

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-115530

(P2004-115530A)

(43) 公開日 平成16年4月15日(2004.4.15)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

C O 7 D 215/56

C O 7 D 215/56

4 C O 3 1

A 6 1 K 31/4375

A 6 1 K 31/4375

4 C O 5 0

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/4545

4 C O 6 3

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 31/47

4 C O 6 5

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/4709

4 C O 7 2

審査請求 有 請求項の数 2 O L (全 92 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-379669 (P2003-379669)

(22) 出願日 平成15年11月10日 (2003.11.10)

(62) 分割の表示 特願平8-513774の分割

原出願日 平成7年10月20日 (1995.10.20)

(31) 優先権主張番号 特願平6-255046

(32) 優先日 平成6年10月20日 (1994.10.20)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(31) 優先権主張番号 特願平7-12673

(32) 優先日 平成7年1月30日 (1995.1.30)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 000250100

湧永製薬株式会社

大阪府大阪市淀川区宮原4丁目5番36号

(74) 代理人 100079304

弁理士 小島 隆司

(74) 代理人 100114513

弁理士 重松 沙織

(74) 代理人 100120721

弁理士 小林 克成

(74) 代理人 100124590

弁理士 石川 武史

(72) 発明者 矢崎 明

広島県高田郡甲田町下甲立1624 湧永
製薬株式会社内

最終頁に続く

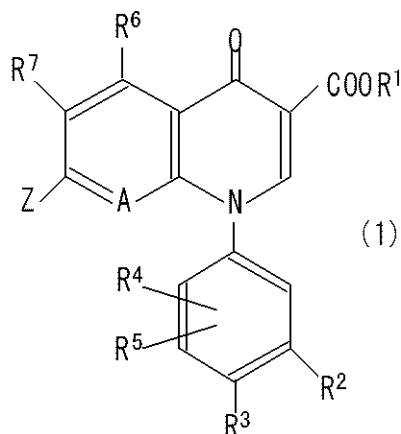
(54) 【発明の名称】 新規ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩並びに該物質を有効成分とする抗菌剤

(57) 【要約】

【課題】 抗菌力、腸管吸収性、代謝安定性及び副作用、特に光毒性や細胞毒性等の点を満足することを課題とする。

【解決手段】 次の一般式 (1)

【化1】

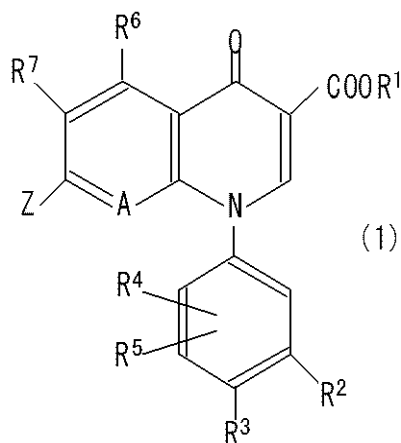


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の一般式 (1)

【化 1】



10

〔式中、 R^1 は水素原子又はカルボキシ保護基を示し、 R^2 はニトロ基又は置換若しくは無置換のアミノ基を示し、 R^3 はハロゲン原子を示し、 R^4 及び R^5 は同一又は異なってもよい水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、 R^6 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基又はアミノ基を示し、 R^7 は水素原子又はハロゲン原子を示し、Aは窒素原子又は $-CX=$ （ここで、Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す）を示し、Zはハロゲン原子又は置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基を示す。〕
で表されるピリドンカルボン酸誘導体又はその塩。

20

【請求項 2】

請求項 1 記載のピリドンカルボン酸誘導体又はその塩を有効成分とする抗菌剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は優れた抗菌作用と経口吸収性を有する新規なピリドンカルボン酸誘導体又はその塩及びこれを含む抗菌剤に関する。

【背景技術】

【0002】

ピリドンカルボン酸を基本骨格とする化合物の中には、優れた抗菌力と幅広い抗菌スペクトルとを有することから、合成抗菌剤として有用なものが数多く知られている。その中でも、ノルフロキサシン（特開昭 53-141286 号公報）、エノキサシン（特開昭 55-31042 号公報）、オフロキサシン（特開昭 57-46986 号公報）、シプロフロキサシン（特開昭 58-76667 号公報）、トスフロキサキン（特開昭 60-228479 号公報）等は感染症治療剤として、臨床において広く使用されている。

40

【0003】

しかしながら、これらの化合物は抗菌力、腸管吸収性、代謝安定性及び副作用、特に光毒性や細胞毒性等の点で未だ不十分なものであった。

【0004】

【特許文献 1】 特開昭 53-141286 号公報

【特許文献 2】 特開昭 55-31042 号公報

【特許文献 3】 特開昭 57-46986 号公報

【特許文献 4】 特開昭 58-76667 号公報

【特許文献 5】 特開昭 60-228479 号公報

50

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、上記事情に鑑みなされたもので、抗菌力、腸管吸収性、代謝安定性及び副作用、特に光毒性や細胞毒性等の点を満足する新規なピリドンカルボン酸誘導体又はその塩、及びこれを含む抗菌剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

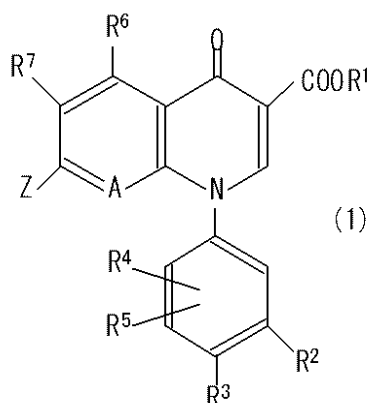
本発明者らは、かかる実情に鑑み、臨床上優れた合成抗菌剤となり得る化合物を得るべく鋭意検討した結果、下記一般式（１）で表わされる化合物が、グラム陰性菌及びグラム陽性菌に対し優れた抗菌性を有すると共に極めて低毒性であって合成抗菌剤として有用であることを見出し、本発明をなすに至ったものである。

10

【0007】

即ち、本発明は、次の一般式（１）

【化１】



20

〔式中、R¹は水素原子又はカルボキシ保護基を示し、R²はニトロ基又は置換若しくは無置換のアミノ基を示し、R³はハロゲン原子を示し、R⁴及びR⁵は同一又は異なってもよい水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、R⁶は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基又はアミノ基を示し、R⁷は水素原子又はハロゲン原子を示し、Aは窒素原子又は-CX=（ここで、Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す）を示し、Zはハロゲン原子又は置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基を示す。〕

30

で表わされるピリドンカルボン酸誘導体又はその塩を提供する。

また、本発明は当該ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩を有効成分とする抗菌剤を提供する。

【発明の効果】

【0008】

本発明化合物（１）及びその塩は極めて抗菌効果が高く、光毒性、細胞毒性が低いため、人体及び動物用の医薬品として、また魚病薬、農薬、食品保存剤等として広く使用することができる。更に本発明の化合物は抗ウイルス作用、特に抗HIV（ヒト免疫不全ウイルス）作用を有することが期待でき、エイズの予防又は治療に効果を有すると考えられる。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

以下、本発明について更に詳しく説明する。なお、本発明の上記一般式（１）で表わされるピリドンカルボン酸誘導体の置換基において「低級」とは、該置換基が鎖状である場合、炭素数１～７のものを示すが、特に炭素数１～５のものが好ましく、環状である場合

50

、炭素数 3～7 のものを意味する。

【0010】

上記一般式(1)中、 R^1 で示されるカルボキシ保護基とは、カルボン酸エステルのエステル残基をいい、比較的容易に解裂して、対応する遊離のカルボキシル基を生じる任意のものが挙げられ、この具体例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基等の低級アルキル基；ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基等の低級アルケニル基；ベンジル基等の炭素数7～11のアラルキル基；フェニル基、ナフチル基等の炭素数6～14のアリール基等の加水分解や接触還元等の穏和な条件で処理することにより脱離するもの、又はアセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基等の低級アルカノイルオキシ低級アルキル基；メトキシカルボニルオキシメチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基等の低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基；メトキシメチル基等の低級アルコキシ低級アルキル基；フタリジル基等のラクトニル基；1-ジメチルアミノエチル基等のジ低級アルキルアミノ低級アルキル基；(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチル基等の生体内で容易に脱離するもの等が挙げられる。なお、 R^1 としては水素原子が特に好ましい。

10

【0011】

R^2 で示される置換アミノ基における置換基としては、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基等の低級アルキル基；ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基等の低級アルケニル基；ベンジル基、1-フェニルエチル基等の炭素数7～11のアラルキル基；フェニル基、ナフチル基等の炭素数6～14のアリール基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基等の低級アルカノイル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；ベンゾイル基、ナフトイル等の炭素数7～15のアロイル基；グリシル、ロイシル、バリル、アラニル、フェニルアラニル、アラニル-アラニル、グリシル-バリル、グリシル-グリシル-バリルなどのアミノ酸残基あるいはオリゴペプチド残基及びこれらの官能基がアシル基や低級アラルキル等のペプチド化学で慣用の保護基で保護されたアミノ酸残基あるいはオリゴペプチド残基、又は環状アミノ基などが挙げられる。これらの置換基は1～2個の同種もしくは異種のものから任意に選ぶことができる。かかるアミノ酸残基あるいはペプチド残基で保護された化合物は水溶性が向上することが期待される。

20

30

【0012】

より好ましい R^2 としては、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アミノ酸置換アミノ基及びオリゴペプチド置換アミノ基が挙げられる。更に好ましい R^2 の例としては、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ホルミルアミノ基、グリシル-アミノ基、ロイシル-アミノ基、バリル-アミノ基、アラニル-アミノ基、アラニル-アラニル-アミノ基等が挙げられ、このうちアミノ基が特に好ましい。

40

【0013】

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられるが、就中フッ素原子又は塩素原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。

【0014】

R^4 、 R^5 、 R^6 及びXで示される低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、1-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基等が挙げられ、就中メチル基が好ましい。 R^4 、 R^5 及びXで示される低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基等が挙げられる。

50

【0015】

好ましい R^4 及び R^5 の組み合わせはハロゲン原子及び水素原子であり、 R^4 がフッ素原子又は塩素原子であり R^5 が水素原子である場合がより好ましく、 R^4 がフッ素原子であり R^5 が水素原子である場合が特に好ましい。なお、この R^4 は R^2 のパラ位に置換しているのが特に好ましい。

【0016】

X 及び Z で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられるが、特にフッ素原子、塩素原子が好ましい。

【0017】

また、式 (1) の化合物は A が窒素原子を示す場合にはナフチリジン骨格を有し、A が $-CX=$ を示す場合にはキノリン骨格を有することとなるが、A が窒素原子を示す場合及び $-CCl=$ である場合が特に好ましい。

【0018】

Z で示される置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基は、当該環内に更に一又は二以上の窒素原子、酸素原子、イオウ原子等の異種原子及びカルボニル炭素を含んでいてもよく、更に単環であっても 2～3 環性であってもよい。単環式の場合は 4～7 員環、2 環式の場合は 7～11 員環、3 環式の場合は 9～15 員環が好ましい。かかる環状アミノ基としては、例えば、アジリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ペペリジン-1-イル等の窒素原子 1 個を有する飢和単環式 3～7 員の環状アミノ基；例えば、ピペラジン-1-イル、ホモピペラジン-1-イル等の窒素原子 2 個を有する飽和の単環式 3～7 員の環状アミノ基；例えば、オキサゾリジン-3-イル、モルホリン-4-イル、チアゾリジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル等の窒素原子以外に酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を有する飽和の単環式 3～7 員の環状アミノ基；例えば、テトラヒドロキノリン-1-イル等の飽和の 2～3 環性の環状アミノ基；例えば 2, 8-ジアザスピロ〔4. 4〕ノナン-2-イル、5-アザスピロ〔2. 4〕ヘプタン-5-イル、7-アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン-7-イル、2, 8-ジアザビシクロ〔4. 3. 0〕ノナン-8-イル、5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン-2-イル、2, 5-ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン-2-イル、3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル等のスピロ式及び架橋式の飽和の 5～12 員の環状アミノ基などが挙げられる。

【0019】

これらの飽和環状アミノ基の環を構成する原子は適当な置換基で置換されていてもよく、そのような置換し得る基としては、例えばヒドロキシル基、低級アルキル基、置換又は無置換のアミノ基、置換又は無置換のアミノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子などが挙げられる。

【0020】

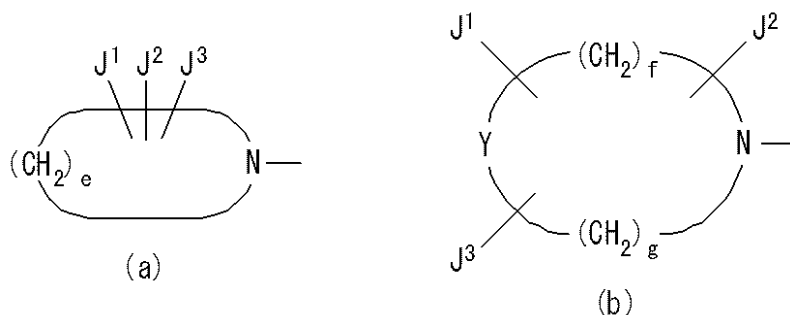
ここで飽和環状アミノ基に置換し得る低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基など炭素数 1～7 のものが、低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基などの炭素数 1～7 のものが、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子などが挙げられる。また、上記の飽和環状アミノ基上の置換基のうち、置換アミノ基、置換アミノ低級アルキル基における置換基としては、 R^2 で示したものと同様のものが挙げられ、これら置換アミノ基及び置換又は無置換のアミノ低級アルキル基の特に好ましい例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、1-アミノ-1-エチル基、メチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、グリシル-アミノ基、ロイシル-アミノ基、バリル-アミノ基、アラニル-アミノ基、アラニル-アラニル-アミノ基等が挙げられる。

【0021】

これら飽和環状アミノ基のうち、好ましい基として下記の式 (a) 及び (b)

で示されるものが挙げられる。

【化 2】



10

〔式中、Yは酸素原子、硫黄原子又は NR^8 （ここで R^8 は水素原子又は低級アルキル基を示す）を示し、eは3～5の数を示し、fは1～3の数を示し、gは0～2の数を示し、 J^1 、 J^2 及び J^3 は同一又は異なってもよく、水素原子、ヒドロキシル基、低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子を示す〕

【0022】

式(a)及び(b)における低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子としては、上記 $\text{R}^2 \sim \text{R}^5$ で示した基と同様なものが例示される。

20

【0023】

式(a)で示される環状アミノ基としては、例えばアゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基が挙げられ、式(b)で示される環状アミノ基としては、例えばピペラジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、チオモルホリン-4-イル基、ホモピペラジン-1-イル基、N-チアゾリジニル基、N-オキサゾリジニル基などが挙げられる。このうち、式(a)で示される環状アミノ基がより好ましく、アゼチジン-1-イル基又はピロリジン-1-イル基が特に好ましい。

【0024】

式(a)及び(b)で示される基の特に好ましい具体例を示せば次のとおりである。

30

【0025】

3-アミノアゼチジン-1-イル基、3-メチルアミノアゼチジン-1-イル基、3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル基、3-アミノメチルアゼチジン-1-イル基、3-アミノ-2-メチルアゼチジン-1-イル基、3-アミノ-3-メチルアゼチジン-1-イル基、3-アラニル-アミノアゼチジン-1-イル基、3-バリル-アミノアゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、3-、4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル基、3-メトキシピロリジン-1-イル基、3-メチルピロリジン-1-イル基、3-ヒドロキシ-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-アミノピロリジン-1-イル基、3-メチルアミノピロリジン-1-イル基、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル基、3-エチルアミノピロリジン-1-イル基、3-ジエチルアミノピロリジン-1-イル基、3-アミノメチルピロリジン-1-イル基、3-アミノ-3-メチルピロリジン-1-イル基、3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-アミノ-5-メチルピロリジン-1-イル基、3-メチルアミノ-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-ジメチルアミノ-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-エチルアミノ-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-ジエチルアミノ-3-メチルピロリジン-1-イル基、3-ジエチルアミノ-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-アミノメチル-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-メチルアミノメチル-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-ジメチルアミノメチル-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-エチルアミノメチル-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-(1-

40

50

アミノエチル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル基、3 - (2 - アミノエチル) - 4 -
 メチルピロリジン - 1 - イル基、3 - アミノ - 4 - エチルピロリジン - 1 - イル基、3 -
 メチルアミノ - 4 - エチルピロリジン - 1 - イル基、3 - ジメチルアミノ - 4 - エチルピ
 ロリジン - 1 - イル基、3 - エチルアミノ - 4 - エチルピロリジン - 1 - イル基、3 - ジ
 エチルアミノ - 4 - エチルピロリジン - 1 - イル基、3 - アミノメチル - 4 - エチルピロ
 リジン - 1 - イル基、3 - メチルアミノメチル - 4 - エチルピロリジン - 1 - イル基、3
 - ジメチルアミノメチル - 4 - エチルピロリジン - 1 - イル基、3 - アミノ - 3 - メチル
 ピロリジン - 1 - イル基、3 - メチルアミノ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル基、3 -
 ジメチルアミノ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル基、3 - アミノ - 3, 4 - ジメチルピ
 ロリジン - 1 - イル基、3 - アミノ - 4, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル基、3 - ア
 ミノ - 4, 5 - ジメチルピロリジン - 1 - イル基、3 - アミノ - 2, 4 - ジメチルピロリ
 ジン - 1 - イル基、3 - メチルアミノ - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル基、2 -
 メチル - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル基、2 - メチル - 3 - ジメチルアミノピロリジ
 ン - 1 - イル基、3 - アミノ - 4 - メトキシピロリジン - 1 - イル基、3 - アラニル - ア
 ミノピロリジン - 1 - イル基、3 - バリル - アミノピロリジン - 1 - イル基、ピペラジン
 - 1 - イル基、4 - メチルピペラジン - 1 - イル基、3 - メチルピペラジン - 1 - イル基
 、2 - メチルピペラジン - 1 - イル基、3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル基、3,
 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル基、3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル基、3,
 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル基、ピペリジン - 1 - イル基、4 - アミノピペ
 リジン - 1 - イル基、4 - ジメチルアミノピペリジン - 1 - イル基、4 - ヒドロキシピペ
 リジン - 1 - イル基、モルホリン - 4 - イル基、2 - アミノメチルモルホリン - 4 - イル
 基、2 - メチルアミノモルホリン - 4 - イル基、2 - ジメチルアミノモルホリン - 4 - イ
 ル基、チオモルホリン - 4 - イル基、ホモピペラジン - 1 - イル基、4 - メチルホモピペ
 ラジン - 1 - イル基、N - チアゾリジニル基、N - オキサゾリジニル基。

10

20

30

40

50

【0026】

一般式(1)における、より好ましい R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、A及びZ
 の組み合わせは、 R^1 が水素原子； R^2 がアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキ
 ルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アミノ酸置換アミノ基又はオリゴペプチド置換
 アミノ基； R^3 がハロゲン原子； R^4 がハロゲン原子； R^5 が水素原子； R^6 が水素原子； R
 R^7 がフッ素原子；Aが窒素原子、 $-CH=$ 又は $-CCl=$ ；Zが式(a)で示される基の
 場合である。更に好ましい R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、A及びZの組み合わせ
 は、 R^1 が水素原子； R^2 がアミノ基； R^3 がフッ素原子又は塩素原子； R^4 がフッ素原子又
 は塩素原子(R^2 のパラ位に置換)； R^5 が水素原子； R^6 が水素原子； R^7 がフッ素原子；
 Aが窒素原子又は $-CCl=$ ；はZが式(a)で示される基($e=3$ 又は4)の場合であ
 る。

【0027】

ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩(1)は酸付加塩又は塩基付加塩の両方を形成す
 ることができる。なお、この塩にはホウ素化合物とのキレート塩を形成したものも含まれ
 る。酸付加塩としては、例えば(A)塩酸、硫酸などの鉱酸との塩、(B)ギ酸、クエン
 酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、マレイン酸などの有機カルボン酸
 との塩、(C)メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシ
 チレンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また塩基付加塩と
 しては、例えば、(A')ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、(B')カル
 シウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、(C')アンモニウム塩、(D
 ')トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメ
 チルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、シクロ
 ヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル- β -フェネチルアミン
 、1-エフェナミン、N,N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との
 塩を挙げることができる。また、ホウ素化合物としては、フッ化ホウ素などのハロゲン化
 ホウ素、アセトキシホウ素などの低級アシルオキシホウ素が挙げられる。

【0028】

ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩(1)は、未溶媒和型のみならず、水和物又は溶媒和物としても存在することができる。従って、本発明の化合物は、そのすべての結晶型及び水和若しくは溶媒和物を含むものである。

【0029】

ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩(1)は、光学活性体として存在し得る。これらの光学活性体も本発明の化合物に包含される。更に、化合物(1)は、異なる立体異性体(シス型、トランス型)として存在し得る。これらの立体異性体もまた本発明の化合物に包含される。

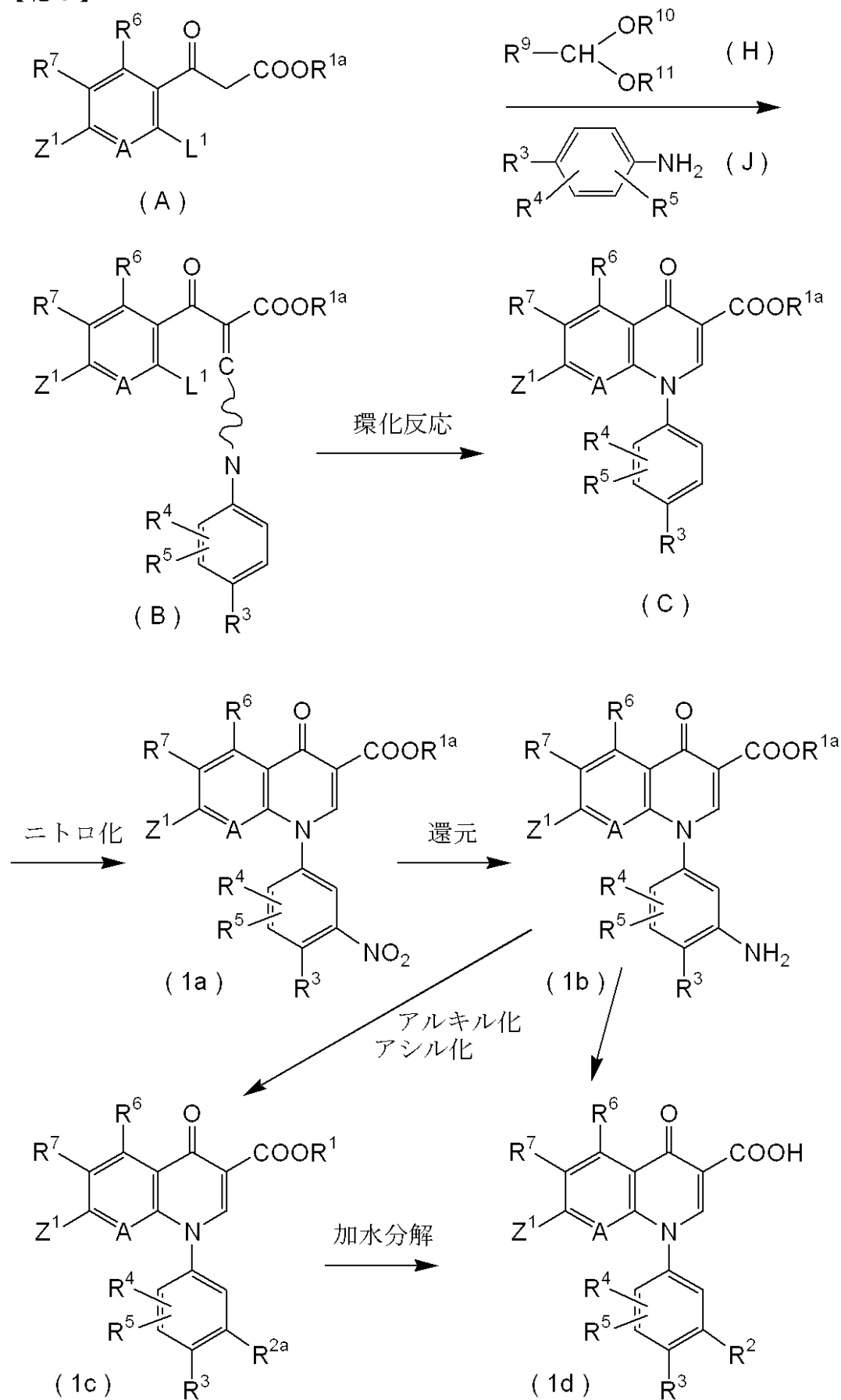
【0030】

ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩(1)は、置換基の種類等によって、それにあった任意の方法によって製造されるが、その一例を挙げれば次のとおりである。

【0031】

(工程1)一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^1 が水素原子又は低級アルキル基で、Zがハロゲン原子である化合物の製造は、例えば以下の反応式に表される一連の工程1によって製造される。

【化 3】



〔式中、 R^{1a} は低級アルキル基を示し、 R^9 は低級アルコキシ基又は基 $-NR^{12}R^{13}$ （こ
こで、 R^{12} 及び R^{13} はそれぞれ低級アルキル基を示す）を示し、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ

10

20

30

40

50

低級アルキル基を示し、 L^1 はハロゲン原子を示し、 Z^1 はハロゲン原子を示し、 R^{2a} は置換アミノ基を示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及びAは前記と同じ意味を有する]

【0032】

すなわち、本発明化合物(1a)～(1d)は化合物(A)にオルトギ酸エチル又はオルトギ酸メチルなどのオルトギ酸エステル類(H)を反応させた後、化合物(J)を反応させ、次いで環化反応させ、得られた化合物(C)をニトロ化して化合物(1a)とし、これを還元すれば化合物(1b)が得られ、これをアルキル化又はアシル化すれば化合物(1c)が得られ、これを加水分解すれば化合物(1d)が得られる。また化合物(1b)を加水分解しても化合物(1d)を得ることができる。

【0033】

化合物(A)とオルトギ酸エステル類(H)との反応は通常0～160℃、好ましくは50～150℃で行なわれ、反応時間は、通常10分～48時間、好ましくは、1～10時間である。またオルトギ酸エステル類の使用量は、化合物(A)に対して等モル以上、とりわけ約1～10倍モルが好ましい。

【0034】

上記化合物(J)との反応は無溶媒又は適当な溶媒中で行なわれる。また、反応補助剤として、無水酢酸等のカルボン酸無水物を加えることが望ましい。ここで使用される溶媒としては、該反応に影響しないものであればいずれでもよく、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリム、ジグリムなどのようなエーテル類；ペンタン、ヘキサン、ヘブタン、リグロインなどのような脂肪族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどのような非プロトン性極性溶媒；メタノール、エタノール、プロパノールなどのようなアルコール類等が挙げられる。本反応は通常0～150℃、好ましくは0～100℃で行なわれ、反応時間は、通常10分～48時間である。化合物(J)の使用量は化合物(A)に対して、等モル以上、好ましくは等モル～2倍モルである。

【0035】

また別法として、化合物(A)にN，N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタールなどのアセタール類を反応させた後、化合物(J)を反応させて化合物(B)へ導くこともできる。アセタール類との反応に使用される溶媒としては、本反応に影響しないものならいずれを用いてもよく、例えば、前述したものが挙げられる。本反応は通常0～150℃、好ましくは室温～100℃で行われ、反応時間は、通常10分～48時間、好ましくは1～10時間である。

【0036】

化合物(B)を環化反応に付して化合物(C)を得る。本反応は、塩基性化合物の存在下又は非存在下適当な溶媒中で行われる。本反応に使用される溶媒としては、反応に影響を与えないものであればいずれも使用でき、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリムなどのようなエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのようなハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのようなアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどのような非プロトン性極性溶媒が挙げられる。また使用される塩基性化合物としては、金属ナトリウム、金属カリウムなどのようなアルカリ金属類；水素化ナトリウム、水素化カルシウムなどのような金属水素化物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのような無機塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシドなどのようなアルコキシド類；フッ化ナトリウム、フッ化カリウムなどのような金属フッ化物；トリエチルアミン、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン(DBU)などのような有機塩類が挙げられる。本反応の反応温度は通常0～200℃、好ましくは室温～180℃がよく、反応は通常5分～24時間で終了する。塩基性化合物の使用量は化合物(B)に対して等モル以上、好ましくは等モル～2倍モルがよい。

【0037】

化合物(C)をニトロ化反応に付すことによって本発明化合物(1a)を製造することができる。ニトロ化は、芳香族化合物のニトロ化に用いられる一般的方法が適用され、ニトロ化剤としては硝酸若しくは硝酸塩と硫酸とを組み合わせた混酸や、硝酸アセチル等が挙げられる。反応に供される混酸の使用量は化合物(C)1当量に対して硫酸は1当量から大過剰量、硝酸は1当量から大過剰量であり、反応は例えば混酸に化合物(C)を添加することによって行われる。また、反応温度は -10°C ～ 80°C 、反応時間は5分～5時間が好ましい。

【0038】

化合物(1a)を還元することにより化合物(1b)を得ることができる。

10

還元は、一般に用いられる方法が適用でき、例えば酸性溶液中、亜鉛、鉄、スズ、塩化スズ(II)等を用いる溶解金属還元、硫化ナトリウム、ナトリウムヒドロスルフィド、亜二チオン酸ナトリウム等の硫化物を用いた還元及び白金、ラネーニッケル、白金-黒(Pt-C)、パラジウム-炭素(Pd-C)等を用いた接触還元法が挙げられる。

【0039】

R^1 が素原子である化合物(1d)は、化合物(1b)を加水分解することにより、又は所望により化合物(1b)をアルキル化又はアシル化等した後加水分解することにより得ることができる。

【0040】

加水分解は、通常の加水分解反応に用いられる反応条件のいずれも適用できるが、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基性化合物；塩酸、硫酸、臭化水素酸などの鉱酸；あるいはp-トルエンスルホン酸などの有機酸等の存在下、水、メタノール、エタノール、プロパノールなどのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのようなエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのようなケトン類、酢酸等の溶媒又はこれらの混合溶媒中で行われる。本反応は、通常室温～ 180°C 、好ましくは室温～ 140°C で行われ、反応時間は通常1～24時間である。

20

【0041】

本発明化合物(1c)を得るためのアルキル化反応は、所望のアルキル基に対応するジアルキル硫酸、アルキルヨード、アルキルブロミド等のアルキル化剤を、好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の溶液中、室温～ 150°C 程度の温度で化合物(1b)と反応させることに行うことができる。また、このアルキル化反応は所望のアルキル基に対応するカルボニル化合物を共存させた上で、白金、ラネーニッケル、白金-黒、パラジウム炭素を用いた接触還元法によって行うこともできる。アシル化反応は、通常のアミノ基のアシル化に用いられる任意の反応により行うことができ、例えば所望のアシル基に対応するアシルクロリド又は酸無水物と化合物(1b)を塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類又はアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中、 0°C ～室温においてピリジン、ピコリン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下又は非存在下に -70 ～ 100°C で反応させることにより、あるいはギ酸、酢酸等の酸又はそれらの酸無水物を室温～ 150°C で反応させることにより行うこともできる。

30

40

【0042】

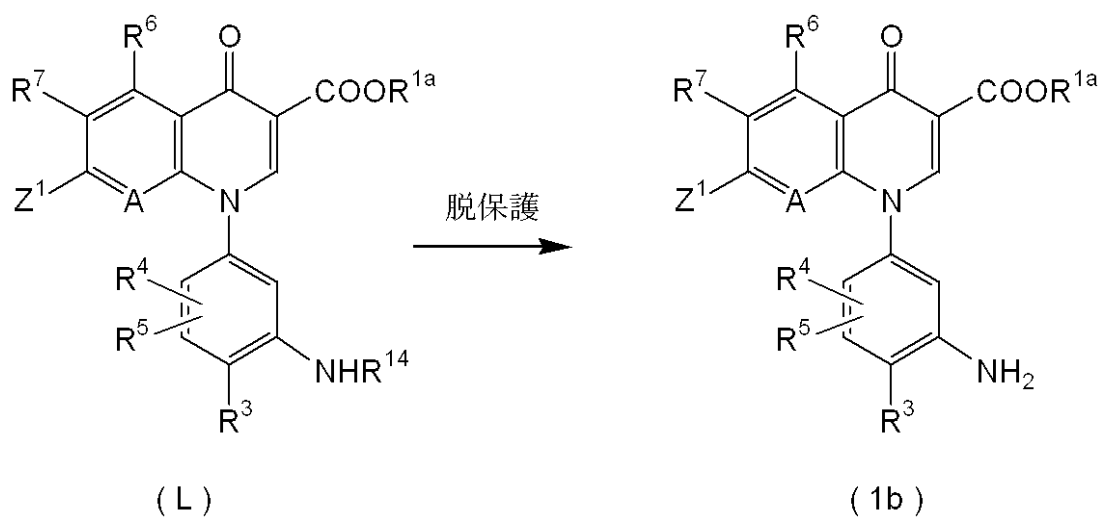
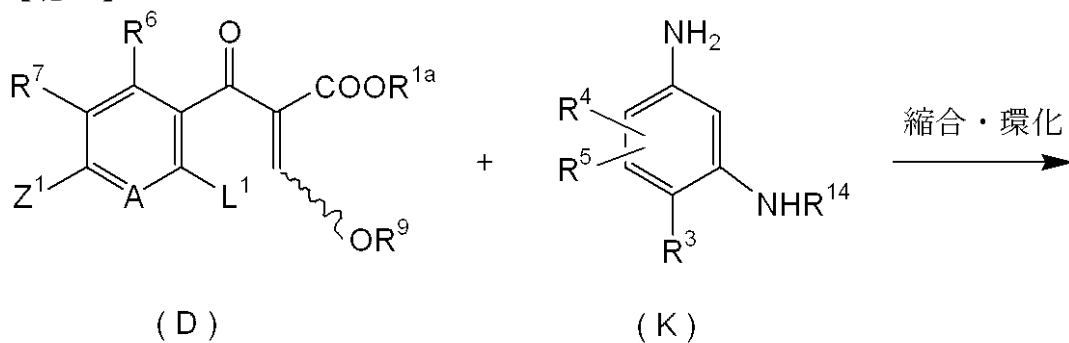
なお、一般式(1)中 R^6 がアミノ基である化合物は、 R^6 がハロゲン原子である化合物(A)を出発原料として用いて前記反応を行うことにより化合物(1a)、(1b)、(1c)又は(1d)とした後、当該ハロゲン原子をアミノ化することによって得るのが好ましい。

【0043】

50

また、化合物（1 b）は以下の方法によっても合成することができる。

【化 4】



〔式中、 R^{14} はアミノ保護基を示し、 R^{1a} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 L^1 、 Z^1 及びAは前記と同じ意味を有する〕

【 0 0 4 4 】

即ち、前記の化合物（Ａ）にオルトギ酸エステル類（Ｈ）を反応させることによって得られるアクリル酸エステル類（Ｄ）とフェニレンジアミン類（Ｋ）とを縮合、環化させることによって化合物（Ｌ）とし、次いでアミノ保護基を脱離することにより化合物（１ｂ）を得ることができる。

【 0 0 4 5 】

化合物（A）から化合物（L）を得る反応は、前述の化合物（A）から化合物（C）を得る反応と同様の条件によって行うことができる。

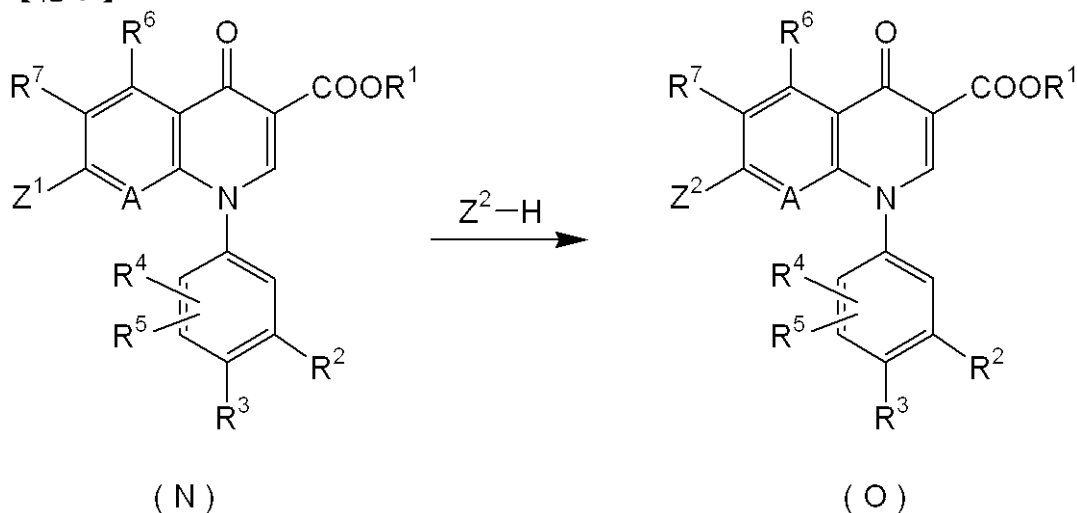
【 0 0 4 6 】

アミノ保護基（主にアシル基、カルバモイル基）の脱離は酸又はアルカリで加水分解することによって行われる。この条件は前述の化合物（1 b）、（1 c）への加水分解で記述したのと同様である。

【 0 0 4 7 】

(工程 2) 一般式 (1) で示される化合物のうち、Z が置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基である化合物は、例えば以下の反応式に表される工程 2 によって製造される。

【化 5】



10

〔式中、 Z^2 は置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Z^1 及びAは前記と同じ意味を有する〕

【0048】

すなわち、化合物(N)を、式 Z^2-H で表される化合物を用いてアミノ化することにより化合物(O)が得られる。

20

【0049】

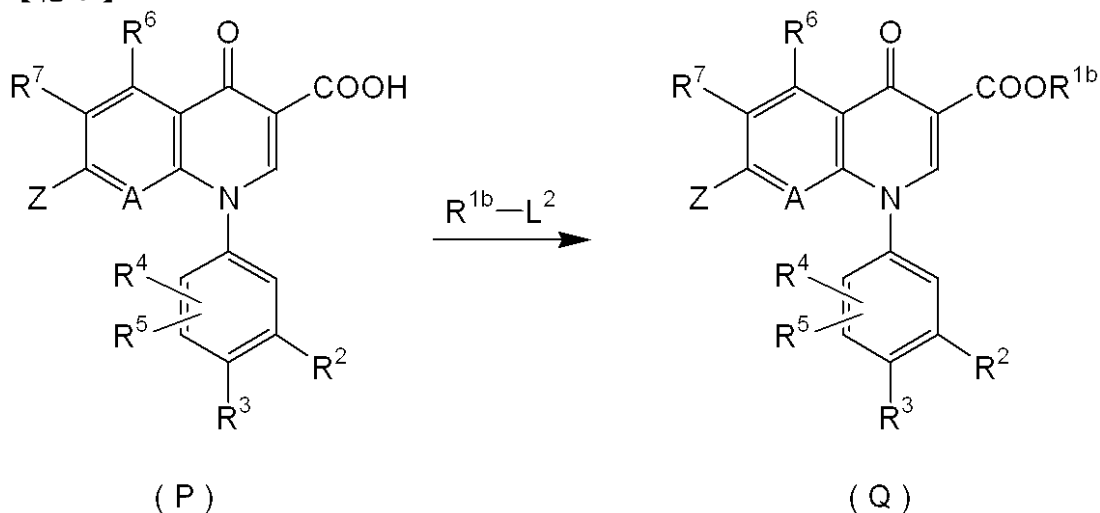
本反応は、ベンゼン、トルエン、キシレンなどのような芳香族炭化水素類；メタノール、エタノールなどのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリムなどのようなエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドンなどのような非プロトン性極性溶媒；アセトニトリル、ピリジン等の、反応に影響を与えない溶媒中、必要に応じて脱酸剤、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン(DBU)などの存在下室温～160℃において行われる。反応時間は数分～48時間、好ましくは10分～24時間である。化合物 Z^2-H の使用量は化合物(N)に対して等モル以上、好ましくは等モル～5倍モルとするのがよい。なお、 R^1 がカルボキシ保護基である場合、所望により加水分解することにより水素原子に変換することができる。

30

【0050】

(工程3) 一般式(1)で表わされる化合物のうち、 R^1 がカルボキシ保護基である化合物は、例えば以下の反応式に示される工程3によって製造される。

【化 6】



40

50

〔式中、 R^{1b} はカルボキシ保護基を示し、 L^2 はハロゲン原子を示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、A及びZは前記と同じ意味を有する〕

【0051】

すなわち、化合物(Q)は化合物(P)にハロゲン化合物 $R^{1b}-L^2$ を反応させることによって得られる。ここで使用される溶媒としては、ベンゼン、トルエンなどのような芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムなどのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどのような非プロトン性極性溶媒類；アセトニトリルなどの不活性溶媒を挙げることができる。反応温度は通常室温～100℃付近である。本反応はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、DBU、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどのような塩基性化合物の存在下に行うことが好ましい。

【0052】

上記の工程1～3で使用される原料化合物中本反応に関与しないアミノ基、イミノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基又はカルボキシ基等が存在する場合、これらの基を保護した形で用い、反応完了後、常法によってその保護基を除去してもよい。保護基としては、反応によって形成される本発明の化合物の構造を破壊することなく除去しうるものであればいかなるものでもよく、ペプチド、アミノ糖、核酸の化学の分野で通常用いられている基が使用される。

【0053】

原料化合物(A)は以下の文献に記載の方法或いは、これに準じた方法で製造しうる。

1) J. Heterocyclic Chem. 22, 1033 (1985)

2) Liebigs Ann. Chem. 29 (1987)

3) J. Med. Chem. 31, 991 (1988)

4) J. Org. Chem. 35, 930 (1970)

5) 特開昭62-246541号公報

6) 特開昭62-26272号公報

7) 特開昭63-145268号公報

8) J. Med. Chem. 29, 2363 (1986)

9) J. Fluorin Chem. 28, 361 (1985)

10) 特開昭63-198664号公報

11) 特開昭63-264461号公報

12) 特開昭63-104974号公報

13) 欧州特許出願第230948号公報

14) 特開平2-282384号公報

15) 特表平3-502452号公報

16) J. Het. Chem. 27, 1609 (1990)

【0054】

このようにして得られた本発明の化合物は常法に従い単離、精製される。単離、精製条件によって、塩の形、遊離カルボン酸や遊離アミンの形で得られるが、これらは所望により相互に変換され、目的とする形の本発明の化合物が製造される。

【0055】

本発明化合物(1)又はその塩は、抗菌剤として、注射、経直腸、点眼等の非経口投与、固形若しくは液体形態での経口投与等のための製薬上許容し得る担体とともに組成物を処方することができる。

【0056】

注射剤のための本発明抗菌剤組成物の形態としては製薬上許容し得る無菌水若しくは非水溶液、懸濁液若しくは乳濁液が挙げられる。適当な非水担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、例えばオリーブ油及び注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルが挙げられる。このような組成物は補助剤、例えば防腐剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤をも含有することができる。

これら組成物は例えば細菌保持フィルターによる濾過により、又は使用直前に滅菌剤あるいは若干の他の滅菌注射可能な媒質に溶解し得る無菌固形組成物の形態で滅菌剤を混入することにより滅菌することができる。

【0057】

点眼投与のための製剤は、好ましくは本発明化合物に加えて、溶解補助剤、保存剤、等張化剤及び増粘剤等を加えることができる。

【0058】

経口投与のための固形製剤にはカプセル剤、錠剤、丸剤、散剤及び顆粒剤等が挙げられる。この固形製剤の調製にあたっては一般に本発明化合物を少なくとも1種の不活性希釈剤、例えばスクロース、乳糖又はでんぷんと混和する。この製剤はまた通常の製剤化において不活性希釈剤以外の追加の物質例えば滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム等）を用いてもよい。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合には、更に、緩衝剤を用いてもよい。錠剤及び丸剤には腸溶性被膜を施してもよい。

10

【0059】

経口投与のための液体製剤には、当業者間で普通に使用される不活性希釈剤、例えば水を含む製薬上許容し得る乳剤、溶液、懸濁剤、シロップ剤及びエリキシル剤が挙げられる。かかる不活性希釈剤に加えて、組成物には補助剤例えば湿潤剤、乳化、懸濁剤、ならびに甘味、調味及び香味剤も配合することができる。経直腸投与のための製剤は、好ましくは本発明化合物に加えて賦形剤例えばカカオ脂若しくは坐剤ワックスを含有していてもよい。

20

【0060】

本発明化合物（1）の投与量は投与される化合物の性状、投与経路、所望の処置期間及びその他の要因によって左右されるが、一般に成人で一日当たり約0.1～1000mg/kg、特に約0.5～100mg/kgが好ましい。また、所望によりこの一日量を2～4回に分割して投与することもできる。

【実施例】

【0061】

以下、実施例及び参考例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0062】

30

〔参考例1〕

エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1- (2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

エチル 2- (2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチノイル)-3-エトキシアクリレート6.40gのトルエン溶液10mlへ氷冷下、2, 4, 6-トリフルオロアニリン1.39mlのトルエン溶液5mlを滴下し、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、エタノールを加え結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗い、エチル 2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチノイル-3-トリフルオロフェニルアミノアクリレートを得た。このエチル 2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチノイル-3- (2, 4, 6-トリフルオロフェニルアミノ) アクリレート2.0gのN, N-ジメチルホルムアミド (9ml) 溶液へ炭酸カリウム0.63gを加え室温で90分間攪拌した。反応液を氷水に注入し析出した固体を濾取し、エタノール、ジエチルエーテルで洗い1.38gの標記化合物を得た。

40

性状：無色粉末

融点：158～160℃

¹H NMR (CDCl₃) δ;

1.41 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.42 (q, J = 7 Hz, 2H), 6.92-7.06 (m, 2H), 8.48 (d, J = 11 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H)

【0063】

〔参考例2〕

エチル 7-クロロ-1- (2-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-フルオロ-1

50

， 4-ジヒドロ-4-オキソ-1， 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート：

2-クロロ-4-フルオロアニリンを用いたほかは参考例1と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：177-178℃

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ；

1.41 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 4.41 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 7.23 (dd, $J=3\text{ Hz}$, 8Hz, 1H), 7.36-7.51 (m, 2H), 8.49 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 8.49 (s, 1H)

【0064】

10

〔参考例3〕

エチル 1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-6， 7-ジフルオロ-1， 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート：

エチル 2-(2， 4， 5-トリフルオロベンゾイル)-3-エトキシアクリレート
2.46gのクロロホルム溶液13mlへ氷冷下、2-クロロ-4-フルオロアニリン1.2mlのクロロホルム溶液5mlを滴下し、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、エタノールを加え結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗い、エチル 2-(2， 4， 5-トリフルオロベンゾイル)-3-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)アクリレートを得た。このエチル 2-(2， 4， 5-トリフルオロベンゾイル)-3-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)アクリレート3.00gのN， N-ジメチルホルムアミド溶液15mlへ炭酸カリウム1.03gを加え室温で90分間攪拌した。反応液を氷水に注入し析出した固体を濾取し、エタノール、ジエチルエーテルで洗い2.74gの標記化合物を得た。

20

性状：無色鱗片状結晶

融点：220℃（分解）

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ；

1.40 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 4.39 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 6.54 (dd, $J=6\text{ Hz}$, 11Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=3\text{ Hz}$, 7Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=5\text{ Hz}$, 9Hz, 1H), 7.50-7.64 (m, 2H), 8.25-8.38 (m, 1H), 8.34 (s, 1H)

30

【0065】

〔参考例4〕

エチル 7-クロロ-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-フルオロ-1， 4-ジヒドロ-4-オキソ-1， 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート：

4-クロロ-2-フルオロアニリンを用いたほかは参考例1と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：216-218℃

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ；

1.41 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 4.40 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 7.34-7.45 (m, 3H), 8.47 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 8.55 (s, 1H)

40

【0066】

〔参考例5〕

エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1， 4-ジヒドロ-4-オキソ-1， 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート：

4-フルオロ-2-メチルアニリンを用いたほかは参考例1と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：199-200℃

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ；

50

1. 40 (t, J = 7 Hz, 3H), 2. 06 (s, 3H), 4. 41 (q, J = 7 Hz, 2H), 7. 05-7. 17 (m, 2H), 7. 23 (d, J = 5 Hz, 1H), 8. 48 (d, J = 7 Hz, 1H), 8. 51 (s, 1H)

【0067】

〔実施例1〕

エチル 7-クロロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

エチル 7-クロロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 2. 00 g を 8 ml の濃硫酸に加え、氷冷下撹拌しながら 600 mg の硝酸カリウムを少量ずつ加えた。室温で 30 分間撹拌してニトロ化を完了させ、ついで 150 ml のクロロホルムと 100 ml の氷水を撹拌している中に反応液をそそぎ込み、室温で 15 分間撹拌後分液し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに分散して濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、2. 08 g の標記化合物を得た。

性状: 無色針状結晶

融点: 256-257°C

¹H NMR (CDCl₃) δ;

1. 41 (t, J = 7 Hz, 3H), 4. 42 (d, J = 7 Hz, 1H), 7. 37 (t, J = 9 Hz, 1H), 8. 35 (t, J = 7 Hz, 1H), 8. 49 (d, J = 7 Hz, 1H), 8. 54 (s, 1H)

【0068】

〔実施例2〕

7-クロロ-6-フルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

7-クロロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 6. 0 g を 25 ml の濃硫酸に加え、氷冷下撹拌しながら 5. 0 g の硝酸カリウムを少量ずつ加えた。徐々に温度を上げ 80°C で 2 時間撹拌した。放冷し、200 g の氷水に加え一晩放置した。析出物を濾取、蒸留水、エタノール、ジイソプロピルエーテルで洗ったのち風乾し、6. 4 g の標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 262-265°C (分解)

¹H NMR (CDCl₃) δ;

8. 15 (t, J = 11 Hz, 1H), 8. 79 (d, J = 7 Hz, 1H), 8. 86 (t, J = 8 Hz, 1H), 9. 17 (s, 1H)

【0069】

〔実施例3〕

1-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 4 g を濃硫酸 40 ml に加え、硝酸カリウム 3. 6 g を少しずつ加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ一晩撹拌した。析出した固体を濾取し、水、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄した。4. 2 g の標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: > 270°C

¹H NMR (CDCl₃) δ;

7. 70 (dd, J = 6 Hz, 12 Hz, 1H), 8. 21 (t, J = 11 Hz, 1H), 8. 36 (t, J = 9 Hz, 1H), 8. 93 (t, J = 8 Hz, 1H), 9. 10 (

10

20

30

40

50

s, 1 H)

【0070】

〔実施例4〕

エチル 1-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

1-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 4.2 g をジクロロエタン 40 ml に加え、氷冷下、塩化オキサリル 7 g を滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌した。この反応液にエタノール 15 ml を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にエタノールを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで固体を洗浄した。3.7 g の標記化合物を得た。 10

性状: 淡黄色粉末

融点: 165-173 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

2.74 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.37 (q, J = 7 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 10 Hz, 11 Hz, 1H), 8.11-8.24 (m, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.93 (t, J = 9 Hz, 1H)

【0071】

〔実施例5〕

1-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸: 20

1-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 1.7 g を濃硫酸 10 ml に加え、硝酸カリウム 1.5 g を少しづつ加え、60 °C で一晩加熱攪拌した。放冷後、氷水に注ぎ一晩攪拌した。析出した固体を濾取し、水、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄した。1.7 g の標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 245-255 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

8.17 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.26 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.00 (t, J = 8 Hz, 1H) 30

【0072】

〔実施例6〕

エチル 1-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシルレート:

1-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例4と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 210-217 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.27 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.26 (q, J = 7 Hz, 2H), 8.07 (t, J = 11 Hz, 1H), 8.16 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.00 (t, J = 8 Hz, 1H)

【0073】

〔実施例7〕

7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1-(2, 3, 4-トリフルオロ-5-ニトロフェニル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 890 mg を濃硫酸 10 ml 50

1 に加え、硝酸カリウム 730 mg を少しづつ加え、室温で 2 日間攪拌した。放冷後、氷水に注ぎ一晩攪拌した。析出した固体を濾取し、水、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄した。860 mg の標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：216 – 221 °C

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ;

8.72 – 8.84 (m, 2H), 9.11 (s, 1H)

【0074】

〔実施例 8〕

エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1-(2, 3, 4-トリフルオロ-5-ニトロフェニル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート： 10

7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1-(2, 3, 4-トリフルオロ-5-ニトロフェニル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例 4 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.41 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 4.42 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 8.18 – 8.26 (m, 1H), 8.59 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H)

【0075】

〔実施例 9〕

6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1-(2, 3, 4-トリフルオロ-5-ニトロフェニル)-キノリン-3-カルボン酸： 20

6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-キノリン-3-カルボン酸 830 mg を濃硫酸 10 ml に加え、硝酸カリウム 710 mg を少しづつ加え、100 °C で 3 日間攪拌した。放冷後、氷水に注ぎ一晩攪拌した。析出した固体を濾取し、水、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄した。700 mg の標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：> 215 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ;

7.76 (dd, $J = 6\text{ Hz}$, 11 Hz, 1H), 8.37 (t, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 8.85 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 1H), 9.07 (s, 1H)

【0076】

〔実施例 10〕

エチル 6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1-(2, 3, 4-トリフルオロ-5-ニトロフェニル)-キノリン-3-カルボキシレート： 30

6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1-(2, 3, 4-トリフルオロ-5-ニトロフェニル)-キノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例 4 と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：106 – 115 °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.27 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 4.24 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 7.53 (dd, $J = 6\text{ Hz}$, 11 Hz, 1H), 8.16 (t, $J = 10\text{ Hz}$, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.83 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H)

【0077】

〔実施例 11〕

エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1-(2, 4, 6-トリフルオロ-3-ニトロフェニル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート： 40

エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例1と同様にして標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：177-184℃

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.42 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 4.43 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 7.24 (t, $J=11\text{ Hz}$, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.50 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1H)

【0078】

〔実施例12〕

10

エチル 7-クロロ-1-(2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート：

エチル 7-クロロ-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例1と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色針状結晶

融点：237-242℃ (分解)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.41 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 4.40 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 8.55 (s, 1H)

20

【0079】

〔実施例13〕

エチル 1-(2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート：

エチル 1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例1と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色針状結晶

30

融点：216-219℃

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.41 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 4.40 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 6.53 (dd, $J=6\text{ Hz}$, 12 Hz , 1H), 7.77 (d, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26-8.35 (m, 1H), 8.40 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H)

【0080】

〔実施例14〕

エチル 7-クロロ-1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート：

40

エチル 7-クロロ-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例1と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色針状結晶

融点：219-221℃

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.41 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 4.40 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 8.55 (s, 1H)

【0081】

50

〔実施例 15〕

エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレートを用了たほかは実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 215-216°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ ;

1. 41 (t, J = 7 Hz, 3H), 2. 19 (s, 1H), 4. 43 (q, J = 7 Hz, 2H), 7. 41 (d, J = 8 Hz, 1H), 8. 11 (d, J = 7 Hz, 1H), 8. 50 (s, 1H), 8. 52 (d, J = 8 Hz, 1H)

【0082】

〔実施例 16〕

エチル 1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 3. 0 g を 280 mg の 10% パラジウム炭素とともに、50 ml のジクロロメタン、30 ml のエタノール、2 ml の濃塩酸の混液に加え室温で一晩水素添加した。ピリジン 2 ml を加えて減圧下に濃縮した。残渣に 80 ml のクロロホルム、10 ml の蒸留水を加えて分液し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し残渣に 8 ml のエタノールを加えて室温に放置し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、1. 95 g の標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 208-210°C

$^1\text{H NMR}$ (d₆-DMSO) δ ;

1. 27 (t, J = 7 Hz, 3H), 4. 24 (q, J = 7 Hz, 2H), 7. 11 (t, J = 8 Hz, 1H), 7. 47 (t, J = 10 Hz, 1H), 8. 53 (d, J = 8 Hz, 1H), 8. 71 (s, 1H)

【0083】

〔実施例 17〕

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

エチル 1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 0. 6 g に 3 規定塩酸-酢酸混液 4 ml を加え、2 時間加熱環流した。3 ml の蒸留水を加えて 5 分間環流した後、析出物を濾取し、エタノールで洗って、0. 54 g の標記化合物を得た。

性状: 黄色粉末

融点: > 270°C

$^1\text{H NMR}$ (d₆-DMSO) δ ;

5. 46 (s, 2H), 7. 00 (t, J = 8 Hz, 1H), 7. 43 (t, J = 10 Hz, 1H), 8. 76 (d, J = 8 Hz, 1H), 8. 97 (s, 1H)

【0084】

〔実施例 18〕

エチル 1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボキシレート:

エチル 1-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1

10

20

30

40

50

、4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 3.7 g を酢酸 60 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 400 mg 加えた。水素雰囲気下、室温で2日間攪拌した。メンブランフィルターで触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣にエタノールを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。2.9 g の標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：198-205℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1.28 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 4.23 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 5.52 (s, 2H), 7.01 (t, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J=6\text{ Hz}$, 10 Hz, 1H), 8.14 (t, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H)

10

【0085】

〔実施例19〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

エチル 1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 1 g を酢酸 8 ml、塩酸 2 ml に加え、一晚加熱還流した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣にエタノールを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。830 mg の標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：>270℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

7.14 (t, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J=6\text{ Hz}$, 10 Hz, 1H), 7.54 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.34 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.89 (s, 1H)

20

【0086】

〔実施例20〕

エチル 1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート：

エチル 1-(2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 2.2 g をメタノール 20 ml、酢酸 50 ml、ジクロロエタン 10 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 200 mg 加えた。水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。メンブランフィルターで触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣にエタノールを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。1.12 g の標記化合物を得た。

30

性状：黄色粉末

融点：187-196℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1.28 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 4.22 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 5.49 (s, 2H), 7.11 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.05 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.46 (s, 1H)

40

【0087】

〔実施例21〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

エチル 1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例19と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：256-261℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

50

7. 15-7. 30 (m, 1H), 7. 49 (t, J = 10 Hz, 1H), 8. 25 (t, J = 8 Hz, 1H), 8. 77 (s, 1H)

【0088】

〔実施例22〕

エチル 1-(3-アミノ-4, 5, 6-トリフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1-(2, 3, 4-トリフルオロ-5-ニトロフェニル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 780 mg をメタノール 5 ml、酢酸 10 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 80 mg 加えた。水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。メンブランフィルターで触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣にエタノールを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。200 mg の標記化合物を得た。

性状: 褐色粉末

融点: 165-174°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1. 29 (t, J = 7 Hz, 3H), 4. 26 (q, J = 7 Hz, 2H), 5. 82 (s, 2H), 8. 55 (d, J = 8 Hz, 1H), 8. 75 (s, 1H)

【0089】

〔実施例23〕

1-(3-アミノ-4, 5, 6-トリフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

エチル 1-(3-アミノ-4, 5, 6-トリフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 600 mg をメタノール 30 ml、酢酸 10 ml、ジクロロエタン 30 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 100 mg 加えた。水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。メンブランフィルターで触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣に酢酸 4 ml、塩酸 1 ml を加え、100°Cで一晩加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。160 mg の標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: >242°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

6. 87 (t, J = 5 Hz, 1H), 7. 76 (d, J = 8 Hz, 1H), 9. 02 (s, 1H)

【0090】

〔実施例24〕

エチル 1-(3-アミノ-4, 5, 6-トリフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボキシレート:

エチル 6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1-(2, 3, 4-トリフルオロ-5-ニトロフェニル)-キノリン-3-カルボキシレート 280 mg をエタノール 10 ml、酢酸 5 ml、ジクロロエタン 5 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 30 mg 加えた。水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。メンブランフィルターで触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣にエタノールを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。200 mg の標記化合物を得た。

性状: 黄色粉末

融点: 116-124°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1. 27 (t, J = 7 Hz, 3H), 4. 22 (q, J = 7 Hz, 2H), 5. 85 (s, 2H), 6. 83 (t, J = 8 Hz, 1H), 7. 42 (dd, J = 6 Hz, 12 Hz, 1H), 8. 13 (t, J = 10 Hz, 1H), 8. 60 (s, 1H)

【0091】

〔実施例25〕

1-(3-アミノ-4,5,6-トリフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 1-(3-アミノ-4,5,6-トリフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例23と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: > 211°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

5.91 (brs, 2H), 6.86 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H)

10

【0092】

〔実施例26〕

エチル 1-(3-アミノ-2,4,6-トリフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

エチル 1-(2,4,6-トリフルオロ-3-ニトロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例16と同様にして標記化合物を得た。

20

¹H NMR (CDCl₃) δ;

1.40 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.40 (q, J = 7 Hz, 2H), 6.83-7.04 (br, 2H), 7.22-7.35 (m, 1H), 8.48 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H)

【0093】

〔実施例27〕

1-(3-アミノ-2,4,6-トリフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

エチル 1-(3-アミノ-2,4,6-トリフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例17と同様にして標記化合物を得た。

30

性状: 淡黄色粉末

融点: 222-228°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

7.44 (t, J = 11 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 8 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H)

【0094】

〔実施例28〕

エチル 1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

40

エチル 1-(6-クロロ-4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例16と同様にして標記化合物を得た。

性状: 黄色粉末

融点: 206-208°C

¹H NMR (CDCl₃) δ;

1.41 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.40 (q, J = 7 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 11 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H)

50

【0095】

〔実施例29〕

1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

エチル 1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例17と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 265-267℃

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

10

5.81 (s, 2H), 7.07 (d, J=8 Hz, 1H), 7.52 (d, J=11 Hz, 1H), 8.76 (d, J=7 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H)

【0096】

〔実施例30〕

エチル 1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

エチル 1-(6-クロロ-4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例16と同様にして標記化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ;

20

1.39 (t, J=7 Hz, 3H), 4.38 (q, J=7 Hz, 2H), 6.65 (dd, J=5 Hz, 12 Hz, 1H), 6.91 (d, J=9 Hz, 1H), 7.31 (d, J=11 Hz, 1H), 8.28 (q, J=9 Hz, 16 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H)

【0097】

〔実施例31〕

1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例19と同様にして標記化合物を得た。

30

性状: 無色粉末

融点: >270℃

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

5.91 (brs, 1H), 7.08 (d, J=8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=7 Hz, 11 Hz, 1H), 7.59 (d, J=12 Hz, 1H), 8.35 (t, J=11 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H)

【0098】

〔実施例32〕

エチル 1-(3-アミノ-4-クロロ-6-フルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

40

エチル 1-(4-クロロ-6-フルオロ-3-ニトロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例16と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 200-202℃

¹H NMR (CDCl₃) δ;

1.40 (t, J=7 Hz, 3H), 4.40 (q, J=7 Hz, 2H), 6.82 (d, J=7 Hz, 1H), 7.29 (d, J=11 Hz, 1H), 8.47 (d, J=8 Hz

50

z, 1 H), 8.55 (s, 1 H)

【0099】

〔実施例33〕

1-(3-アミノ-4-クロロ-6-フルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

エチル 1-(3-アミノ-4-クロロ-6-フルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 1.00 g を酢酸 10 ml、メタノール 10 ml、ジクロロエタン 20 ml に溶解し、酢酸 20 ml に懸濁させた 10% パラシウム炭素 132 mg を加え、水素気流下、一晚攪拌した。パラシウム炭素をメンブランフィルターで濾過し、ろ液に 10% 水酸化ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を留去し、固体を濾取し 0.380 g の標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: > 270 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

5.76 (br, 2 H), 7.03 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8.78 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.00 (s, 1 H)

【0100】

〔実施例34〕

エチル 1-(3-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

エチル 1-(4-フルオロ-2-メチル-3-ニトロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例 16 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 212 - 213 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ;

1.41 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 3.79 - 3.96 (br, 2 H), 4.40 (q, J = 7 Hz, 2 H), 6.70 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 11 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 11 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H)

【0101】

〔実施例35〕

1-(3-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

エチル 1-(3-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例 17 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 274 - 279 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.84 (s, 3 H), 6.95 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 12 Hz, 1 H), 8.75 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H)

【0102】

〔実施例36〕

エチル 7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1-(2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 3.50

10

20

30

40

5 g を 280 mg の 10% パラジウム炭素とともに、20 ml のジクロロメタン、10 ml の蟻酸、0.3 ml の濃塩酸の混液に加え室温で5時間水素添加した。1.2 ml の無水酢酸を加えて室温に1時間放置し、触媒を濾別したのち、減圧下に濃縮し、析出物をエタノールに分散して濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、2.65 g の標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：> 270 °C

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1.28 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H), 4.25 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 7.77 (dd, $J = 10 \text{ Hz}$, 11 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.45 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 8.54 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 8.77 (s, 1H) 10

【0103】

〔実施例37〕

7-クロロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 465 mg を 1 ml の蟻酸に溶かし、0.2 g の無水酢酸を加えて60 °Cで1時間攪拌した。減圧下に濃縮し残渣に2 ml のエタノールを加えて60 °Cで2時間攪拌した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、450 mg の標記化合物を得た。 20

性状：無色粉末

融点：> 270 °C

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

3.46 (brs, 1H), 7.78 (dd, $J = 10 \text{ Hz}$, 11 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.50 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 8.76 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 9.08 (s, 1H)

【0104】

〔実施例38〕

エチル 7-クロロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルメチルアミノフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート: 30

エチル 7-クロロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 500 mg を 500 mg の炭酸カリウム、1.5 g のヨウ化メチルとともに2.5 ml のN, N-ジメチルホルムアミドに加え50 °Cで1時間攪拌した。40 ml のクロロホルム、150 ml の蒸留水を加えて分液し有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、析出物をエタノールに分散して濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、455 mg の標記化合物を得た。

性状：無色結晶

融点：264 - 267 °C 40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.41 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.42 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 7.27 (t, $J = 10 \text{ Hz}$, 1H), 7.39 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 8.56 (s, 1H)

【0105】

〔実施例39〕

エチル 1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

N-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 6-ジフルオロ-3-ニトロアニリン 2.0 g 50

を 20 ml のメタノール中、0.2 g の 10 % パラジウム炭素を用いて室温で 3 日間水素添加した。触媒を濾別したのち、濾液をそのまま 0.5 mmol / ml のエチル 2 - (2' 6' -ジクロロ-5-フルオロニコチノイル) - 3 -エトキシ-アクリレートを加えたジクロロメタンの溶液 20 ml に加えた。この溶液を減圧下に濃縮し残渣に、2.5 g の無水炭酸カリウムと 10 ml の N, N -ジメチルホルムアミドを加えて 90 °C で 30 分攪拌した。これを放冷し、100 ml のクロロホルムと 400 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、400 ml の蒸留水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、1 ml のエタノールを加えて放置した。残渣を 150 g のシリカゲルを用いてクロマトに付し (溶出液、クロロホルム-クロロホルム:メタノール=7.5:1) 主生成物に対応するフラクションよりの析出物をエタノールに分散して濾取し、575 mg の標記化合物を得た。 10

性状: 無色結晶

融点: 128 - 131 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ ;

1.40 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.51 (s, 9H), 4.40 (q, J = 7 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 7.16 (t, J = 11 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H)

【0106】

〔実施例 40〕

1 - (3 -アミノ-2, 4 -ジフルオロフェニル) - 7 -クロロ-6 -フルオロ-1, 4 -ジヒドロ-4 -オキソ-1, 8 -ナフチリジン-3 -カルボン酸: 20

エチル 1 - (3 -t -ブトキシカルボニルアミノ-2, 4 -ジフルオロフェニル) - 7 -クロロ-6 -フルオロ-1, 4 -ジヒドロ-4 -オキソ-1, 8 -ナフチリジン-3 -カルボキシレート 500 mg を 8 ml の 3 規定塩酸と酢酸の混液に加えて、3.5 時間攪拌加熱環流した。16 ml の蒸留水を加えて 10 分間加熱環流したのち放冷した。80 ml のクロロホルム、10 ml の蒸留水を加えて分液し、クロロホルム層を減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに分散して濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 295 mg の標記化合物を得た。

性状: 黄色粉末

融点: 244 - 248 °C (分解)

¹H NMR (CDCl₃) δ ;

4.04 (s, 1H), 6.64 (dt, J = 5 Hz, 8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 10 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H)

【0107】

〔実施例 41〕

1 - (3 -ベンゾイルアミノ-4, 6 -ジフルオロフェニル) - 7 -クロロ-6 -フルオロ-1, 4 -ジヒドロ-4 -オキソ-1, 8 -ナフチリジン-3 -カルボン酸:

1 - (3 -アミノ-4, 6 -ジフルオロフェニル) - 7 -クロロ-6 -フルオロ-4 -オキソ-1, 4 -ジヒドロ-1, 8 -ナフチリジン-3 -カルボン酸 310 mg を 220 mg の無水安息香酸とともに 920 mg の N, N -ジメチルホルムアミドに加え、70 °C で 2 時間、100 °C で 2 時間半攪拌した。50 ml のクロロホルム、150 ml の蒸留水を加えて分液し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、残渣に 6 ml のエタノールを加えて放置し析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、184 mg の標記化合物を得た。 40

性状: 淡褐色粉末

融点: 260 - 263 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ ;

7.53 - 7.68 (m, 3H), 7.80 (t, J = 10 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.11 (t, J = 7 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 1 50

0.40 (s, 1H)

【0108】

〔実施例42〕

エチル 7-クロロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-メチルアミノフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

エチル 1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 500 mg を 100 mg の 37% ホルマリンとともに、10 ml の 1, 2-ジクロロエタン、5 ml のメタノール、0.5 ml の酢酸の混液に加え、0.08 g の 10% パラジウム炭素を用いて水素添加した (16 時間)。触媒を濾別したのち、濾液を減圧下に濃縮し、残渣を 50 ml のクロロホルムに溶かして 50% 炭酸ナトリウム水溶液で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣を 20 g のシリカゲルを用いてクロマトに付し (溶出液、クロロホルム)、標記化合物を 150 mg を得た。

性状: 淡黄色針状晶

融点: 226-231 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ;

1.41 (t, J = 7 Hz, 3H), 2.89 (s, 3H), 4.41 (q, J = 7 Hz, 2H), 6.64 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9 Hz, 11 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H)

【0109】

〔実施例43〕

7-クロロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-メチルアミノフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

エチル 7-クロロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-メチルアミノフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 150 mg を 1 ml の 3 規定塩酸と酢酸の混液 (1:1, v/v) に加えて、2 時間攪拌加熱環流した。5 ml の蒸留水を加えてさらに 10 分間加熱環流し、ついで放冷して析出物をエタノールに分散して濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 70 mg の標記化合物を得た。

性状: 黄色結晶

融点: 250-252 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

2.69 (d, J = 5 Hz, 3H), 5.90 (br s, 1H), 7.01 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 11 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H)

【0110】

〔実施例44〕

エチル 1-(2, 4-ジフルオロ-5-メチルアミノフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

エチル 1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例 42 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 黄色粉末

融点: 208-216 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.28 (t, J = 7 Hz, 3H), 2.72 (d, J = 4 Hz, 3H), 4.23 (q, J = 7 Hz, 2H), 5.94-6.04 (m, 1H), 7.04 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 4 Hz, 10 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H)

【0111】

〔実施例45〕

1-(2,4-ジフルオロ-5-メチルアミノフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 1-(2,4-ジフルオロ-5-メチルアミノフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例43と同様にして標記化合物を得た。

性状: 褐色粉末

融点: >164°C (分解)

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

2.71 (s, 3H), 6.01 (brs, 1H), 7.05 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.39-7.51 (m, 1H), 7.53 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.34 (t, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 8.90 (s, 1H)

10

【0112】

〔実施例46〕

エチル 7-クロロ-1-(3-ジメチルアミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

エチル 1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 500 mg を 500 mg の 37%ホルマリンとともに、10 ml の 1,2-ジクロロエタン、5 ml のメタノール、0.5 ml の酢酸の混液に加え、0.08 g の 10%パラシウム炭素を用いて水素添加した (64時間)。触媒を濾別したのち、濾液を減圧下に濃縮し、標記化合物を得た。

20

性状: 黄色粉末

融点: 158-163°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.41 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 2.88 (s, 6H), 4.41 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 6.85 (t, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7.04 (dd, $J=9\text{ Hz}$, 12 Hz, 1H), 8.47 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H)

30

【0113】

〔実施例47〕

7-クロロ-1-(3-ジメチルアミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

実施例46で得たエチル 7-クロロ-1-(3-ジメチルアミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレートの全量を、4 ml の 3規定塩酸と酢酸の混液 (1:1, v/v) に加えて、2時間攪拌加熱環流した。放冷して減圧下に濃縮し、析出物をエタノールに分散して濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 295 mg の標記化合物を得た。

40

性状: 淡黄色粉末

融点: 244-247°C

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

2.79 (s, 6H), 7.41 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=10\text{ Hz}$, 13 Hz, 1H), 8.77 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 9.04 (s, 1H)

【0114】

〔実施例48〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

50

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 1300mg、(3S)-3-アミノピロリジン600mg、トリエチルアミン1000mgを6500mgのN,N-ジメチルホルムアミドに加え、90℃で1時間攪拌した。放冷後、25mlのエタノールを加えて5分間加熱環流した。放冷し析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、1410mgの標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

融点：260-266℃（分解）

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.81 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 5.36 (brs, 2H), 6.97 (t, J=8Hz, 1H), 7.35 (t, J=10Hz, 1H), 8.06 (d, J=13Hz, 1H), 8.69 (s, 1H)

【0115】

〔実施例49〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 トリエチルアミン塩：

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 220mg、(3S)-3-アミノピロリジン・二塩酸塩 210mg、及びトリエチルアミン400mgを1000mgのN,N-ジメチルホルムアミドに加え、90℃で1時間30分攪拌した。放冷後、10mlのエタノールを加えて5分間加熱環流した。放冷し析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、220mgの標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

融点：245-249℃（分解）

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.06 (t, J=7Hz, 9H), 1.66 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 3.44 (q, J=7Hz, 6H), 5.35 (s, 2H), 6.96 (t, J=8Hz, 1H), 7.35 (t, J=10Hz, 1H), 8.02 (d, J=13Hz, 1H), 8.66 (s, 1H)

【0116】

〔実施例50〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 二塩酸塩：

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 100mgを2.5mlの6規定塩酸にとかし、ついで減圧下に濃縮した。残渣にエタノールを加えて析出物を碎き濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って標記化合物97mgを得た。

性状：淡褐色粉末

融点：246-250℃（分解）

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

2.09 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 7.03 (brt, 1H), 7.39 (t, J=10Hz, 1H), 8.12 (d, J=12Hz, 1H), 8.30 (brs, 2H), 8.72 (s, 1H)

【0117】

〔実施例51〕

1-(3-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリ

ジン-3-カルボン酸蟻酸塩：

1-(3-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 200 mg、蟻酸 200 mg を 1 分程度攪拌した後、エタノール 200 mg を加えて、90℃で一分間攪拌した。2 ml のエタノールを加えて同温でさらに 2 分攪拌後静置し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、154 mg の標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

融点：223-226℃

¹H NMR (d₆-DMSO) δ；

1.75 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 6.96 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 11 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.68 (s, 1H)

【0118】

〔実施例 52〕

1-(3-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 p-トルエンスルホン酸塩：

1-(3-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 100 mg、p-トルエンスルホン酸水和物 55 mg を 300 mg の N、N-ジメチルホルムアミドに加え、5 分程度攪拌した。均一化した溶液に 8 ml のジイソプロピルエーテルを加えて攪拌後静置し、上澄をデカンテーションで除いた。ついで 1 ml のエタノールを加えて 2 分間加熱環流した後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、120 mg の標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

融点：270℃

¹H NMR (d₆-DMSO) δ；

2.02 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 5.37 (brs, 2H), 6.96 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.35 (dt, J = 2 Hz, 12 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.95 (brs, 2H), 8.13 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H)

【0119】

〔実施例 53〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸：

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 150 mg、3-ヒドロキシピロリジン 100 mg、トリエチルアミン 100 mg を 550 mg の N、N-ジメチルホルムアミドに加え、70℃で 30 分間攪拌した。8 ml のジイソプロピルエーテルを加えて攪拌後静置し、上澄をデカンテーションで除いた。ついで 2 ml のエタノールを加えて析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、156 mg の標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：251-253℃

¹H NMR (d₆-DMSO) δ；

1.56 (m, 1H), 1.70-1.95 (m, 3H), 2.58-2.96 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 4.30 (brs, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.

10

20

30

40

50

9.5 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 13 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H)

【0120】

〔実施例54〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3S,4S)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

(3S,4S)-3-アミノ-4-メチルピロリジン・二塩酸塩を用いたほかは実施例48と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡褐色粉末

10

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

0.93 (d, J = 7 Hz, 3H), 2.17 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.97 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 10 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H)

【0121】

〔実施例55〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3R,4R)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

(3R,4R)-3-アミノ-4-メチルピロリジン・二塩酸塩を用いたほかは実施例48と同様にして標記化合物を得た。

20

性状: 淡褐色粉末

融点: 214-217 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

0.93 (d, J = 7 Hz, 3H), 2.17 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 6.96 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 10 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H)

【0122】

〔実施例56〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3S,4R)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

30

(3S,4R)-3-アミノ-4-メチルピロリジン・二塩酸塩を用いたほかは実施例48と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡褐色粉末

融点: 234-240 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

0.98 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.93 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 6.97 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H)

40

【0123】

〔実施例57〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3R,4S)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

(3R,4S)-3-アミノ-4-メチルピロリジン・二塩酸塩を用いたほかは実施例48と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡褐色粉末

融点: 237-241 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

50

0.98 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.93 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.97 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 13 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H)

【0124】

〔実施例58〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-(3-アミノ-4,4-ジメチルピロリジン-1-イル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

3-アミノ-4,4-ジメチルピロリジン・二塩酸塩を用いたほかは実施例48と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡褐色粉末

融点: 267-269°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

0.86 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 2.88-3.05 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 6.97 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 13 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H)

【0125】

〔実施例59〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[3-(N-エチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

3-(N-エチルアミノメチル)ピロリジン・二塩酸塩を用いたほかは実施例48と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡褐色粉末

融点: 235-244°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.01 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.54 (q, J = 7 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.96 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H)

【0126】

〔実施例60〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

3S-(-)アミノピロリジン 29 mg、トリエチルアミン 68 mg をジメチルスルホキシド 1 ml に加え、10分攪拌し、1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 80 mg を加え、100°C で2時間加熱攪拌した。放冷後、反応液にジエチルエーテルを加え、上澄みを除いた。残渣にエタノールを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。76 mg の標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 213-221°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.62-1.76 (m, 1H), 1.88-2.06 (m, 1H), 3.08 (br s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.92 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 11 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 14 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H)

【0127】

〔実施例61〕

10

20

30

40

50

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3S,4S)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

(3S,4S)-3-アミノ-4-メチルピロリジンを用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状:褐色粉末

融点:196-202℃

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

0.95 (d, J=7 Hz, 3H), 2.20 (brs, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.88 (d, J=5 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.50 (t, J=9 Hz, 1H), 7.85 (d, J=14 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H)

【0128】

〔実施例62〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(ピロリジン-1-イル)-キノリン-3-カルボン酸:

ピロリジンを用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状:無色粉末

融点:264-268℃(分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.89 (brs, 4H), 5.52 (s, 2H), 5.97 (d, J=8 Hz, 1H), 7.03 (t, J=8 Hz, 1H), 7.49 (t, J=10 Hz, 1H), 7.85 (d, J=14 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H)

【0129】

〔実施例63〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(1S,6S)-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-8-イル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

(1S,6S)-2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナンを用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状:無色粉末

融点:226-233℃(分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.53-1.81 (m, 4H), 2.63 (brs, 1H), 2.88 (brs, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.83 (brs, 2H), 5.57 (s, 2H), 5.97 (d, J=8 Hz, 1H), 7.05 (t, J=9 Hz, 1H), 7.51 (t, J=10 Hz, 1H), 7.92 (d, J=14 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H)

【0130】

〔実施例64〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状:褐色粉末

融点:204-210℃(分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.67 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.37 (t, J=10 Hz, 1H), 7.78 (d, J=14 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H)

【0131】

〔実施例65〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

3-ヒドロキシピロリジンを用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 144-152°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.81 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.29 (brs, 1H), 5.00 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 7.09 (t, J=8 Hz, 1H), 7.39 (t, J=10 Hz, 1H), 7.80 (d, J=14 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H)

【0132】

〔実施例66〕

1-[3-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル]-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

1-[3-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル]-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例48と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡褐色粉末

融点: 268-272°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.79 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.11 (t, J=10 Hz, 1H), 8.07 (d, J=13 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H)

【0133】

〔実施例67〕

1-[3-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル]-7-[(3S,4S)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

1-[3-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル]-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例48と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡褐色粉末

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

0.91 (brd, 1H), 2.14 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 6.83 (m, 1H), 7.10 (t, J=10 Hz, 1H), 8.02 (d, J=12 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H)

【0134】

〔実施例68〕

1-(3-アミノ-4,5,6-トリフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4,5,6-トリフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状: 褐色粉末

融点: >256°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

10

20

30

40

50

1. 58-1. 84 (m, 1H), 1. 84-2. 23 (m, 1H), 5. 74 (s, 2H), 6. 81 (t, J = 5 Hz, 1H), 8. 03 (d, J = 12 Hz, 1H), 8. 73 (s, 1H)

【0135】

〔実施例69〕

1-(3-アミノ-4, 5, 6-トリフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4, 5, 6-トリフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。 10

性状: 褐色粉末

融点: > 270°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1. 61-1. 81 (m, 1H), 1. 89-2. 15 (m, 1H), 5. 88 (s, 2H), 6. 88 (br s, 1H), 7. 85 (d, J = 15 Hz, 1H), 8. 69 (s, 1H)

【0136】

〔実施例70〕

1-(3-アミノ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸: 20

1-(3-アミノ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 70 mg をジメチルスルホキシド 1 ml に溶解し、3 (S)-3-アミノピロリジン 0. 018 ml トリエチルアミン 0. 04 ml を加え、1時間80°Cで攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、デカンテーションを2回繰り返した。残渣に少量のエタノールを加えて、10分間還流後、析出した固体を濾取しジエチルエーテルで洗い51 mgの標記化合物を得た。

性状: 淡茶色粉末 30

融点: 273-277°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1. 75-1. 78 (m, 1H), 2. 00-2. 18 (m, 1H), 5. 46 (br s, 1H), 7. 39 (t, J = 10 Hz, 1H), 8. 08 (d, J = 13 Hz, 1H), 8. 97 (s, 1H)

【0137】

〔実施例71〕

1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸: 40

1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例70と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄褐色粉末

融点: 249-252°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1. 74-1. 95 (m, 1H), 2. 00-2. 16 (m, 1H), 5. 69 (br s, 2H), 7. 00 (d, J = 9 Hz, 1H), 7. 47 (d, J = 11 Hz, 1H), 8. 02 (d, J = 12 Hz, 1H), 8. 61 (s, 1H)

【0138】

〔実施例 7 2〕

1- (3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-7- [(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸:

1- (3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例 7 0 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡赤色粉末

融点: 177-182°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.59-1.75 (m, 1H), 1.86-2.07 (m, 1H), 5.78 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.89 (br s, 2H), 7.06 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 11 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 14 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H)

【0139】

〔実施例 7 3〕

1- (3-アミノ-4-クロロ-6-フルオロフェニル)-7- [(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

1- (3-アミノ-4-クロロ-6-フルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例 7 0 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 茶色粉末

融点: > 258°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.53-1.80 (m, 1H), 1.83-2.06 (m, 1H), 5.56 (br s, 2H), 6.99 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 13 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H)

【0140】

〔実施例 7 4〕

1- (3-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-7- [(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

1- (3-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例 7 0 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡茶色粉末

融点: > 165°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.53-1.73 (m, 1H), 1.74-1.98 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 5.25 (br, 2H), 6.75 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 13 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 13 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H)

【0141】

〔実施例 7 5〕

7- [(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1- (2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

7-クロロ-1- (2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例 4 8 と同様にして標記化合物を得た。

10

20

30

40

50

性状：淡褐色粉末

融点：218－225℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1.62 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 7.72 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.38 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 8.71 (s, 1H)

【0142】

〔実施例76〕

7-[(3S, 4S)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イル]-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸： 10

7-クロロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例54と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：215－216℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

0.92 (brd, 3H), 2.15 (m, 1H), 7.71 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.38 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 8.78 (s, 1H) 20

【0143】

〔実施例77〕

7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-(3-ベンゾイルアミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸：

1-(3-ベンゾイルアミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例48と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

融点：197－200℃ 30

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1.65 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 7.51－7.63 (m, 3H), 7.72 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 7.94－8.07 (m, 4H), 8.78 (s, 1H)

【0144】

〔実施例78〕

7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-(2, 4-ジフルオロ-5-メチルアミノフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸：

7-クロロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-メチルアミノフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例48と同様にして標記化合物を得た。 40

性状：淡褐色粉末

融点：256－258℃ (分解)

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1.63 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.70 (d, $J=5\text{ Hz}$, 3H), 5.79 (brs, 1H), 6.96 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 8.68 (s, 1H)

【0145】

〔実施例79〕

7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-(2,4-ジフルオロ-5-メチルアミノフェニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1-(2,4-ジフルオロ-5-メチルアミノフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状: 褐色粉末

融点: 219-226°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.59-1.78 (m, 1H), 1.91-2.07 (m, 1H), 2.70 (d, J = 5 Hz, 3H), 5.91-6.04 (m, 1H), 7.04 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 11 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 14 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H)

【0146】

〔実施例80〕

7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-(3-ジメチルアミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

7-クロロ-1-(3-ジメチルアミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例48と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡褐色粉末

融点: 248-251°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.63 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 7.36 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 13 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H)

【0147】

〔実施例81〕

7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-[2,4-ジフルオロ-5-(L-グリシルアミノ)-フェニル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 700 mg、(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン 450 mg、トリエチルアミン 400 mg を 2 ml の N,N-ジメチルホルムアミドに加え、70°C で 30 分間攪拌した。30 ml のジイソプロピルエーテルを加えて攪拌後静置し、上澄をデカンテーションで除いた。これをそのまま次の反応に用いた。

N-Boc-グリシン 350 mg、N-メチルモルホリン 210 mg を 10 ml のジクロロメタンに加え、-20°C にして攪拌しながらクロロ蟻酸イソブチル 270 μl を加えて 20 分攪拌した。この液を -60°C に冷却し、上記の 1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン]-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の全量を 10 ml のジクロロメタンに溶解して加えた。ゆっくりと室温に戻し、ついて 2 時間加熱環流した。室温に一晩放置し、50 ml のクロロホルムと 10 ml の蒸留水を加えて分液、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。泡状に固まった残渣の 3 分の 1 量を 6 ml のアセトニトリルに溶かし、1.5 ml の 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えて室温で攪拌した。約 1 分で析出物を生じた。そのまま一晩攪拌し、析出物を濾取した後、約 4 ml の蒸留水にとかし、10% 水酸化ナトリウム水溶液を少量ずつ加えて pH 8 程度に中和し、析出物を生成させた。1 時間加熱環流し、放冷、析出物を濾取し

10

20

30

40

50

、蒸留水、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って193mgの無色粉末として標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：>270℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1.65 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 7.73 (t, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.78 (s, 1H)

【0148】

〔実施例82〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-[(3S)-3-(L-バリルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸： 10

N-Boc-L-バリン220mg、N-メチルモルホリン106mgを5mlのジクロロメタンに加え、-20℃にして攪拌しながらクロロ蟻酸イソブチル140 μ lを加えて20分攪拌した。この液を-60℃に冷却し、エチル-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-(2,4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート475mgを10mlのジクロロメタンに分散して加えた。ゆっくりと室温に戻し、ついで40℃で30分間攪拌した。20mlのクロロホルムと10mlの蒸留水を加えて分液、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。泡状に固まった残渣のの半量を3mlの1規定塩酸3mlのエタノールの混液に加え、100℃で1時間半攪拌した。減圧下に濃縮し、残渣に3mlの1規定塩酸を加え100℃で40分攪拌した。減圧下に濃縮し、残渣を2mlの蒸留水に溶解した。10%水酸化ナトリウム水溶液を少量ずつ加えてpH8程度に中和し、析出物を生成させた。エタノール2mlを加えて30分加熱環流し、放冷、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って141mgの標記化合物を得た。 20

性状：無色粉末

融点：162-167℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

0.78 (d, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 0.80 (d, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 1.71-1.92 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 1H), 2.88 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 4.32 (brs, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.95 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=$) 2Hz, 1H), 8.69 (s, 1H) 30

【0149】

〔実施例83〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-[(3S)-3-(L-バリルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸モノメタンスルホン酸塩： 40

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-[(3S)-3-(L-バリルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸215mgを、24mgのメタンスルホン酸とともに4mlのエタノールに加え、30分加熱環流攪拌した。放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って風乾し、211mgの標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：>270℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

0.87 (d, $J=7\text{ Hz}$, 6H), 1.84-2.18 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.45 (brs, 1H), 4.36 (brs, 1H), 5.36 (s, 2H), 6.96 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (m, 1H), 8.06 (brs, 2H) 50

), 8.09 (d, $J = 12 \text{ Hz}$, 1H). 8.64 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 8.71 (s, 1H)

【0150】

〔実施例84〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-[(3S)-3-(L-ロイシルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

N-Boc-L-ロイシンを用いたほかは実施例82と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡褐色粉末

融点: 149-154°C

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

0.7 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H), 0.82 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H), 1.14-1.37 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 1H), 1.79-1.94 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 2H), 3.10 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 4.28 (brd, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.96 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7.34 (t, $J = 10 \text{ Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J = 12 \text{ Hz}$, 1H), 8.69 (s, 1H)

【0151】

〔実施例85〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-(3-メチルアミノピペリジン)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

3-メチルアミノピペリジン・二塩酸塩を用いたほかは実施例48と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡褐色粉末

融点: 240-242°C (分解)

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1.23-1.46 (m, 2H), 1.62-1.87 (m, 2H), 2.11 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 3H), 3.82-4.18 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.98 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 7.39 (m, 1H), 8.09 (d, $J = 14 \text{ Hz}$, 1H), 8.71 (s, 1H)

【0152】

〔実施例86〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-(3-メチルアミノピペリジン-1-イル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

3-メチルアミノピペリジン・二塩酸塩を用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 254-258°C (分解)

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1.62 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 6.52 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 7.08 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7.52 (t, $J = 10 \text{ Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1H), 8.76 (s, 1H)

【0153】

〔実施例87〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-ピペラジノ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

ピペラジンをを用いたほかは実施例48と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

融点：174－184℃（分解）

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

2.69 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 5.37 (s, 2H), 6.98 (t, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 8.73 (s, 1H)

【0154】

〔実施例88〕

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-(3, 5-ジメチルピペラジノ)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸： 10

ピペラジンをを用いたほかは実施例48と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

融点：251－256℃（分解）

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

0.96 (brs, 6H), 2.57－2.90 (m, 4H), 4.08 (m, 2H), 5.39 (brs, 2H), 6.98 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (t, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 8.78 (s, 1H)

【0155】

〔実施例89〕

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-ピペラジノ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸： 20

ピペラジンをを用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：192－200℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

3.14 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 5.58 (brs, 2H), 6.48 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7.08 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.51 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 8.75 (s, 1H)

【0156】

〔実施例90〕

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-(3-メチルピペラジノ)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸 2塩酸塩： 30

3-メチルピペラジン35mg、トリエチルアミン120mgをジメチルスルホキシド1mlに加え、10分攪拌し、1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸80mgを加え、100℃で2時間加熱攪拌した。放冷後、反応液にジエチルエーテルを加え、上澄みを除いた。残渣にエタノール、塩酸を加え、室温で30分攪拌した。溶液を減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。30mgの標記化合物を得た。 40

性状：淡黄色粉末

融点：206－213℃（分解）

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1.26 (d, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 2.85－3.02 (m, 1H), 6.51 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7.08 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 8.76 (s, 1H)

【0157】

〔実施例91〕

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-(3, 5-ジメチルピペラジノ)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸： 50

3, 5-ジメチルピペラジンを用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：202-210℃（分解）

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1. 17 (brs, 6H), 2. 74 (m, 1H), 3. 54 (m, 2H), 5. 57 (s, 2H), 6. 50 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7. 08 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7. 52 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8. 02 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 8. 75 (s, 1H)

【0158】

10

〔実施例92〕

1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-フルオロ-7-ピペラジノ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 100mg をジメチルスルホキシド 8ml に溶解し、ピペラジン 120mg を加え、1時間30分80℃で攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、デカンテーションを2回繰り返した。残渣に少量のエタノールを加えて、10分間還流後、析出した固体を濾取しジエチルエーテルで洗い19mgの標記化合物を得た。

性状：茶褐色粉末

20

融点：190℃（分解）

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

2. 88 (s, 4H), 3. 65 (s, 4H), 5. 72 (s, 2H), 7. 01 (d, $J=5\text{ Hz}$, 1H), 7. 46 (d, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 8. 17 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 8. 71 (s, 1H)

【0159】

〔実施例93〕

1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-フルオロ-7-ピペラジノ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例92と同様にして標記化合物を得た。

30

性状：淡黄色粉末

融点：228-237℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

2. 81 (s, 4H), 5. 91 (brs, 2H), 6. 30 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7. 10 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 7. 61 (d, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 7. 97 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 8. 69 (s, 1H)

【0160】

〔実施例94〕

40

1-(3-アミノ-4-クロロ-6-フルオロフェニル)-6-フルオロ-7-ピペラジノ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4-クロロ-6-フルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例92と同様にして標記化合物を得た。

性状：黄褐色粉末

融点：270℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

2. 87 (brs, 4H), 5. 59 (brs, 2H), 7. 00 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7. 55 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8. 12 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 8

50

. 7 5 (s, 1 H)

【0161】

〔実施例95〕

1-(3-アミノ-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-6-フルオロ-7-ピペラジノ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例92と同様にして標記化合物を得た。

性状: 黄褐色粉末

融点: 239°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.08 (s, 3 H), 2.68 (br s, 4 H), 3.48 (br s, 4 H), 5.28 (br s, 2 H), 6.77 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 12 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 14 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H)

【0162】

〔実施例96〕

1-(3-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-(ホルミルアミノ)ピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 210 mg、蟻酸 40 mg を 600 mg の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、120°Cで一時間攪拌した。8 ml のジイソプロピルエーテルを加えて攪拌後静置し、上澄をデカンテーションで除いた。ついて 2 ml のエタノールを加えて 20 分間加熱還流した後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、180 mg の標記化合物を得た。

性状: 淡褐色粉末

融点: 214-216°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.83 (m, 1 H), 2.09 (m, 1 H), 4.36 (m, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 6.96 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.36 (t, J = 10 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 4 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 13 Hz, 1 H), 8.38 (m, 1 H), 8.70 (s, 1 H)

【0163】

〔参考例6〕

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

エチル 3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイルアセテート 5 g をオルトギ酸エチル 3.9 g、無水酢酸 5.5 g に加え、3時間加熱還流した。放冷後、減圧濃縮し、残渣にクロロホルム 20 ml 加え、氷冷下、2, 4-ジフルオロアニリン 2.3 ml 滴下し、滴下終了後、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にヘキサンを加え、固体を濾取し、エチル 2-(3-クロロ-2, 4, 5, 6-テトラフルオロベンゾイル)-3-(2, 4-ジフルオロアミノ)アクリレートを得た。このエチル 2-(3-クロロ-2, 4, 5, 6-テトラフルオロベンゾイル)-3-(2, 4-ジフルオロアミノ)アクリレート 6.3 g に炭酸カリウム 2.5 g、N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml を加え、90°Cで1時間加熱攪拌した。放冷後、氷水に反応液を注ぎ析出物を濾取し、水で洗浄した。析出物をクロロホルムに溶解させ、水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え固体を濾取し、エタノール、ジエチルエーテルで洗い、5.1 g の標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

10

20

30

40

50

融点：211－212℃

¹H NMR (CDCl₃) δ；

1.40 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.40 (q, J = 7 Hz, 2H), 7.02－7.12 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 8.31－8.37 (m, 1H), 8.33 (s, 1H)

【0164】

〔参考例7〕

エチル 5, 6, 7, 8－テトラフルオロ－1－(2, 4－ジフルオロフェニル)－1, 4－ジヒドロ－4－オキソキノリン－3－カルボキシレート：

エチル 2, 3, 4, 5, 6－ペンタフルオロベンゾイルアセテートを用いたほかは参考例6と同様にして標記化合物を得た。 10

性状：無色粉末

融点：172－173℃

¹H NMR (CDCl₃) δ；

1.38 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.37 (q, J = 7 Hz, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 8.18 (s, 1H)

【0165】

〔参考例8〕

N－エトキシカルボニル－2, 4－ジフルオロ－m－フェニレンジアミン メタンスルホン酸塩： 20

濃硫酸500mlに2, 4－ジフルオロ安息香酸151gを加え氷冷攪拌しながら硝酸カリウムの粉末114gを30分かけて少量ずつ加えた。そのまま1時間攪拌を続けるとシャーベット状に析出物を生じた。1.5lの氷水に加えて30分間攪拌した後析出物を濾取、1lの蒸留水で洗った後、風乾ついで五酸化りん上で減圧下に乾燥し164.5gの2, 4－ジフルオロ－5－ニトロ安息香酸を無色結晶として得た。

2, 4－ジフルオロ－5－ニトロ安息香酸6.1gを20mlのジクロロメタンに加え、オギザリルクロリド3ml、N, N－ジメチルホルムアミド4滴を加えて、2時間攪拌したのち溶媒および過剰の試薬を減圧下留去した。残渣を6mlのジクロロメタンに溶かし、ソジウムアジド2.1gを5mlのN, N－ジメチルホルムアミドに加えて氷冷下攪拌している中に滴下した。そのまま10分間、ついで室温に戻して5分間攪拌したのち、45mlのエチルエーテル15mlのn－ヘキサン、100mlの蒸留水を加えて振とう後分液した。有機層を100mlの蒸留水で洗ったのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣の3分の2を分け取ってエタノール6mlを加え80℃の湯浴中で2時間加熱して、粗製のN－エトキシカルボニル－2, 4－ジフルオロ－5－ニトロアニリンのエタノール溶液を得た。 30

上記溶液に14mlのエタノールを追加し、2.0gのメタンスルホン酸、0.2gの10%パラジウム炭素を加えて一晚(15時間)室温で水素添加した。析出物があったので20mlのメタノールを加えてとかし触媒を濾別した。濾液を減圧下に濃縮し析出した鱗片状晶を濾取、エタノールとジイソプロピルエーテルの混液で洗って4.0gの微赤色結晶として標記化合物を得た。 40

【0166】

〔参考例9〕

N－ベンジルオキシカルボニル－2, 4－ジフルオロ－m－フェニレンジアミン：

2, 4－ジフルオロ－5－ニトロ安息香酸20.3gを60mlのジクロロメタンに加え、オギザリルクロリド10ml、N, N－ジメチルホルムアミド15滴を加えて、一晚攪拌したのち溶媒および過剰の試薬を減圧下留去した。残渣を30mlのジクロロメタンに溶かし15mlのN, N－ジメチルホルムアミドに加えて氷冷下攪拌している中に、ソジウムアジド7.5gを少量ずつ加えた。そのまま10分間、ついで室温に戻して10分間攪拌したのち、100mlのエチルエーテル50mlのn－ヘキサン、400mlの蒸留水を加えて振とう後分液した。有機層を400mlの蒸留水で2回洗ったのち、無水硫 50

酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。ベンジルアルコール 12.0 g を加え、減圧下に濃縮し 150 ml のトルエンを加えて 40℃ の湯浴中で 2 時間加熱、60℃ の湯浴中で 2.5 時間加熱、100℃ の湯浴中で 1 時間加熱したのち減圧下に濃縮し、ゆっくりと固形化する残渣として粗製の N-ベンジルオキシカルボニル-2, 4-ジフルオロ-5-ニトロアニリンを得た。

鉄粉 8.4 g を 300 ml の蒸留水、200 ml のエタノールの混液に加え、80℃ で攪拌している中に 7 ml の濃塩酸を少量ずつ加えたのち 5 分間攪拌した。ついで上記の N-ベンジルオキシカルボニル-2, 4-ジフルオロ-5-ニトロアニリンの全量を 100 ml のエタノールに溶かしておだやかに環流する程度に少量ずつ加えたのち、80℃ 15 分間攪拌した。500 ml のベンゼンを加え 5 分間攪拌した。鉄粉を濾別し、エタノールで洗ったのち 200 ml の蒸留水を加え、振とう分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、短いシリカゲル粉末の層を通して減圧下に濃縮した。析出した無色の鱗片状晶をジイソプロピルエーテルに分散して濾取し、標記化合物を 18.2 g 得た。

10

【0167】

〔実施例 97〕

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート：

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 2.5 g を硫酸 15 ml に加え、氷冷下、硝酸カリウム 950 mg を少しずつ加え、室温で一晩攪拌した。氷水に反応液を注ぎ、室温で一晩攪拌した。析出物を濾取し、水、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄した。2.4 g の標記化合物を得た。

20

性状：無色粉末

融点：209-210℃

¹H NMR (CDCl₃) δ；

1.40 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.40 (q, J = 7 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.36 (m, 2H)

【0168】

〔実施例 98〕

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート：

30

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 2 g、10% パラジウム炭素 200 mg をジクロロエタン 20 ml、ぎ酸 10 ml に加え、水素気流下、室温で 3 時間攪拌し、無水酢酸を加えさらに一晩攪拌した。メンブランフィルターで触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、固体を濾取し、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄し、1.9 g の標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：223-229℃

¹H NMR (d₆-DMSO) δ；

1.27 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.23 (q, J = 7 Hz, 2H), 7.76 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.47-8.60 (m, 1H), 8.51 (s, 1H)

40

【0169】

〔実施例 99〕

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 1.8 g を塩酸 5 ml、酢酸 20 ml に加え、3 時間加熱還流した。放冷後、減圧濃縮し、残

50

渣にエタノールを加え固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。1.4 g の標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：225-226.5℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

7.09 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.43 (t, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 8.40 (t, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 8.69 (s, 1H)

【0170】

〔実施例100〕

エチル 5-ベンジルオキシ-1-(3-エトキシカルボニルアミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート： 10

エチル 2-ベンシルオキシ-3,4,6-トリフルオロベンゾイルアセテート 1.35 g をオルトギ酸エチル 860 mg、無水酢酸 1.2 g に加え4時間加熱撹拌した。放冷後、反応液を減圧濃縮した。残渣にクロロホルム 20 ml 加え、氷冷下、参考例8のN-エトキシカルボニル-2,4-ジフルオロ-m-フェニレンジアミン メタンスルホン酸塩 1.2 g、トリエチルアミン 0.51 ml のメタノール 20 ml 溶液を滴下した。滴下終了後、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に炭酸カリウム 630 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 5 ml 加え、90℃で1時間加熱撹拌した。放冷後、反応液を氷水に加え、析出した固体を濾取し、この固体をクロロホルムに溶かし、有機層を分 20
取した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣にエタノール、ジエチルエーテルを加え固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。1.2 g の標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：130-134℃

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.33 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 1.38 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 4.26 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 4.38 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.41 (m, 1H), 6.97 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J=9\text{ Hz}$, 10 Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 3H), 7.64 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.38 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H) 30

【0171】

〔実施例101〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

エチル 5-ベンジルオキシ-1-(3-エトキシカルボニルアミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 500 mg を48%臭化水素酸 5 ml、酢酸 5 ml に加え、一晩加熱還流した。放冷後、減圧濃縮し、残渣にエタノールを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。130 mg の標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末 40

融点：>270℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

6.64 (dd, $J=6\text{ Hz}$, 12 Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=8\text{ Hz}$, 9 Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=10\text{ Hz}$, 11 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H)

【0172】

〔実施例102〕

エチル 1-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-5-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート：

エチル 2-メチル-3,4,6-トリフルオロベンゾイルアセテート 2.6 g をオル 50

トギ酸エチル 2. 2 mg、無水酢酸 3. 1 g に加え 2 時間加熱攪拌した。放冷後、反応液を減圧濃縮した。残渣にクロロホルム 20 ml 加え、氷冷下、参考例 9 の N-ベンジルオキシカルボニル-2, 4-ジフルオロ-m-フェニレンジアミン 2. 78 g のクロロホルム 10 ml 溶液を滴下した。滴下終了後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に炭酸カリウム 1. 65 g、N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml を加え、90 °C で 1 時間加熱攪拌した。放冷後、反応液を氷水に加え、析出した固体を濾取した。この固体をクロロホルムに溶かし、有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣にエタノール、ジエチルエーテルを加え固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、2. 4 g の標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：202-204 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ ;

1. 38 (t, J = 7 Hz, 3H), 2. 92 (d, J = 3 Hz, 3H), 4. 38 (q, J = 7 Hz, 2H), 5. 21 (s, 2H), 6. 50 (t, J = 9 Hz, 1H), 7. 08 (brs, 1H), 7. 19 (t, J = 10 Hz, 1H), 7. 39 (brs, 5H), 8. 27 (s, 1H), 8. 38 (t, J = 8 Hz, 1H)

【0173】

〔実施例 103〕

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-5-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

エチル 1-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)]-6, 7-ジフルオロ-5-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 2 g を塩酸 10 ml、酢酸 20 ml に加え、3 時間加熱還流した。放冷後、減圧濃縮し、残渣にエタノールを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。940 mg の標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：> 270 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ ;

2. 86 (brs, 3H), 7. 07 (t, J = 8 Hz, 1H), 7. 20 (m, 1H), 7. 52 (t, J = 11 Hz, 1H), 8. 81 (s, 1H)

【0174】

〔実施例 104〕

エチル 5, 6, 7, 8-テトラフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート：

エチル 5, 6, 7, 8-テトラフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例 97 と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：235-238 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ ;

1. 26 (t, J = 7 Hz, 3H), 4. 23 (q, J = 7 Hz, 2H), 8. 15 (t, J = 10 Hz, 1H), 8. 54 (s, 1H), 8. 95 (t, J = 8 Hz, 1H)

【0175】

〔実施例 105〕

エチル 5, 6, 7, 8-テトラフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート：

エチル 5, 6, 7, 8-テトラフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例 98 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

10

20

30

40

50

融点：179－182℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1.25 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 4.22 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 7.78 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.55 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H)

【0176】

〔実施例106〕

エチル 5-ベンジルアミノ-6, 7, 8-トリフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート：

エチル 5, 6, 7, 8-テトラフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 800 mg、ベンジルアミン 0.21 ml、無水炭酸カリウム 240 mg をトルエン 30 ml に加え、一晚加熱還流した。放冷後、減圧濃縮し、残渣にクロロホルムを加え、水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣にジエチルエーテルを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。600 mg の標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：151－156℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1.24 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 4.19 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 4.66 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.36 (s, 3H), 7.73 (t, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.50 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H)

【0177】

〔実施例107〕

エチル 5-アミノ-6, 7, 8-トリフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート：

エチル 5-ベンジルアミノ-6, 7, 8-トリフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 600 mg、10%パラジウム炭素 100 mg をエタノール 20 ml、酢酸 10 ml に加え、水素気流下、室温で2日間攪拌した。メンブランフィルターで触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。420 mg の標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：>230℃ (分解)

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1.25 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 4.20 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 7.73 (t, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (brs, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.49 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H)

【0178】

〔実施例108〕

5-アミノ-1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

エチル 5-アミノ-6, 7, 8-トリフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用了たほかは実施例99と同様にして標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：>270℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

7.14 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (

10

20

30

40

50

s, 1 H)

【0179】

〔実施例109〕

エチル 1-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

エチル 2,6-ジクロロニコチノイルアセテート 11.8 g をオルトギ酸エチル 8.8 ml、無水酢酸 13 ml に加え、2 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した。この化合物 3.2 g にトルエン 20 ml を加え、参考例 9 の N-ベンジルオキシカルボニル-2,4-ジフルオロ-m-フェニレンジアミン 3.1 g のトルエン 10 ml、エタノール 10 ml 溶液を滴下し、滴下終了後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、エチル 2-(2,6-ジクロロニコチノイル)-3-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4,6-ジフルオロフェニルアミノ)アクリレートを得た。その全量を N,N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解させ、炭酸カリウム 1.39 g を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を氷水中に注入し固体を濾取し、エタノール、ジエチルエーテルの順に洗い、3.4 g の標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 242-243 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ;

1.41 (t, J = 7 Hz, 3 H), 4.41 (q, J = 7 Hz, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 7.01 (br s, 1 H), 7.13 (t, J = 9 Hz, 1 H), 7.37 (s, 2 H), 7.40 (s, 3 H), 7.50 (m, 1 H), 8.35 (m, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.72 (d, J = 8 Hz, 1 H)

【0180】

〔実施例110〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

エチル 1-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 1.0 g に 12 規定塩酸 4 ml、酢酸 8 ml を加え、3 時間加熱還流し、室温で一晩攪拌した。反応液中に析出した固体を濾取して、エタノール、クロロホルム、ジエチルエーテルの順に洗い、550 mg の標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: > 270 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

7.07 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.44 (t, J = 10 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.78 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.96 (s, 1 H)

【0181】

〔実施例111〕

7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 1.5 g を濃硫酸 10 ml に加え、硝酸カリウム 1.4 g を少しずつ加え、80 °C で 2 時間加熱攪拌した。放冷後、氷水に注ぎ一晩攪拌した。析出した固体を濾取し、水、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄した。1.1 g の標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: > 270 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

7.89 (t, J = 10 Hz, 1 H), 8.09-8.17 (m, 1 H), 8.59-8

. 66 (m, 1H), 8.80 (d, J = 7 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H)

【0182】

〔実施例112〕

メチル 7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

メタノール 25 ml に塩化チオニル 1 g を滴下し、この溶液に 7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 1.1 g を加え、一晩加熱還流した。放冷後、減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、固体を濾取した。1.4 g の標記化合物を得た。

性状: 黄色粉末

融点: 207-212 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

3.78 (s, 3H), 7.87 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.10-8.17 (m, 1H), 8.54-8.62 (m, 2H), 8.78 (s, 1H)

【0183】

〔実施例113〕

1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

メチル 7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 600 mg をメタノール 30 ml、酢酸 10 ml、ジクロロエタン 30 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 100 mg 加えた。水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。メンブランフィルターで触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣に酢酸 4 ml、塩酸 1 ml を加え、100 °C で一晩加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。160 mg の標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: > 270 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

6.74-6.83 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 3 Hz, 8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9 Hz, 11 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 8 Hz, 1H) 8.79 (s, 1H)

【0184】

〔実施例114〕

エチル 7-クロロ-1-(3-エトキシカルボニルアミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

1.25 g の 2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチノイル酢酸 エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-(2'-6'-ジクロロ-5'-フルオロニコチノイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたメタノール溶液 10 ml に、参考例 8 の N-エトキシカルボニル-2, 4-ジフルオロ-m-フェニレンジアミン・メタンスルホン酸塩 1.30 g を、500 mg のトリエチルアミンとともに加えた。この溶液を減圧下に濃縮した。これに、50 ml のクロロホルム 50 ml の蒸留水を加えて振とう後分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣に 2.1 g の無水炭酸カリウムと 4 ml の N-N-ジメチルホルムアミドを加えて 90 °C で 15 分攪拌した。放冷し、50 ml のクロロホルムと 300 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、300 ml の蒸留水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに分散して濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、647 mg の標記化合物を得た。

性状: 淡褐色粉末

融点: 209-212 °C

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ;

1. 24 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1. 28 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 4. 13 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 4. 24 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 7. 70 (t, $J = 10\text{ Hz}$, 1H), 8. 03 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 8. 54 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 8. 76 (s, 1H)

【0185】

〔実施例115〕

7-クロロ-1-(3-エトキシカルボニルアミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸

10

エチル 7-クロロ-1-(3-エトキシカルボニルアミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 200mg を 1. 5ml の 3 規定塩酸と 1ml の酢酸の混液に加えて、3 時間 40 分攪拌加熱環流した。放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 149mg の標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：233-235℃

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ;

1. 24 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 4. 13 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 7. 71 (t, $J = 10\text{ Hz}$, 1H), 8. 08 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 8. 77 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 9. 06 (s, 1H), 9. 65 (s, 1H)

20

【0186】

〔実施例116〕

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸の別途合成：

エチル 7-クロロ-1-(3-エトキシカルボニルアミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 200mg を 2ml の 6 規定塩酸と 2ml の酢酸の混液に加えて、4 日間攪拌加熱環流した。放冷し、析出物を濾取し、濾液を減圧下に濃縮し、残渣に 6ml の 6 規定塩酸を加えて、18 時間攪拌加熱環流した。減圧下に濃縮し 1ml のエタノールを加えて放置して生じた析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 29mg の淡黄色粉末として標記化合物を得た。

30

【0187】

〔実施例117〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸：

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 3. 7g と 3-アミノアゼチジン二塩酸塩 2. 18g とトリエチルアミン 6. 06g をアセトニトリル 200ml に加えた。80℃で 15 時間攪拌した。冷後生じた固体をろ取した。エタノール、イソプロピルエーテルで洗浄して、3. 7g の標記化合物を得た。

40

性状：淡黄色粉末

融点：168. 5-170. 5℃

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ;

3. 60-4. 60 (m, 5H), 5. 35 (brs, 2H), 6. 95 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7. 35 (t, $J = 10\text{ Hz}$, 1H), 8. 03 (d, $J = 11. 5\text{ Hz}$, 1H), 8. 68 (s, 1H)

【0188】

〔実施例118〕

50

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩とトリエチルアミンを用いた他は、実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: > 253°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

3.60-4.65 (m, 5H), 5.35 (brs, 2H), 5.82 (brs, 1H), 6.95 (t, J=8 Hz, 1H), 7.35 (t, J=10 Hz, 1H), 8.03 (d, J=11.5 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H)

【0189】

〔実施例119〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-(3-メチルアミノアゼチジン-1-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と3-メチルアミノアゼチジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いた他は、実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 135.5-140.5°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

2.53 (s, 3H), 3.80-4.90 (m, 5H), 5.38 (brs, 2H), 6.97 (t, J=8 Hz, 1H), 7.36 (t, J=10 Hz, 1H), 8.11 (d, J=10.7 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H)

【0190】

〔実施例120〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-(3-エチルアミノアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と3-エチルアミノアゼチジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いた他は、実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 122.5-124°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

0.98 (t, J=7 Hz, 3H), 2.45 (q, J=7 Hz, 2H), 3.20-4.80 (m, 5H), 5.34 (brs, 2H), 6.94 (t, J=8 Hz, 1H), 7.35 (t, J=10 Hz, 1H), 8.01 (d, J=10.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H)

【0191】

〔実施例121〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 塩酸塩:

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,

10

20

30

40

50

4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸と3-ジメチルアミノアゼチジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いた他は、実施例117と同様にして標記化合物のフリー体を得た。この固体110mgをクロロホルム5mlに溶解し、4規定塩酸/1, 4-ジオキササン2mlを加えた。溶媒を留去して、残渣にエタノール2mlを加えた。生じた固体をろ取して標記化合物を60mg得た。

性状：淡黄色粉末

融点：> 242℃（分解）

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

2.72 (s, 6H), 3.90-4.80 (m, 5H), 5.20-6.70 (br, 2H), 7.18 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.45 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=11.1\text{ Hz}$, 1H), 8.73 (s, 1H)

10

【0192】

〔実施例122〕

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-(トランス-2-メチル-3-アミノアゼチジン-1-イル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸とトランス-2-メチル-3-アミノアゼチジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いた他は、実施例117と同様にして標記化合物を得た。

20

性状：淡黄色粉末

融点：> 237℃（分解）

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

0.90-1.35 (m, 3H), 3.20-3.55 (m, 2H), 3.80-4.60 (m, 2H), 5.37 (brs, 2H), 6.85-7.05 (m, 1H), 7.25-7.50 (m, 1H), 8.09 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 8.72 (s, 1H)

【0193】

〔実施例123〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 p-トルエンスルホン酸塩:

30

化合物117を用いたほかは実施例52と同様にして、標記化合物を得た。

性状：淡赤色粉末

融点：179-184℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

2.28 (s, 3H), 3.50-4.80 (m, 5H), 6.96 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=11.1\text{ Hz}$, 1H), 8.30 (brs, 3H), 8.74 (s, 1H)

【0194】

40

〔実施例124〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 メタンスルホン酸塩:

化合物117とメタンスルホン酸を用いたほかは実施例52と同様にして、標記化合物を得た。性状：淡赤色粉末

融点：> 214℃（分解）

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

2.34 (s, 3H), 3.80-4.80 (m, 5H), 6.96 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=11.2\text{ Hz}$, 4H)

50

), 8.31 (brs, 3H), 8.74 (s, 1H)

【0195】

〔実施例125〕

7-(3-アミノ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と3-アミノ-3-メチルアゼチジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いたほかは、実施例117と同様にして標記化合物を得た。

10

性状:無色粉末

融点:244-246.5°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.42 (s, 3H), 3.20-4.55 (m, 4H), 5.37 (brs, 2H), 6.95 (t, J=8 Hz, 1H), 7.36 (t, J=10 Hz, 1H), 8.07 (d, J=11.1 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H)

【0196】

〔実施例126〕

7-(3-L-アラニルアミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

20

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と3-L-アラニルアミノアゼチジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いたほかは、実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状:淡黄色粉末

融点:208.5-214°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.28 (d, J=6.8 Hz, 3H), 3.55-3.75 (m, 1H), 3.70-4.80 (m, 5H), 5.38 (brs, 2H), 6.97 (t, J=8 Hz, 1H), 7.36 (t, J=10 Hz, 1H), 8.07 (d, J=11.1 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.07 (brs, 1H)

30

【0197】

〔実施例127〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-(3-L-バリルアミノアゼチジン-1-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と3-L-バリルアミノアゼチジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いた他は、実施例117と同様にして標記化合物を得た。

40

性状:無色粉末

融点:262.5-264.5°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

0.78 (d, J=7 Hz, 3H), 0.85 (d, J=7 Hz, 3H), 1.70-1.95 (m, 1H), 2.91 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.70-4.80 (m, 5H), 5.35 (brs, 2H), 6.95 (t, J=8 Hz, 1H), 7.35 (t, J=10 Hz, 1H), 8.06 (d, J=11.1 Hz, 1H), 8.52 (brs, 1H), 8.69 (s, 1H)

【0198】

50

〔実施例 128〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-(3-メチルアミノピロリジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

3-メチルアミノピロリジン二塩酸塩を用いたほかは実施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 273-276°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.79 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 5.35 (br s, 2H), 6.96 (t, J=8 Hz, 1H), 7.36 (t, J=10 Hz, 1H), 8.03 (d, J=12 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H)

【0199】

〔実施例 129〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン二塩酸塩を用いたほかは実施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡褐色粉末

融点: 246-248°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.79 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 5.35 (br s, 2H), 6.97 (t, J=8 Hz, 1H), 7.36 (t, J=10 Hz, 1H), 8.02 (d, J=13 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H)

【0200】

〔実施例 130〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-[(3S)-3-(エチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

(3S)-3-(エチルアミノ)ピロリジン二塩酸塩を用いたほかは実施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡褐色粉末

融点: 248-251°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

0.98 (t, J=7 Hz, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 5.35 (br s, 2H), 6.96 (t, J=8 Hz, 1H), 7.36 (t, J=11 Hz, 1H), 8.01 (d, J=12 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H)

【0201】

〔実施例 131〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-(3-アミノ-3-メチルピロリジン-1-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

3-アミノ-3-メチルピロリジン二塩酸塩を用いたほかは実施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 223-225°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.20 (d, J=3 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 5.35 (br s, 2H), 6.96 (t, J=8 Hz, 1H), 7.36 (t, J=10

H z, 1 H), 7.99 (d, J = 13 Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H)

【0202】

〔実施例132〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-(3-アミノメチルピロリジン-1-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

3-アミノメチルピロリジン二塩酸塩を用いたほかは実施例48と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 205-210°C

10

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.42-1.98 (m, 2 H), 2.60 (d, J = 7 Hz, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 6.96 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.35 (t, J = 10 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 12 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H)

【0203】

〔実施例133〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-(4-アミノピペリジン-1-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

4-アミノピペリジン二塩酸塩を用いたほかは実施例48と同様にして標記化合物を得た。

20

性状: 無色粉末

融点: 212-215°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.28 (m, 2 H), 1.74 (m, 2 H), 2.95 (m, 1 H), 3.10 (m, 2 H), 4.06 (m, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 6.97 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.36 (t, J = 10 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 12 Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H)

【0204】

〔実施例134〕

30

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-(シス-3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-イル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

シス-3-アミノ-4-メトキシピロリジンを用いたほかは実施例48と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: >164°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

3.13 (s, 3 H), 3.73 (m, 2 H), 3.93 (m, 1 H), 5.38 (br s, 2 H), 6.97 (m, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 8.10 (d, J = 12 Hz, 1 H), 8.71 (s, 1 H)

40

【0205】

〔実施例135〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-(3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ピロリジン)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ピロリジン二塩酸塩を用いたほかは実施例48と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: >235°C (分解)

50

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1. 65 – 2. 13 (m, 2H), 2. 52 – 2. 70 (m, 2H), 3. 42 – 3. 58 (m, 2H), 4. 55 – 4. 73 (m, 1H), 5. 36 (brs, 2H), 6. 97 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7. 36 (t, $J = 11\text{ Hz}$, 1H), 8. 04 (d, $J = 13\text{ Hz}$, 1H), 8. 69 (s, 1H)

【0206】

〔実施例136〕

1 – (3 – アミノ – 4, 6 – ジフルオロフェニル) – 7 – (7 – アミノ – 5 – アザスピロ [2. 4] ヘプタン – 5 – イル) – 6 – フルオロ – 1, 4 – ジヒドロ – 4 – オキソ – 1, 8 – ナフチリジン – 3 – カルボン酸 塩酸塩 :

10

7 – tert – ブチルオキシカルボニルアミノ – 5 – アザスピロ [2. 4] ヘプタン B 体 173 mg、トリエチルアミン 164 mg をジメチルスルホキシド 2 ml に加え、80 °C で加熱撹拌しながら 1 – (3 – アミノ – 4, 6 – ジフルオロフェニル) – 7 – クロロ – 6 – フルオロ – 4 – オキソ – 1, 4 – ジヒドロ – 1, 8 – ナフチリジン – 3 – カルボン酸 200 mg を加え、そのまま一晩撹拌した。

放冷後、反応液にジエチルエーテルを加え、ジエチルエーテル層を減圧濃縮した。残渣にクロロホルムを加え、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、固体を濾取した。この固体にクロロホルム 30 ml、4 規定塩酸 – ジオキササン 5 ml を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。120 mg の標記化合物を得た。

20

性状：黄色粉末

融点： $> 222^\circ\text{C}$ (分解)

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

0. 78 (m, 4H), 3. 26 – 4. 44 (m, 6H), 7. 09 (m, 1H), 7. 41 (m, 1H), 8. 12 (d, $J = 13\text{ Hz}$, 1H), 8. 35 (brs, 3H), 8. 73 (s, 1H)

【0207】

〔実施例137〕

7 – (3 – アミノアゼチジン – 1 – イル) – 6 – フルオロ – 1 – (2, 4 – ジフルオロ – 5 – メチルアミノフェニル) – 1, 4 – ジヒドロ – 4 – オキソ – 1, 8 – ナフチリジン – 3 – カルボン酸 :

30

7 – クロロ – 6 – フルオロ – 1 – (2, 4 – ジフルオロ – 5 – メチルアミノフェニル) – 1, 4 – ジヒドロ – 4 – オキソ – 1, 8 – ナフチリジン – 3 – カルボン酸 と 3 – アミノアゼチジン二塩酸塩 と トリエチルアミン を用いた他は、実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点： $> 231^\circ\text{C}$ (分解)

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

2. 69 (d, $J = 4.3\text{ Hz}$, 3H), 3. 80 – 4. 80 (m, 5H), 5. 83 (brs, 1H), 6. 96 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7. 41 (t, $J = 11\text{ Hz}$, 1H), 8. 14 (d, $J = 12\text{ Hz}$, 1H), 8. 20 – 8. 60 (br, 2H), 8. 76 (s, 1H)

40

【0208】

〔実施例138〕

7 – [(3S) – 3 – アミノピロリジン – 1 – イル] – 1 – (3 – エトキシカルボニルアミノ – 4, 6 – ジフルオロフェニル) – 6 – フルオロ – 4 – オキソ – 1, 4 – ジヒドロ – 1, 8 – ナフチリジン – 3 – カルボン酸 :

1 – (3 – エトキシカルボニルアミノ – 4, 6 – ジフルオロフェニル) – 7 – クロロ – 6 – フルオロ – 4 – オキソ – 1, 4 – ジヒドロ – 1, 8 – ナフチリジン – 3 – カルボン酸

50

68 mg、(3S)-3-アミノピロリジン70 mgを350 μ lのN,N-ジメチルホルムアミドに加え、80℃で20分間攪拌した。ついで0.5 mlのエタノールを加えて放冷し析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、73 mgの標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：> 280℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1.23 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.53-1.95 (m, 3H), 2.42 (m), 2.74 (m), 4.12 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 7.63 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 7.95 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 8.63 (s, 1H) 10

【0209】

〔実施例139〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸：

3-アミノアゼチジン二塩酸塩61 mg、N-メチルピロリジン119 mgのアセトニトリル3 ml溶液を80℃で攪拌している中に1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸100 mgを加え、80℃で2時間50分間攪拌した。反応液を放冷後、ジエチルエーテルでデカンテーションを行い、少量のエタノールを加えて固体を分散させ濾取した。固体をエタノール、ジエチルエーテルの順に洗い、63 mgの標記化合物を得た。 20

性状：淡黄色粉末

融点：> 240℃ (分解)

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

3.50-4.48 (br, 5H), 5.35 (brs, 2H), 6.73 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (t, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 8.69 (s, 1H)

【0210】

〔実施例140〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸： 30

(3S)-3-アミノピロリジンを用いたほかは実施例139と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡赤褐色粉末

融点：> 261℃ (分解)

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1.53-1.84 (m, 1H), 1.84-2.15 (m, 1H), 5.33 (brs, 2H), 6.82 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.65 (s, 1H) 40

【0211】

〔実施例141〕

1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸：

1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例139と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：200－203℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

3.70－4.48 (br, 3H), 5.69 (brs, 2H), 6.96 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=12$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=12$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H)

【0212】

〔実施例142〕

1-(3-アミノ-6-メチル-4-フルオロフェニル)-7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸：

10

1-(3-アミノ-6-メチル-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：>238℃(分解)

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1.82 (s, 3H), 2.94－4.28 (br, 5H), 5.27 (brs, 3H), 6.74 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=12$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=10$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H)

【0213】

20

〔実施例143〕

1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸：

1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸、(3S)-3-アミノピロリジンを用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状：褐色粉末

融点：262－265℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1.56－1.83 (m, 1H), 1.86－2.09 (m, 1H), 5.50 (brs, 2H), 6.67－6.78 (m, 1H), 6.92 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J=12$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=13$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H)

30

【0214】

〔実施例144〕

1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-7-[(3S,4S)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸：

1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸、(3S,4S)-3-アミノ-4-メチルピロリジンを用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

40

性状：褐色粉末

融点：>270℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

0.96 (d, $J=7$ Hz, 3H), 2.12 (brs, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.68－6.76 (m, 1H), 6.89－7.01 (m, 1H), 7.19 (t, $J=11$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=13$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H)

【0215】

〔実施例145〕

50

1- (3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7- (シス-3-ヒドロキシ-4-メチルピロリジン-1-イル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1- (3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、シス-3-ヒドロキシ-4-メチルピロリジンを用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状: 褐色粉末

融点: 174-180°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

0.94 (d, J=7 Hz, 3H), 2.11 (m, 1H), 2.86-3.81 (m, 4H), 3.86 (m, 1H), 5.18 (brs, 2H), 5.93 (d, J=6 Hz, 1H), 7.04 (t, J=8 Hz, 1H), 7.50 (t, J=10 Hz, 1H), 7.86 (d, J=13 Hz, 1H), 8.62 (s 1H)

【0216】

〔実施例146〕

1- (3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7- (トランス-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1- (3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、トランス-3-アミノ-4-メチルピロリジン二塩酸塩を用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: >164°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.09 (d, J=7 Hz, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.97-3.91 (m, 5H), 5.58 (brs, 2H), 5.96 (d, J=7 Hz, 1H), 7.05 (t, J=8 Hz, 1H), 7.52 (t, J=10 Hz, 1H), 7.92 (d, J=14 Hz, 1H), 8.66 (s 1H)

【0217】

〔実施例147〕

1- (3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7- [(3S)-3-メチルアミノピロリジン-1-イル]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1- (3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、(3S)-3-メチルアミノピロリジンを用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 188-199°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.86 (brs, 1H), 2.00 (brs, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.11-3.66 (m, 5H), 5.54 (brs, 2H), 5.95 (d, J=7 Hz, 1H), 7.04 (t, J=8 Hz, 1H), 7.50 (t, J=11 Hz, 1H), 7.86 (d, J=14 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H)

【0218】

〔実施例148〕

7- (3-アミノアゼチジン-1-イル)-1- (3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1- (3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、3-アミノアゼチジン二塩酸塩を用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

10

20

30

40

50

性状：無色粉末

融点： $>183^{\circ}\text{C}$ （分解）

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ;

3.76 (brs, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.24 (brs, 2H), 5.55 (brs, 2H), 5.77 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7.02 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.50 (t, $J=10$, 1H), 7.88 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 8.64 (s, 1H)

【0219】

〔実施例149〕

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-(トランス-3-アミノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸： 10

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、トランス-3-アミノ-4-ヒドロキシピロリジン二塩酸塩を用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状：褐色粉末

融点： $>145^{\circ}\text{C}$ （分解）

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ;

3.92-4.26 (m, 4H), 5.46 (brs, 2H), 7.10 (t, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (t, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 8.52 (s, 1H) 20

【0220】

〔実施例150〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、3-アミノアゼチジン二塩酸塩を用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末 30

融点： $>203^{\circ}\text{C}$ （分解）

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ;

3.90 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 5.46 (brs, 2H), 7.08 (t, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (s, 1H)

【0221】

〔実施例151〕

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 8-ジフルオロ-7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸： 40

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩を用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点： $218-225^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ;

4.13 (brs, 2H), 4.50 (brs, 3H), 5.44 (brs, 2H), 5.72 (brs, 1H), 7.08 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 8.46 (s, 1H)

【0222】

〔実施例 152〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、3-アミノアゼチジン二塩酸塩を用いたほかは実施例 60 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: > 270 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

3.75 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 5.43 (brs, 2H), 6.97 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 11 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 14 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H)

【0223】

〔実施例 153〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-8-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、(3S)-3-アミノピロリジンを用いたほかは実施例 60 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: > 205 °C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.17 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 3.02-3.81 (m, 5H), 5.41 (brs, 2H), 6.97 (m, 1H), 7.38 (t, J = 11 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 14 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H)

【0224】

〔実施例 154〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩を用いたほかは実施例 60 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 145-150 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

4.18 (brs, 2H), 4.47 (brs, 1H), 4.71 (brs, 2H), 5.41 (brs, 2H), 5.71 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 10 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 14 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H)

【0225】

〔実施例 155〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-ピペラジノ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、ピペラジンを用いたほかは実施例 60 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

10

20

30

40

50

融点： $> 232^{\circ}\text{C}$ （分解）

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ;

2. 87 (b r s, 4H), 3. 19 (b r s, 4H), 5. 43 (b r s, 2H), 6. 97 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7. 37 (t, $J = 11\text{ Hz}$, 1H), 8. 07 (d, $J = 12\text{ Hz}$, 1H), 8. 54 (s, 1H)

【0226】

〔実施例156〕

1- (3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル) -7- (3-アミノ-3-メチルアゼチジン-1-イル) -8-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

1- (3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル) -8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、3-アミノ-3-メチルアゼチジンを用いたほかは実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点： $252 - 257^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ;

1. 35 (s, 3H), 4. 17 (b r s, 2H), 4. 30 (b r s, 2H), 5. 42 (b r s, 2H), 6. 96 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7. 36 (t, $J = 10\text{ Hz}$, 1H), 7. 87 (d, $J = 14\text{ Hz}$, 1H), 8. 43 (s, 1H)

【0227】

〔実施例157〕

1- (3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル) -8-クロロ-6-フルオロ-7- (3-メチルアミノアゼチジン-1-イル) -1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

1- (3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル) -8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、3-メチルアミノアゼチジンを用いたほかは実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点： $220 - 224^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ;

2. 20 (s, 3H), 3. 45 (b r s, 1H), 4. 12 (b r s, 2H), 4. 63 (b r s, 2H), 5. 42 (b r s, 2H), 6. 96 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7. 36 (t, $J = 10\text{ Hz}$, 1H), 7. 86 (d, $J = 14\text{ Hz}$, 1H), 8. 43 (s, 1H)

【0228】

〔実施例158〕

1- (3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル) -8-クロロ-6-フルオロ-7- (3, 5-ジメチルピペラジノ) -1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

1- (3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル) -8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、2, 6-ジメチルピペラジンをういたほかは実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点： $> 270^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ;

0. 96 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 6H), 2. 80 (m, 2H), 2. 91 (m, 2H), 3. 08 (m, 2H), 5. 43 (b r s, 2H), 6. 97 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7. 38 (t, $J = 11\text{ Hz}$, 1H), 8. 07 (d, $J = 12\text{ Hz}$, 1H), 8. 56 (s, 1H)

【0229】

10

20

30

40

50

〔実施例 159〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-5-ヒドロキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、3-アミノアゼチジン二塩酸塩を用いたほかは実施例 60 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: > 262 °C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

3.75-4.02 (m, 3H), 4.24 (brs, 2H), 5.25 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.54 (brs, 2H), 6.98 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H)

【0230】

〔実施例 160〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-5-ヒドロキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、(3S)-3-アミノピロリジンを用いたほかは実施例 60 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: > 237 °C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

2.01 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 3.34-4.97 (m, 5H), 5.46 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H)

【0231】

〔実施例 161〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-5-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-5-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、3-アミノアゼチジン二塩酸塩を用いたほかは実施例 60 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: > 270 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

2.75 (brs, 3H), 3.90 (brs, 2H), 4.01 (brs, 1H), 4.26 (brs, 2H), 5.55 (brs, 2H), 5.65 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 11 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H)

【0232】

〔実施例 162〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-5-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-5-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、(3S)-3-アミノピロリジンを用いたほかは実施例 60 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

融点：> 197℃（分解）

¹H NMR (d₆-DMSO) δ ;

1.68 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 3.01-3.65 (m, 5H), 5.53 (br s, 2H), 5.81 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 11 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H)

【0233】

〔実施例163〕

5-アミノ-1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸： 10

5-アミノ-1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、(3S)-3-アミノピロリジンを用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：> 247℃（分解）

¹H NMR (d₆-DMSO) δ ;

1.62 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.39-3.78 (m, 4H), 5.38 (br s, 2H), 7.02 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.23 (br s, 2H), 7.34 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H) 20

【0234】

〔実施例164〕

5-アミノ-7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

5-アミノ-1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、3-アミノアゼチジン二塩酸塩を用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：> 237℃（分解） 30

¹H NMR (d₆-DMSO) δ ;

4.04 (br s, 1H), 4.28 (br s, 2H), 4.48 (br s, 2H), 5.41 (br s, 2H), 7.05 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 8.25 (s, 1H)

【0235】

〔実施例165〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例139と同様にして標記化合物を得た。 40

性状：淡黄色粉末

融点：> 208℃（分解）

¹H NMR (d₆-DMSO) δ ;

3.88-4.58 (br, 5H), 5.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.92 (br s, 2H), 7.08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 13 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H)

【0236】

〔実施例166〕

エチル 7-クロロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレートの別途合成:

エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 305 mg を 400 mg の鉄粉とともに 1.5 ml のぎ酸に加え 80 °C で 3 時間攪拌した。セライトを通して不溶物を濾別したのち、減圧下に濃縮し、析出物をエタノールに分散して濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、295 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得た。

【0237】

10

〔参考例 10〕

N-(*t*-ブトキシカルボニル)-2, 4-ジフルオロ-*m*-フェニレンジアミン:

エタノールの代わりに *t*-ブタノールを用いたほかは参考例 8 と同様にして、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-2, 4-ジフルオロ-5-ニトロアニリンを無色結晶として得た。

この 3.8 g を、360 mg の 10% パラジウム炭素とともに 50 ml のメタノールに加え、室温で 4 日間水素添加した。触媒を濾別したのち溶媒等を減圧下留去し、析出物をジイソプロピルエーテルに分散して濾取し標記化合物 3.2 g を淡褐色の結晶として得た。

【0238】

20

〔参考例 11〕

エチル 8-クロロ-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

2-クロロ-4-フルオロアニリンを用いたほかは参考例 6 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 208-212 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ;

1.40 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.40 (q, J = 7 Hz, 2H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 3 Hz, J = 8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.35 (t, J = 9 Hz, 1H)

【0239】

〔参考例 12〕

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

4-フルオロアニリンを用いたほかは参考例 6 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 226-231 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ;

1.39 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.39 (q, J = 7 Hz, 2H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.34-7.35 (m, 2H), 8.34 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H)

【0240】

〔参考例 13〕

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

2-メチル-4-フルオロアニリンを用いたほかは参考例 6 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 180-182 °C

50

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1. 40 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H), 2. 10 (s, 3H), 4. 40 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 7. 02–7. 10 (m, 2H), 7. 22–7. 36 (m, 1H), 8. 31 (s, 1H), 8. 37 (t, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H)

【0241】

〔参考例14〕

エチル 1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

2-ブロモ-4-フルオロアニリンを用いたほかは参考例6と同様にして標記化合物を得た。

10

性状: 淡黄色粉末

融点: 183–188°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1. 40 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H), 4. 40 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 7. 18–7. 32 (m, 1H), 7. 48–7. 55 (m, 2H), 8. 27 (s, 1H), 8. 36 (t, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H)

【0242】

〔参考例15〕

エチル 1-(2-メトキシ-4-フルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

20

2-メトキシ-4-フルオロアニリンを用いたほかは参考例6と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 240–246°C (分解)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1. 40 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H), 3. 77 (s, 3H), 4. 39 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 6. 72–6. 89 (m, 2H), 7. 31 (dd, $J = 6 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 8. 30 (s, 1H), 8. 34 (t, $J = 10 \text{ Hz}$, 1H)

【0243】

〔参考例16〕

エチル 8-クロロ-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

30

4-クロロ-2-フルオロアニリンを用いたほかは参考例6と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 159–160°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1. 40 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H), 4. 39 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 7. 31–7. 47 (m, 2H), 8. 32–8. 40 (m, 2H)

【0244】

〔参考例17〕

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

40

2, 4, 6-トリフルオロアニリンを用いたほかは参考例6と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 135–149°C (分解)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1. 40 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H), 4. 40 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 6. 93 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 8. 25 (s, 1H), 8. 34 (t, $J = 10 \text{ Hz}$, 1H)

50

【0245】

〔参考例18〕

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 1.2 g を濃塩酸 5 ml、酢酸 1 ml を加え、3 時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄した。標記化合物を 750 mg 得た。

性状: 淡赤色粉末

融点: > 158 °C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

7.60-7.72 (m, 2H), 8.41 (t, J = 9 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H)

【0246】

〔実施例167〕

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-(トランス-3-アミノ-2-メチルアゼチジン-1-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、トランス-3-アミノ-2-メチルアゼチジンを用いたほかは実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 褐色粉末

融点: > 211 °C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.38 (brs, 3H), 3.73-3.90 (m, 1H), 4.69-4.82 (m, 1H), 4.82-4.97 (m, 1H), 5.32-5.48 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.70-7.59 (m, 2H), 7.94 (d, J = 14 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H)

【0247】

〔実施例168〕

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、4-メチルピペラジンを用いたほかは実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 黄色粉末

融点: 198-205 °C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

2.54 (s, 3H), 2.81 (brs, 4H), 3.42 (brs, 4H), 7.01 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 11 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H)

【0248】

〔実施例169〕

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-[(3S, 4R) 3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イル]-8-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、(3S, 4R) 3-アミノ-4-メチルピロリジンを用いたほかは実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：170－179℃（分解）

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

0.95－1.11 (m, 3H), 1.88－2.09 (m, 1H), 2.60－3.72 (m, 5H), 5.38 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 6.82－7.52 (m, 2H), 7.96 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 8.40 (brs, 1H)

【0249】

〔実施例170〕

1－（3－アミノ－4，6－ジフルオロフェニル）－7－〔（3R）－3－アミノピロリジン－1－イル〕－8－クロロ－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソキノリン－3－カルボン酸： 10

1－（3－アミノ－4，6－ジフルオロフェニル）－8－クロロ－6，7－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソキノリン－3－カルボン酸、（3R）－3－アミノピロリジンを用いたほかは実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状：褐色粉末

融点：169－179℃（分解）

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1.52－1.80 (m, 1H), 1.84－2.07 (m, 1H), 2.71－3.82 (m, 5H), 5.40 (brs, 2H), 6.93 (m, 1H), 7.36 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 8.40 (s, 1H) 20

【0250】

〔実施例171〕

1－（3－アミノ－4，6－ジフルオロフェニル）－7－（3－アミノアゼチジン－1－イル）－8－クロロ－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソキノリン－3－カルボン酸 p－トルエンスルホン酸塩： 30

1－（3－アミノ－4，6－ジフルオロフェニル）－7－（3－アミノアゼチジン－1－イル）－8－クロロ－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソキノリン－3－カルボン酸 440mgをN，N－ジメチルホルムアミド 0.5mlに加え、p－トルエンスルホン酸 一水和物 191mgを加え室温で攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、上澄みを除いた。残渣にエタノールを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、340mgの標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：211－220℃（分解）

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

2.28 (s, 3H), 4.04 (brs, 1H), 4.42 (brs, 2H), 4.76 (brs, 2H), 6.99 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 7.37 (t, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 7.94 (d, $J=15\text{ Hz}$, 1H), 8.33 (brs, 3H), 8.44 (s, 1H)

【0251】

〔実施例172〕 40

1－（3－アミノ－4，6－ジフルオロフェニル）－7－（3－アミノアゼチジン－1－イル）－8－クロロ－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソキノリン－3－カルボン酸 メタンスルホン酸塩：

メタンスルホン酸を用いたほかは実施例171と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：180－190℃（分解）

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

2.35 (s, 3H), 4.04 (brs, 1H), 4.43 (brs, 2H), 4.75 (brs, 2H), 6.99 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (t, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 8.36 (brs, 3H), 8.48 50

(s, 1H)

【0252】

〔実施例173〕

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例97と同様にして標記化合物を得た。

性状: 褐色粉末

融点: 197-201°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.27 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.25 (q, J = 7 Hz, 2H), 8.23-8.32 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.94 (d, J = 7 Hz, 1H)

【0253】

〔実施例174〕

1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 1.5 g、鉄 2 g をぎ酸 5 ml に加え、60°C で2時間加熱攪拌した。不溶物をセライトで濾去し、ぎ酸、クロロホルムで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、残渣にエタノールを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。この固体に濃塩酸 4 ml、酢酸 4 ml を加え、1時間加熱還流した。放冷後、析出物を濾取し、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄し標記化合物を 970 mg 得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 237-242°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

7.12 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.41 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H)

【0254】

〔実施例175〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: > 265°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

3.70 (brs, 1H), 4.06 (brs, 2H), 4.67 (brs, 2H), 5.76 (s, 2H), 6.99 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 11 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 14 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H)

【0255】

〔実施例176〕

1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-8-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、(3S)-3-アミ

10

20

30

40

50

ノピロリジンを用いたほかは実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点： $> 195^{\circ}\text{C}$ （分解）

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1.52–1.74 (m, 1H), 1.91–2.15 (m, 1H), 2.71–3.80 (m, 5H), 5.75 (br s, 2H), 6.99 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (t, $J = 11\text{ Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 14\text{ Hz}$, 1H), 8.35 (s, 1H)

【0256】

〔実施例 177〕

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート：

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例 97 と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点： $249-256^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

1.26 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 4.23 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 7.84 (t, $J = 10\text{ Hz}$, 1H), 8.14–8.19 (m, 1H), 8.23 (t, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.65–8.68 (m, 1H)

【0257】

〔実施例 178〕

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

エチル 8-クロロ-5, 6, 7-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例 174 と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点： $238-243^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

6.74–6.89 (m, 1H), 6.95–7.07 (m, 1H), 7.21 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 8.40 (t, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 8.56 (s, 1H)

【0258】

〔実施例 179〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点： $236-246^{\circ}\text{C}$ （分解）

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

3.77 (br s, 1H), 4.12 (br s, 2H), 4.66 (br s, 2H), 5.58 (s, 2H), 6.60–6.72 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (t, $J = 10\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J = 14\text{ Hz}$, 1H), 8.39 (s, 1H)

【0259】

〔実施例 180〕

10

20

30

40

50

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2-メチル-4-フルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートをを用いたほかは実施例 97 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 赤色粉末

融点: 187-191 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ;

1. 40 (t, J = 7 Hz, 3H), 2. 25 (s, 3H), 4. 20 (q, J = 7 Hz, 2H), 7. 36 (d, J = 11 Hz, 1H), 8. 11 (d, J = 7 Hz, 1H) 8. 26 (s, 1H), 8. 38 (t, J = 9 Hz, 1H)

【0260】

〔実施例 181〕

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(3-アミノ-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートをを用いたほかは実施例 174 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 225-230 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1. 89 (s, 3H), 7. 00 (d, J = 8 Hz, 1H), 7. 16 (d, J = 12 Hz, 1H), 8. 42 (t, J = 9 Hz, 1H), 8. 51 (s, 1H)

【0261】

〔実施例 182〕

1-(3-アミノ-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(3-アミノ-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 褐色粉末

融点: > 251 °C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1. 88 (s, 3H), 3. 71 (brs, 1H), 4. 06 (brs, 2H), 4. 65 (brs, 2H), 5. 38 (s, 2H), 6. 79 (d, J = 7 Hz, 1H), 7. 06 (d, J = 11 Hz, 1H), 7. 91 (d, J = 13 Hz, 1H), 8. 29 (s, 1H)

【0262】

〔実施例 183〕

エチル 1-(2-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

エチル 1-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートをを用いたほかは実施例 97 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 褐色粉末

融点: 205-214 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1. 27 (t, J = 7 Hz, 3H), 4. 25 (q, J = 7 Hz, 2H), 8. 27 (t, J = 9 Hz, 1H), 8. 41 (d, J = 11 Hz, 1H), 8. 53 (s, 1H),

8. 91 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H)

【0263】

〔実施例184〕

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(3-アミノ-6-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 1-(2-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 231-239°C

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

7. 14 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 7. 58 (d, $J = 11 \text{ Hz}$, 1H), 8. 43 (t, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 8. 58 (s, 1H)

【0264】

〔実施例185〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-6-ブロモ-4-フルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(3-アミノ-6-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: $> 200^\circ\text{C}$ (分解)

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

3. 89 (brs, 1H), 4. 27 (brs, 2H), 4. 71 (brs, 2H), 5. 81 (s, 2H), 7. 03 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7. 55 (d, $J = 11 \text{ Hz}$, 1H), 7. 93 (d, $J = 14 \text{ Hz}$, 1H), 8. 33 (s, 1H)

【0265】

〔実施例186〕

エチル 1-(2-メトキシ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

エチル 1-(2-メトキシ-4-フルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例97と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 220-225°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1. 40 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H), 3. 92 (s, 3H), 4. 40 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H), 6. 94 (d, $J = 12 \text{ Hz}$, 1H), 8. 21-8. 30 (m, 1H), 8. 26 (s, 1H), 8. 34 (t, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H)

【0266】

〔実施例187〕

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(3-アミノ-6-メトキシ-4-フルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 1-(2-メトキシ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例174と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 143-151°C

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

10

20

30

40

50

3. 70 (s, 3H), 7. 19-7. 37 (m, 2H), 8. 40 (t, J = 9 Hz, 1H), 8. 56 (s, 1H)

【0267】

〔実施例188〕

1-(3-アミノ-6-メトキシ-4-フルオロフェニル)-7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(3-アミノ-6-メトキシ-4-フルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例117と同様にして標記化合物を得た。

10

性状: 淡黄色粉末

融点: > 244°C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

3. 68 (brs, 4H), 4. 05 (brs, 2H), 4. 65 (brs, 2H), 5. 01 (s, 2H), 6. 87 (brs, 1H), 7. 09 (d, J = 12 Hz, 1H), 7. 86 (d, J = 14 Hz, 1H), 8. 29 (s, 1H)

【0268】

〔実施例189〕

エチル 1-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-5-ニトロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

20

エチル 3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロ-6-ニトロベンゾイルアセテートを用いたほかは実施例102と同様にして標記化合物を得た。

性状: 褐色粉末

融点: 233-241°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1. 38 (t, J = 7 Hz, 3H), 4. 38 (q, J = 7 Hz, 2H), 5. 21 (s, 2H), 7. 01-7. 15 (m, 2H), 7. 40 (s, 5H), 8. 32-8. 40 (m, 1H), 8. 36 (s, 1H)

【0269】

30

〔実施例190〕

5-アミノ-1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 1-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-5-ニトロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例174と同様にして標記化合物を得た。

性状: 黄色粉末

融点: > 270°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

7. 02 (t, J = 8 Hz, 1H), 7. 39 (t, J = 10 Hz, 1H), 8. 46 (s, 1H)

40

【0270】

〔実施例191〕

5-アミノ-1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

5-アミノ-1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状: 褐色粉末

50

融点：> 229 °C（分解）

¹H NMR (d₆-DMSO) δ ;

3.98 (brs, 1H), 4.38 (brs, 2H), 4.67 (brs, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.90 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 11 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H)

【0271】

〔実施例192〕

エチル 1-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4, 5, 6-トリフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート：

エチル 3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイルアセテート、N-ベンジルオキシカルボニル-4, 5, 6-トリフルオロ-m-フェニレンジアミンを用いたほかは実施例102と同様にして標記化合物を得た。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ ;

1.42 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.40 (q, J = 7 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.05 (brs, 1H), 7.39 (s, 5H), 8.19 (brs, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.34 (t, J = 8 Hz, 1H)

【0272】

〔実施例193〕

1-(3-アミノ-4, 5, 6-トリフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

エチル 1-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4, 5, 6-トリフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例103と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：232-238 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ ;

6.88 (dd, J = 4 Hz, J = 9 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H)

【0273】

〔実施例194〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-4, 5, 6-トリフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

1-(3-アミノ-4, 5, 6-トリフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：> 224 °C（分解）

¹H NMR (d₆-DMSO) δ ;

3.73 (brs, 1H), 4.08 (brs, 2H), 4.68 (brs, 2H), 5.78 (s, 2H), 6.78 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 14 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H)

【0274】

〔実施例195〕

エチル 1-(3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-8-ブロモ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート：

エチル 3-ブロモ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイルアセテート、参考例10のN-(tert-ブチルオキシカルボニル)-2, 4-ジフルオロ-m-フェニレンジアミンを用い

10

20

30

40

50

たほかは実施例 102 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.40 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 1.54 (s, 9H), 4.40 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 6.81 (brs, 1H), 7.07 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 8.25–8.48 (m, 2H), 8.38 (s, 1H)

【0275】

〔実施例 196〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-8-ブロモ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 1-(3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-8-ブロモ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例 103 と同様にして標記化合物を得た。 10

性状: 黄色粉末

融点: 228–232 °C

$^1\text{H NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$) δ ;

7.05 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.43 (t, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 8.43 (t, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 8.69 (s, 1H)

【0276】

〔実施例 197〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-8-ブロモ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸: 20

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-8-ブロモ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: >206 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$) δ ;

3.76 (brs, 1H), 4.07 (brs, 2H), 4.68 (brs, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.92 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.38 (t, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 8.46 (s, 1H) 30

【0277】

〔実施例 198〕

エチル 1-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-4,6-ジフルオロフェニル]-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート:

1.40 g の 3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-(3'-クロロ-2',4',5'-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 10 ml に、N-(tert-ブトキシカルボニル)-4,6-ジフルオロ-m-フェニレンジアミンを TL 40 C で反応の終点を追いながら加えた。この溶液を減圧下に濃縮した。これに、1.4 g の無水炭酸カリウムと 6 ml の N,N-ジメチルホルムアミドを加えて 90 °C で 10 分攪拌した。放冷したのち、さらに 1.4 g の無水炭酸カリウムと 5.0 g のヨウ化メチルを加えて 60 °C で 2 時間攪拌した。50 ml のクロロホルムと 500 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、500 ml の蒸留水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、3 ml のエタノールを加えて放置した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、1.38 g の標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 192–194 °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1. 43 (t, J = 7 Hz, 3H), 1. 44 (s, 9H), 3. 22 (s, 3H), 4. 41 (q, J = 7 Hz, 2H), 7. 10 (t, J = 9 Hz, 1H), 7. 38 (t, J = 8 Hz, 1H), 8. 34 (dd, J = 8 Hz, 10 Hz, 1H), 8. 58 (s, 1H)

【0278】

〔実施例199〕

1-(3-メチルアミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸:

エチル 1-[3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-4, 6-ジフルオロフェニル]-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 1. 26 g を 4 ml の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1; 1, v/v) に加えて、1 時間半攪拌加熱環流した。5 ml の蒸留水を加えた後放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 890 mg の標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 217-220°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

2. 67 (d, J = 5 Hz, 3H), 5. 95 (brs, 1H), 7. 06 (t, J = 8 Hz, 1H), 7. 45 (dd, J = 10 Hz, 12 Hz, 1H), 8. 41 (dd, J = 9 Hz, 10 Hz, 1H), 8. 72 (s, 1H)

【0279】

〔実施例200〕

7-(3-アミノアゼチニル)-1-(3-メチルアミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸:

1-(3-メチルアミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 150 mg、3-アミノアゼチジン二塩酸塩 110 mg、N-メチルピロリジン 250 mg を 650 mg の N、N-ジメチルホルムアミドに加え、1 時間 90°C で攪拌した。0. 5 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、130 mg の標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 209-212°C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

2. 68 (d, J = 5 Hz, 3H), 3. 69 (m, 1H), 4. 02 (m, 2H), 4. 65 (m, 2H), 5. 89 (brs, 1H), 6. 96 (t, J = 8 Hz, 1H), 7. 40 (t, J = 10 Hz, 1H), 7. 88 (d, J = 14 Hz, 1H), 8. 48 (s, 1H)

【0280】

〔実施例201〕

エチル 1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-8-メトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

エチル 2, 4, 5-トリフルオロ-3-メトキシベンゾイルアセテート 4. 1 g に無水酢酸 8. 6 ml, オルト蟻酸トリエチル 3. 2 ml を加え 2 時間加熱還流後、溶媒を留去し、残渣にトルエンを加え共沸させた。残渣にクロロホルム 10 ml を加え、0°C で、N-ベンジルオキシカルボニル-2, 4-ジフルオロ-m-フェニレンジアミン 1. 81 g のクロロホルム 10 ml 溶液を滴下し、室温で 3 日間攪拌した。反応液の溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (溶出溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン = 1: 8) より精製し得た油状物 2. 4 g のうち 580 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 4 ml 溶液へ、炭酸カリウム 138 mg を加え、100°C で 25 分間攪拌した。反応液を氷

10

20

30

40

50

水中に注入し、反応液に氷水、酢酸エチルを加え有機層を分取し、水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、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に付し（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール＝１０：１）、得た固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗い標記化合物 250 mg を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：159－162℃

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.39 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.37 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 6.84 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.00 (t, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 8.08 (t, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 8.26 (s, 1H)

10

【0281】

〔実施例 202〕

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-8-メトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

エチル 1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-8-メトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例 103 と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：>277℃（分解）

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

3.12 (s, 3H), 6.71 (t, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.00 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 7.73 (t, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H)

20

【0282】

〔実施例 203〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-8-メトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-8-メトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 170 mg をジエチルエーテル 4 ml に懸濁させ、氷冷下三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 9 ml を加え、室温で 1.5 時間撹拌した。反応液にジエチルエーテルを加え析出した固体を濾取し、エタノール、ジエチルエーテルの順に洗い淡黄色粉末を得た。

30

3-アミノアゼチジン・2 塩酸塩 70 mg、トリエチルアミン 0.17 ml のジメチルスルホキシド 1 ml 溶液を 70℃で撹拌し、上記の化合物 100 mg を加え、同温で 2 時間撹拌した。反応液にジエチルエーテルを加えデカントを行い、残渣に 80%メタノール 5 ml、トリエチルアミン 5 ml を加え一晚還流し、反応液にエタノールを加え固体を濾取し、黄褐色粉末の標記化合物 34 mg を得た。

性状：黄色粉末

融点：>290℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

3.11 (s, 3H), 3.74-3.89 (m, 2H), 3.90-4.02 (m, 1H), 4.38-4.48 (m, 2H), 5.36 (brs, 2H), 7.14 (t, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H), 8.39 (s, 1H)

40

【0283】

〔実施例 204〕

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4, 6-トリフルオロ-3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例 9 と同様にし

50

て標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：157-159℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

8.16 (t, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 8.40 (t, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 9.06 (s, 1H)

【0284】

〔実施例205〕

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4, 6-トリフルオロ-3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート： 10

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4, 6-トリフルオロ-3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (830 mg) に塩化チオニル 2 ml を加え 80℃で一晩攪拌した。反応液に氷冷下エタノール 4 ml をゆつくりと滴下したのち、反応液の溶媒を留去し析出した固体を濾取し標記化合物 310 mg を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：167-169℃

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.41 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 4.41 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 7.19 (t, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.35 (t, $J=9\text{ Hz}$, 1H) 20

【0285】

〔実施例206〕

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4, 6-トリフルオロ-3-ホルミルアミノフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート：

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4, 6-トリフルオロ-3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例166と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

融点：197-199℃

【0286】

〔実施例207〕

1-(3-アミノ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4, 6-トリフルオロ-3-ホルミルアミノフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例19と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

5.57 (brs, 2H), 7.42 (t, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 8.40 (t, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 8.91 (s, 1H) 40

【0287】

〔実施例208〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

1-(3-アミノ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

融点： $> 290^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ;

3. 77–3. 86 (m, 1H), 4. 15–4. 27 (m, 2H), 4. 64–4. 75 (m, 1H), 5. 52 (brs, 2H), 7. 38 (t, $J = 10\text{ Hz}$, 1H), 7. 91 (d, $J = 13\text{ Hz}$, 1H), 8. 66 (s, 1H)

【0288】

〔実施例209〕

エチル 1-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6-クロロ-7, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート：

エチル 5-クロロ-2, 3, 4-トリフルオロベンゾイルアセテート、3-ベンジルオキシカルボニル-2, 4-ジフルオロ-m-フェニレンジアミンを用いたほかは実施例102と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点： $204-205^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1. 39 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 4. 38 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 7. 02 (brs, 1H), 7. 11 (t, $J = 10\text{ Hz}$, 1H), 7. 39 (s, 5H), 8. 28 (s, 1H), 8. 35–8. 50 (m, 2H)

【0289】

〔実施例210〕

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6-クロロ-7, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

エチル 1-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6-クロロ-7, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例103と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点： $276-278^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ;

7. 15 (t, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 7. 45 (t, $J = 11\text{ Hz}$, 1H), 8. 38 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 8. 73 (s, 1H)

【0290】

〔実施例211〕

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-クロロ-8-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6-クロロ-7, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点： $> 240^{\circ}\text{C}$ (分解)

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ;

1. 51–1. 68 (m, 1H), 1. 88–2. 04 (m, 1H), 5. 44 (brs, 2H), 7. 09 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7. 39 (t, $J = 11\text{ Hz}$, 1H), 8. 05 (s, 1H), 8. 48 (s, 1H)

【0291】

〔実施例212〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6-クロロ-8-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

10

20

30

40

50

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-クロロ-7,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、3-アミノアゼチジン二塩酸塩を用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：190-193℃

¹H NMR (d₆-DMSO) δ ;

3.65-3.77 (m, 1H), 3.97-4.10 (m, 2H), 4.52-4.68 (m, 2H), 5.44 (br s, 2H), 7.07 (t, J=8 Hz, 1H), 7.38 (t, J=11 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.45 (s, 1H)

【0292】

10

〔実施例213〕

エチル 8-クロロ-1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

エチル 8-クロロ-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例97と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：206-208℃

¹H NMR (CDCl₃) δ ;

1.40 (t, J=7 Hz, 3H), 4.40 (q, J=7 Hz, 2H), 7.57 (d, J=9 Hz, 1H), 8.16 (d, J=7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.34 (t, J=10 Hz, 1H)

20

【0293】

〔実施例214〕

エチル 8-クロロ-1-(4-クロロ-6-フルオロ-3-ホルミルアミノフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

エチル 8-クロロ-1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例166と同様にして標記化合物を得た。

30

性状：淡褐色粉末

融点：241-244℃

【0294】

〔実施例215〕

1-(3-アミノ-4-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 8-クロロ-1-(4-クロロ-6-フルオロ-3-ホルミルアミノフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例19と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：255-258℃

¹H NMR (d₆-DMSO) δ ;

7.08 (d, J=7 Hz, 1H), 7.55 (d, J=10 Hz, 1H), 8.40 (t, J=9 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H)

40

【0295】

〔実施例216〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-4-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-クロロ-6,7-ジフ

50

ルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、3-アミノアゼチジン二塩酸塩を用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：>290℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

3.66-3.79 (m, 1H), 4.00-4.15 (m, 2H), 4.60-4.74 (m, 2H), 5.61 (brs, 2H), 7.00 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H)

【0296】

〔実施例217〕

エチル 1-(3-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート：

エチル 3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾイルアセテート、3-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-フルオロ-2-メトキシアニリンを用いたほかは実施例102と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：184-189℃

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.39 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.39 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 6.05 (brs, 1H), 7.06 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.21-7.29 (m, 1H), 8.31-8.40 (m, 2H)

【0297】

〔実施例218〕

1-(3-アミノ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

エチル 1-(3-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例103と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：203-215℃ (分解)

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

3.43 (s, 3H), 6.78-6.90 (m, 1H), 7.08 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 8.42 (t, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 8.61 (s, 1H)

【0298】

〔実施例219〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

1-(3-アミノ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、3-アミノアゼチジン二塩酸塩、*N*-メチルピロリジンを用いたほかは実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：>179℃ (分解)

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

3.42 (s, 3H), 3.96-4.13 (m, 2H), 4.55-4.72 (m, 2H), 5.40 (brs, 2H), 6.71-6.83 (m, 1H), 7.03 (t, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 8.39 (s, 1H)

【0299】

〔実施例220〕

10

20

30

40

50

エチル 6, 7, 8-トリクロロ-1-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

エチル 2, 3, 4, 5-テトラクロロベンゾイルアセテートと、3-ベンジルオキシカルボニル-2, 4-ジフルオロ-m-フェニレンジアミンを用いたほかは実施例 102 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 128-129 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ;

1.40 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.40 (q, J = 7 Hz, 2H), 7.03-7.14 (m, 2H), 7.40 (s, 5H), 8.27 (s, 1H), 8.60 (s, 1H)

【0300】

〔実施例 221〕

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7, 8-トリクロロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 6, 7, 8-トリクロロ-1-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例 103 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 251-252 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

7.01 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.66 (s, 1H)

【0301】

〔実施例 222〕

エチル 1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-8-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

エチル 2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチルベンゾイルアセテートを用いたほかは実施例 201 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 221-223 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ;

1.38 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 3.98 (br s, 2H), 4.37 (q, J = 7 Hz, 2H), 6.81 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H)

【0302】

〔実施例 223〕

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-8-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-8-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例 103 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 264-267 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

1.86 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 11 Hz, 1H), 8.25 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H)

【0303】

10

20

30

40

50

〔実施例 2 2 4〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-(3-アミノメチル-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸と3-アミノメチル-3-ヒドロキシアゼチジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いた他は、実施例 1 1 7 と同様にして標記化合物を得た。

性状; 淡黄色粉末

融点: > 209 °C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

2.83 (brs, 2H), 4.21 (brs, 2H), 4.52 (brs, 2H), 5.42 (brs, 2H), 6.90-7.10 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.85 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H)

【0304】

〔実施例 2 2 5〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-(3-アミノメチルアゼチジン-1-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸と3-アミノメチルアゼチジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いた他は、実施例 1 1 7 と同様にして標記化合物を得た。

性状; 淡黄色粉末

融点: > 217 °C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO + d-TFA) δ;

2.89 (brs, 1H), 3.11 (brs, 2H), 4.29 (brs, 2H), 4.58 (brs, 2H), 6.90-7.05 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.90 (d, J = 13 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H)

【0305】

〔実施例 2 2 6〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-7-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸と3-ジメチルアミノアゼチジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いたほかは、実施例 1 1 7 と同様にして標記化合物を得た。

性状; 黄色粉末

融点: > 256 °C (分解)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ;

2.07 (s, 6H), 3.03 (brs, 1H), 4.23 (brs, 2H), 4.54 (brs, 2H), 5.41 (brs, 2H), 6.98 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 11 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 13 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H)

【0306】

〔実施例 2 2 7〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-(3-アミノメチルピロリジン-1-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

10

20

30

40

50

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸と3-アミノメチルピロリジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いた他は、実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状；黄色粉末

融点：183.0-185.5℃

¹H NMR (d₆-DMSO) δ；

1.50-1.80 (br, 1H), 1.85-2.10 (br, 1H), 2.35-2.60 (m, 1H), 2.80 (brs, 2H), 3.00-3.65 (m, 4H), 5.45 (brs, 2H), 6.90-7.05 (m, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.96 (d, J=12Hz, 1H), 8.55 (s, 1H) 10

【0307】

〔実施例228〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-7-(3-ヒドロキシカルボニルアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸とアゼチジン-3-カルボン酸塩酸塩とトリエチルアミンを用いた他は、実施例117と同様にして標記化合物を得た。

20

性状；淡黄色粉末

融点：227.0-231.0℃

¹H NMR (d₆-DMSO) δ；

3.25-3.60 (m, 1H), 4.50 (brs, 2H), 4.66 (brs, 2H), 5.42 (brs, 2H), 6.96 (t, J=8Hz, 1H), 7.37 (t, J=10Hz, 1H), 7.89 (d, J=13.7Hz, 1H), 8.46 (s, 1H)

【0308】

〔実施例229〕

7-(3-アセチルアミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸： 30

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と3-アセチルアミノアゼチジン塩酸塩とトリエチルアミンを用いたほかは、実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状；淡褐色粉末

融点：289.0-295.0℃

¹H NMR (d₆-DMSO) δ；

1.81 (s, 3H), 3.60-4.90 (m, 5H), 5.35 (brs, 2H), 6.94 (t, 1H), 7.35 (t, J=10Hz, 1H), 8.06 (d, J=10Hz, 1H), 8.54 (brs, 1H), 8.69 (s, 1H) 40

【0309】

〔実施例230〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-((1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸：

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と(1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いたほかは、実施例117と同様にして標記化合物を得た。

50

性状；淡黄色粉末

融点：> 284 °C（分解）

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO + d-TFA) δ ;

1. 90 (d, $J = 11 \text{ Hz}$, 1H), 2. 11 (d, $J = 11 \text{ Hz}$, 1H), 3. 15 – 3. 90 (m, 5H), 4. 45 (s, 1H), 5. 20 – 6. 10 (br, 2H), 6. 98 (t, 1H), 7. 36 (t, $J = 10 \text{ Hz}$, 1H), 8. 18 (d, $J = 12 \text{ Hz}$, 1H), 8. 76 (s, 1H), 9. 15 – 9. 30 (br, 2H)

【0310】

〔実施例231〕

1 – (3 – アミノ – 4, 6 – ジフルオロフェニル) – 8 – クロロ – 7 – (3, 7 – ジアザビシクロ [3. 3. 0] オクタン – 3 – イル) – 6 – フルオロ – 1, 4 – ジヒドロ – 4 – オキソキノリン – 3 – カルボン酸 塩酸塩： 10

1 – (4 – アミノ – 4, 6 – ジフルオロフェニル) – 8 – クロロ – 6, 7 – ジフルオロ – 1, 4 – ジヒドロ – 4 – オキソキノリン – 3 – カルボン酸 100 mg と 3 – t – ブトキシカルボニル – 3, 7 – ジアザビシクロ [3. 3. 0] オクタン 104 mg、トリエチルアミン 150 mg をアセトニトリル 3 ml に溶解し、80 °C で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した。クロロホルム 30 ml で抽出した。有機層を 3 % クエン酸水溶液 20 ml で洗浄した。乾燥後に留去した。これをジクロロメタン 20 ml に溶解した。4 N 塩酸 / ジオキサン 5 ml を加えて室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した。残渣をイソプロピルエーテルで固化させてろ取した。淡黄色粉末の標記化合物を 120 mg 得た。 20

性状；淡黄色粉末

融点：199. 5 – 204. 0 °C

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

2. 85 – 3. 10 (m, 4H), 3. 30 – 3. 70 (m, 6H), 7. 02 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7. 41 (t, $J = 10 \text{ Hz}$, 1H), 8. 08 (d, $J = 12. 5 \text{ Hz}$, 1H), 8. 59 (s, 1H), 9. 13 (brs, 1H), 9. 26 (brs, 1H)

【0311】

〔実施例232〕

1 – (3 – アミノ – 4, 6 – ジフルオロフェニル) – 7 – (3, 7 – ジアザビシクロ [3. 3. 0] オクタン – 3 – イル) – 6 – フルオロ – 1, 4 – ジヒドロ – 4 – オキソ – 1, 8 – ナフチリジン – 3 – カルボン酸 塩酸塩： 30

1 – (3 – アミノ – 4, 6 – ジフルオロフェニル) – 7 – クロロ – 6 – フルオロ – 1, 4 – ジヒドロ – 4 – オキソ – 1, 8 – ナフチリジン – 3 – カルボン酸 と 3 – t – ブトキシカルボニル – 3, 7 – ジアザビシクロ [3. 3. 0] オクタン を用いる他は、実施例 231 と同様にして標記化合物を得た。

性状；淡黄色粉末

融点：203. 0 – 208. 0 °C

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ;

3. 06 (brs, 4H), 3. 36 (brs, 2H), 3. 40 – 3. 90 (m, 4H), 7. 12 (t, 1H), 7. 42 (t, $J = 11 \text{ Hz}$, 1H), 8. 09 (d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1H), 8. 72 (s, 1H), 9. 46 (brs, 2H) 40

【0312】

〔実施例233〕

1 – (3 – アミノ – 4, 6 – ジフルオロフェニル) – 7 – (3, 7 – ジアザビシクロ [3. 3. 0] オクタン – 3 – イル) – 6 – フルオロ – 1, 4 – ジヒドロ – 4 – オキソキノリン – 3 – カルボン酸 塩酸塩： 40

1 – (3 – アミノ – 4, 6 – ジフルオロフェニル) – 6, 7 – ジフルオロ – 1, 4 – ジヒドロ – 4 – オキソキノリン – 3 – カルボン酸 と 3 – t – ブトキシカルボニル – 3, 7 – ジアザビシクロ [3. 3. 0] オクタン を用いるほかは、実施例 231 と同様にして標記 50

化合物を得た。

性状；黄色粉末

融点：221－224.5℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ；

2.95－3.20 (m, 4H), 3.25－3.65 (m, 6H), 6.06 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.91 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.30－9.70 (br, 2H)

【0313】

〔実施例234〕

1－(3－アミノ－4, 6－ジフルオロフェニル)－7－(3－アミノエチルアゼチジン－1－イル)－8－クロロ－6－フルオロ－1, 4－ジヒドロ－4－オキソキノリン－3－カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩： 10

1－(3－アミノ－4, 6－ジフルオロフェニル)－8－クロロ－6, 7－ジフルオロ－1, 4－ジヒドロ－4－オキソキノリン－3－カルボン酸と3－*t*－ブトキシカルボニルアミノエチルアゼチジンとトリエチルアミンを用いた他は、実施例231と同様に反応させた。脱保護は4N塩酸／ジオキサンではなくトリフルオロ酢酸を使用して標記化合物を得た。

性状；黄色粉末

融点：140.0－141.5℃

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ；

1.80－1.95 (m, 2H), 2.60－2.85 (m, 3H), 4.14 (brs, 2H), 4.57 (brs, 2H), 6.95 (dd, $J=7\text{ Hz}$, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.36 (t, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (brs, 3H), 7.87 (d, $J=13.5\text{ Hz}$, 1H), 8.45 (s, 1H) 20

【0314】

〔実施例235〕

5－ベンジルオキシ－1－(3－ベンジルオキシカルボニルアミノ－4, 6－ジフルオロフェニル)－6, 7, 8－トリフルオロ－1, 4－ジヒドロ－4－オキソキノリン－3－カルボン酸エチルエステル： 30

エチル 6－ベンジルオキシ－2, 3, 4, 5－テトラフルオロベンゾイルアセテート 1.11g, オルトギ酸エチル0.75ml, 無水酢酸0.85mlを130℃で1時間攪拌した。減圧下に留去した。残渣にジクロロメタン10mlを加えた。ここにN－ベンジルオキシカルボニル－2, 4－ジフルオロ－*m*－フェニレンジアミン0.8gを加えて、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した。これをN、N－ジメチルホルムアミド3mlに溶解した。炭酸カリウム0.41gを加えて100℃で10分攪拌した。反応液に5%クエン酸50mlを加えた。クロロホルム50ml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。減圧下に留去した。残渣をカラムクロマト（シリカゲル，クロロホルム／酢酸エチル＝20／1）に付した。赤色油状物の上記化合物を1.4g得た。

性状；赤色油状物 40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ；

1.37 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H), 4.38 (t, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 5.21 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (t, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 7.25－7.55 (brs, 8H), 7.55－7.65 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.40 (brs, 1H)

【0315】

〔実施例236〕

1－(3－アミノ－4, 6－ジフルオロフェニル)－5－ヒドロキシ－6, 7, 8－トリフルオロ－1, 4－ジヒドロ－4－オキソキノリン－3－カルボン酸：

実施例235で合成した化合物1.3gを酢酸8ml, 6N－塩酸10mlに加えて、 50

100℃で4時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した。残渣に水を加えた。固体をろ取した。水、エタノール、イソプロピルエーテルで洗浄した。黄色固体の上記化合物を0.55g得た。

性状；黄色粉末

融点：>278.0℃（分解）

¹H NMR (d₆-DMSO) δ；

5.47 (brs, 2H), 7.08 (dd, J=8Hz, J=9Hz, 1H), 7.41 (dd, J=10Hz, J=11Hz, 1H), 8.59 (s, 1H)

【0316】

〔実施例237〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-6,8-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸；

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸と3-アミノアゼチジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いた他は、実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状；黄色粉末

融点：>261℃（分解）

¹H NMR (d₆-DMSO+d-TFA) δ；

3.93 (brs, 1H), 4.14 (brs, 2H), 4.48 (brs, 2H), 5.43 (brs, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.36 (t, J=10Hz, 1H), 8.36 (s, 1H)

【0317】

〔試験例1〕

抗菌作用：

日本化学療法学会標準法（CHEMOTHERAPY, 29(1), 76.1981）に準じ、最小発育阻止濃度（MIC：μg/ml）を測定した。結果を表1に示す。

【表1】

化 合 物	S.aureus 209P	P.aeruginosa IFO3445
実施例48の化合物	0.025	0.1
実施例56の化合物	0.025	0.1
実施例60の化合物	0.013	0.1
実施例117の化合物	0.05	0.1
実施例150の化合物	0.025	0.2
実施例152の化合物	<0.013	0.05
実施例156の化合物	<0.013	0.1
実施例157の化合物	<0.013	0.1
実施例160の化合物	0.025	0.2
実施例162の化合物	0.013	0.2
トスフロキサシン	0.05	0.39

【0318】

〔試験例2〕

細胞毒性試験：

96ウェル組織培養プレートの各ウェルに10%牛胎児血清、0.1mM非必須アミノ酸加イーグルMEM培地に懸濁したHeLaS3細胞およびIMR32細胞（各々5×10³個/ウェル、4×10⁴個/ウェル）を接種した。種々の濃度の薬剤を加え、5%CO₂存在下で37℃6時間培養し、培養終了後5%グルタルアルデヒドで固定、0.05

10

20

30

40

50

%メチレンブルーで染色した。さらに0.3N HClで染色色素を抽出、650nmの波長で吸光度を測定し、IC50値を算出した。結果を表2に示す。

【表2】

化 合 物	HeLa細胞	IMR32細胞
実施例48の化合物	39.0	38.4
実施例117の化合物	36.8	>50.0
実施例160の化合物	>25.0	>25.0
トスフロキサシン	7.7	9.6

【0319】

10

〔試験例3〕

光毒性試験：

雌ICRマウス（5～6週齢）に被験化合物を静脈内投与（40mg/kg/10ml）した後、紫外線（320～400nm，1.8mW/cm²/sec）を4時間照射した。照射直後を0時間とし、24，48時間後の耳の異常を観察した。耳の異常については、異常なし（0点）、軽度の紅斑（1点）、中等度の紅斑（2点）、重度の紅斑または浮腫（3点）として評価した。結果を表3に示す。

【表3】

化 合 物	0時間（評点、頻度）	24時間	48時間
実施例48の化合物	0, 0/3	0, 0/3	0, 0/3
実施例117の化合物	0, 0/3	0, 0/3	0, 0/3
実施例150の化合物	0, 0/3	0, 0/3	0, 0/3
実施例152の化合物	0, 0/3	0, 0/3	0, 0/3
実施例160の化合物	0, 0/3	0, 0/3	0, 0/3
トスフロキサシン	1.8, 4/5	0.8, 4/5	0.2, 1/5

20

【0320】

〔試験例4〕

染色体異常試験：

60mmシャーレに10%牛胎児血清加イーグルMEM培地に懸濁したCHL細胞（0.2～2×10⁵個/ウェル）を接種した。5%CO₂存在下で37℃4～72時間前培養し、種々の濃度の薬剤を含んだ培地に交換、引き続き同一条件下で培養を行った。代謝活性化法（S9添加培地）の場合は、6時間培養後、薬剤、S9無添加培地に交換してさらに18時間培養を行った。直接法の場合は、24時間および48時間の2通りの培養を行った。培養後、日本環境変異原学会の定法に基づき染色体標本を作成し、検鏡により100個の分裂中期像を観察後、構造異常の割合を算出した。

30

その結果、実施例48及び実施例117の化合物は、0から200μg/mlまで陰性であった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/496	A 6 1 K 31/496	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 31/04	
C 0 7 D 401/04	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 471/04	C 0 7 D 471/04	1 0 4 H
C 0 7 D 487/04	C 0 7 D 471/04	1 1 4 A
C 0 7 D 519/00	C 0 7 D 487/04	1 3 7
	C 0 7 D 519/00	3 1 1

(72)発明者 吉田 治郎
広島県高田郡甲田町下甲立 1 6 2 4 湧永製薬株式会社内

(72)発明者 新野 良子
広島県高田郡甲田町下甲立 1 6 2 4 湧永製薬株式会社内

(72)発明者 大下 嘉弘
広島県高田郡甲田町下甲立 1 6 2 4 湧永製薬株式会社内

(72)発明者 林 則博
広島県高田郡甲田町下甲立 1 6 2 4 湧永製薬株式会社内

(72)発明者 天野 浩貴
広島県高田郡甲田町下甲立 1 6 2 4 湧永製薬株式会社内

(72)発明者 平尾 勇造
広島県高田郡甲田町下甲立 1 6 2 4 湧永製薬株式会社内

(72)発明者 倉本 康弘
広島県高田郡甲田町下甲立 1 6 2 4 湧永製薬株式会社内

F ターム (参考) 4C031 PA01 PA02 PA03 PA05
4C050 AA01 BB04 CC04 EE02 FF01 GG01 HH04
4C063 CC14 CC34 DD02 DD03 DD10 EE01
4C065 AA04 BB04 BB09 CC01 DD02 EE02 HH01 HH09 JJ01 JJ04
KK01 KK09 LL07 LL08 PP03 PP08 PP10 PP13 PP15 PP19
QQ04
4C072 MM02 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC29 BC50 CB05 CB09 GA07 GA12 MA01
MA04 MA17 MA22 MA23 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52
MA58 MA60 MA66 NA03 NA07 NA11 NA14 ZB35

【要約の続き】

〔式中、R¹は水素原子又はカルボキシ保護基を示し、R²はニトロ基又は置換若しくは無置換のアミノ基を示し、R³はハロゲン原子を示し、R⁴及びR⁵は同一又は異なってもよい水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、R⁶は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基又はアミノ基を示し、R⁷は水素原子又はハロゲン原子を示し、Aは窒素原子又は-CX= (ここで、Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す)を示し、Zはハロゲン原子又は置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基を示す。〕

で表されるピリドンカルボン酸誘導体又はその塩、さらにこれを包含する抗菌剤を提供する。

【選択図】 なし