

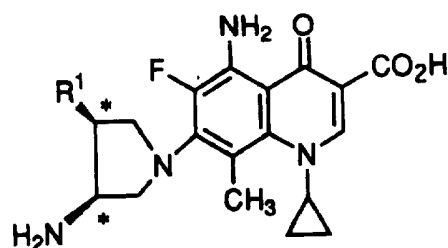


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 401/04, A61K 31/47	A1	(11) 国際公開番号 WO96/22988 (43) 国際公開日 1996年8月1日 (01.08.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/02614 (22) 国際出願日 1995年12月20日 (20.12.95) (30) 優先権データ 特願平7/27270 1995年1月24日 (24.01.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 北陸製薬株式会社 (HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.)[JP/JP] 〒911 福井県勝山市猪野口37号1番地1 Fukui, (JP) (72) 発明者：および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 伊藤安夫(ITO, Yasuo)[JP/JP] 〒911 福井県勝山市元町3丁目11-14 Fukui, (JP) 加藤日出男(KATO, Hideo)[JP/JP] 〒910 福井県福井市乾徳3丁目5-8 Fukui, (JP) 安田信吾(YASUDA, Shingo)[JP/JP] 〒911 福井県勝山市旭町2丁目6-5 Fukui, (JP) 加戸典幸(KADO, Noriyuki)[JP/JP] 〒910 福井県福井市二の宮2丁目29-5 Fukui, (JP) 吉田敏彦(YOSHIDA, Toshihiko)[JP/JP] 〒910-13 福井県吉田郡上志比村大月19-35 Fukui, (JP)		山本陽一(YAMAMOTO, Yoichi)[JP/JP] 〒926 石川県七尾市八田町ウ部72番地 Ishikawa, (JP) (74) 代理人 弁理士 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.) 〒103 東京都中央区八重洲一丁目8番12号 藤和八重洲一丁目ビル7階 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KR, KZ, LK, LT, LV, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : QUINOLINECARBOXYLIC ACID DERIVATIVES (54) 発明の名称 キノリンカルボン酸誘導体 (I) (57) Abstract 5-Amino-7-((3S,4S)-3-amino-4-methyl(or ethyl)-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methyl-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids represented by general formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof, and an antibacterial agent containing the same as the active ingredient, wherein each asterisked asymmetric carbon atom has the S-configuration; an R¹ represents methyl or ethyl.		

(57) 要約

以下の式（式中、*の付された不斉炭素はS配置であり、R¹ はメチル基又はエチル基を示す）で示される5-アミノ-7-((3S, 4S)-3-アミノ-4-メチル(又はエチル)-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸及びそれらの薬理学的に許容しうる塩、並びに該化合物を有効成分として含む抗菌剤



情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AU	オーストラリア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロヴァキア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア共和国	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	VI	ヴァティカン共和国	TG	トーゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CH	スイス	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CU	キューバ	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ヴィエトナム

明 細 書

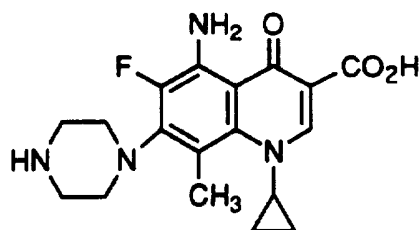
キノリンカルボン酸誘導体

技術分野

本発明は、抗菌剤の有効成分として有用な5-アミノ-8-メチル-7-ピロリジニルキノリン-3-カルボン酸誘導体及びその薬理学的に許容される塩、並びにそれらを有効成分として含有する抗菌剤に関するものである。

背景技術

キノリン骨格の1位にシクロプロピル基を有するキノロン系合成抗菌剤としてシプロフロキサシン（ザ・メルク・インデックス、11版、2315）が知られている。シプロフロキサシンの抗菌作用、水溶性などの物理化学的性質、及び安全性を改良する目的で、この化合物の5, 7, 8位を修飾した化合物が多数合成されている。例えば、特開昭62-215572号公報には5位アミノ基と8位メチル基とを有するキノリン骨格の7位にピペラジニル基が導入された下記化合物が開示されている。しかしながら、5位アミノ基と8位メチル基とを有するキノリン骨格の7位に3-アミノ-4-メチル（又はエチル）ピロリジニル基が導入された化合物は従来知られていない。



従来報告されたキノロン系合成抗菌剤は、強力な抗菌活性を有するものの、光毒性、染色体異常誘発及び痙攣誘発等の安全性の面で問題を有していた。キノロン系合成抗菌剤のこれらの問題点については、以下の各文献に詳細に説明されている：Quinolone Antimicrobial Agents, 2nd edition, Chapter 26, Ed. by D. C. Hooper and J. S. Wolfson, American Society for Microbiology, Washington

D. C., 1993, p. 489. (光毒性, 染色体異常誘発, 痙攣誘発等) ; 変異原性試験, 2 (3), p. 154, 1993 (染色体異常等) ; および Environ. Mol. Mutagen., 13, p. 238, 1989 (染色体異常等)。

本発明は、高い抗菌作用を有するとともに、光毒性、染色体異常誘発及び痙攣誘発等の副作用が軽減されたキノロン系合成抗菌剤を提供することを目的としている。

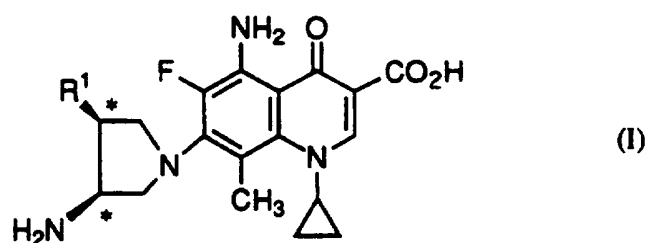
キノロン系合成抗菌剤の構造と副作用との関係については、従来の技術からみて以下のような一般的予測性がある。(A) キノリン骨格の8位置換基としては、塩素原子やメチル基の様なある程度嵩高い置換基が抗菌活性の点で好ましいものの、塩素原子を8位置換基として有する化合物は光毒性や染色体異常誘発等の副作用が強く、メチル基を有する化合物は染色体異常誘発等の副作用が強い；(B) キノリン骨格の5位置換基としてアミノ基、ハロゲン原子、メチル基等が用いられているが、これら置換基は抗菌活性を減弱させ、あるいは光毒性や染色体異常誘発等の副作用を増強する；及び(C) キノリン骨格の7位置換基として3-アミノピロリジン類を導入すると抗菌活性を改善できるが、染色体異常誘発等の副作用が増強される。

本発明者らは上記の目的を達成すべく鋭意研究した結果、上記の一般的予測性に反して、5位にアミノ基、8位にメチル基、及び7位に3-アミノ-4-メチル(又はエチル)ピロリジニル基を同時に併有する1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸誘導体が、高い抗菌作用を有し、かつ、光毒性、染色体異常誘発及び痙攣誘発等の副作用が軽減された安全性の高い化合物であることを見出し、この発明について特許出願した(平成6年特許願第215213号)。

本発明者らはさらに研究を行った結果、上記の化合物の一般式に包含される化合物のうち、特定の立体構造の置換基を有する光学活性な化合物がとりわけ優れた抗菌性と極めて高い安全性とを兼ね備えていることを見出し、本発明を完成させた。

発明の開示

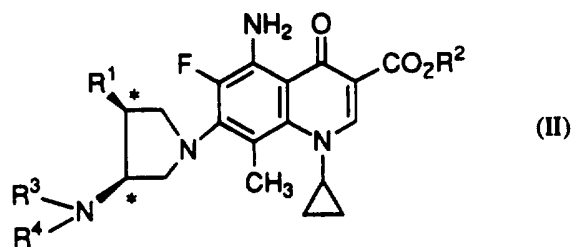
本発明の第一の態様に従い、下記式 (I) で示される 5-アミノ-7-((3S, 4S)-3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸及び 5-アミノ-7-((3S, 4S)-3-アミノ-4-エチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (式中、*の付された不斉炭素は S 配置であり、 R^1 はメチル基又はエチル基を示す)、並びにそれらの薬理学的に許容される塩が提供される。また、上記化合物を有効成分として含む医薬及び抗菌剤が提供される。



この発明の好ましい態様として、5-アミノ-7-((3S, 4S)-3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸及びその薬理学的に許容される塩、並びに上記化合物を有効成分として含む医薬及び抗菌剤が提供される。

また、本発明の別の態様によれば、下記式 (II) で示される 5-アミノ-7-((3S, 4S)-3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸誘導体及び 5-アミノ-7-((3S, 4S)-3-アミノ-4-エチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸誘導体 (式中、*の付された不斉炭素は S 配置であり、 R^1 はメチル基またはエチル基を示し、 R^2 は水素原子、低級アルキル基又は BF_2 基を示し、 R^3 及び R^4 はそれぞれ独立に水素原子又はアミノ基の保護基を示すが、 R^2 , R^3 及び R^4 が同時に水素原子であることはない) が提供される。この化合物は上記化合物 (I) の製造中間

体として有用である。



発明を実施するための最良の形態

本発明の化合物（I）は、所望により塩、好ましくは薬理学的に許容される塩に変換することができ、また、生成した上記の塩から塩基又は酸を遊離させて遊離形態の化合物に変換することもできる。薬理学的に許容される塩としては酸付加塩またはアルカリ付加塩を用いることができる。また、任意の結晶形として存在する本発明の化合物（I）及びそれらの塩、並びに本発明の化合物（I）及びそれらの塩の任意の水和物も本発明の範囲に包含される。

酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、若しくはリン酸塩等の鉱酸塩、又は、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、マンデル酸塩、10-カンファースルホン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸塩若しくは2-ヒドロキシグルタル酸塩等の有機酸塩等を用いることができる。アルカリ付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩若しくはアンモニウム等の無機アルカリ塩、又は、エタノールアミン塩若しくはN、N-ジアルキルエタノールアミン塩等の有機塩基の塩等を用いることができる。

本発明の化合物（II）において、 R^2 は水素原子、低級アルキル基又は BF_2 を示す。低級アルキル基としては炭素数1～6個、好ましくは1～4個の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を用いることができ、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基またはtert-ブチル基等が好適に使用できる。

R^3 及び R^4 が示すそれぞれのアミノ基保護基としては、該アミノ基が反応に

関与すべきでない系において実質的に不活性であって、かつ、特定の脱保護反応の条件下で容易に開裂してアミノ基を再生できるものならばいかなるものを用いてもよい。例えば、低級アルカノイル基、ハロゲノ低級アルカノイル基、アリールカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基又は低級アルキルオキシカルボニル基、アルキルシリル基又はアラルキル基などを用いることができる。

これらの保護基を用いる場合、 R^3 として用いる保護基の種類に応じて R^4 を保護基とすべきか水素原子とすべきかは当業者が適宜選択可能である。例えば、 R^3 として低級アルカノイル基を用いる場合には R^4 として水素原子を用いることが一般的であり、 R^3 としてベンジル基を用いる場合には、 R^4 としてアルキルシリル基や他のベンジル基を導入することが可能である。なお、 R^3 及び R^4 が共に保護基となる場合として、フタルイミド基若しくはマレイミド基などを挙げることができる。

低級アルカノイル基としては炭素数 1～6 個、好ましくは 1～4 個の直鎖又は分枝鎖状のアルカノイル基を用いることができ、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブチロイル基、トリメチルアセチル基等を好適に用いることができる。ハロゲノ低級アルカノイル基としては上記のアルカノイル基に 1 個又は 2 個以上の同一又は異なるハロゲン原子が置換したものを用いることができる。ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子のいずれを用いてもよい。例えば、フルオロアセチル基、ジフルオロアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基などが好適である。

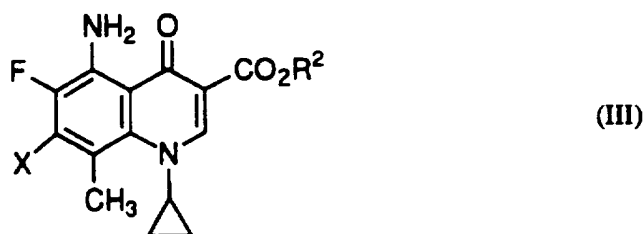
アリールカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基又はアラルキル基を構成するアリール基としては、炭素数 6～10 個の置換又は無置換のアリール基、例えばフェニル基、p-メトキシフェニル基、p-クロロフェニル基又はナフチル基などを用いることができる。アリールカルボニル基としてはベンゾイル基など、アリールオキシカルボニル基としてはフェノキシカルボニル基などが好ましい。アラルキルオキシカルボニル基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基又は p-メトキシベンジルオキシカルボニル基など、アラル

キル基としてはベンジル基又はp-メトキシベンジル基などが好適である。低級アルキルオキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基又はtert-ブトキシカルボニル基などが好ましい。アルキルシリル基としてはトリメチルシリル基などを用いることができる。

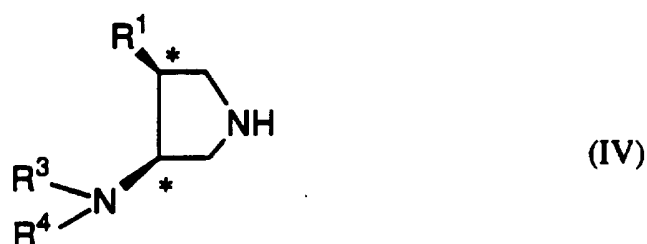
これらのうち、 R^3 が低級アルキルオキシカルボニル基であり R^4 が水素原子である化合物が好ましく、 R^3 がtert-ブトキシカルボニル基であり R^4 が水素原子である化合物が特に好ましい。 R^2 、 R^3 及び R^4 で表される基が1個または2個以上の不斉炭素を有する場合には、それ(ら)の不斉炭素は任意の立体配置を有していてもよい。また、式(II)で示される本発明の化合物のうち、 R^2 が水素原子である場合や、 R^3 及び R^4 の種類により該アミノ基が塩基性を示す場合には、化合物(II)は酸付加塩又は塩基付加塩を形成する場合がある。そのような酸付加塩又は塩基付加塩として、好ましくは上記に例示した薬理学的に許容される酸付加塩またはアルカリ付加塩を用いることができる。

本発明の化合物(I)及び(II)は、例えば、平成6年特許願第215213号明細書に開示された方法に従って製造することができる。

より具体的には、第一の態様の製造方法によれば、化合物(I)で示される化合物は、下記の一般式(III)：



(式中、 R^2 は水素原子又は低級アルキル基を示し、Xはハロゲン原子、好ましくはフッ素原子又は塩素原子、特に好ましくはフッ素原子を示す)で示される7-ハロゲノキノリン-3-カルボン酸誘導体と、下記の一般式(IV)：



(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 及び*は前記と同意義を示す)で示されるピロリジン誘導体とを、溶媒中で塩基の存在下又は非存在下に反応させて化合物(II)を製造した後、必要に応じて R^3 及び R^4 の脱保護並びに R^2 のエステルの加水分解を行うことにより製造することができる。

一般式(III)で示される化合物と一般式(IV)で示される化合物との反応に使用される溶媒は、それ自体が反応において不活性であって、かつ反応を阻害しないものであればいかなるものでもよい。例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール等のアルコール系溶媒；アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスフォリックトリアミド等の非プロトン性極性溶媒；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒；ピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン等の有機塩基系溶媒あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。

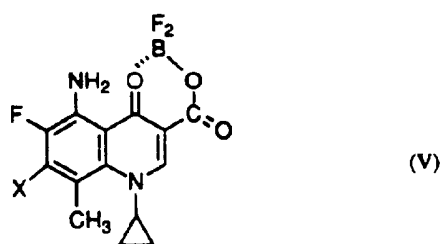
必要に応じて使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等を挙げることができる。溶媒としてピリジン等の有機塩基を用いる場合には溶媒自体が塩基として作用するので塩基の添加が不要になる場合がある。反応は氷冷下から溶媒の還流温度までの範囲で行えばよい。

R^2 が低級アルキル基である場合、エステルの加水分解はそれ自体公知の方法で酸又はアルカリを用いて行うことができる。酸性加水分解には塩酸、硫酸等の酸を用いることができ、アルカリ性加水分解には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリを用いることができる。これらの酸又はアルカリは水溶液とし

て用いてもよいが、メタノール、エタノール、n-ブタノール、sec-ブタノール、tert-ブタノール等の有機溶媒や含水有機溶媒の溶液として用いることも可能である。反応は室温から溶媒の加熱還流温度までの範囲で行えばよい。

R^3 及び R^4 のアミノ脱保護の反応は、保護基の種類に応じて適宜の方法により行うことができる。例えば、 R^3 が低級アルカノイル基、ハロゲン低級アルカノイル基である場合には上記の加水分解反応の条件に準じて化合物 (II) を処理することにより化合物 (I) を製造することができる。また、 R^3 として tert-ブトキシカルボニル基などのエステル型基を用いた場合には、無溶媒あるいは酢酸、酢酸エチル、ジオキサン、水、メタノール、エタノール又はこれらの混合物などの溶媒中で、必要によりアニソールやチオアニソールなどのカチオンスカベンジャーの存在下で塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸などの酸で処理することにより容易に脱保護を行うことができる。反応は氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で行うことができる。

第二の態様の製造方法によれば、化合物 (I) は、次の一般式 (V) :



(式中、Xは前記と同意義を示す) で示されるホウ素誘導体と、前記一般式 (IV) で示されるピロリジン誘導体とを、溶媒中塩基の存在下又は非存在下で反応させて化合物 (II) を製造した後、必要に応じて R^2 の脱キレート化と R^3 及び R^4 の脱保護とを行うことにより製造することができる。上記脱キレート化反応は、一般には、塩基の存在下あるいは非存在下でプロトン性極性溶媒で処理することにより行われる。

上記第二の態様の製造方法において、一般式 (V) で示される化合物と一般式 (IV) で示される化合物との反応に使用される溶媒としては、それ自体が反応において不活性であって、かつ、反応を阻害しないものであればいかなるものでもよい。例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール

ル等のアルコール系溶媒；アセトニトリル，N，N-ジメチルホルムアミド，N-メチル-2-ピロリドン，ジメチルスルホキシド，ヘキサメチルホスフォリックトリアミド等の非プロトン性極性溶媒；ベンゼン，トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒；ピリジン，ピコリン，ルチジン，コリジン等の有機塩基系溶媒；ジクロロメタン，1，2-ジクロロエタン，クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。

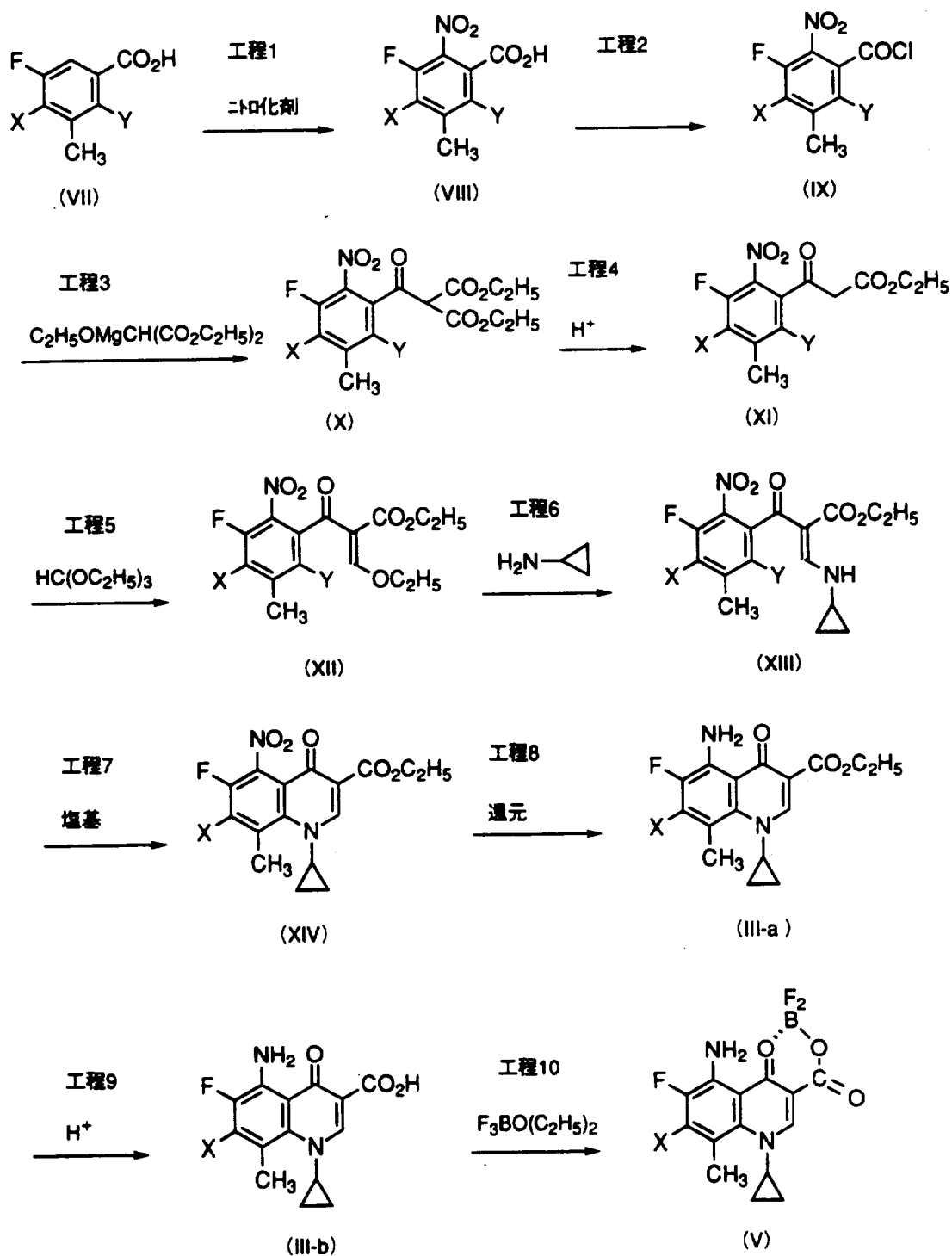
必要に応じて使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン，N，N-ジイソプロピルエチルアミン，1，8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕-7-ウンデセン，1，2，2，6，6-ペンタメチルピペリジン，1，4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン，炭酸ナトリウム，炭酸カリウム，炭酸水素ナトリウム，炭酸水素カリウム等を挙げることができる。溶媒としてピリジン等の有機塩基を用いる場合には溶媒自体が塩基として作用するので塩基の添加が不要になる場合がある。反応は氷冷下から溶媒の還流温度までの範囲で行えばよい。

また、脱キレート化反応において使用されるプロトン性極性溶媒としては、例えば、メタノール，エタノール，n-プロパノール，イソプロパノール，n-ブタノール等のアルコール系溶媒、水、又はこれらの混合溶媒を用いることができる。これらの溶媒にアセトニトリル，N，N-ジメチルホルムアミド，N-メチル-2-ピロリドン，ジメチルスルホキシド，ヘキサメチルホスフォリックトリアミド，ベンゼン，トルエン，ピリジン，ピコリン，ルチジン，コリジン，ジクロロメタン，1，2-ジクロロエタン，クロロホルム等の非プロトン性溶媒を添加した混合溶媒を用いてもよい。

脱キレート化反応において必要により使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン，N，N-ジイソプロピルエチルアミン，1，8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕-7-ウンデセン，1，2，2，6，6-ペンタメチルピペリジン，1，4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン，炭酸ナトリウム，炭酸カリウム，炭酸水素ナトリウム，炭酸水素カリウム等を挙げることができる。反応は氷冷下から溶媒の還流温度までの範囲で行えばよい。

これらの製造方法において出発原料として用いる化合物のうち、一般式(III)及び(V)で示される化合物は、例えば、以下のスキームに示す方法により製造

できる。スキーム中、化合物(VII) は特開昭 62-215572 号公報に開示された公知化合物であり、X は上記のものと同意義であり、Y はハロゲン原子を表す。



スキーム中の反応について説明する。3-メチル-2, 4, 5-トリハロゲノ安息香酸(VII)をニトロ化して化合物(VIII)を得る工程1において、ニトロ化剤としては硝酸、硝石、硝酸アンモニウム等を用いることができ、溶媒としては硫酸、酢酸、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、発煙硫酸などを用いることができる。得られた化合物(VIII)を工程2に従ってチオニルクロリド、オキサリルクロリド等のクロル化剤で処理して酸クロリド体(IX)に変換する。溶媒を用いる場合には、クロロホルム、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン等の溶媒を用いることができ、必要に応じてN, N-ジメチルホルムアミドの存在で反応を行ってもよい。

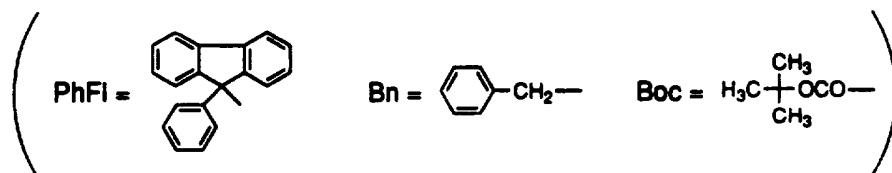
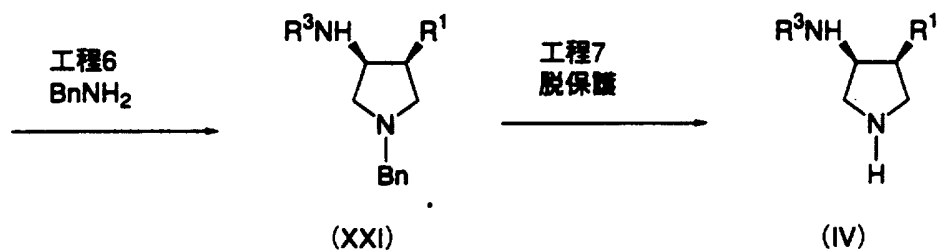
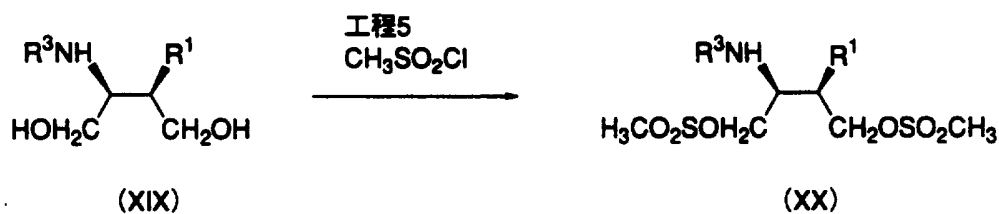
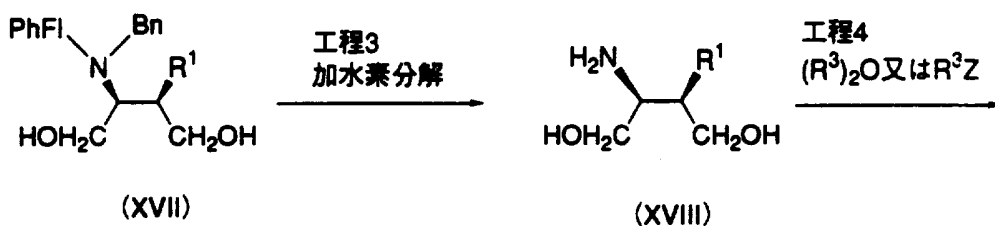
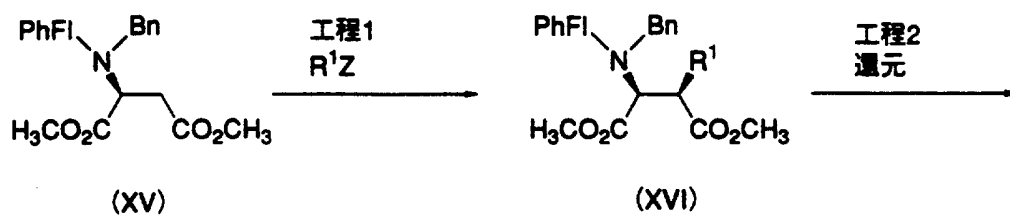
エタノール、マロン酸ジエチル及びマグネシウムから調製したエトキシマグネシウムマロン酸ジエチルエステルと上記化合物(IX)とをベンゼン、トルエン等の溶媒中で縮合させて化合物(X)を得た後(工程3)、化合物(X)を塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸等の酸の存在下で水と加熱し、加水分解と脱炭酸とを同時に行って化合物(XI)を得る(工程4)。その後、化合物(XI)を無水酢酸中でオルトギ酸エチルと反応させ化合物(XII)を得る(工程5)。この反応は必要により塩化亜鉛等のルイス酸の存在下で行ってもよい。

得られた化合物(XII)を溶媒中でシクロプロピルアミンと反応させることにより化合物(XIII)に変換する(工程6)。溶媒としては、それ自体が反応において不活性であって、反応を阻害しないものであればいかなるものを用いてもよい。例えば、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、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等を用いることができる。

つぎに、化合物(XIII)を溶媒中で塩基により閉環して化合物(XIV)を得る(工程7)。塩基としては炭酸カリウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等を用いることができ、溶媒としては、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、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等を用いることができる。この反応では、必要に応じて触媒を用いてもよい。例えば、クラウンエーテル、テトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリエチルアンモニウムブロミド等の触媒が使用可能である。

得られた化合物(XIV)をラネーニッケル、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒を用いて接触還元するか、鉄、スズ、亜鉛等の金属を用い酸性条件下で還元することにより化合物(III-a)を製造することができる(工程9)。溶媒としては、酢酸、水、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド等を用いることができ、金属による還元には塩酸、酢酸、臭化水素酸等の酸を用いることができる。化合物(III-a)を塩酸、酢酸、臭化水素酸等の酸性条件下で水、酢酸、アルコール、含水アルコール等の溶媒中加水分解することにより化合物(III-b)が得られる。その後、化合物(III-b)をエーテル、アセトン、メチルイソブチルケトン等の溶媒中で三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体と反応させることにより化合物(V)を得ることができる。なお、スキームに従って各反応を説明したが、実施例にはさらに具体的な製造方法が説明されている。

また、一般式(IV)で示されるピロリジン誘導体のうち R^4 が水素原子である化合物は、例えば、以下のスキームに示す方法により製造することができる。スキーム中、化合物(XV)は特表平6-508136号公報に開示された公知の化合物であり、 R^1 及び R^3 は上記のものと同意義であり、Zはハロゲン原子、トリフレート等の脱離基を表す。



スキーム中の反応について説明する。工程1は、塩基の存在下、化合物(XV)に溶媒中でアルキル化剤を作用させて化合物(XVI)を得る工程である。塩基として

は、例えば、リチウムジイソプロピルアミド (LDA) 又はリチウムビス (トリメチルシリル) アミド等を好適に用いることができ、溶媒としては、例えば、エーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒等を好適に用いることができる。反応は -75°C から室温の範囲で行なうことができる。

工程2は、化合物(XVI)を溶媒中で還元剤により処理してアミノ基が保護された化合物(XVII)を得る工程である。還元剤としては、例えば、リチウムアルミニウムヒドリド、ジイソブチルアルミニウムヒドリド、ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムヒドリドなどを好適に用いることができ、溶媒としては、例えば、エーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等を好適に用いることができる。反応は -40°C から溶媒の還流温度の範囲で行なえばよい。

工程3は、触媒の存在下、化合物(XVII)を溶媒中で加水素分解して、アミノ基が脱保護された化合物(XVIII)を得る工程である。触媒としては、例えば、ラネーニッケル、パラジウム炭素又は酸化白金等の水素添加用触媒を好適に用いることができる。溶媒の種類は、反応を阻害しない限り特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒；含水アルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒等を用いることができる。水素源としては、水素ガスの他、シクロヘキサジエン、ギ酸、ギ酸アンモニウム等を用いてもよい。

工程4は、塩基の存在下又は非存在下で、化合物(XVIII)に対し $(\text{R}^3)_2\text{O}$ 又は R^3Z を溶媒中で作用させて、アミノ基が保護された化合物(XIX)を得る工程である。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン等の有機塩基；又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基を用いることができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒；エーテ

ル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン含有炭化水素系溶媒等を用いることができる。反応は氷冷下から溶媒の加熱還流温度の範囲で行なえばよい。

工程5は、塩基の存在下又は非存在下に、化合物(XIX)に対して溶媒中でメタンスルホン酸クロリドを縮合させて、2個の水酸基がそれぞれスルホン化された化合物(XX)を得る工程である。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビスクロ〔5. 4. 0〕-7-ウンデセン、ピリジン等の有機塩基；又は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの無機塩基を用いることができる。溶媒の種類は反応を阻害しない限り特に限定されず、例えば、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン含有炭化水素系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；エーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒等を用いることができる。反応は氷冷下から溶媒の加熱還流温度の範囲で行なえばよい。

工程6は、溶媒中又は無溶媒条件下で、化合物(XX)に対して塩基の存在下又は非存在下にベンジルアミンを反応させて、1位が保護された(3S, 4S)-3-アミノ-4-メチル(又はエチル)ピロリジン誘導体(XXI)を製造する工程である。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビスクロ〔5. 4. 0〕-7-ウンデセン、ピリジン等の有機塩基；又は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基を用いることができる。溶媒の種類は反応を阻害しない限り特に限定されず、例えば、；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶

媒；塩化メチレン，クロロホルム，1，2-ジクロロエタン等のハロゲン含有炭化水素系溶媒；エーテル，テトラヒドロフラン，1，4-ジオキサン，ジイソプロピルエーテル等のエーテル系溶媒等を用いることができる。反応は氷冷下から200℃の範囲で行なうことができる。

工程7は、触媒の存在下、1位が保護された(3S, 4S)-3-アミノ-4-メチル(又はエチル)ピロリジン誘導体(XXI)を溶媒中で加水素分解して1位が脱保護された(3S, 4S)-3-アミノ-4-メチル(又はエチル)ピロリジン誘導体(IV)を製造する工程である。触媒としては、例えば、ラネーニッケル、パラジウム炭素、又は酸化白金等の水素添加用触媒を好適に用いることができる。溶媒の種類は、反応を阻害しない限り特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒；含水アルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒等を用いることができる。水素源としては、水素ガスの他、シクロヘキサジエン、ギ酸、ギ酸アンモニウム等を用いてもよい。

なお、スキームに従って各反応を説明したが、実施例にはさらに具体的な製造方法が説明されている。

上記の化合物(I)：5-アミノ-7-((3S, 4S)-3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸及び5-アミノ-7-((3S, 4S)-3-アミノ-4-エチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、並びにそれら薬理学的に許容される塩からなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物を有効成分として含有する医薬は、抗菌剤として有用である。このような抗菌剤は、通常、カプセル剤、錠剤、細粒剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等の経口投与剤、あるいは注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、点耳剤又は外皮用剤として、ヒトまたは哺乳動物の感染症の治療及び／又は予防の目的で投与される。

これらの製剤は、薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物を用いて常法により製造することができる。経口剤及び坐剤の製造には、賦形剤（乳糖、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等）、崩壊剤（カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク等）、コーティング剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、酸化チタン等）、可塑剤（ポリエチレングリコール等）、基剤（ポリエチレングリコール、ハードファット等）等の製剤用添加物を用いることができる。

また、注射剤又は点眼若しくは点耳剤の製造には、水性又は用時溶解型剤型を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤（注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等）、pH調節剤（無機又は有機の酸あるいは塩基）、等張化剤（食塩、ブドウ糖、グリセリン等）、安定化剤等の製剤用添加物を用いることができる。さらに、眼軟膏剤や外皮用剤の製造には、軟膏剤、クリーム剤、貼付剤の基剤として適切な製剤用添加物（白色ワセリン、マクロゴール、グリセリン、流動パラフィン、綿布等）を使用することができる。

上記の抗菌剤をヒトの感染症の治療・予防を目的として投与する場合、成人一日あたり経口投与で10～1000mg程度、非経口投与で1～500mg程度を1日1回ないしは数回に分けて投与することができる。もっとも、治療又は予防の目的、感染の部位や病原菌の種類、患者の年齢や症状などに応じて、適宜増減することが望ましい。

実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの例に限定されることはない。

例1：本発明の化合物（I）の製造

2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチル-6-ニトロ安息香酸

2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチル安息香酸36.6gを濃硫酸370ml及び70%硝酸61.2mlの混酸に内温55～70℃で攪拌下に少量ずつ加え、室

温で2時間攪拌した。反応液を水中に注入してイソプロピルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮して、黄色結晶30.6gを得た。
NMRスペクトル δ (CD_3OD) ppm : 2.29(3H, t, J=2Hz)

(2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチル-6-ニトロベンゾイル) マロン酸ジエチル

2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチル-6-ニトロ安息香酸27.0g, オキザリルクロリド19.5ml, 塩化メチレン270ml, N, N-ジメチルホルムアミド数滴の懸濁液を室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して、2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチル-6-ニトロベンゾイルクロリドを得た。一方、マグネシウム3.08gの無水エタノール6.4ml懸濁液に四塩化炭素数滴を加え、50℃に加熱下、マロン酸ジエチル19.2mlの無水エタノール12ml溶液を滴下し、同温で1.5時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣にトルエンを加えて溶解し、再度濃縮した。残渣のトルエン30ml溶液に対して2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチル-6-ニトロベンゾイルクロリドのトルエン30ml溶液を氷冷攪拌下に滴下して加え、室温で2時間攪拌した。反応液に5%硫酸100mlを加えてエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮して、褐色油状物質47.3gを得た。

NMRスペクトル δ (CDCl_3) ppm :

1.12(3H, t, J=7.5Hz), 1.38(3H, t, J=7.5Hz), 2.33(3H, t, J=2Hz),
3.36, 14.18(total 1H, each s), 4.07(2H, q, J=7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.5Hz)

(2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチル-6-ニトロベンゾイル) 酢酸エチル

(2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチル-6-ニトロベンゾイル) マロン酸ジエチル45.3g, p-トルエンスルホン酸30mg, 及び水120mlの混合液を50分間加熱還流した。冷後、反応液をエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮して、褐色油状物質34.2gを得た。

NMRスペクトル δ (CDCl_3) ppm :

1.26, 1.34(total 3H, each t, J=7Hz), 2.33, 2.35(total 3H, each t, J=2.5Hz),

3. 91, 5. 48, 12. 34 (total 2H, each s), 4. 20, 4. 28 (total 2H, each q, J=7Hz)

3-シクロプロピルアミノ-2-(2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチル-6-ニトロベンゾイル) アクリル酸エチル

(2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチル-6-ニトロベンゾイル) 酢酸エチル 31. 9 g, オルトギ酸エチル 26. 2 ml, 無水酢酸 23. 8 ml の混合液を 1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮して、3-エトキシ-2-(2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチル-6-ニトロベンゾイル) アクリル酸エチル 46. 2 g を褐色油状物質として得た。上記化合物 45. 4 g のエタノール 328 ml 溶液を氷冷に攪拌しつつシクロプロピルアミン 9. 6 ml を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル, n-ヘキサン-塩化メチレン (1 : 1)〕で精製して黄色結晶 28. 8 g を得た。イソプロピルエーテルから再結晶して、融点 115 ~ 115. 5 °C の黄色針状晶を得た。

元素分析値 $C_{16}H_{15}F_3N_2O_5$

理論値 C, 51.62; H, 4.06; N, 7.52

実験値 C, 51.57; H, 3.92; N, 7.53

1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-5-ニトロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル

3-シクロプロピルアミノ-2-(2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチル-6-ニトロベンゾイル) アクリル酸エチル 27. 1 g のジオキサン 270 ml 溶液に、60%水素化ナトリウム 3. 2 g を添加して室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 300 ml を加え、析出した結晶を濾取して無色結晶 19. 5 g を得た。この結晶を N, N-ジメチルホルムアミドから再結晶して、融点 260 ~ 263 °C の無色針状晶を得た。

元素分析値 $C_{16}H_{14}F_2N_2O_5$

理論値 C, 54.55; H, 4.01; N, 7.95

実験値 C, 54.51; H, 4.00; N, 7.90

5-アミノ-1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-
-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル

1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-5-ニトロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル 18.5 g, ラネーニッケル 10 ml, 酢酸 300 ml の懸濁液を、室温常圧下で 1.5 時間接触水素添加した。触媒を濾去した後、濾液を濃縮した。得られた残渣に 10% 炭酸カリウム水溶液 150 ml を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を乾燥、濃縮して、微黄色結晶 14.8 g を得た。アセトニトリルから再結晶して、融点 182.5~185.5 °C の微黄色針状晶を得た。

元素分析値 $C_{16}H_{16}F_2N_2O_3$

理論値 C, 59.62; H, 5.00; N, 8.69

実験値 C, 59.74; H, 5.08; N, 8.60

5-アミノ-1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-
-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

5-アミノ-1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル 14.8 g, 90% 酢酸 150 ml, 濃塩酸 37.2 ml の混合液を 2 時間加熱還流した。析出結晶を濾取し、水洗して黄色結晶 11.8 g を得た。N, N-ジメチルホルムアミドから再結晶して、融点 290.5 °C (分解) の黄色結晶を得た。

元素分析値 $C_{14}H_{12}F_2N_2O_3$

理論値 C, 57.15; H, 4.11; N, 9.52

実験値 C, 57.10; H, 4.03; N, 9.53

[5-アミノ-1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-
8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸- O^3 , O^4] ジフルオロホウ
素 (5-アミノ-1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-
8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 BF_2 キレート)

5-アミノ-1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-

8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 5.00 g, 三フッ化ホウ素ジエチルエーテル 3.13 ml 及び メチルイソブチルケトン 7.5 ml の混合物を 1 時間加熱還流した。冷却後、結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して黄色結晶 5.38 g を得た。

NMR スペクトル δ (DMSO- d_6) ppm :

1.08-1.15(2H, m), 1.21-1.30(2H, m), 2.67(3H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 4.52-4.59(1H, m), 7.28(2H, br-s), 9.10(1H, s)

(2S, 3R) - N-ベンジル-3-メチル-N-(9-フェニルフルオレン-9-イル) アスパラギン酸ジメチル

ヘキサメチルジシラザン 608 ml のテトラヒドロフラン溶液 3.2 L に、窒素気流中で n-ブチルリチウム (1.66 M) の n-ヘキサン溶液 1966 ml を -10°C で攪拌しつつ滴下し、 $-8\sim-4^\circ\text{C}$ で 30 分間攪拌した。(2S) - N-ベンジル-N-(9-フェニルフルオレン-9-イル) アスパラギン酸ジメチル 942 g のテトラヒドロフラン溶液 3.2 L を $-28\sim-23^\circ\text{C}$ に保ちながら反応液中に滴下し、 $-26\sim-24^\circ\text{C}$ で 30 分間攪拌した。この混合物を $-65\sim-64^\circ\text{C}$ に冷却した後、ヨウ化メチル 143 ml を滴下して $-73\sim-65^\circ\text{C}$ で 1.5 時間攪拌し、続いて $-30\sim-21^\circ\text{C}$ で 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水 3.8 L を加えた後、氷冷下で 15 分間攪拌して分液した。水層を酢酸エチルで抽出し、抽出液を先の有機層と合わせた後、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を芒硝で乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をメタノールで洗浄して無色結晶 880 g を得た。メタノールから再結晶して、融点 $153\sim155^\circ\text{C}$ の無色板状晶を得た。

元素分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{NO}_4$

理論値 C, 78.39; H, 6.18; N, 2.77

実験値 C, 78.41; H, 6.15; N, 2.75

旋光度 $[\alpha]_D^{20} -344.5^\circ$ ($c=1$, CHCl_3)

同様にして、以下の化合物を得た。

(2 S, 3 R) - N - ベンジル - 3 - エチル - N - (9 - フェニルフオレン - 9 - イル) アスパラギン酸ジメチル

性状 無色板状晶 (MeOH)

融点 162.5 ~ 163.5 °C

元素分析値 $C_{34}H_{33}NO_4$

理論値 C, 78.59; H, 6.40; N, 2.70

実験値 C, 78.50; H, 6.48; N, 2.57

旋光度 $[\alpha]_D^{20} -331.8^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

(2 S, 3 R) - 2 - [N - ベンジル - N - (9 - フェニルフオレン - 9 - イル)] アミノ - 3 - メチルブタン - 1, 4 - ジオール

水素化リチウムアルミニウム63gの無水テトラヒドロフラン懸濁液3.0Lを氷冷し、窒素気流中で(2 S, 3 R) - N - ベンジル - 3 - メチル - N - (9 - フェニルフオレン - 9 - イル) アスパラギン酸ジメチル560gの無水テトラヒドロフラン1.8L溶液を滴下した。室温で30分間攪拌した後、氷冷下で水300mlと15%水酸化ナトリウム水溶液110mlを順次加え、室温で2時間攪拌した後、不溶物を濾去した。不溶物をテトラヒドロフラン1Lで洗浄し、濾液と洗液とを合わせて減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、芒硝で乾燥した後、溶媒を減圧留去して無色粘稠性液体544gを得た。本品は精製せずに次の反応に使用できるが、一部をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)により精製し、無色粘稠性液体を得た。

IRスペクトル ν (liq) cm^{-1} : 3324

NMRスペクトル δ ($CDCl_3$) ppm : 0.54(3H, d, J=7Hz), 1.50-1.60(1H, m),

2.58-2.64(1H, m), 2.84-2.93(1H, m), 3.02-3.10(1H, m), 3.12-3.19(1H, m),

3.22-3.29(1H, m), 4.18(1H, d, J=15.5Hz), 4.29(1H, d, J=15.5Hz),

7.17-7.75(18H, m)

旋光度 $[\alpha]_D^{20} +106.7^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

同様にして、以下の化合物を得た。

(2S, 3R) - 2 - [N-ベンジル-N-(9-フェニルフルオレン-9-イル)] アミノ-3-エチルブタン-1, 4-ジオール

性状 無色油状物質

IR スペクトル ν (liq) cm^{-1} : 3292

NMR スペクトル δ (CDCl_3) ppm : 0.64(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$),
0.81-1.02(2H, m), 1.29-1.38(1H, m), 1.81(2H, br-s), 2.76-2.87(2H, m),
3.08-3.17(1H, m), 3.24-3.35(2H, m), 4.09(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 4.26(1H, d, $J=15\text{Hz}$),
7.16-7.77(18H, m)

旋光度 $[\alpha]_D^{20} +158.9^\circ$ ($c=1$, CHCl_3)

(2S, 3R) - 2 - アミノ-3-メチルブタン-1, 4-ジオール

(2S, 3R) - 2 - [N-ベンジル-N-(9-フェニルフルオレン-9-イル)] アミノ-3-メチルブタン-1, 4-ジオール 60 g, 20%水酸化パラジウム炭素 6.0 g 及びメタノール 500 ml の混合物を、40℃のオートクレーブ中で 5 Kg/cm^2 の水素圧下に 2 時間接触還元した。触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮した。残渣にイソプロピルアルコールを加えた後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮して、無色粘稠性液体 16.7 g を得た。

IR スペクトル ν (liq) cm^{-1} : 3360

NMR スペクトル δ (CDCl_3) ppm : 0.90(3H, d, $J=7.5\text{Hz}$),
1.65-1.76(1H, m), 2.60-3.00(5H, m), 3.50-3.61(2H, m), 3.64-3.70(2H, m)

同様にして、以下の化合物を得た。

(2S, 3R) - 2 - アミノ-3-エチルブタン-1, 4-ジオール

性状 黄色油状物質

IR スペクトル ν (liq) cm^{-1} : 3360

NMR スペクトル δ (CDCl_3) ppm : 0.95(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$),
1.29-1.49(3H, m), 2.41(4H, br-s), 2.95-3.05(1H, m), 3.57-3.83(4H, m)

(2 S, 3 R) - 2 - (tert- ブトキシカルボニル) アミノ - 3 - メチルブタン - 1, 4 - ジオール

(2 S, 3 R) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタン - 1, 4 - ジオール 146 g のイソプロピルアルコール 500 ml 溶液に、二炭酸ジtert- ブチル 234 g のイソプロピルアルコール 140 ml 溶液を室温で攪拌下に滴下した。室温下で 30 分間攪拌した後、溶媒を減圧留去して、淡黄色粘稠性液体 260 g を得た。本品は精製せずに次の反応に使用できるが、一部をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、塩化メチレン：酢酸エチル = 1 : 1）により精製し、無色粘稠性液体を得た。

I R スペクトル ν (liq) cm^{-1} : 3352, 1690

NMR スペクトル δ (CDCl_3) ppm : 1.03(3H, d, J=7Hz), 1.45(9H, s), 1.75-1.90(1H, m), 2.72(1H, br-s), 3.17(1H, br-s), 3.42-3.80(5H, m), 5.23(1H, br-s)

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -10.4° (c=1, CHCl_3)

同様にして、以下の化合物を得た。

(2 S, 3 R) - 2 - (tert- ブトキシカルボニル) アミノ - 3 - エチルブタン - 1, 4 - ジオール

性状 無色油状物質

I R スペクトル ν (liq) cm^{-1} : 3384, 1692

NMR スペクトル δ (CDCl_3) ppm : 0.98(3H, t, J=7.5Hz), 1.38-1.60(3H, m), 1.45(9H, s), 2.77(1H, br-s), 2.84(1H, br-s), 3.60-3.80(5H, m), 5.28-5.35(1H, m)

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -0.4° (c=1, CHCl_3)

(2 S, 3 R) - 2 - (tert- ブトキシカルボニル) アミノ - 1, 4 - ビス (メタンスルホニルオキシ) - 3 - メチルブタン

(2 S, 3 R) - 2 - (tert- ブトキシカルボニル) アミノ - 3 - メチルブタン

—1, 4—ジオール 249 g 及びトリエチルアミン 34 ml の塩化メチレン 1600 ml 溶液を氷冷し、攪拌下に塩化メタンスルホニル 174 ml を滴下した。室温下で 30 分間攪拌した後、反応混合物を水で 2 回洗浄した。有機層を芒硝で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をイソプロピルエーテルで洗浄して、淡褐色結晶 341 g を得た。

I R スペクトル ν (KBr) cm^{-1} : 3336, 1676

NMR スペクトル δ (CDCl_3) ppm : 1.13(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.45(9H, s),
2.10-2.22(1H, m), 3.04(3H, s), 3.06(3H, s), 3.81-3.93(1H, m),
4.15-4.26(2H, m), 4.26-4.40(2H, m), 4.85(1H, br-s)

旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 26.0^\circ$ ($c=1$, CHCl_3)

同様にして、以下の化合物を得た。

(2 S, 3 R) — 2 — (tert- ブトキシカルボニル) アミノ — 1, 4 — ビス (メタンスルホニルオキシ) — 3 — エチルブタン

性状 微褐色結晶

融点 75.5 ~ 76.5 $^\circ\text{C}$ (分解)

I R スペクトル ν (KBr) cm^{-1} : 3380, 1692

NMR スペクトル δ (CHCl_3) ppm : 1.01(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$),
1.38-1.68(2H, m), 1.45(9H, s), 1.90-2.00(1H, m), 3.047(3H, s), 3.053(3H, s),
4.00-4.09(1H, m), 4.28-4.38(4H, m), 4.80-4.91(1H, m)

旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 11.1^\circ$ ($c=1$, CHCl_3)

(3 S, 4 S) — 1 — ベンジル — 3 — (tert- ブトキシカルボニル) アミノ — 4 — メチルピロリジン

ベンジルアミン 290 ml を室温で攪拌し、(2 S, 3 R) — 2 — (tert- ブトキシカルボニル) アミノ — 1, 4 — ビス (メタンスルホニルオキシ) — 3 — メチルブタン 100 g を少量ずつ加えた。室温で 24 時間攪拌した後、反応混合物を氷水 600 ml 中に注ぎ、30 分間攪拌した。析出結晶を吸引濾取し、淡褐色結晶 45.

1 gを得た。イソプロピルエーテルから再結晶して、融点100～102℃の無色針状晶を得た。

旋光度 $[\alpha]_D^{20} + 31.1^\circ$ (c=1, CHCl₃)

同様にして、以下の化合物を得た。

(3S, 4S) - 1 - ベンジル - 3 - (tert- ブトキシカルボニル) アミノ - 4 -
エチルピロリジン

性状 無色針状晶 (n-Hexane)

融点 97～98.5℃

元素分析値 C₁₈H₂₈N₂O₂

理論値 C, 71.02; H, 9.27; N, 9.20

実験値 C, 71.02; H, 9.55; N, 8.93

旋光度 $[\alpha]_D^{20} + 31.9^\circ$ (c=1, CHCl₃)

(3S, 4S) - 3 - (tert- ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - メチルピロリジ
ン

(3S, 4S) - 1 - ベンジル - 3 - (tert- ブトキシカルボニル) アミノ - 4 -
メチルピロリジン 60.0 g, 5%パラジウム炭素 6.00 g 及びメタノール
500 mlの混合物を、40℃のオートクレーブ中で5 kgf/cm²の水素圧下に3時間
接触還元した。触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮し、n-ヘキサンから再結晶して、融
点83～85℃の無色針状晶 38.0 gを得た。

NMRスペクトル δ (CDCl₃) ppm : 0.97(3H, d, J=7Hz), 1.45(9H, s),

2.20-2.30(1H, m), 2.44-2.53(1H, m), 2.70(1H, dd, J=11.5, 4.5Hz),

3.15(1H, dd, J=11, 7.5Hz), 3.20-3.30(1H, m), 4.05-4.20(1H, m),

4.62(1H, br-s)

高分解能マスペクトル : C₁₀H₂₁N₂O₂

理論値 m/z : 201.1603

実験値 m/z : 201.1601

旋光度 $[\alpha]_D^{20} + 19.6^\circ$ ($c=1$, CHCl_3)

同様にして、以下の化合物を得た。

(3 S, 4 S) - 3 - (tert- ブトキシカルボニル) アミノ - 4 - エチルピロリジン

性状 淡黄色結晶

融点 $63.5 \sim 65.5^\circ\text{C}$

IR スペクトル ν (KBr) cm^{-1} : 1712

NMR スペクトル δ (CDCl_3) ppm : 0.94(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$),

1.20-1.33(1H, m), 1.39-1.51(1H, m), 1.44(9H, s), 1.98-2.08(1H, m),

2.49-2.57(1H, m), 2.75-2.81(1H, m), 3.10-3.24(2H, m), 4.09-4.20(1H, m),

4.68-4.79(1H, m)

旋光度 $[\alpha]_D^{20} + 2.3^\circ$ ($c=1$, CHCl_3)

5 - アミノ - 7 - ((3 S, 4 S) - 3 - tert- ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - 1 - ピロリジニル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メチル - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸

[5 - アミノ - 1 - シクロプロピル - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メチル - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 - O^3 , O^4] ジフルオロホウ素 1.01 g, (3 S, 4 S) - 3 - tert- ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチルピロリジン 0.71 g, N, N - ジイソプロピルエチルアミン 0.51 ml 及びジメチルスルホキシド 4.04 ml の混合物を外温 30°C で 64 時間攪拌した。氷冷下、反応液に水を加えて塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、塩化メチレン - メタノール (100 : 1)〕で精製し、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄して、黄橙色結晶 0.58 g を得た。得られた結晶 0.58 g, トリエチルアミン 0.58 ml, メタノール 11.6 ml 及び 1, 2 - ジクロロエタン 5.8 ml の混合物を 3 時間加熱還流した。反応液を減圧濃

縮後、残渣に水を加えて結晶を濾取し、水洗して、黄色結晶 0.52 g を得た。
アセトン-ジイソプロピルエーテルから再結晶して、融点 178.5 ~ 180 °C
の黄色結晶を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{31}FN_4O_5$

理論値 C, 60.75; H, 6.58; N, 11.81

実験値 C, 60.59; H, 6.55; N, 11.73

旋光度 $[\alpha]_D^{20} -141.9^\circ$ (c=0.1, $CHCl_3$)

5-アミノ-7-((3S, 4S)-3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

氷冷攪拌下、濃塩酸 0.77 ml 中に 5-アミノ-7-((3S, 4S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 0.45 g を加え、室温で 3 分間攪拌した後、水 0.77 ml を加えて室温で 10 分間攪拌した。反応液に 10% 水酸化ナトリウムを加えて pH 11 とした後、10% 塩酸で pH 8 とし、塩化メチレン-メタノール (9:1) で抽出した。有機層を水洗後に乾燥し、減圧濃縮して黄色結晶を得た。塩化メチレン-ジエチルエーテルから再結晶して黄色結晶 0.24 g を得た。エタノール-ジエチルエーテルから再結晶して、融点 212.5 ~ 213.5 °C の黄色結晶を得た。

元素分析値 $C_{19}H_{23}FN_4O_3 \cdot 1/4 H_2O$

理論値 C, 60.23; H, 6.25; N, 14.79

実験値 C, 60.32; H, 6.32; N, 14.47

旋光度 $[\alpha]_D^{20} -159.8^\circ$ (c=0.1, DMF)

5-アミノ-7-((3S, 4S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-エチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

5-アミノ-1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-

8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 2.00 g, (3S, 4S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-エチルピロリジン 2.19 g, トリエチルアミン 0.95 ml 及びジメチルスルホキシド 8 ml の混合物を内温 94~102℃で 87 時間加熱攪拌した。氷水 40 ml 中に反応液を加え、析出結晶を濾取、水洗して、黄褐色結晶 3.41 g を得た。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル-塩化メチレン：メタノール=50：1）から精製して、黄色泡状物質 2.01 g を得た。

NMR スペクトル δ (DMSO- d_6) ppm : 0.66-0.75(1H, m), 0.80-0.85(1H, m), 0.92(3H, t, J=7.5Hz), 1.03-1.19(2H, m), 1.30-1.55(2H, m), 1.41(9H, s), 2.16-2.25(1H, m), 2.32(3H, s), 3.13-3.29(1H, m), 3.41-3.52(2H, m), 3.83-3.93(1H, m), 4.10-4.29(2H, m), 6.93-7.10(3H, m), 8.60(1H, s)

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -213.1° (c=0.1, CHCl₃)

5-アミノ-7-((3S, 4S)-3-アミノ-4-エチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

濃塩酸 2.9 ml を氷冷下で攪拌し、5-アミノ-7-((3S, 4S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-エチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 1.70 g を少量ずつ加えた。室温で 5 分間攪拌した後、水 2.9 ml を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液に塩化メチレン 5 ml を加えて攪拌した後、分液して、水層を塩化メチレンで 2 回洗浄した。水層に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 11 以上とし、20 分間攪拌した後、10% 塩酸で pH を 8 とし、析出結晶を濾取、水洗して黄色結晶 1.09 g を得た。この結晶をメタノール：水=4：1 から再結晶して、黄色結晶 0.84 g を得た。

融点 222.5~224.5℃

元素分析値 C₂₀H₂₅FN₄O₃ · 5/4 H₂O

理論値 C, 58.45; H, 6.74; N, 13.63

実験値 C, 58.22; H, 6.52; N, 13.68
 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -244.8° (c=0.1, 0.1N HCl)

例 2 : 試験例

以下の試験例においては、本発明化合物 1 として 5-アミノ-7-((3S, 4S)-3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、本発明化合物 2 として 5-アミノ-7-((3S, 4S)-3-アミノ-4-エチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸を用い、対照化合物 A としてシプロフロキサシン（ザ・メルク・インデックス, 11 版、2315）、対照化合物 B として 5-アミノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソ-7-ペラジニルキノリン-3-カルボン酸〔特開昭 62-215572 号公報〕を用いた。

1. 標準菌株及び臨床分離株に対する抗菌スペクトル

抗菌力（最小発育阻止濃度: MIC）の測定は、日本化学療法学会標準法（日本化学療法学会誌, 29 (1), 76 (1981)）に準じて、標準菌株及び感染症患者から分離された菌株（臨床分離株）を用い、生菌数を 10^6 個/ml として行った。結果を表 1-A, 表 1-B に示す。本発明の化合物 (I) は、対照化合物 A 及び B に比べて特に臨床分離株に対して優れた抗菌作用を示した。なお、表中の菌名は以下のとおりである。

Staphylococcus aureus (S. aureus)

Enterococcus faecalis (E. faecalis)

Escherichia coli (E. coli)

Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae)

Serratia marcescens (S. marcescens)

Enterobacter cloacae (E. cloacae)

Acinetobacter calcoaceticus (A. calcoaceticus)

表 1 - A 抗菌力 (標準菌株, 最小発育阻止濃度 $\mu\text{g/ml}$)

試験菌	グラム	本発明化合物 1	本発明化合物 2	対照化合物 A	対照化合物 B
<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1	+	0.006	0.006	0.20	0.10
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	-	0.006	0.012	0.025	0.05
<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	-	0.0008	≤ 0.0015	0.012	0.006
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	-	0.05	0.10	0.10	0.20
<i>E. cloacae</i> 963	-	0.012	0.025	0.05	0.10

表 1 - B 抗菌力 (臨床分離株, 最小発育阻止濃度 $\mu\text{g/ml}$)

試験菌	グラム	本発明化合物 1	本発明化合物 2	対照化合物 A	対照化合物 B
<i>S. aureus</i> HPC527	+	0.006	0.006	0.39	0.10
<i>S. aureus</i> HPC308	+	0.20	0.10	25	6.25
<i>S. aureus</i> HPC292	+	0.78	0.78	50	25
<i>E. faecalis</i> HPC984	+	0.05	0.05	0.39	0.39
<i>E. faecalis</i> HPC948	+	0.10	0.20	3.13	6.25
<i>E. faecalis</i> HPC975	+	0.78	0.78	50	12.5
<i>E. cloacae</i> HNR1939	-	0.10	0.20	0.78	0.78
<i>E. cloacae</i> HNR1946	-	0.10	0.20	0.78	0.78
<i>E. cloacae</i> HNR1941	-	3.13	6.25	25	25
<i>A. calcoaceticus</i> HNR916	-	0.006	0.012	0.39	0.10
<i>A. calcoaceticus</i> HNR939	-	0.20	0.20	6.25	3.13
<i>A. calcoaceticus</i> HNR904	-	1.56	3.13	100	50
<i>K. pneumoniae</i> HNR858	-	0.10	0.20	0.78	0.78
<i>K. pneumoniae</i> HNR869	-	0.78	1.56	3.13	6.25
<i>K. pneumoniae</i> HNR828	-	3.13	3.13	12.5	12.5
<i>S. marcescens</i> HNR1544	-	0.025	0.05	0.10	0.10
<i>S. marcescens</i> HNR1792	-	1.56	1.56	6.25	6.25
<i>S. marcescens</i> HNR1767	-	6.25	12.5	50	50

2. 染色体異常試験

チャイニーズ・ハムスター肺由来細胞(CHL細胞)を用いて試験した。培養した細胞に調製した被験化合物を添加し、5%CO₂, 37℃で6時間培養した。陽性対照としては、2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamideを用いた。6時間培養後細胞を洗浄し、新鮮な培養液を加え、さらに18時間培養した。培養終了2時間前にコルセミド溶液を加え、培養終了後染色体標本を作成した。被験化合物100 μg/ml処理時の異常細胞出現頻度を測定したところ、本発明化合物1、対照化合物A、及び対照化合物Bのいずれについても異常細胞の出現頻度は10%未満であった。

3. 光毒性

Hartley系雄性モルモットに被験化合物10 mg/kgを静脈内投与し、直後より90分間UVAを背部皮膚に照射し、照射24時間後に紫外線照射部位の紅斑を観察した。紅斑を示したモルモットの匹数を表2に示した。本発明化合物1は光毒性を示さなかったが、対照化合物Aでは半数以上(5例中の3例)に光毒性を認めた。

4. 痙攣誘発

1) 腹腔内(i.p.)投与

絶食した5週齢のICR系雄性マウスにフェンブフェン100 mg/kgを経口投与し、30分後に被験化合物100 mg/kgを腹腔内投与して痙攣誘発の有無を観察した。痙攣を誘発したマウスの匹数を表2に示した。本発明化合物1は痙攣を誘発しなかったが、対照化合物Aでは半数に痙攣誘発が認められた。また、対照化合物Bでは明らかな痙攣誘発作用は認められなかったものの、全例に痙攣の前駆症状と思われる鎮静症状が認められた。

2) 脳室内(i.c.v.)投与

Wistar系雄性ラット(体重180~220 g)をペントバルビタールナトリウム45 mg/kg, i.p.で麻酔し、脳定位固定装置にラット頭部を固定した。De Groot(1959)の脳図譜に従い、左側脳室(A:6.2, R:1.0, H:+1.0)の1.5 mm上方に脳室内投与用の直径0.6 mmのステンレススチール管をガイドカニューレとして埋め込んだ。ガイドカニューレを歯科用セメントで固定し、直径0.3 mmのステンレススチール管で蓋をし、ペニシリンGカリウムを1万単位皮下投与し感染を

防いだ。術後数日の回復期間の後にラットを試験に供した。

痙攣誘発作用の測定は、フェンブフェン 50 mg/kg を腹腔内へ投与した後、ポリエチレンチューブが接続され、脳室の正しい位置 (H:+1.0) に注入するためガイドカニューレより 1.5 mm 長くなるように調製された直径 0.3 mm のステンレススチール管を用いてフェンブフェン投与 30 分後に被験化合物 20 μ g を脳室内へ投与した。痙攣の出現の有無を 4 時間以上観察した。実験終了後、各々のラットの脳室内に 10 μ l の 1% エバンスブルーを注入し、脳を切断して位置の確認をおこなった。痙攣を誘発したラットの匹数を表 2 に示した。本発明化合物 1 は痙攣を誘発しなかったが、対照化合物 A 及び B では全例 (各 3 例ずつ) に痙攣の誘発を認めた。

(参考文献)

De Groot, J. (1959). The rat forebrain in stereotaxic coordinates.

Ver. Kon. Ned. Acad. Wet., Natuurkunde 52: 1-40

表 2 光毒性及び痙攣誘発作用

被験化合物	光 毒 性	痙 攣 誘 発	
		i.p.投与	i.c.v.投与
本発明化合物 1	0/5	0/6	0/6
対照化合物 A	3/5	3/6	3/3
対照化合物 B	0/5	0/6 ¹⁾	3/3

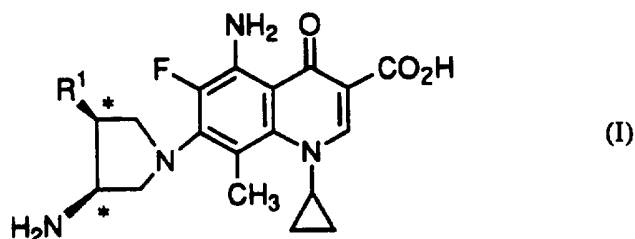
1) 全例に痙攣の前駆症状と思われる鎮静症状が認められた。

産業上の利用可能性

本発明の化合物 (I) は優れた抗菌作用を有しており、かつ、光毒性、染色体異常誘発、痙攣誘発等の副作用を惹起しないので、抗菌剤として極めて有用である。また、本発明の化合物 (II) は上記の化合物 (I) の効率的な製造に有用である。

請 求 の 範 囲

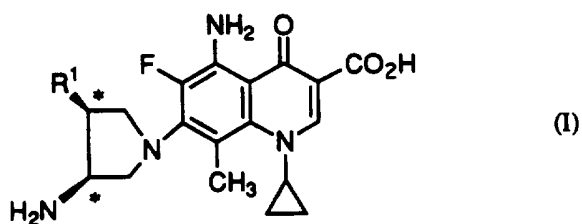
1. 下記式 (I) :



(式中、*の付された不斉炭素はS配置であり、 R^1 はメチル基又はエチル基を示す)で示される化合物及びその塩。

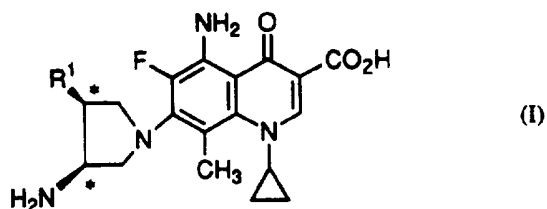
2. 5-アミノ-7-((3S, 4S)-3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸及びその塩。

3. 下記式 (I) :



(式中、*の付された不斉炭素はS配置であり、R¹ はメチル基又はエチル基を示す)で示される化合物及びその薬理学的に許容される塩からなる医薬。

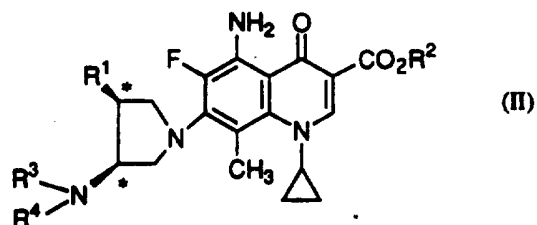
4. 下記式 (I) :



(式中、*の付された不斉炭素はS配置であり、R¹ はメチル基又はエチル基を示す)で示される化合物及びその薬理学的に許容される塩を有効成分として含む抗

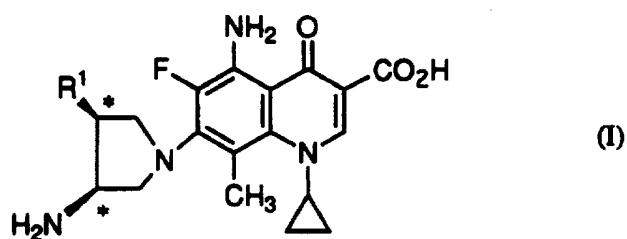
菌剤。

5. 下記式 (II) :



(式中、*の付された不斉炭素はS配置であり、 R^1 はメチル基又はエチル基を示し、 R^2 は水素原子、低級アルキル基又は BF_2 基を示し、 R^3 及び R^4 はそれぞれ独立に水素原子又はアミノ基の保護基を示すが、 R^2 、 R^3 及び R^4 が同時に水素原子であることはない)で示される化合物。

6. 下記式 (I) :



(式中、*の付された不斉炭素はS配置であり、 R^1 はメチル基又はエチル基を示す)で示される化合物及びその塩の製造用中間体である請求の範囲第5項に記載の化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02614

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D401/04, A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D401/00-14, A61K31/47

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

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

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 63-152318, A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), June 24, 1988 (24. 06. 88) (Family: none)	1 - 6
X	JP, 63-258855, A (Bayer AG.), October 26, 1988 (26. 10. 88) & EP, 284935, A & DE, 3711193, A & AU, 8813811, A & CN, 88101741	1 - 6
Y	JP, 2-19377, A (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), January 23, 1990 (23. 01. 90) (Family: none)	1 - 6
Y	JP, 2-142786, A (Abbot Laboratory), May 31, 1990 (31. 05. 90) & EP, 360258, A & AU, 8941724, A & US, 5057520, A & US, 5057523, A	1 - 6
Y	JP, 2-290870, A (Bayer AG.), November 30, 1990 (30. 11. 90) & EP, 391169, A & DE, 3910920, A	1 - 6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

March 12, 1996 (12. 03. 96)

Date of mailing of the international search report

April 2, 1996 (02. 04. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02614

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 93-3026, A (DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.), February 18, 1993 (18. 02. 93) & AU, 9223911, A	1 - 6
Y	WO, 92-10492, A (SYNPHAR LABORATORIES, INC.), June 25, 1992 (25. 06. 92) & AU, 9190210, A & EP, 561850, A & JP, 6-507149, A	1 - 6
P,X	JP, 7-309864, A (Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.), November 28, 1995 (28. 11. 95) & EP, 641793, A & AU, 9464870, A & CA, 2126118, A & TW, 252107, A	1 - 6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ C07D401/04, A61K31/47		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ C07D401/00-14, A61K31/47		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ON LINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 63-152318, A (大日本製薬株式会社), 24. 6月. 1988 (24. 06. 88) (ファミリーなし)	1-6
X	JP, 63-258855, A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト), 26. 10月. 1988 (26. 10. 88) & EP, 284935, A & DE, 3711193, A & AU, 8813811, A & ON, 88101741	1-6
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
12. 03. 96	02.04.96	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 星 野 紹 英 印	4 0 8 2 1 7
	電話番号 03-3581-1101 内線	3453

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 2-19377, A (杏林製薬株式会社), 23. 1月. 1990 (23. 01. 90) (ファミリーなし)	1-6
Y	JP, 2-142786, A (アボット・ラボラトリーズ), 31. 5月. 1990 (31. 05. 90) & EP, 360258, A & AU, 8941724, A & US, 5057520, A & US, 5057523, A	1-6
Y	JP, 2-290870, A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト), 30. 11月. 1990 (30. 11. 90) & EP, 391169, A & DE, 3910920, A	1-6
Y	WO, 93-3026, A (DAEWOONG PHARMACEUTI- CAL CO. LTD), 18. 2月. 1993 (18. 02. 93) & AU, 9223911, A	1-6
Y	WO, 92-10492, A (SYNPHAR LABORATORIES, INO.), 25. 6月. 1992 (25. 06. 92) & AU, 9190210, A & EP, 561850, A & JP, 6-507149, A	1-6
P, X	JP, 7-309864, A (北陸製薬株式会社), 28. 11月. 1995 (28. 11. 95) & EP, 641793, A & AU, 9464870, A & CA, 2126118, A & TW, 252107, A	1-6