3$, 100MHz) δ: 8.50-8.30(bs, 1H), 7.30-7.20(m, 10H), 5.30(q, 1H), 4.40-4.30(m, 2H), 4.10-3.90(m, 3H), 3.70(ABq, 1H), 3.00(ABq, 2H), 1.50(d, 3H), 1.05(t, 3H)

参考例74

（S）－N－ベンジル－3－ヒドロキシメチル－1－（（S）－α－メチルベンジル）－5－オキソピロリジン－3－カルボキサミド

（R）－3－ベンジルカルバモイル－1－（（S）－α－メチルベンジル）－5－オキソピロリジン－3－カルボン酸エチルエステル12gをメタノール120m1に溶かし、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム10gを加え、水冷下2時間撹拌した。室温で一夜放置した後、反応液を減圧濃縮し、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム）により精製し、結晶化後、イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物を無色結晶として得た。融点122～124℃、$[\alpha]_D$ ＝－35．0°（c＝1%、メタノール）

参考例75

（R）－N－ベンジル－3－フルオロメチル－1－（（S）－α－メチルベンジル）－5－オキソピロリジン－3－カルボキサミド

（S）－N－ベンジル－3－ヒドロキシメチル－1－（（S）－α－メチルベンジル）－5－オキソピロリジン－3－カルボキサミド11．46gをクロロホ

ルム６０ｍｌに溶かし、ヘキサフルオロプロペンジエチルアミン１４．８ｇを加え、５０分間還流した。水冷下、氷水１００ｍｌを加え、クロロホルムで２回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム）により精製し、標記化合物を結晶として得た。融点１１４～１１６℃

参考例７６

（Ｒ）－Ｎ－ベンジル－３－フルオロメチル－Ｎ－メチル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド

６０％水素化ナトリウム０．５１ｇのジメチルホルムアミド溶液２０ｍｌに、氷冷下、（Ｒ）－Ｎ－ベンジル－３－フルオロメチル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド３．７２ｇのジメチルホルムアミド溶液３０ｍｌを加え、室温にて１時間撹拌した。さらに、氷冷下、ヨウ化メチル０．７ｍｌを加え、室温にて５．５時間撹拌した。反応液に、氷水２００ｍｌを加え、酢酸エチルエステルで２回抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム）により精製し、結晶化後、イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物を無色結晶として得た。融点９５～９８℃、〔α〕$_D$＝－２８．８°（ｃ＝１％、メタノール）

参考例７７

（Ｓ）－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルアミノメチル）－３－フルオロメチル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）ピロリジン

（Ｒ）－Ｎ－ベンジル－３－フルオロメチル－Ｎ－メチル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミドより、参考例７１と同様にして、標記化合物を油状物として得た。〔α〕$_D$＝－３５．６°（ｃ＝１％、メタノール）

参考例７８

（Ｓ）－３－フルオロメチル－３－メチルアミノメチルピロリジン

（Ｓ）－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルアミノメチル）－３－フルオロメチ

ル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）ピロリジンより、参考例７２と同様にして、標記化合物を黄色油状物として得た。〔α〕$_D$＝＋７．４７°（ｃ＝１％、メタノール）

参考例７９

（Ｓ）－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）ピロリジン

１規定のボラン－テトラヒドロフラン溶液１２６ｍｌに参考例５６で得た（Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－フルオロメチル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド１４ｇのテトラヒドロフラン４０ｍｌ溶液を加え４時間撹拌還流した。氷冷下、３規定塩酸４８ｍｌを滴下し、２時間撹拌還流した。水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムを用いて精製し、油状の標題化合物を得た。

参考例８０

参考例５７で得た（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－フルオロメチル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミドを参考例７９と同様に反応、処理して、（Ｒ）－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）ピロリジンを得た。

参考例８１

（Ｓ）－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）ピロリジン

参考例５６で得た（Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－フルオロメチル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド２８．６ｇのテトラヒドロフラン３００ｍｌ溶液に水素化ホウ素ナトリウム１２.２ｇを加え、濃硫酸８．６ｍｌとテトラヒドロフラン１００ｍｌの溶液を１時間かけて５℃以下で滴下した後、１時間撹拌還流した。氷冷下、３規定塩酸７８ｍｌを滴下し、１時間撹拌還流した。水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢

酸エチルで抽出、水洗、乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムを用いて精製し、油状の標題化合物を得た。

参考例８２

参考例５７で得た（S）－N，N－ジベンジル－３－フルオロメチル－１－（（S）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミドを参考例８１と同様に反応、処理して、（R）－３－（N，N－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチル－１－（（S）－α－メチルベンジル）ピロリジンを得た。

参考例８３

（１）（S）－３－（N，N－ジベンジルアミノメチル）－１－エトキシカルボニル－３－フルオロメチルピロリジン

参考例５８で得た（S）－３－（N，N－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチル－１－（（S）－α－メチルベンジル）ピロリジン６２ｇをトルエン６２０ｍｌに溶解し、クロルギ酸エチル４０ｍｌを加え、７５から８０℃で５時間撹拌した。不溶物を除き、炭酸カリウム水溶液、水、１規定クエン酸水溶液、水で順次洗浄し、乾燥後、濃縮して油状の標題化合物を得た。

NMR($CDCl_3$) δ: 1.22(t, 3H), 1.5-1.7(m, 2H), 2.62(s, 2H), 2.8-3.4(m,4H), 3.59(ABq,4H), 4.07(q, 2H), 4.30(d,2H), 7.15-7.35(m,10H)

（２）（R）－３－（N，N－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジン

（S）－３－（N，N－ジベンジルアミノメチル）－１－エトキシカルボニル－３－フルオロメチルピロリジン５２ｇをイソプロピルアルコール５００ｍｌに溶解し、水酸化カリウム２７ｇを加え、４０時間撹拌還流した。濃縮後、水 300ｍｌを加え、酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥後、濃縮して油状の標題化合物を得た。

NMR($CDCl_3$) δ: 1.40-1.60(m,2H),2.23(bs,1H), 2.50-2.90(m,5H), 3.60(s,4H), 4.34(d,2H), 7.15-7.35(m,10H)

参考例８４

（１）参考例５９で得た（Ｒ）－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）ピロリジンを参考例８３（１）と同様に反応、処理して、（Ｒ）－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－１－エトキシカルボニル－３－フルオロメチルピロリジンを得た。

NMR($CDCl_3$) δ：1.21(t,3H)，1.55-1.75(m,2H)，2.61(s,2H)，2.80-3.40(m,4H)，3.58(ABq,4H)，4.06(q,2H)，4.30(d,2H)，7.15-7.35(m,10H)

（２）（Ｒ）－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－１－エトキシカルボニル－３－フルオロメチルピロリジンを参考例８３（２）と同様に反応、処理して、（Ｓ）－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジンを得た。

NMR($CDCl_3$) δ：1.40-1.60(m,2H)，2.35(s,1H))，2.55-2.9(m,5H))，3.60(s,4H)，4.33(d,2H)，7.15-7.35(m,10H)

参考例８５

（１）（Ｒ）－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルカルバモイル）－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸

参考例６３で得た（Ｒ）－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルカルバモイル）－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸エチルエステル４８．５ｇをメタノール２５０ｍｌに溶解し、水酸化ナトリウム１６ｇと水１２５ｍｌの溶液を加え、４０℃で２時間撹拌した。濃縮後、トルエンで洗浄し、６規定塩酸で酸性とし、クロロホルムを用いて抽出した。水洗、乾燥、濃縮後、イソプロピルエーテルで結晶化させ、濾取し、標題化合物を得た。融点１３８～１３９℃

（２）（Ｓ）－３－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－ヒドロキシメチル－１－（（Ｓ）－α－メチルベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド８７７ｍｇをジクロルメタン２０ｍｌに溶解し、氷冷下、オギザリルクロリド２．９３ｍｌを滴下し、室温で２時間撹拌した。濃縮後、アセトニトリル１０ｍｌ、テトラヒドロフラン２０ｍｌを加え、氷冷下、（Ｒ）－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルカルバモイル）－１－（（Ｓ）－α－メチル

ベンジル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸４．５７ｇとテトラヒドロフラン１０ｍｌの溶液を滴下し、同温度で１時間撹拌した。水素化ホウ素ナトリウム９０８ｍｇとN，Ｎ－ジメチルホルムアミド２５ｍｌの溶液を氷冷下に滴下し、同温度で１．５時間撹拌した後、２規定塩酸２０ｍｌを加えた。酢酸エチルを用いて抽出し、水洗、乾燥、濃縮後、イソプロピルエーテルで結晶化させ、濾取し、標題化合物を得た。

参考例８６

参考例５１（１）で得た１－ベンジル－３－（N，Ｎ－ジベンジルカルバモイル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸を参考例８５（２）と同様に反応、処理して、１－ベンジル－３－N，Ｎ－ジベンジル－３－ヒドロキシメチル－５－オキソピロリジン－３－カルボキサミドを得た。融点１２７～１２９℃

また、上記参考例のいずれかの方法を用いることにより、下記の化合物を得ることができる。

○１－ベンジル－３－ジメチルアミノメチル－３－ヒドロキシメチルピロリジン

NMR($CDCl_3$）δ：1.2-1.8(m, 2H), 2.1-2.4(m, 2H), 2.2(s, 6H), 2.5(s, 2H), 2.6-2.9(m, 2H), 3.5-3.6(m, 4H), 5.3(bs, 1H), 7.2-7.3(m, 5H)

○１－ベンジル－３－ジメチルアミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン

NMR($CDCl_3$）δ：1.5-1.7(m, 2H), 2.1-2.7(m, 6H), 2.25(s, 6H), 3.55(s, 2H), 4.1(d,1H), 4.55(d, 1H), 7.2-7.3(m, 5H)

○１－ベンジル－３－シクロプロピルアミノメチル－３－ヒドロキシメチルピロリジン

NMR($CDCl_3$）δ：0.3-0.5(m,4H), 1.3-1.8(m,2H), 1.9-2.1(m,1H), 2.2-2.8(m,4H), 2.9(s,2H), 3.6(s,4H), 7.1-7.3(m,5H)

○１－ベンジル－３－（ジメチルカルバモイル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸エチルエステル　融点９５～９７℃

○１－ベンジル－３－（Ｎ－ベンジル－Ｎ－エチルカルバモイル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸エチルエステル

NMR($CDCl_3$）δ：1.16(t, 3H), 1.26(t3H), 3.12(s, 2H), 3.55(d, 1H),

3.9-4.8(m, 9H), 7.2-7.3(m, 10H)

○1－ベンジル－3－（シクロプロピルカルバモイル）－5－オキソピロリジン－3－カルボン酸エチルエステル

NMR($CDCl_3$) δ: 0.3-0.5(d, 2H), 0.6-0.8(m, 2H), 1.2(t, 3H), 2.5-2.8(m, 1 H), 3.05(d, 2H), 3.65(d, 2H), 4.15(q, 2H), 4.4(d, 2H), 6.4(bs, 1H), 7.1-7.3(m, 5H)

○1－ベンジル－3－（N－ベンジル－N－シクロプロピルカルバモイル）－5－オキソピロリジン－3－カルボン酸エチルエステル

NMR($CDCl_3$) δ: 0.6-0.8(d, 4H), 1.2(t, 3H), 2.2-2.6(m, 1H), 3.15(s, 2H), 3.6(d, 1H), 3.9-4.2(m, 3H), 4.3-4.7(m 4H), 7.0-7.3(m, 10H)

参考例８７

7－（3－アミノメチル－3－ヒドロキシメチルピロリジン－1－イル）－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸

参考例４２（４）で得られた3－アミノメチル－3－ヒドロキシメチルピロリジン０．７８ｇと1－シクロプロピル－6，7－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸．BF_2 キレート0.82ｇをジメチルスルホキシド１０ｍｌに溶解し、一夜室温にて撹拌した。溶媒を減圧下に留去し、メタノール１５ｍｌ、トリエチルアミン１ｍｌを加え、２時間還流した。溶媒を減圧下に留去し、エタノールを加えて結晶化させ、さらにエタノール－アンモニアより再結晶させて、標題化合物を０．５７ｇ得た。融点１９８～２００℃

参考例８８

7－（3，3－ビス（ヒドロキシメチル）ピロリジン－1－イル）－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸

参考例４６（２）で得られた 3,3－ビス（ヒドロキシメチル）ピロリジン0.61ｇと1－シクロプロピル－6，7－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキ

シー４－オキソ－３－キノリンカルボン酸．BF_2 キレート０．６２ｇを参考例８７と同様に反応、処理することにより、標題化合物を０．４４ｇ得た。融点２５５～２５７℃

実施例７

７－（３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

参考例４３（５）で得られた３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン０．６６０ｇと１－シクロプロピル－６，７－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸．BF_2 キレート0.69ｇをアセトニトリル５ｍｌに溶解し、一夜室温にて撹拌した。溶媒を減圧下に留去し、エタノールを加えて結晶化させた。得られた結晶にメタノール８０ｍｌ、トリエチルアミン５ｍｌを加え、２時間還流した。溶媒を減圧下に留去し、エタノールを加えて結晶化させ、さらにエタノールより再結晶させて、標題化合物を０．３８ｇ得た。融点１９２～１９４℃

実施例８

７－（３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸メチルエステル

実施例７で得られた７－（３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸８．９ｇをメタノール１００ｍｌに懸濁し、氷冷下撹拌しながら塩化チオニル３．２ｍｌを滴下した。滴下終了後、一夜還流した。メタノールおよび過剰の塩化チオニルを減圧留去した後、残留物を水に溶解させ、炭酸カリウムでアルカリ性とした。クロロホルムで２回抽出後、乾燥し、濃縮乾固することにより、標題化合物９．８ｇを得た。融点１４３～１４５℃

実施例９

（１）（Ｓ）－（＋）－７－（３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸メチルエステル

実施例８で得られた化合物８．１ｇ、メタノール３２ｍｌ溶液に、（Ｒ）－Ｏ－メチルマンデル酸２．２ｇ、メタノール８ｍｌ溶液を加え、室温に３日間放置した。析出した結晶を濾取し、メタノールより４回再結晶した後、得られた結晶を水に懸濁し、炭酸カリウムでアルカリ性としクロロホルムで抽出した。水洗、乾燥後、濃縮して、標題化合物１．１ｇを得た。融点１５０～１５２℃、光学純度９５％ｅｅ以上（ＨＰＬＣ）

（２）（Ｓ）－（＋）－７－（３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

（１）で得られた光学活性エステル１．１ｇをメタノール１０ｍｌに溶解させ、水酸化カリウム０．２２ｇ含有の水溶液２ｍｌを加え、室温で一夜撹拌した。溶媒を留去後、残留物を水に溶解させ、酢酸でｐＨ７とした。クロロホルムで抽出後、乾燥濃縮し、エタノールより再結晶して、標題化合物０．４２ｇを白色結晶として得た。融点１８６～１８８℃、〔α〕$_D$＝＋４０．１°（１．５０％メタノール－クロロホルム）、光学純度９５％ｅｅ以上（ＨＰＬＣ）

実施例１０

（１）（Ｒ）－（－）－７－（３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸メチルエステル

実施例９（１）で得られた母液より回収したエステルを、メタノール２８ｍｌに溶解させ、（Ｓ）－Ｏ－メチルマンデル酸１．９ｇ、メタノール７ｍｌ溶液を加え、一夜室温に放置した。析出した結晶を濾取し、メタノールより３回再結晶した。得られた結晶を水に懸濁し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。水洗、乾燥後、濃縮して標題化合物１．１ｇを得た。融点１５１～１５２℃、光学純度９５％ｅｅ以上（ＨＰＬＣ）

（２）（Ｒ）－（－）－７－（３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

（１）で得られた光学活性エステル１．１ｇを実施例９（２）と同様に反応させ、標題化合物０．５５ｇを白色結晶として得た。融点１８７～１８９℃、〔α〕$_D$＝－３９．４°（１．５０％メタノール－クロロホルム）、光学純度95％ｅｅ以上（ＨＰＬＣ）

実施例１１

（Ｓ）－（＋）－７－（３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

参考例６０で得られた（Ｓ）－３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン０．８８ｇ、トリエチルアミン０．４５ｇと１－シクロプロピル－６，７－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸．BF_2 キレート１．５２ｇを実施例７と同様に反応、処理し、クロロホルム－エタノールより再結晶することにより、標題化合物を得た。融点１８８～１９０℃、〔α〕$_D$＝＋２４．９°（ｃ＝１％、酢酸）

実施例１２

（Ｒ）－（－）－７－（３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

参考例６１で得られた（Ｒ）－３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン０．８８ｇ、トリエチルアミン０．４５ｇと１－シクロプロピル－６，７－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸．BF_2 キレート１．５２ｇを実施例７と同様に反応、処理し、クロロホルム－エタノールより再結晶することにより、標題化合物を得た。融点１８９～１９１℃、〔α〕$_D$＝－２５．３°（ｃ＝１％、酢酸）

実施例１３

1－シクロプロピル－6－フルオロ－7－（3－フルオロメチル－3－メチルアミノメチルピロリジン－1－イル）－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸

参考例45（2）で得られた3－フルオロメチル－3－メチルアミノメチルピロリジン1．46gと1－シクロプロピル－6，7－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸．BF_2 キレート1．37gを実施例7と同様に反応、処理し、エタノール－アンモニアより再結晶させることにより、標題化合物を0．51g得た。融点208～210℃

参考例89

1－シクロプロピル－6－フルオロ－7－（3－フルオロメチル－3－メチルアミノメチルピペリジン－1－イル）－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸

参考例47（6）で得られた3－フルオロメチル－3－メチルアミノメチルピペリジンと1－シクロプロピル－6，7－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸．BF_2 キレート0．44gを実施例7と同様に反応、処理し、クロロホルム－エタノールより再結晶させることにより、標題化合物を0．20g得た。融点135～138℃

参考例90

7－（3－アミノメチル－3－フルオロメチルピペリジン－1－イル）－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸

参考例48（5）で得られた3－アミノメチル－3－フルオロメチルピペリジンと1－シクロプロピル－6，7－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸．BF_2 キレート1．70gを実施例7と同様に反応、処理し、シリカゲルカラムにて精製し、淡黄色アモルファスとして標題化合物を1．20g得た。

NMR(DMSO-d_6) δ：0.60-1.30(m, 4H), 1.32-1.88(m, 4H), 2.86(s, 2H), 3.04-3.34(m, 4H), 3.68(s, 3H), 3.96-4.26(m, 1H), 4.56(d, 2H),

7.66(d, 1H), 8.64(s, 1H)

実施例１４

（R）－（－）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－７－（３－フルオロメチル－３－メチルアミノメチルピロリジン－１－イル）－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

参考例７２で得られた（R）－３－フルオロメチル－３－メチルアミノメチルピロリジン０．９７ｇをアセトニトリル溶液２６ｍｌに溶かし、トリエチルアミン０．６２ｍｌと１－シクロプロピル－６，７－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸．BF_2 キレート1.52ｇを加え、実施例７と同様に反応を行い処理した後、エタノール－アンモニア水より再結晶することにより、標記化合物を無色結晶として得た。融点１５６～１５７℃、〔α〕$_D$＝－５１．９°（ｃ＝１％、酢酸）

実施例１５

（S）－（＋）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－７－（３－フルオロメチル－３－メチルアミノメチルピロリジン－１－イル）－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

参考例７８で得られた（S）－３－フルオロメチル－３－メチルアミノメチルピロリジンより、実施例１３と同様に反応、処理して、標記化合物を無色結晶として得た。融点１５０～１５２℃、〔α〕$_D$＝＋５９．３°（ｃ＝１％、クロロホルム：メタノール＝１：１）

実施例１６

（１）（S）－１－シクロプロピル－７－（３－（N，N－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

参考例８３（２）で得た（R）－３－（N，N－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジン２３ｇ、１－シクロプロピル－６，７－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸．BF_2 キレート２１ｇ、トリエチルアミン６．５ｇとアセトニトリル２００ｍｌ

の混合物を１４時間撹拌した。濃縮後、エタノールを加え、得られた結晶を濾取した。この結晶にメタノール２００ｍｌ、クロロホルム１００ｍｌ、トリエチルアミン５０ｍｌを加え、４時間撹拌還流した。濃縮後、エタノールを加え、得られた結晶を濾取し、標題化合物を得た。

（２）（Ｓ）－７－（３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

（Ｓ）－１－シクロプロピル－７－（３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸１９．５８ｇをエタノール３００ｍｌに溶解し、１０％パラジウム－炭素３．９ｇ、ヒドラジン１水和物５．０ｇを加え、４時間撹拌還流した。析出した結晶を２規定水酸化ナトリウム水溶液を加え溶解し、濾取して、触媒を除いた。濃縮後、水１００ｍｌを加え、希塩酸を用いｐＨ７に調整した。析出した結晶を濾取し、標題化合物を得た。融点１８８～１９０℃

実施例１７

（Ｓ）－７－（３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

実施例１６（１）で得た（Ｓ）－１－シクロプロピル－７－（３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸７．５１ｇをエタノール４０ｍｌ、メタノール４０ｍｌに懸濁し６規定塩酸４．３ｍｌ、１０％パラジウム－炭素１．５ｇを加え、４０℃で水素を吹き込んだ。反応終了後、触媒を除き、濃縮後、アセトン１７０ｍｌを加え、析出した標題化合物の塩酸塩を結晶として濾取した。融点２１３～２１７℃

得られた塩酸塩を水１００ｍｌに溶解し、４規定水酸化ナトリウム水溶液を用いｐＨ７に調整した。析出した結晶を濾取し、標題化合物を得た。融点１９６～

１９８℃

実施例１８

（１）（Ｓ）－１－シクロプロピル－７－（３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－６，８－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

１－シクロプロピル－６，７，８－トリフルオロ－１，４－ジヒドロ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸５ｇ、（Ｒ）－３－Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン６．６ｇ、トリエチルアミン２．０ｇをアセトニトリル７５ｍｌに溶解し、７．５時間撹拌した。冷却後、析出した結晶を濾取し、標題化合物を淡黄色結晶として得た。融点１８５～１８６℃、〔α〕$_D$＝＋４．３°（ｃ＝１％、クロロホルム）

（２）（Ｓ）－１－シクロプロピル－７－（３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸

（Ｓ）－１－シクロプロピル－７－（３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－６，８－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸３ｇ、ナトリウムメトキシド1.4ｇにジメチルアセタミドを加え、１００℃で２時間撹拌した。冷却後、水を加え、酢酸にて、ｐＨ６．０に調整した。酢酸エチルにて抽出、水洗、乾燥後、濃縮し、イソプロピルエーテル－エタノールで結晶化させ、濾取した。エタノールから再結晶し、標題化合物を得た。融点１３２～１３３℃、〔α〕$_D$＝＋４２．０°（ｃ＝１％、クロロホルム）

実施例１９

（１）（Ｓ）－４－（３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－２，３，５－トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステル

２，３，４，５－テトラフルオロベンゾイル酢酸エチルエステル１３．２ｇ、（Ｒ）－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリ

ジン１８．２ｇ、トリエチルアミン５．６ｇをジメチルスルホキシド５４ｍｌに溶解し、１００℃で５時間加熱撹拌した。冷却後、水を加え、酢酸エチルにて抽出、水洗、乾燥後、濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝５０：１）により精製し、標記化合物を黄色油状物として得た。〔α〕$_D$＝－１０．５°（ｃ＝１%、クロロホルム）

NMR($CDCl_3$) δ: 1.36(t,3H), 1.70(t,3H), 2.65(s,2H), 3.55(m,4H), 3.60(s.4H)), 3.86(d.2H), 4.00-4.38(m,3H), 4.63(s,1H), 7.25(m,11H)

（２）（Ｓ）－２－（４－（３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－２，３，５－トリフルオロベンゾイル）－３－シクロプロピルアミノアクリル酸エチルエステル

（Ｓ）－４－（３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－２，３，５－トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステル５．２ｇ、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール２．５ｍｌを乾燥トルエン３０ｍｌに溶解し、８時間還流した。濃縮後、乾燥エタノール１５ｍｌに溶解し、シクロプロピルアミン０．５３ｇを加え、室温にて４．５時間撹拌し、濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝１００：１）により精製し、標記化合物を淡黄色油状物として得た。〔α〕$_D$＝＋１５．９°（ｃ＝１%、クロロホルム）

NMR($CDCl_3$) δ: 0.83(m,4H), 1.00-1.13(t,3H), 1.66(m,2H), 2.69(s,1H), 2.93(m,1H), 3.20-3.55(m,4H), 3.60(s,4H), 4.08(m,2H), 4.35(dd,1H), 4.45(dd,1H), 6.78-7.05(m,1H), 7.26(m,10H), 7.95-8.15(d,1H)

（３）（Ｓ）－１－シクロプロピル－７－（３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－６，８－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸エチルエステル

（Ｓ）－２－（４－（３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－２，３，５－トリフルオロベンゾイル）－３－シクロプロピルアミノアクリル酸エチルエステル０．３ｇを乾燥ジメチルホル

ムアミド1．5ｍｌに溶解し、炭酸カリウム0．07ｇを加え、50℃で7．5時間撹拌した。冷却後、水を加え、酢酸エチルにて抽出、水洗、乾燥後、濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝50：1）により精製し、標記化合物を淡黄色油状物として得た。〔α〕$_D$＝＋1．93°（c＝1％、クロホルム）

NMR($CDCl_3$) δ: 1.05(bs,2H), 1.16(d,2H), 1.40(t,3H), 1.73(m,2H), 2.70(s,1H), 3.26-3.58(m,4H), 3.63(q,4H), 3.82(m,1H), 4.37(q,3H), 4.50(q,1H), 7.10-7.36(m,11H), 7.80(d,1H), 8.50(s,1H)

（4）（S）－1－シクロプロピル－7－（3－（N，N－ジベンジルアミノメチル）－3－フルオロメチルピロリジン－1－イル）－6，8－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸

（S）－1－シクロプロピル－7－（3－（N，N－ジベンジルアミノメチル）－3－フルオロメチルピロリジン－1－イル）－6，8－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸エチルエステル7．5ｇをエタノール100ｍｌに溶解し、水10ｍｌに溶解した水酸化ナトリウム0．62ｇを加え、50℃で2時間撹拌した。濃縮後、水を加え、希塩酸でｐＨ6．5に調整し、析出した結晶を濾取し、熱エタノールで洗浄した。得られた結晶をN，N－ジメチルホルムアミドから再結晶し、標題化合物を淡黄色結晶として得た。融点184～186℃、〔α〕$_D$＝＋4．8°（c＝1％、クロロホルム）

得られた化合物は、実施例18（2）と同様に反応、処理することによって8位メトキシ体とすることができる。

実施例20

（1）（S）－4－（3－（N，N－ジベンジルアミノメチル）－3－フルオロメチルピロリジン－1－イル）－2，3，5－トリフルオロ安息香酸

2，3，4，5－テトラフルオロベンゾイル安息香酸10ｇ、（R）－3－（N，N－ジベンジルアミノメチル）－3－フルオロメチルピロリジン19．3ｇ、トリエチルアミン5．8ｇをジメチルスルホキシド25ｍｌに溶解し、110℃で6時間加熱撹拌した。冷却後、水を加え、酢酸エチルにて抽出、水洗、乾燥後、

濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝３０：１）により精製し、結晶を得た。含水エタノールから再結晶し、標題化合物を白色粉末結晶として得た。融点１４０～１４５℃、〔α〕$_D$＝－１０．９°（ｃ＝１％、クロロホルム）

（２）（Ｓ）－４－（３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－２，３，５－トリフルオロ安息香酸クロライド・塩酸塩

（Ｓ）－４－（３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－２，３，５－トリフルオロ安息香酸１２．６ｇを乾燥１，２－ジクロルエタン６３ｍｌに溶解し、乾燥ジメチルホルムアミド２滴を加えた。室温下、塩化チオニル２．３ｍｌを加え、２時間還流した。反応液を濃縮し、標題化合物を淡灰色結晶として得た。融点１７０～１７３℃（分解）

（３）（Ｓ）－１－シクロプロピル－７－（３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－６，８－ジフルオロ－１，４－ジヒドロ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸エチルエステル

（Ｓ）－４－（３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジルアミノメチル）－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－２，３，５－トリフルオロ安息香酸クロライド・塩酸塩０．９７ｇをアセトニトリル８ｍｌに溶解し、室温で撹拌しながら、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノアクリル酸エチルエステル０．２７ｇ、トリエチルアミン0.4ｇをアセトニトリル１ｍｌに溶解し滴下した。室温で１時間、５０℃で４時間撹拌した。反応液を室温に戻し、シクロプロピルアミン０．１１ｇを加えた。さらに、室温で３時間撹拌後、反応液を濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出、水洗、乾燥後、濃縮した。残渣に乾燥ジメチルホルムアミド３ｍｌ、炭酸カリウム０．２６ｇを加え、６０℃で８時間撹拌した。水を加え、、酢酸エチルにて抽出、水洗、乾燥後、濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝３０：１）により精製し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

得られた化合物は、実施例１９（４）、次いで実施例１８（２）と同様に反応、

処理することによって8位メトキシ体とすることができる。

また、上記参考例および実施例のいずれかの方法を用いることにより、下記の化合物を得ることができる。

○1－シクロプロピル－7－（3－ジメチルアミノメチル－3－フルオロメチルピロリジン－1－イル）－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸、融点178～180℃

○1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－7－（3－ヒドロキシメチル－3－メチルアミノメチルピペリジン－1－イル）－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸、融点166～169℃

発明の作用、効果

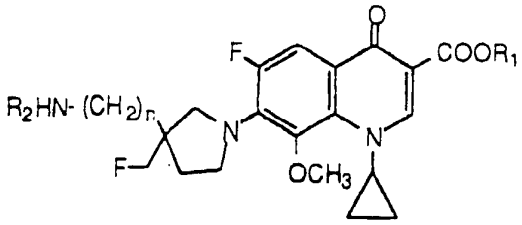
本発明の一般式（I）のn＝0の化合物、その光学異性体及びその塩、並びにその水和物は、従来のキノロンカルボン酸系抗菌剤のグラム陰性菌に対する強い抗菌力を維持しつつ、グラム陽性菌に対してin vitro及びin vivo で増強された効力から広い抗菌力を有する。また本発明化合物は、現在の薬剤では治療が困難なMRSAに対しても有効な抗菌作用を示し、特に従来、全く有効な薬剤が存在していなかったキノロン耐性黄色ブドウ球菌に対しても優れた抗菌作用を有し、嫌気性菌、マイコプラズマ及び抗酸菌等にも強い抗菌力を有することより、新たな抗菌剤としてより優れた臨床効果が期待される。さらに本発明化合物は、ラセミ体の状態においても小核出現頻度及び中枢毒性等の治療上好ましくない効果が、従来の抗菌剤よりも軽減し、光学活性体に分割すると、従来の平面構造のみを記載した文献では知り得なかった効果として上記治療上の好ましくない効果を、更に軽減させることを見い出した。この光学活性体の中でも特に（S）体は上記の効果が著しい。

また、本発明の一般式（I）のn＝1の化合物は、グラム陰性菌に対する強い抗菌力を維持しつつ、グラム陽性菌に対してin vitroおよびin vivo で増強された効力と広い抗菌作用を有する。また、問題となる中枢性等の副作用がほとんどなく、低毒性を示すことから、抗菌剤として臨床的により優れた有用性が期待される。特に、従来のキノロンカルボン酸系抗菌剤と比較して、グラム陰性菌に対

して同等以上の抗菌力を維持しつつ、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎球菌、腸球菌等のグラム陰性菌に対して著しく増強された抗菌力を有し、さらに、ＭＲＳＡおよびキノロン耐性のＭＲＳＡ、表皮ブドウ球菌または腸球菌に対して強力な抗菌力を示すとともに、嫌気性菌、クラミジア、マイコプラズマおよび抗酸菌に対しても強い抗菌力を示した。これら広範囲の菌に対する強いin vitro抗菌力はマウス感染治療効果に十分反映されることが実証されたことから、これら病原菌による種々の感染症の治療薬として臨床上優れた効果が期待できる。特に現在、院内感染症の起炎菌として臨床上非常に重大な問題となっている多剤耐性のＭＲＳＡや、複雑性尿路感染症の起炎菌のうち経口セフェムとキノロン剤の双方に耐性を示す表皮ブドウ球菌や腸球菌による感染症に適切な治療薬がない現状では、本化合物の臨床上の有用性は極めて高いものと考える。本化合物は既に上述しように耐性菌を含め極めて広範囲の病原菌に対し、抗菌力を示すことから、制癌剤その他の薬剤投与により免疫不全になった患者の細菌感染症治療薬として長期間投与しても菌交代現象が起こりにくいことが期待される。

請求の範囲

1. 下記一般式



（式中、R_1は、水素原子、低級アルキル基、フェニルアルキル基又は生体内で加水分解され得るエステル残基を意味し、R_2は水素原子又はメチル基を意味し、nは、0又は1の整数を意味する）

で表される8－メトキシ－キノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

2. R_1＝水素原子、n＝0である請求の範囲1記載の8－メトキシ－キノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

3. R_1＝水素原子、n＝1である請求の範囲1記載の8－メトキシ－キノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

4. 7－（3－アミノ－3－フルオロメチルピロリジン－1－イル）－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸、7－（3－アミノメチル－3－フルオロメチルピロリジン－1－イル）－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸、1－シクロプロピル－6－フルオロ－7－（3－フルオロメチル－3－メチルアミノピロリジン－1－イル）－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸、及び1－シクロプロピル－6－フルオロ－7－（3－フルオロメチル－3－メチルアミノメチルピロリジン－1－イル）－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－

オキソ－３－キノリンカルボン酸から選ばれる請求の範囲１記載の８－メトキシ－キノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

５．　７－（３－アミノ－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸、（Ｒ）－７－（３－アミノ－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸、及び（Ｓ）－７－（３－アミノ－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸から選ばれる請求の範囲１、２又は４記載の８－メトキシ－キノロンカルボン酸誘導体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

６．　（Ｓ）－７－（３－アミノ－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸又はその製薬上許容しうる塩。

７．　７－（３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸、（Ｒ）－７－（３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸、及び（Ｓ）－７－（３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸から選ばれる請求の範囲１、３又は４記載の８－メトキシ－キノロンカルボン酸誘導体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

８．　（Ｓ）－７－（３－アミノメチル－３－フルオロメチルピロリジン－１－イル）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキシ－４－オキソ－３－キノリンカルボン酸又はその製薬上許容しうる塩。

9. 請求の範囲1乃至8記載の8－メトキシ－キノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体又はそれらの製薬上許容しうる塩、又はその水和物と製薬上許容しうる担体からなる医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP93/01925

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl^5 C07D401/04, A61K31/47

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)

Int. Cl^5 C07D401/04, A61K31/47

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

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

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 4-69388 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), March 4, 1992 (04. 03. 92), Claim & US, A, 5157117	1-9
A	JP, A, 4-211077 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), August 3, 1992 (03. 08. 92), Claim & EP, A1, 443498	1-9
A	JP, A, 3-72476 (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), March 27, 1991 (27. 03. 91), Claim, (Family: none)	1-9

☑ 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 document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
April 19, 1994 (19. 04. 94)	May 24, 1994 (24. 05. 94)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 93/01925

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl[5] C07D401/04, A61K31/47

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[5] C07D401/04, A61K31/47

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

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）

CAS ONLINE

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
A	JP, A, 4-69388（杏林製薬株式会社）, 4. 3月. 1992（04. 03. 92）, 特許請求の範囲 & US, A, 5157117	1-9
A	JP, A, 4-211077（杏林製薬株式会社）, 3. 8月. 1992（03. 08. 92）, 特許請求の範囲 & EP, A1, 443498	1-9
A	JP, A, 3-72476（第一製薬株式会社）,	1-9

☑ 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」先行文献ではあるが、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の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	国際調査報告の発送日
19. 04. 94	24.05.94

名称及びあて先
日本国特許庁（ISA/JP）
郵便番号100
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）
池 田 正 人 印
4C 7602
電話番号 03-3581-1101 内線 3454

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
	27. 3月. 1991(27. 03. 91), 特許請求の範囲（ファミリーなし）	