

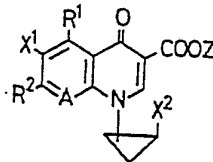


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 C07D 215/56, 471/04, 401/04 A61K 31/47, 31/435</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 92/21659  (43) 国際公開日 1992年12月10日(10.12.1992)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP92/00687 (22) 国際出願日 1992年5月27日(27.05.92)  (30) 優先権データ 特願平3/225425 1991年5月28日(28.05.91) JP  (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋三丁目14番10号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 早川勇夫(HAYAKAWA, Isao)(JP/JP) 木村陽一(KIMURA, Youichi)(JP/JP) 高橋 寿(TAKAHASHI, Hisashi)(JP/JP) 〒134 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 萩野 平, 外(HAGINO, Taira et al.) 〒100 東京都千代田区霞が関三丁目8番1号 虎の門三井ビル14階 栄光特許事務所 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AT(欧州特許), AU, BE(欧州特許), CA, CH(欧州特許), DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FI, FR(欧州特許), GB(欧州特許), GR(欧州特許), IT(欧州特許), JP, KR, LU(欧州特許), MC(欧州特許), NL(欧州特許), NO, RU, SE(欧州特許), US.  添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title : PYRIDONECARBOXYLIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称 ビリドンカルボン酸誘導体



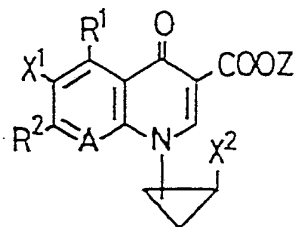
I

(57) Abstract

Known synthetic antibacterials having a condensed pyridonecarboxylic acid skeleton include quinolone derivatives having various substituents at various positions of the skeleton. The possibility of the presence of diastereoisomerism in these derivatives, however, gives rise to a mixture of at least four diastereomers having properties differing from one another, resulting in the difficulty in applying the same as such as a medicine. Under these circumstances the present invention provides an antibacterial 1-(1,2-cis-2-fluorocyclopropyl) quinolone derivative represented by general formula (I) comprising a single diastereoisomer even when there are various diastereoisomers thereof. In formula (I), R<sup>1</sup> represents methyl, difluoromethyl, etc.; R<sup>2</sup> represents a saturated nitrogenous heterocyclic group; A represents C-X<sup>3</sup> or nitrogen; X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> represent each independently halogen; and X<sup>3</sup> and Z represent each hydrogen, etc.

(57) 要約

従来からキノロン誘導体は縮合ピリドンカルボン酸骨格を有する合成抗菌薬として知られており、該骨格の種々の置換部位に置換基を有する誘導体が知られている。特に、ジアステレオマーが存在する場合には、4種以上の立体異性体が存在することになる。ジアステレオマーの混合物は物性の異なった異性体の混合物であって、このままでは医薬としての応用は困難であった。本発明は、ジアステレオマーが存在する 1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)置換キノロン誘導体であっても、単一な立体異性体からなる下記一般式 I で示される抗菌性キノロン化合物を提供する。



I

(式中、R<sup>1</sup>はメチル基、ジフルオロメチル基等を；R<sup>2</sup>は、飽和含窒素複素環基を；Aは C-X<sup>3</sup>または窒素原子を；X<sup>1</sup>および X<sup>2</sup> は各々独立してハロゲン原子を；X<sup>3</sup>、Zは水素原子等を意味する。)

情報としての用途のみ

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

AT オーストリア  
 AU オーストラリア  
 BB ハルバートス  
 BE ベルギー  
 BF ブルキナファソ  
 BG ブルガリア  
 BJ バナン  
 BR ブラジル  
 CA カナダ  
 CF 中央アフリカ共和国  
 CG コンゴ  
 CH スイス  
 CI コートジボアール  
 CM カメルーン  
 CS チェコスロバキア  
 DE ドイツ  
 DK デンマーク  
 ES スペイン

FI フィンランド  
 FR フランス  
 GA ガボン  
 GN ギニア  
 GB イギリス  
 GR ギリシャ  
 HU ハンガリー  
 IE アイルランド  
 IT イタリア  
 JP 日本  
 KP 朝鮮民主主義人民共和国  
 KR 大韓民国  
 LI リヒテンシュタイン  
 LK スリランカ  
 LU ルクセンブルグ  
 MC モナコ  
 MG マダガスカル  
 ML マリ

MN モンゴル  
 MR モーリタニア  
 MW マラウイ  
 NL オランダ  
 NO ノルウェー  
 NZ ニュージーランド  
 PL ポーランド  
 PT ポルトガル  
 RO ルーマニア  
 RU ロシア連邦  
 SD スーダン  
 SE スウェーデン  
 SN セネガル  
 SU ソビエト連邦  
 TD トーゴ  
 TG トーゴ  
 UA ウクライナ  
 US 米国

## 明 細 書

## ピリドンカルボン酸誘導体

## 技術分野

本発明は医薬、動物薬、水産用薬、抗菌性の保存剤として有用な  
5 抗菌性化合物に関し、さらにこの化合物を含有する抗菌剤に関する。

## 背景技術

キノロン誘導体は縮合ピリドンカルボン酸骨格を有する合成抗菌  
薬として知られており、1位の置換基がシクロプロピル基である誘  
導体は強力な抗菌活性を示すことが知られている。さらに、このシ  
10 クロプロピル基の2位に、縮合ピリドンカルボン酸構造部分との関  
係がシス配置となるようにフッ素原子を導入したキノロン誘導体も  
強い抗菌活性を示す。そして、この誘導体は抗菌力だけでなく、安  
全性も高いキノロン誘導体が得られると考えた（特開昭62-12  
760号公報参照。）。

15 1位にシス-ハロゲノシクロプロピル基を有するキノロン誘導体  
は抗菌活性や安全性面で優れた性質を備えている。このキノロンは、  
他の部位の置換基に立体異性がなくとも、ハロゲノシクロプロパン  
環部分だけで1対の対掌体が存在する。これはシクロプロパン環上  
でのピリドンカルボン酸部分とハロゲン原子との立体的な関係に由  
20 来している。ラセミ体の化合物の場合は、対掌体の混合物でありこ  
のままで医薬として応用することは可能である。

一方、ハロゲノシクロプロパン環部分の立体異性に加え他の部位、  
特に7位、の置換基にも立体異性が存在する場合は、キノロン誘導  
体にはジアステレオマーが存在することとなり、4種以上の立体異  
25 性体が存在することになる。ジアステレオマーの混合物は物性の異  
なった異性体の混合物であって、このままでは医薬としての応用は  
困難である。

本発明者は、ジアステレオマーが存在する 1-(1,2-シス-2-フル  
オロシクロプロピル)置換キノロン誘導体であっても、単一な立体

異性体からなるキノロン化合物が得られるべく鋭意努力した。

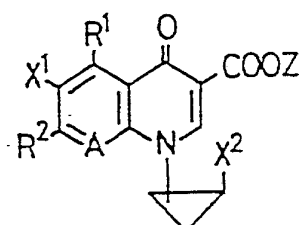
その結果、本発明者はシス-2-フルオロシクロプロピルアミンの  
対掌体の各々を純粋な異性体として得ることに成功した。そしてこ  
のシス-フルオロシクロプロピルアミンを原料として、フルオロシ  
クロプロパン環の立体配置のみに由来した対掌体のキノロン誘導体  
5 の各々を単一の異性体からなる化合物として得ることに成功した。

中間体として有用なこのキノロン誘導体を得たことによって、飽  
和含窒素複素環置換基を7位に導入する際に、単一の異性体からな  
る飽和含窒素複素環化合物を反応させれば、単一のジアステレオマ  
ーの光学活性キノロン誘導体を合成することが可能となった。

そして、ジアステレオマーの何れもが強い抗菌活性を有しており、  
さらに選択毒性が飛躍的に向上した安全性の高い化合物であることを  
10 見出し本発明を完成させた。

#### 発明の開示

本発明は一般式 I



I

(式中、R<sup>1</sup>はメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、  
フルオロメチル基またはジフルオロメチル基を意味し、R<sup>2</sup>は置換基  
を有することもある飽和含窒素複素環置換基を意味し、この飽和含  
窒素複素環置換基は環の構成原子として酸素原子、硫黄原子または  
25 複数の窒素原子を含んでいてもよい。Aは C-X<sup>3</sup> または窒素原子を  
意味する。X<sup>1</sup>および X<sup>2</sup> は各々独立してハロゲン原子を意味し、X<sup>3</sup>  
は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、炭  
素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のアルキルオキシ  
基を意味する。Zは炭素数1から6のアルキレン基とフェニル基と

から構成されるフェニルアルキル基、水素原子、フェニル基、アセ  
トキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル  
基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリ  
ジニル基、5-置換-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イルメチル基、3  
5 -アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数1から6のアルキル基また  
は炭素数2から7のアルキルオキシメチル基を意味する。)

で表わされる化合物およびその塩に関する。

さらに、一般式中、 $R^2$ が、

- ①水酸基、
- 10 ②炭素数1から6のアルキル基、または、
- ③置換基を有することもあるアミノ基、

で置換されていてもよい、4員環から7員環の飽和含窒素複素環置  
換基である上記の化合物およびその塩に関する。

また、一般式中、 $R^2$ が、

- 15 ①置換基を有することもあるピロリジニル基、
- ②置換基を有することもあるピペリジニル基、
- ③置換基を有することもあるピペラジニル基、
- ④置換基を有することもあるジアザビシクロヘプチル基、また  
は、
- 20 ⑤置換基を有することもあるジアザビシクロオクチル基、

である上記の化合物およびその塩に関する。

そして、一般式中、 $R^2$ が立体的に単一の飽和含窒素複素環置換基  
である上記の化合物およびその塩に関する。ここで立体的に単一で  
あるとは、何種類かの立体異性構造が存在し得る場合において、完  
25 全に一種類の立体構造のものから構成される場合だけではなく、化  
学的に純粋と認められる程度であれば他の立体構造のものが構成成  
分として存在していてもよいと解釈する。換言すれば、例えば、生  
理作用や物理化学的定数に対して実質的に影響を及ぼすことがない  
と考えられる程度であれば、他の立体のものが存在していてもよい

と解釈される。

さらに、一般式中、1,2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基が立体的に単一な置換基である上記の化合物およびその塩に関する。

5 また、1,2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基が(1R,2S)-2-ハロゲノシクロプロピル基である上記の化合物およびその塩に関する。

そして、一般式中、 $R^2$ が3-アミノピロリジニル基である上記の化合物およびその塩に関する。

さらに、一般式中、 $R^2$ が7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル基である上記の化合物およびその塩に関する。

10 また、 $X^2$ がフッ素原子である上記の化合物およびその塩に関する。

そして、7-[3-アミノ-1-ピロリジニル]-6,8-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、7-[3-アミノ-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、7-[7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6,8-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸および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-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸からなる群から選ばれる化合物およびその塩に関する。

さらに、上記の化合物群から選ばれた化合物が単一のジアステレオマーからなる化合物である上記の化合物およびその塩に関する。

25 また、7-[3-(S)-アミノピロリジニル]-6,8-ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸に関する。

そして、7-[3-(S)-アミノピロリジニル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸に関する。

さらに、7-[7-(S)-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6,8-ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸に関する。

5 また、7-[7-(S)-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸に関する。

そして、上記の化合物を有効成分として含有する抗菌剤に関する。

10 本発明化合物の置換基について述べると、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ が各々ハロゲン原子の場合、 $X^1$ および $X^3$ はフッ素原子または塩素原子が好ましく、 $X^2$ はフッ素原子が特に好ましい。

$R^1$ はアルキル基およびハロゲノアルキル基がよく、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、フルオロメチル基またはジフルオロメチル基であり、これらのうちでは特にメチル基が好ましい。

15  $R^2$ は飽和含窒素複素環置換基を意味する。飽和含窒素複素環置換基とは、窒素原子を含む複素環化合物から導かれる置換基で、飽和されているものをいう。換言すれば、脂環式化合物の環状構造を構成している炭素原子が窒素原子に置き換わって生ずる化合物から導かれる置換基である。環の大きさは4員環から7員環が好ましく、  
20 特に5員環および6員環が好ましい。またオキサゾリジン、モルホリン、チアゾリジン、チオモルホリン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペラジンの如く環の構成原子として酸素原子、硫黄原子または複数の窒素原子を含んでもよい。飽和含窒素複素環置換基としては、ピロリジニル基およびピペラジニル基が特に好ましく、これ  
25 らはさらに置換基を有していてもよい。

なお、含窒素複素環置換基は上述のごとく飽和のものが好ましいが、一方、不飽和結合を含んでいてもよい。この様な含窒素複素環置換基としては3-ピロリン-3-イル基、3-ピロリン-2-イル基、1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-4-イル基、1,2,5,6-テトラヒドロピリ

ジン-3-イル基、1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-2-イル基、1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-5-イル基、1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-6-イル基等を例示することができる。

5 この飽和含窒素複素環置換基は置換基を有していてもよく、この様な置換基としては、①置換基を有することもあるアミノ基、②置換基を有することもあるアミノアルキル基、③5-置換-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イルメチル基、あるいは④水酸基などの極性基、また、⑤炭素数1から6の直鎖状、分枝状あるいは環状のアルキル基を挙げることができる。また、極性基の場合は炭素数1から6のアルキレン基を介して飽和含窒素複素環置換基に結合してもよい。10 ここで、アミノ基の置換基としては例えばアルキル基やアシル基、そしてアシルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

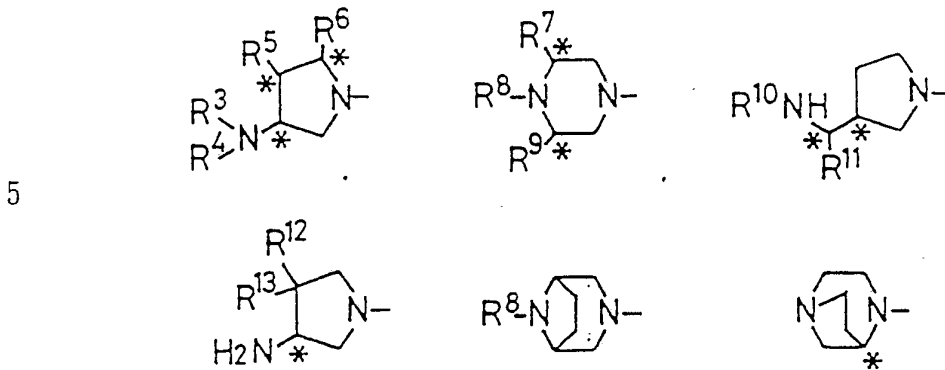
上述の極性基としては、無置換のアミノ基、アミノメチル基、1-アミノエチル基および水酸基が特に好ましい。

15 また飽和含窒素複素環置換基上のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基およびイソプロピル基、また gem-ジメチル基および gem-ジエチル基等、そしてさらにこれらがシクロプロパン環やシクロブタン環を形成してスピロ環系となった飽和含窒素複素環置換基となるのも好ましい。また、4から7員環の飽和含窒素複素環置換基が架橋されていて、ビスシクロ環状の飽和含窒素複素環置換基となってもよい。20

これらの飽和含窒素複素環置換基のうち、特にアミノ基で置換されたもの、あるいは第2の窒素原子を有するものの例としては次の構造のものを示すことができる。

25





10 (式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> は独立して水素原子または炭素数1から6のアルキル基を意味し、また R<sup>12</sup>と R<sup>13</sup>とが結合してポリメチレン鎖を形成し、3員環から6員環を形成してもよい。)

15 これらの置換基の具体例としては、3-アミノピロリジニル基、3-メチルアミノピロリジニル基、3-ジメチルアミノピロリジニル基、3-エチルアミノピロリジニル基、3-プロピルアミノピロリジニル基、3-イソプロピルアミノピロリジニル基、3-アミノ-4-メチルピロリジニル基、4-アミノ-2-メチルピロリジニル基、4-アミノ-2,3-ジメチルピロリジニル基、3-メチルアミノ-4-メチルピロリジニル基、4-メチルアミノ-2-メチルピロリジニル基、4-メチルアミノ-2,3-ジメチルピロリジニル基、3-ジメチルアミノ-4-メチルピロリジニル基、4-ジメチルアミノ-2-メチルピロリジニル基、4-ジメチルアミノ-2,3-ジメチルピロリジニル基、3-メチルピペラジニル基、4-メチルピペラジニル基、3,4-ジメチルピペラジニル基、3,5-ジメチルピペラジニル基、3,4,5-トリメチルピペラジニル基、4-エチル-3,5-ジメチルピペラジニル基、4-イソプロピル-3,5-ジメチルピペラジニル基、3-アミノメチルピロリジニル基、3-メチルアミノメチルピロリジニル基、3-(1-アミノ)エチルピロリジニル基、3-(1-メチルアミノ)エチルピロリジニル基、3-(1-エチルアミノ)エチルピロリジニル基、3-(1-アミノ)プロピルピロリジニル基、3-(1-メチル

20

25

アミノ) プロピルピロリジニル基、3-アミノピロリジニル基、4-アミノ-3,3-ジメチルピロリジニル基、7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル基、8-アミノ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル基、1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル基、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル基、8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル基、8-エチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル基等を挙げることができる。

7位の飽和含窒素複素環置換基は、その構造がキノロン誘導体の抗菌活性や毒性、経口吸収性、水溶性等の物性等に影響を与える。

例えば 3-アミノピロリジニル基を置換基として導入すると、グラム陽性菌からグラム陰性菌の広範な菌に対し強い抗菌力のキノロン化合物が得られることを発明者は知った。しかし、この置換基を有するキノロン化合物の中には容易に代謝を受けたり、物性が劣る例もある。

この 3-アミノピロリジニル基において、アミノ基が置換する炭素原子に隣接した炭素原子上においてスピロ環を構築した構造である、スピロ環系を有するアミノピロリジニル基を置換基として有するキノロン化合物は、抗菌力はやはり強力であり、さらに経口吸収性や生体内での代謝的な安定性も向上する。また、キノロン化合物の副作用として知られる痙攣誘発性も低下するという優れた置換基であることを本発明者は見出した。

また、アミノ基を炭素原子を介してピロリジンに結合させた構造のアミノメチルピロリジン類を置換基として有するキノロン化合物は、グラム陽性菌に対する抗菌力が高まるなど優れた効果がある。

さらにこの炭素原子が1または2のアルキル基で置換されていると置換されていないものよりも経口吸収性や安全性、水溶性等が向上する。

上記のピロリジン類の他、ピペラジン類も優れた置換基であり、アルキルピペラジンやスピロ環を有するピペラジン等も優れたキノ

ロン化合物を与える置換基である。

また、アミノ基以外の置換基を有する飽和含窒素複素環置換基として例えば、3-ヒドロキシピロリジニル基、3-メルカプトピロリジニル基、3-ヒドロキシ-4-メチルピロリジニル基、3-メルカプト-4-メチルピロリジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、2-メチルモルホリノ基、2-メチルチオモルホリノ基、2,6-ジメチルモルホリノ基、2,6-ジメチルチオモルホリノ基、2,2-ジメチルモルホリノ基、2,2-ジメチルチオモルホリノ基等を挙げることができる。

更に、アミノ置換飽和含窒素複素環置換基として既に例示した飽和含窒素複素環置換基において、置換基 $R^1$ から $R^{13}$ が各々独立して水素原子または炭素数1から6のアルキル基を意味し、また $R^{12}$ と $R^{13}$ が結合してポリメチレン鎖を形成して3から6員環を形成してもよい場合に、 $R^3$ もしくは $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ または $R^{12}$ もしくは $R^{13}$ のうちの1以上が水酸基であってもよく、あるいは $R^3$ もしくは $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、または $R^{12}$ もしくは $R^{13}$ の1以上が炭素数1から6のアルキルオキシ基であってもよい。

また  $R^2$  は飽和含窒素複素環置換基と類似した構造のアミノシクロアルケニル基である、3-アミノシクロペンテン-1-イル基、3-アミノシクロペンテン-2-イル基、3-アミノシクロペンテン-3-イル基、3-アミノシクロペンテン-4-イル基、3-アミノシクロペンテン-5-イル基、3-アミノシクロヘキセン-1-イル基、3-アミノシクロヘキセン-2-イル基、3-アミノシクロヘキセン-3-イル基、3-アミノシクロヘキセン-4-イル基、3-アミノシクロヘキセン-5-イル基、3-アミノシクロヘキセン-6-イル基等であってもよい。

キノロン化合物の7位における母核と飽和含窒素複素環置換基との結合は、飽和含窒素複素環置換基の窒素原子で結合するのが特に好ましいが、炭素原子で結合した化合物も考えられる。

7位の飽和含窒素複素環置換基部分の立体異性について説明する。この飽和含窒素複素環置換基を導入するために必要な飽和含窒素複

素環化合物に立体異性が存在する場合、キノロン母核化合物との反応に際して、原料として光学異性体の混合物のままの飽和含窒素複素環化合物を反応させると、1位の1,2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基との関係から、生成するキノロン誘導体はジアステレオマーの混合物となる。それ故に立体異性体の存在する飽和含窒素複素環化合物の場合には、キノロン母核化合物に反応させる原料の飽和含窒素複素環化合物としては、異性体のうちの1種を単独で反応させる方が好ましい。

キノロンの7位に飽和含窒素複素環置換基を導入する際はアミン環の環上の官能基、例えばアミノ基、水酸基、メルカプト基等は通常使用されている保護基によって保護されていてもよい。これらの保護基の例としては例えば、第三級ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基等のアルキルオキシカルボニル基類、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基類、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等のアシル基類、第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアルキル基類又はアラルキル基類、メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトヒドロピラニル基、2,2,2-トリクロロエトキシメチル基等のエーテル類、トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等のシリル基類を挙げることができる。

次にN<sub>1</sub>位の1,2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基について述べる。

本発明化合物では、シクロプロピル基がハロゲン原子、特にフッ素原子で置換されており、これによって分子全体の脂溶性が低下す

るといふ効果もたらされる。薬物の中枢神経系への移行は脂溶性が高いものほど移行し易いと考え、本発明のN<sub>1</sub>-(1,2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル)置換ピリドンカルボン酸誘導体がより毒性の少ないキノロン誘導体となり得ると発明者は考えた。置換するハロゲン原子としてはフッ素原子および塩素原子を挙げることができるが、特にフッ素原子が好ましい。

この部分での立体的な環境は、シクロプロパン環に対しハロゲン原子とピリドンカルボン酸部分がシス配置であるのが特に好ましい。この1位のシス-2-ハロゲノシクロプロピル部分だけで、7位の飽和含窒素複素環置換基の立体異性の如何に拘らず、いわゆる対掌体関係の異性体が存在するが、これらのいずれにも強い抗菌活性と高い安全性が認められた。

本発明のピリドンカルボン酸誘導体は遊離体のままでもよいが、酸付加塩としてあるいはカルボキシル基の塩としてもよい。酸付加塩とする場合の例としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩類、あるいは酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩等の有機酸塩類を挙げることができる。

またカルボキシル基の塩としては、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、またトリエチルアミン塩やN-メチルグルカミン塩、トリス-(ヒドロキシルメチル)アミノメタン塩等で無機塩類、有機塩類の何れでもよい。

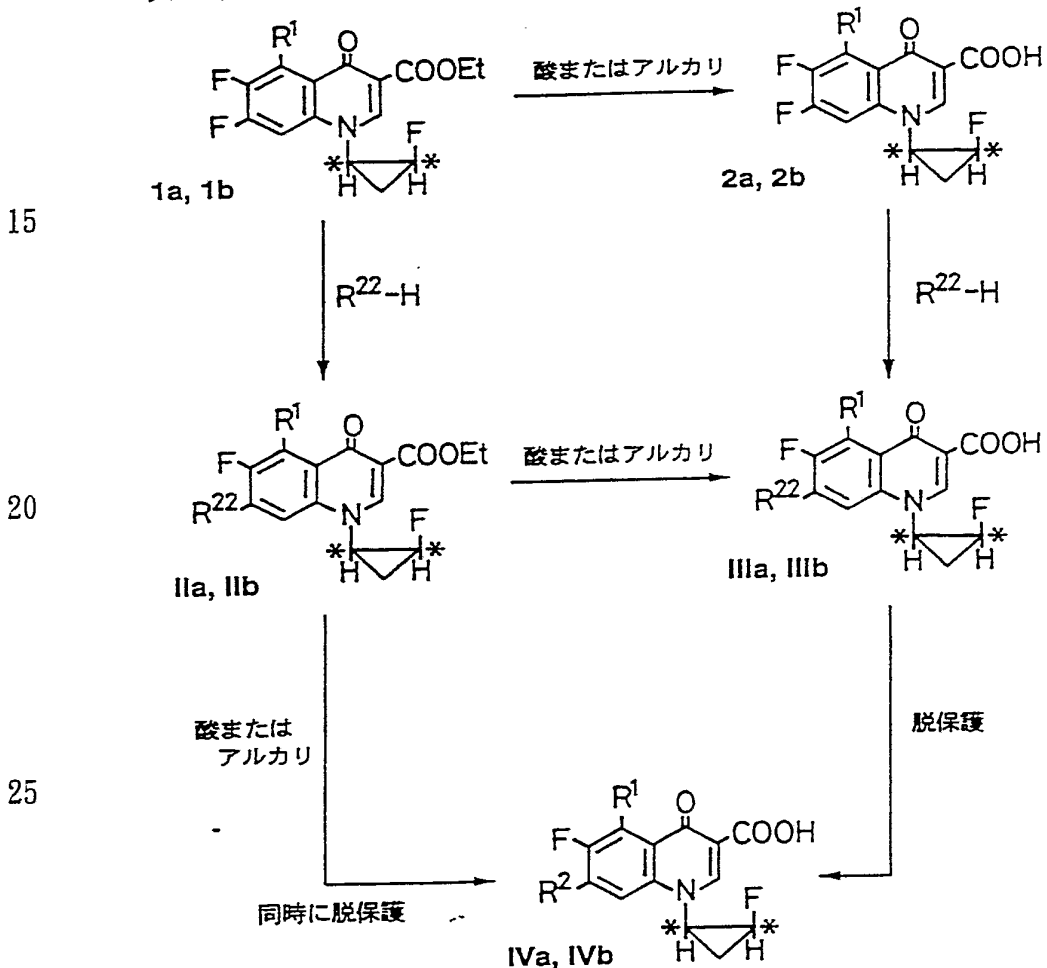
またこれらのピリドンカルボン酸誘導体の遊離体や酸付加塩、カルボキシル基の塩は水和物として存在することもある。

一方、カルボン酸部分がエステルであるキノロン誘導体は合成中間体やプロドラッグとして有用である。例えば、アルキルエステル類やベンジルエステル類、アルキルオキシアルキルエステル類、フ

エニルアルキルエステル類およびフェニルエステル類は合成中間体として有用である。

また、プロドラッグとして用いられるエステルとしては、生体内で容易に切断されてカルボン酸の遊離体を生成するようなエステルであり、例えば、アセトキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルエステル、コリンエステル、ジメチルアミノエチルエステル、5-インダニルエステルおよびフタリジニルエステル、5-置換-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イルメチルエステルそして3-アセトキシ-2-オキソブチルエステル等のオキソアルキルエステルを挙げることができる。

次に本化合物の製造法を一例を示して説明する。



(式中、 $R^{22}$ は  $R^2$  に保護基を付したか、あるいは  $R^2$  と同一の飽和

含窒素複素環化合物を意味する。)

すなわち、光学活性な 1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル 1a または 1b を酸性またはアルカリ性条件下で加水分解すると遊離のカルボン酸誘導体 2a または 2b が生成する。これに飽和含窒素複素環化合物  $R^{2,2}-H$  を反応させれば目的化合物 IIIa または IIIb を得るが、脱保護が必要な場合は、保護基に対応した適当な条件で保護基を除去して目的化合物 IVa または IVb を得ることができる。飽和含窒素複素環化合物との置換反応はジメチルスルホキシド、ピリジン、アセトニトリルまたは 3-メトキシブタノール等の溶媒中で室温ないし 150°C の温度範囲で実施でき、好ましくは 40~120 °C の範囲である。反応時間は 30 分~5 時間で、通常は 30 分から 2 時間で完結する。

また、化合物 1a または 1b を上記と同様の条件下で飽和含窒素複素環化合物と反応させ、生成した化合物 IIa または IIb を単離精製することなく、酸性ないしアルカリ性条件下で加水分解し、必要ならば脱保護して目的化合物 IIIa または IIIb ないし IVa または IVb を得ることができる。

中間体の光学活性な飽和含窒素複素環化合物、例えば、シス-2-フルオロシクロプロピルアミンの合成は次のようにして実施できる。

2-フルオロシクロプロパンカルボン酸に (R)-(+)- $\alpha$ -メチルベンジルアミンを反応させ N-[1-(R)-フェニルエチル]-1,2-シス-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミドに変換する。この反応はテトロヒドロフラン中で N,N'-カルボニルジイミダゾール存在下で実施するか、または混合酸無水物法で実施できる。混合酸無水物法ではカルボン酸を非プロトン性の溶媒に溶解し、塩基存在下、ハロゲノギ酸エステルを低温で反応させる。この後に先のベンジルアミンを反応させ以下は既知の方法で処理するとカルボキサミドが得られる。このカルボキサミドはクロマトグラフィーにて分離することで N-

[1-(R)-フェニルエチル]-1,2-シス-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミドの対掌体の各々が得られる。

5 混合酸無水物法で使用される溶媒としては非プロトン性の溶媒が好ましく、例えばジエチルエーテル、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、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類などを例示することができる。これらの溶媒の中ではテトラヒドロフラン、クロロホルム等を使用するのが一般的である。また反応に際しては、溶媒はあらかじめ含有される水分を除去するのが一般的である。

10 ハロゲノギ酸エステルのハロゲンは塩素原子が普通である。またエステルとしてはメチル、エチル、2,2,2-トリクロロエチル、フェニル、p-ニトロフェニル、ベンジル等のものを例示することができる。

15 使用できる塩基は無機塩基、有機塩基のいずれでも良いが、例えば無機塩基としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、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アルカリ金属の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩等を挙げるることができる。

20 有機塩基としてはトリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等のトリアルキルアミン類、ジエチルアニリン、ジメチルアニリン等のジアルキルアニリン類、N-メチルモルホリン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の飽和あるいは芳香族の複素環化合物類を例示することができる。

25 生成したカルボキサミドからの光学異性体の分離はシリカゲルカラムクロマトグラフィーや加圧下でのシリカゲルカラムクロマト、



プレパラティブTLC、そして高速液体クロマトグラフィーなどを用いて通常の方法によって実施できる。またクロマトグラフィー以外の再結晶、再沈殿等の通常使用される分離法でも光学異性体を分離することは可能である。

5       このように分離された光学活性なカルボキサミド体は酸性条件下で加熱処理することで光学活性シス-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸に導くことができる。この際の反応条件としては例えば濃塩酸にカルボキサミドを溶解後加熱する方法等を挙げることができる。この他の酸としては硫酸、硝酸等を使用してもよい。また溶媒  
10       を使用しても良く、酢酸、低級アルコール類等の存在下に反応させてもよい。

      このカルボン酸は第三級ブタノールの存在下でクルチウス反応を行ない、一気に保護されたシス-1-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-2-フルオロシクロプロパンに変換することができる。この反応  
15       ではジフェニルホスホリルアジドを使用すると簡便に実施できるが、中間体のアジド体の合成はこれに限定されず通常の合成法が適用できる。

      この様にして得られた光学活性なシス-2-フルオロシクロプロピルアミン誘導体を原料として使用すれば、1位にシスフルオロシクロプロピル基を有するキノロンの対掌体を単一の異性体として得る  
20       ことができる。このものに前述の如く飽和含窒素複素環化合物を反応させることで本発明のキノロン誘導体を得ることができる。

      本発明化合物は強い抗菌作用を有することから人体、動物、および魚類用の医薬として或は農薬、食品の保存剤として使用することが  
25       できる。

      本発明化合物を人体用の医薬として使用する場合、投与量は成人一日当たり50mgから1g、好ましくは100mgから300mgの範囲である。

      また動物用としての投与量は、投与の目的（治療或は予防）、処

置すべき動物の種類や大きさ、感染した病原菌の種類、程度によって異なるが、一日量として一般的には動物の体重 1 kg 当たり 1 mg から 200 mg、好ましくは 5 mg から 100mgの範囲である。

5 この一日量を一日 1 回、あるいは 2～4 回に分けて投与する。また一日量は必要によっては上記の量を超えてもよい。

本発明化合物は各種の感染症の原因となる広範囲の微生物類に対して活性であり、これらの病原体によって引き起こされる疾病を治療し、予防し、または軽減することができる。

10 本発明化合物が有効なバクテリア類又はバクテリア様微生物類としてブドウ球菌属、化膿レンサ球菌、溶血レンサ球菌、腸球菌、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、シゲラ属、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、カンピロバクター属、トラコーマクラミジア等を例示することができる。

15 またこれらの病原体によって引き起こされる疾病としては、毛嚢炎、せつ、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管（節）炎、ひょう疽、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性ざ瘡、感染性粉瘤、肛門周囲膿瘍、乳腺炎、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染、咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、慢性呼吸疾患の二次感染、肺炎、腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎、胆のう炎、胆管炎、細菌性赤痢、腸炎、子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎、眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎、瞼板腺炎、角膜潰瘍、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、腹膜炎、心内膜炎、敗血症、髄膜炎、皮膚感染症等を例示することができる。

25 また動物の感染症の原因となる各種の微生物、例えばエシエリキア属、サルモネラ属、パスツレラ属、ヘモフィルス属、ボルデテラ属、スタヒロコッカス属、マイコプラズマ属等に有効である。具体

- 的な疾病名を例示すると鳥類では大腸菌症、ひな白痢、鶏パラチフス症、家禽コレラ、伝染性コリーザ、ブドウ球菌症、マイコプラズマ感染症等、豚では大腸菌症、サルモネラ症、パスツレラ症、ヘモフィルス感染症、萎縮性鼻炎、滲出性表皮炎、マイコプラズマ感染症等、牛では大腸菌症、サルモネラ症、出血性敗血症、マイコプラズマ感染症、牛肺疫、乳房炎等、犬では大腸菌性敗血症、サルモネラ感染症、出血性敗血症、子宮蓄膿症、膀胱炎等、そして猫では滲出性胸膜炎、膀胱炎、慢性鼻炎、ヘモフィルス感染症、仔猫の下痢、マイコプラズマ感染症等を挙げることができる。
- 5
- 10 本発明化合物からなる抗菌製剤は投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。本発明化合物を主剤とする抗菌製剤の剤型としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。
- 15 注射剤としては製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としても良い。また一投与量を容器に収納しても良く、また多投与量を同一の容器に収納しても良い。
- 20 また外用製剤として溶液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、スプレー等を例示できる。
- 固形製剤としては活性化合物とともに製剤学上許容されている添加物を含み、例えば充填剤類や増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、
- 25 製剤化することができる。
- 液体製剤としては溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。
- 本発明化合物を動物に投与する方法としては直接あるいは飼料中に混合して経口的に投与する方法、また溶液とした後、直接もしくは

は飲水、飼料中に添加して経口的に投与する方法、注射によって投与する方法等を例示することができる。

本発明化合物を動物に投与するための製剤としては、この分野に於いて通常用いられている技術によって適宜散剤、細粒剤、可溶散剤、シロップ剤、溶液剤、あるいは注射剤とすることができる。

次に製剤処方例を示す。

製剤例 1. (カプセル剤) :

10	実施例 9 の化合物	100.0 mg
	コーンスターチ	23.0 mg
	CMC カルシウム	22.5 mg
	ヒドロキシメチルセルロース	3.0 mg
	ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg
	総計	150.0 mg

15 製剤例 2. (溶液剤) :

	実施例 7 の化合物	1 ~ 10 g
	酢酸又は水酸化ナトリウム	0.5 ~ 2 g
	パラオキシ安息香酸エチル	0.1 g
	精製水	88.9 ~ 98.4 g
20	計	100 g

製剤例 3. (飼料混合用散剤) :

	実施例 10 の化合物	1 ~ 10 g
	コーンスターチ	98.5 ~ 89.5 g
25	軽質無水ケイ酸	0.5 g
	計	100 g

発明を実施するための最良の形態

次に本発明を実施例と参考例により説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。光学活性な目的化合物の抗菌活性の試験方法は日本化学療法学会指定の標準法に準じて行い、その結果を表

5

1にMIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) で示した。  
参考例1. N-[1-(R)-フェニルエチル]-1,2-シス-2-フルオロシクロ

1-1. カルボニルジイミダゾール法

シス-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸 1.0 gをテトラヒドロフラン (以下、THFと略す。) 30 ml に溶解し、N,N'-カルボニルジイミダゾール 1.78 g を加えて室温で1時間攪拌した。これに (R)-(+)- $\alpha$ -メチルベンジルアミン 1.45 gを加えさらに2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物をクロロホルムで抽出して抽出液を10%クエン酸水溶液、水の順に洗浄した。抽出液を無水硫酸

15

・分離条件 ;

20 カラム : Nucleosil 50-5(20mm id x 250mm l) (センシュー科学製、センシューパック SSCシリカ、782-IN)

溶媒 : 酢酸エチル-THF (9:1)

流速 : 9.0ml/分

保持時間 : 化合物 4a、11 分

25

化合物 4b、13 分

・化合物 4a ;

融点 : 108 °C

元素分析値 :  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FNO}$  として

計算値 C 69.55 H 6.81 N 6.76

分析値 C 69.31 H 7.01 N 6.65

$[\alpha]_D + 61.96^\circ$  (c=0.965、クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  ppm: 0.92 - 1.34(2H, m), 1.50(3H, d, J = 7 Hz), 1.50 - 1.96(1H, m), 4.68(1H, dm, J = 64 Hz), 5.14(1H, m), 7.4(5H, s)

5

・化合物 4b ;

融点 : 102 °C

元素分析値 :  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FNO}$  として

計算値 C 69.55 H 6.81 N 6.76

10

分析値 C 69.45 H 6.87 N 6.70

$[\alpha]_D + 143.61^\circ$  (c=0.830、クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  ppm: 0.98 - 1.34(2H, m), 1.52(3H, d, J = 7 Hz), 1.64 - 1.96(1H, m), 4.58(1H, dm, J = 66 Hz), 5.24(1H, m), 7.40(5H, m)

15

#### 1-2. 混合酸無水物法

2-フルオロシクロプロパンカルボン酸 (シス-トランス混合物)

4.19 g、トリエチルアミン 4.07 g を THF 50 ml に溶解して -10 °C に冷却し、ここへクロルギ酸エチル 4.73 g を THF 20 ml に溶解した溶液を滴下して 10 分攪拌した後、(R)-(+)- $\alpha$ -メチルベンジ  
 ルアミン 4.88 g を THF 30 ml に溶解した溶液を同温度で滴下し  
 室温で 15 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をベンゼン  
 にて抽出し、抽出液を 10% クエン酸水溶液、1 規定水酸化ナトリウ  
 ム水溶液、水の順で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒  
 を減圧留去して得られた淡黄色油状物をシリカゲルカラムクロマト  
 グラフィに付し、ベンゼン-酢酸エチルの混合溶媒で溶出して精製  
 し、化合物 4a、4b を得た。

25

#### 参考例 2. (-)-シス-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸 5a

アミド体 4a、530 mg を濃塩酸 15 ml に溶解して 100-110 °C で 5 時間加熱攪拌した。反応液に水 20 ml を加え酢酸エチルで抽出した。

抽出液を重曹水で抽出して酢酸エチルで洗浄した。水層を濃塩酸で pH 5 に調整して酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去し、淡黄色油状の標記の化合物を得た。

- 5      $[\alpha]_D - 23.13^\circ$  (c=1.020、クロロホルム)  
       $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  ppm:1.0 - 1.42(1H, m), 1.60 - 2.10(2H, m),  
      4.82(1H, dm, J = 65 Hz), 12.0(1H, s)

参考例 3. (+)-シス-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸 5b

- 10     アミド体 4b、1.65 g を濃塩酸 30 ml に溶解して 100-110 °C で 5  
      時間加熱攪拌した。反応液を重曹で pH 8-9 に調整し、クロロホルム  
      で洗浄した。水層を濃塩酸で pH 4 に調整して酢酸エチルで抽出  
      した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して  
      淡黄色油状の標記の化合物を得た。

- 15      $[\alpha]_D + 21.56^\circ$  (c=1.113、クロロホルム)  
       $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  ppm:1.0 - 1.42(1H, m), 1.56 - 1.98(2H, m),  
      4.76(1H, dm, J = 66 Hz), 11.32(1H, s)

参考例 4. (+)-シス-1-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-2-フル  
オロシクロプロパン 6a

- 20     参考例 2 で得たカルボン酸 5a、200 mg、ジフェニルホスホリル  
      アジド 603 mg、トリエチルアミン 203 mg を第三級ブタノール 5  
      ml に溶解して 4.5 時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去後、残留  
      物をクロロホルムで抽出し、10% クエン酸水溶液、2% 水酸化ナトリ  
      ウム水溶液、水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を  
      減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィに付し、クロロ  
25     ホルムにて溶出して無色結晶の標記の化合物を得た。

融点: 73°C

- $[\alpha]_D + 65.57^\circ$  (c=0.610、クロロホルム)  
       $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  ppm:0.6 - 1.3(2H, m), 1.46(9H, s), 2.50 -  
      2.76(1H, m), 4.62(1H, dm, J = 65 Hz), 4.5 - 5.0(1H, broad)

参考例 5. (-)-シス-1-(第三級-ブトキシカルボニルアミノ)-2-フルオロシクロプロパン 6b

参考例 3 で得たカルボン酸 5b、265 mg、ジフェニルホスホリルアシド 800 mg、トリエチルアミン 270 mg、を第三級ブタノール 6ml に溶解し、以下、参考例 4 と同様に行い無色結晶の標記の化合物を得た。

融点：63°C

$[\alpha]_D - 60.27^\circ$  (c=0.740、クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  ppm: 0.66 - 1.3(2H, m), 1.46(9H, s), 2.48 - 2.74(1H, m), 4.58(1H, dm, J = 65 Hz), 4.6 - 5.1(1H, broad)

この化合物はこのものから導かれたキノロンの X 線解析から (1R, 2S)-1-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-2-フルオロシクロプロパンであることが判明した。

参考例 6. 光学活性 7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタンの合成  
1) 5-[(1R)-フェニルエチル]-4,7-ジオキソ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン 10

アセト酢酸エチル、10.4 g に 1,2-ジブromoエタン 15 g、炭酸カリウム 23 g、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 150 ml を混室温で 2 日間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧乾固して残留物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた淡黄色油状物を減圧蒸留して、沸点 70~71°C/2~3mmHg の留分として 1-アセチル-1-シクロプロパンカルボン酸エチル、7.5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  ppm: 1.30(3H, t, J = 7 Hz), 1.48(4H, s), 2.49(3H, s), 4.24(2H, q, J = 7 Hz)

この化合物、35.7 g をエタノール 200 ml に溶解して臭素 40 g を室温で攪拌下に滴下した。室温で 2 時間攪拌した後、過剰の臭素と溶媒を減圧留去して 1-ブromoアセチル-1-シクロプロパンカルボン酸エチルを得た。これは精製することなくエタノール 200 ml に



溶解し、氷冷攪拌下に R-(+)-1-フェニルエチルアミン 33g と トリエチルアミン 27 g を同時に 1 時間にわたり滴下し、その後室温に戻し 2 日間攪拌を行った。不溶物を濾去した後エタノールを減圧留去し、残留物を酢酸エチル 300 ml に溶解し 1N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄して有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を 200 g のシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム～ 2% メタノール/クロロホルムで溶出し、標記の化合物 10 を無色結晶として得た。

融点 ; 98-103°C

10  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  ppm: 1.62(3H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.5(1H, d,  $J = 18$  Hz), 3.9(1H, d,  $J = 18$  Hz), 5.82(1H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.36(5H, s)

2) 5-[(1R)-フェニルエチル]-7-ヒドロキシイミノ-4-オキソ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン 11

15 5-[(1R)-フェニルエチル]-4,7-ジオキソ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン 3.35 g にヒドロキシルアミン塩酸塩 1.6 g、トリエチルアミン 2.3g、エタノール 80 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物にクロロホルムを加え、10% クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより標記の化合物 3.5 g を無色結晶として得た。

融点 ; 188-194 °C

25  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  ppm: 1.2 - 1.4(2H, m), 1.53(3H, d,  $J = 7.2$  Hz, & 2H, m), 3.8(1H, d,  $J = 18$  Hz), 4.16(1H, d,  $J = 18$  Hz), 5.63(1H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.32(5H, s)

3) 7-アミノ-4-オキソ-5-[(1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン 12a、12b

5-[(1R)-フェニルエチル]-7-ヒドロキシイミノ-4-オキソ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン 3.5 g と ラネーニッケル 7.5 ml をメタノ

ール 150 ml に加え接触還元を行なった。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、残留物を 100 g のシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、5%メタノール/クロロホルムで溶出することにより、標記の化合物の 12b (始めに溶出されるフラクション) および 12a を  
5 無色油状物として各々 1.0 g、0.8 g 得た。

12b;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  ppm: 0.8 - 1.4(4H, m), 1.52(3H, d, J = 7 Hz), 2.87(1H, dd, J = 10, 3 Hz), 3.3 - 3.9(2H, m), 4.27(2H, br s), 5.42(1H, q, J = 7Hz), 7.29(5H, s)

12a;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  ppm: 0.6 - 1.3(4H, m), 1.40(2H, s),  
10 1.53(3H, d, J = 7.2Hz), 2.99(1H, dd, J = 12.8, 7.2 Hz), 3.15 - 3.45(2H, m), 5.52(1H, q, J = 7.2 Hz), 7.30(5H, s)

4) 7-アミノ-5-[(1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン 13a、13b

無水 THF 50 ml に化合物 12b、1.0g およびリチウムアルミニウム  
15 水化物、500 mg を加え 17 時間還流を行なった。冷後、反応液に水 0.5 ml、15%水酸化ナトリウム水溶液 0.5 ml、水 1.5 ml を順次加え、室温で更に 30 分攪拌した。不溶物を濾過後、THF でよく洗浄し、濾液、洗液を合して乾燥した。溶媒を減圧留去後、淡黄色油状物の標記の化合物 13b、940 mg を得た。同様にして 12a、

20 800mg から標記の化合物 13a、755 mg を得た。

13b;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  ppm: 0.2 - 0.8(4H, m), 1.35(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.6 - 2.0(2H, br m), 2.2 - 3.1(4H, m), 3.24(1H, q, J = 6.6 Hz), 3.5 - 3.9(1H, m), 7.28(5H, br s)

13a;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  ppm: 0.3 - 0.9(4H, m), 1.36(3H, d, J = 6.7Hz), 1.8 - 2.2(2H, m), 2.2 - 3.2(4H, m), 3.24(1H, q, J = 6.7 Hz), 3.6 - 3.9(1H, m), 7.28(5H, br s)  
25

5) 7-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-5-[(1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン 14a、14b

無水 THF 20 ml 中に化合物 13b、764 mg および Boc-ON 1.3g

を加え、室温で4時間攪拌を行なった。反応液に酢酸エチルを加え、1N水酸化ナトリウム水溶液で2回、水で1回洗浄後、10%クエン酸水溶液で抽出した。水層を酢酸エチルで1回洗浄後、15%水酸化ナトリウム水溶液を冷却下に加えてアルカリ性にした後、クロロホルムで3回抽出を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄して乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、20g、クロロホルム：メタノール=20:1、10:1で溶出）に付し、標記の化合物14b、690mgを得た。このものは放置後結晶化した。n-ヘキサンで洗浄した。標記の化合物14aも同様の方法で得た。

10 14b：無色結晶

融点：103-105 °C

$[\alpha]_D$  -15.2° (c=1.475, クロロホルム)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ ppm: 0.4 - 0.9(4H, m), 1.36(3H, d, J = 7.2 Hz), 1.44(9H, s), 2.42(2H, AB q, J = 10.2 Hz), 2.79(2H, d, J = 5.6 Hz), 3.24(1H, q, J = 7.2 Hz), 3.6 - 4.0(1H, m), 4.6 - 5.1(1H, br d), 7.28(5H, s)

元素分析 C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

計算値：C 72.12, H 8.92, N 8.85

分析値：C 71.63, H 9.07, N 8.64

20 14a：無色結晶

融点：94-97°C

$[\alpha]_D$  +47.6° (c=0.89, クロロホルム)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ ppm: 0.4 - 0.9(4H, m), 1.33(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.40(9H, s), 2.29(1H, d, J = 9 Hz), 2.44(1H, dd, J = 10.8, 3.6 Hz), 2.77(1H, d, J = 9 Hz), 2.88(1H, dd, J = 10.8, 5.3 Hz), 3.22(1H, q, J = 6.6 Hz), 3.6 - 3.9(1H, m), 4.7 - 5.2(1H, br d), 7.27(5H, s)

元素分析 C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

計算値：C 72.12, H 8.92, N 8.85

分析値 : C 71.86, H 9.36, N 8.68

6) 7-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン 15a、15b

化合物 14b、650 mg と 50%含水パラジウム-炭素 500 mg を 30 mlのエタノールに加えて 4.2気圧で加温下に接触還元を行なった。6時間後、触媒を濾去して母液を減圧留去し得られた油状残留物に酢酸エチルを加え 10%クエン酸水溶液で2回抽出後、水層を 15%水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にし、次いでこれをクロロホルムで3回抽出し、クロロホルム層を水洗後乾燥した。溶媒を留去後、粗生成物の標記の化合物 15b を 440 mg 得た。同様に化合物 15a も得た。両者の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは完全に一致した。

15b; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.4 - 1.0(4H, m), 1.42(9H, s), 2.71(1H, d, J = 10.2 Hz), 2.92(1H, dd, J = 10.8, 3.6 Hz), 3.01(1H, d, J = 10.2 Hz), 3.33(1H, dd, J = 10.8, 5.4 Hz), 3.5 - 3.9(1H, m), 5.0 - 5.4(1H, br d)

この化合物 15b はピリドンカルボン酸誘導体に変換した化合物でのX線解析から 7-(S)-アミノ体であることが判明した。

実施例 1. 3-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピルアミノ]-2-(2, 3, 4, 5-テトラフルオロ-6-メチルベンゾイル)アクリル酸エチル (2, 3, 4, 5-テトラフルオロ-6-メチルベンゾイル)酢酸エチル 1.11 g、オルトギ酸エチル 1.19 g そして無水酢酸 5 ml を混合して 120 °Cで 3.5時間加熱攪拌し、放冷後濃縮して減圧乾燥した。

トリフルオロ酢酸 3 ml に (1R, 2S)-1-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-2-フルオロシクロプロパン 841 mg を -5 °Cで溶解した後、室温で15分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して一晩減圧下で乾燥した。得られた油状物をジクロロメタン10 ml に溶解し、-5 °Cに冷却した後、トリエチルアミン 3 ml を徐々に滴下した。滴下終了後 -5 °Cで更に5分間攪拌して (1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピルアミンの淡黄色のジクロロメタン溶液を得た。この溶液中に氷

冷下、上記のアクリル酸をジクロロメタン 10 ml に溶解した溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 10% クエン酸水溶液、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮して、黄色アモルファスの標記の化合物 1.26 g を得た。

5 実施例 2. 1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6, 7, 8-トリフルオロ-5-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル

3-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピルアミノ]-2-(2, 3, 4, 5-テトラフルオロ-6-メチルベンゾイル)アクリル酸エチル 1.15 g を無水ジオキサン 10 ml に溶解し、60% 油性水素化ナトリウム 190 mg を加え、室温で 30 分攪拌した。ジオキサンを約半量に濃縮し、1N 塩酸 25 ml 中に氷冷下に加え、生成した結晶を濾取した。これをエーテルで洗浄した後に乾燥し、黄色結晶の標記の化合物 1.05 g を得た。  
融点：178 - 180 °C (分解)

15 実施例 3. 1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6, 7, 8-トリフルオロ-5-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6, 7, 8-トリフルオロ-5-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル 1.00 g と濃塩酸 10 ml、酢酸 20 ml とを混合し、1 時間加熱還流し、放冷後水を加えた。析出した結晶を濾取し、これを水、エタノールで洗浄後乾燥して、淡黄色粉末状結晶の標記の化合物 960 mg を得た。これをエタノールとクロロホルムの混合溶媒から再結晶した。  
融点：237 - 240 °C (分解)

25 実施例 4. 3-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピルアミノ]-2-(2, 4, 5-トリフルオロ-6-メチルベンゾイル)アクリル酸エチル

(2, 4, 5-トリフルオロ-6-メチルベンゾイル)酢酸エチル 1.88 g、オルトギ酸エチル 2.4 ml と無水酢酸 8 ml を混合して 120°C で 1.5 時間加熱攪拌した。放冷後濃縮して減圧乾燥し、黄色油状物を

得た。

トリフルオロ酢酸 5 ml に (1R, 2S)-2-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-2-フルオロシクロプロパン 1.50 g を -5 °C で溶解し、次いで室温で15分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、一晚減圧下で乾燥した。得られた油状物をジクロロメタン 20 ml に溶解し、-5 °C に冷却後、トリエチルアミン 5 ml を徐々に滴下した。滴下終了後 -5 °C で更に5分間攪拌して (1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピルアミンの淡黄色のジクロロメタン溶液を得た。この溶液に氷冷下、上記のアクリル酸をジクロロメタン 20 ml に溶解した溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を 10%クエン酸水溶液、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮して、黄橙色油状物の標記の化合物 2.47 g を得た。

実施例 5. 6,7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル

3-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピルアミノ]-2-(2,4,5-トリフルオロ-6-メチルベンゾイル) アクリル酸エチル 2.40 g を無水ジオキサン 25 ml に溶解し、氷冷下に 60% 油性水素化ナトリウム 338 mg を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を 1N塩酸 50 ml とジクロロメタン 50 ml の混液に氷冷下注ぎ、攪拌後、有機層を分取した。水層をジクロロメタン 100 ml で抽出し、有機層と合わせこれを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタンを留去し減圧乾燥して黄色の粗結晶を得た。これをエーテルで洗浄した後、濾取して乾燥し、淡黄色粉末状の標記の化合物 1.76 g を得た。アセトニトリルから再結晶した。

融点: 243 - 244 °C (分解)

実施例 6. 6,7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

6,7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-5-メチ

ル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル 1.70 g  
と濃塩酸 30 ml、酢酸 60 mlとを混合し、1.5 時間加熱還流した。  
放冷後反応液に水を加え、析出した結晶を濾取し、これを水、エタ  
ノールで洗浄した後乾燥した。これをエタノールとクロロホルムの  
5 混合溶媒から再結晶し、淡黄色粉末状の標記の化合物 990 mg を得  
た。

融点：249 - 250 °C (分解)

実施例 7. 7-[3-(S)-アミノピロリジニル]-6,8-ジフルオロ-1-[  
(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジ  
10 ヒドロキノリン-3-カルボン酸

6,7,8-トリフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-5-  
メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 100 mg、(S)  
-3- 第三級ブトキシカルボニルアミノピロリジン 120 mg と無水ジ  
メチルスルホキシド 3 ml とを混合し、100°Cから 120°Cで1時間  
15 加熱攪拌後、ジメチルスルホキシドを減圧留去した。残留物に水を  
加え、析出した黄色結晶を濾取した。トリフルオロ酢酸 3 ml を氷  
冷下攪拌し、これに得られた黄色結晶を徐々に加え室温で30分間攪  
拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去し、残留物を 1N 水酸化ナト  
リウム水溶液に溶解し (pH 12)、1N塩酸で中和後クロロホルムで  
20 抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを  
減圧留去後、残留物をエタノールとアンモニア水の混合溶媒から再  
結晶して、得られた結晶を濾取後エタノールで洗浄した後に乾燥し、  
淡黄色結晶の標記の化合物 83 mgを得た。

融点：120 - 123 °C (分解)

25 元素分析； $C_{18}H_{18}F_3N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$  として、

計算値：C, 55.38; H, 4.91; N, 10.76

実測値：C, 55.44; H, 4.83; N, 10.54

$[\alpha]_D + 17.99^\circ$  (c=0.675, 1N NaOH)

実施例 8. 7-[3-(R)-アミノピロリジニル]-6,8-ジフルオロ-1-[(

1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

5 6,7,8-トリフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 100 mg、(R)-3-第三級ブトキシカルボニルアミノピロリジン 120 mg とを実施例 7 と同様に反応させた後、同様に処理し、灰白色ないし黄白色の標記の化合物 80 mgを得た。

融点：151 - 153 °C (分解)

元素分析； $C_{18}H_{18}F_3N_3O_3 \cdot 1/4H_2O$  として、

10 計算値：C, 54.75; H, 5.19; N, 10.64

実測値：C, 54.93; H, 5.40; N, 10.64

$[\alpha]_D - 262.35^\circ$  (c=0.875, 1N NaOH)

15 実施例 9. 7-[7-(S)-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6,8-ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

20 6,7,8-トリフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 400 mg、7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン 405mgとを無水ジメチルスルホキシド10mlに混合し、120 °Cで1時間加熱攪拌した。放冷後減圧濃縮して残留物に水を加え、析出した黄色結晶を濾取し乾燥した。トリフルオロ酢酸 5 ml を氷冷下攪拌し、これに得られた黄色結晶を加え室温で1時間攪拌した。以下、反応液を実施例 7 と同様に処理し、得られた粗結晶をエタノールと 28% アンモニア水の混合溶媒から再結晶し、淡黄色粉末状の標記の化合物 263 mg を得た。

25 融点：151 - 153 °C (分解)

元素分析； $C_{20}H_{20}F_3N_3O_3 \cdot 1/4H_2O$  として、

計算値：C, 58.32; H, 5.02; N, 10.20

実測値：C, 58.54; H, 5.04; N, 10.04



$[\alpha]_D -20.80^\circ$  (c=1.040, 1N NaOH)

実施例 10. 7-[7-(S)-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

5 6,7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 200 mg、7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン 287 mgを無水ジメチルスルホキシド 5mlに混合し、100 °Cで30分間加熱  
10 攪拌した。放冷後減圧濃縮して残留物に水を加え、析出した黄色結晶を濾取した。トリフルオロ酢酸 5 ml を氷冷下攪拌し、これに得られた黄色結晶を加え室温で30分間攪拌した。以下、反応液を実施例 7 と同様に処理し、得られた粗結晶をエタノールから再結晶し、淡黄色粉末状の標記の化合物 122 mgを得た。

融点：143 - 145 °C (分解)

15 元素分析； $C_{20}H_{21}F_2N_3O_3 \cdot 1/4H_2O$  として、

計算値：C, 60.98; H, 5.50; N, 10.67

実測値：C, 61.22; H, 5.50; N, 10.54

$[\alpha]_D -18.18^\circ$  (c=0.427, 1N NaOH)

20 実施例 11. 7-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル)-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

25 6,7-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 200 mg、1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン二塩酸塩372 mgおよびトリエチルアミン 2 ml を乾燥した N,N-ジメチルホルムアミド 6mlに加え、100 °Cで1時間攪拌した。放冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残留物を氷冷下、1N水酸化ナトリウム水溶液に溶解した後、1N塩酸にて中和した。この混合物をクロロホルムにて抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られ得た粗結晶

をエタノールと 28%アンモニア水の混合溶媒から再結晶した。結晶を濾取し、エーテルにて洗浄後、60°Cで一晩減圧乾燥して黄色粉末状の標記の化合物 131 mg を得た。

融点： 233 - 235°C (分解)

5 元素分析； $C_{20}H_{21}F_2N_3O_3 \cdot 1/4H_2O$  として

計算値： C, 60.98; H, 5.50; N, 10.66

実測値： C, 61.11; H, 5.44; N, 10.46

実施例 12. 7-(1,4- ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-4- イ  
ル)-6,8-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)- シクロプロピル]-  
10 5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

6,7,8-トリフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル  
]-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 211 m  
g、1,4-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン二塩酸塩 372 mg およびト  
リエチルアミン 2 ml を乾燥した N,N- ジメチルホルムアミド 5 m  
15 1 に加え、100°Cで1時間攪拌した。放冷後、反応液を減圧下に濃  
縮し、残留物を氷冷下、1N水酸化ナトリウム水溶液に溶解した後、  
1N塩酸にて中和した。この混合物をクロロホルムにて抽出し、抽出  
液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られ  
20 得た粗結晶をエタノールと 28%アンモニア水の混合溶媒から再結晶  
した。結晶を濾取し、エーテルにて洗浄後、60°Cで一晩減圧乾燥し  
て黄色粉末状の標記の化合物 170 mg を得た。

融点： 257 - 259.5°C (分解)

元素分析； $C_{20}H_{20}F_3N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$  として

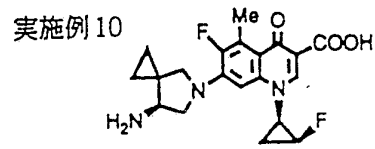
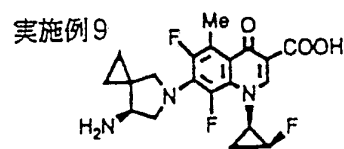
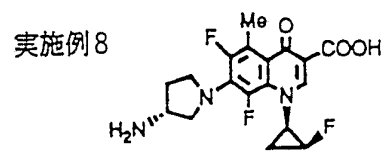
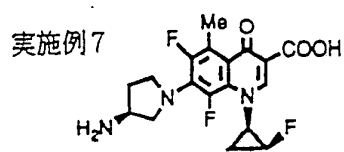
計算値： C, 57.69; H, 5.08; N, 10.09

25 実測値： C, 57.64; H, 5.15; N, 9.89

表 1

菌株\化合物 (実施例番号)	実施例 7	実施例 8	実施例 9	実施例 10
大腸菌, NIHJ	0.006	0.006	0.006	0.013
Sh. フレキシネリ, 2a5503	0.006	0.013	0.006	0.013
Pr. プルガリス, 08601	0.013	0.025	0.025	0.025
Pr. ミラビリス, IF03849	0.05	0.1	0.1	0.05
Ser. マルセッセンス, 10100	0.05	0.05	0.05	0.006
Ps. エルギノーザ, 32104	0.05	0.1	0.05	0.05
Ps. エルギノーザ, 32121	0.025	0.1	0.05	0.025
Ps. セバシア, IID1340	0.2	0.39	0.2	0.2
Ps. マルトフィリア, IID1275	0.05	0.1	0.025	0.05
S. アウレウス, 209P	0.025	0.05	0.013	0.025
S. エピデルミデス, 56500	0.05	0.05	0.05	0.025
Str. ピオゲネス, G-36	0.2	0.39	0.1	0.1
Str. フェカーリス	0.1	0.2	0.1	0.1

実施例 7 から 10 の化合物の構造を下に示す。



## 産業上の利用可能性

本発明化合物は強い抗菌作用を有することから人体、動物、および魚類用の医薬として或は農薬、食品の保存剤として使用することができる。

5

10

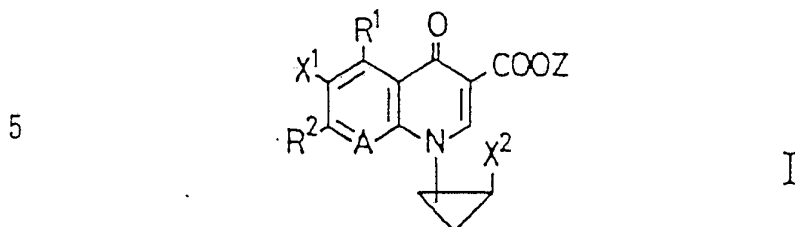
15

20

25

## 請求の範囲

## 1. 一般式 I



10 (式中、R<sup>1</sup>はメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、フルオロメチル基またはジフルオロメチル基を意味し、R<sup>2</sup>は置換基を有することもある飽和含窒素複素環置換基を意味し、この飽和含窒素複素環置換基は環の構成原子として酸素原子、硫黄原子またはさらに窒素原子を含んでいてもよい。Aは C-X<sup>3</sup> または窒素原子を意味する。X<sup>1</sup>および X<sup>2</sup> は各々独立してハロゲン原子を意味し、X<sup>3</sup> は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のアルキルオキシ基を意味する。Zは炭素数1から6のアルキレン基とフェニル基とから構成されるフェニルアルキル基、水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-置換-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数1から6のアルキル基または炭素数2から7のアルキルオキシメチル基を意味する。)

15

20

で表わされる化合物およびその塩。

2. 一般式中、R<sup>2</sup>が、

25

- ①水酸基、
- ②炭素数1から6のアルキル基、または、
- ③置換基を有することもあるアミノ基、

で置換されていてもよい、4員環から7員環の飽和含窒素複素環置換基である請求の範囲第1項記載の化合物およびその塩。

3. 一般式中、 $R^2$ が、

①置換基を有することもあるピロリジニル基、

②置換基を有することもあるピペリジニル基、

③置換基を有することもあるピペラジニル基、

5 ④置換基を有することもあるジアザビシクロヘプチル基、または、

⑤置換基を有することもあるジアザビシクロオクチル基、

である請求の範囲第1項または第2項記載の化合物およびその塩。

10 4. 一般式中、 $R^2$ が立体的に単一な飽和含窒素複素環置換基である請求の範囲第1項、第2項、または第3項記載の化合物およびその塩。

5. 一般式中、1,2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基が立体的に単一な置換基である請求の範囲第1項、第2項、第3項、または第4項記載の化合物およびその塩。

15 6. 1,2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基が(1R,2S)-2-ハロゲノシクロプロピル基である請求の範囲第5項記載の化合物およびその塩。

7. 一般式中、 $R^2$ が3-アミノピロリジニル基である請求の範囲第6項記載の化合物およびその塩。

20 8. 一般式中、 $R^2$ が7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル基である請求の範囲第6項記載の化合物およびその塩。

9.  $X^2$ がフッ素原子である請求の範囲第1項、第2項、第3項、第4項、第5項、第6項、第7項、または第8項記載の化合物およびその塩。

25 10. 7-[3-アミノ-1-ピロリジニル]-6,8-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、7-[3-アミノ-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、7-[7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]

5      ヘプタン-5-イル]-6,8-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロ  
        プロピル)-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン  
        酸および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-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-5-メチル-4-オキソ  
15      -1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸からなる群から選ばれる化合  
        物およびその塩。

        11. 選ばれた化合物が単一のジアステレオマーで構成されている  
        化合物である請求項10記載の化合物およびその塩。

        12. 7-[3-(S)-アミノピロリジニル]-6,8-ジフルオロ-1-[(1R,2S)  
10      -2-フルオロシクロプロピル]-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキ  
        ノリン-3-カルボン酸。

        13. 7-[3-(S)-アミノピロリジニル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-  
        フルオロシクロプロピル]-5-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリ  
        ン-3-カルボン酸。

        14. 7-[7-(S)-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6,8-  
15      ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-5-メチル-4-  
        オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸。

        15. 7-[7-(S)-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6-フ  
20      ルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-5-メチル-4-オキ  
        ソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸。

        16. 請求の範囲第1項記載の化合物を有効成分として含有する抗  
        菌剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/00687

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. <sup>5</sup> C07D215/56, 471/04, 401/04, A61K31/47, 31/435		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D215/56, 471/04, 401/04, A61K31/47, 31/435	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>9</sup>		
Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
Y	JP, A, 61-218575 (Bayer AG.), September 29, 1986 (29. 09. 86), & EP, A, 198192 & US, A, 4705788	1-16
Y	JP, A, 63-201170 (Byer AG.), August 19, 1981 (19. 08. 88), & EP, A, 276700 & DE, A, 3702398	1-16
Y	JP, A, 60-28978 (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), February 14, 1985 (14. 02. 85), & EP, A, 132845 & US, A, 4649144	1-16
Y	JP, A, 1-125371 (Warnar-Lambert Co.), May 17, 1989 (17. 05. 89), EP, A, 304087 & US, A, 4851418	1-16
Y	JP, A, 62-12760 (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), January 21, 1987 (21. 01. 87), (Family: none)	1-16
<p><sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
July 23, 1992 (23. 07. 92)		August 11, 1992 (11. 08. 92)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office		



国際調査報告

国際出願番号PCT/JP92/00687

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)	<b>Int. Cl.<sup>5</sup></b> <b>C07D215/56, 471/04, 401/04,</b> <b>A61K31/47, 31/435</b>	
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	<b>C07D215/56, 471/04, 401/04,</b> <b>A61K31/47, 31/435</b>	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
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	請求の範囲の番号
Y	<b>JP, A, 61-218575 (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト),</b> <b>29. 9月. 1986 (29. 09. 86),</b> <b>&amp;EP, A, 198192&amp;US, A, 4705788</b>	1-16
Y	<b>JP, A, 63-201170 (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト),</b> <b>19. 8月. 1988 (19. 08. 88),</b> <b>&amp;EP, A, 276700&amp;DE, A, 3702398</b>	1-16
Y	<b>JP, A, 60-28978 (大日本製薬株式会社),</b> <b>14. 2月. 1985 (14. 02. 85),</b> <b>&amp;EP, A, 132845&amp;US, A, 4649144</b>	1-16
Y	<b>JP, A, 1-125371 (ワーナー・ランバート・コンパニー)</b> <b>17. 5月. 1989 (17. 05. 89),</b> <b>EP, A, 304087&amp;US, A, 4851418</b>	1-16
※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の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の文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	23. 07. 92	国際調査報告の発送日
		11.08.92
国際調査機関	日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員
		特許庁審査官
		4 C 7 0 1 9
		佐野 整 博 ㊞

第2ページから続く情報

( Ⅲ欄の続き )

Y JP, A, 62-12760 ( 第一製薬株式会社 ),  
21. 1月 1987 ( 21. 01. 87 ), ( ファミリーなし )

1-16

V.  一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲でありかつ PCT 規則 6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI.  発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1.  追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲 \_\_\_\_\_
3.  追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲 \_\_\_\_\_
4.  追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたため、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。