

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4639149号
(P4639149)

(45) 発行日 平成23年2月23日(2011.2.23)

(24) 登録日 平成22年12月3日(2010.12.3)

(51) Int.Cl.

F I

C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04	CSP
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	114A
A61K 31/4709	(2006.01)	A61K 31/4709	
A61K 31/454	(2006.01)	A61K 31/454	
A61P 31/04	(2006.01)	A61P 31/04	

請求項の数 9 (全 50 頁)

(21) 出願番号 特願2005-513875 (P2005-513875)
 (86) (22) 出願日 平成16年9月8日(2004.9.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2004/013049
 (87) 国際公開番号 W02005/026147
 (87) 国際公開日 平成17年3月24日(2005.3.24)
 審査請求日 平成19年4月12日(2007.4.12)
 (31) 優先権主張番号 特願2003-318897 (P2003-318897)
 (32) 優先日 平成15年9月10日(2003.9.10)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000001395
 杏林製薬株式会社
 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
 (74) 代理人 100067541
 弁理士 岸田 正行
 (74) 代理人 100087398
 弁理士 水野 勝文
 (74) 代理人 100103506
 弁理士 高野 弘晋
 (72) 発明者 朝比奈 由和
 栃木県下部賀郡野木町友沼5905-30
 1
 (72) 発明者 武井 雅也
 栃木県下部賀郡野木町友沼6617-1

最終頁に続く

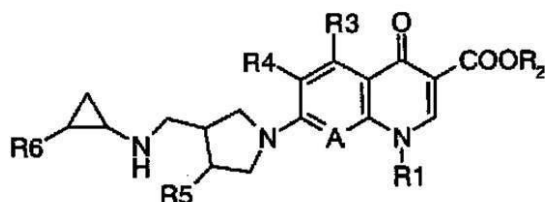
(54) 【発明の名称】 7-(4-置換-3-シクロプロピルアミノメチル-1-ピロリジニル)キノロンカルボン酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)

【化1】



(I)

(式中、R1はハロゲン原子で1または2以上置換されていてもよい炭素数1から6のアルキル基、ハロゲン原子で1または2以上置換されていてもよい炭素数3から6のシクロアルキル基、またはハロゲン原子およびアミノ基から選択される同一または異なる置換基で1または2以上置換されていてもよいアリール基もしくはヘテロアリール基を、R2は水素原子、炭素数1から3のアルキル基、医薬的に許容される陽イオンを、R3は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基または炭素数1から3のアルキル基を、R4は水素原子またはハロゲン原子を、R5はフッ素原子を、R6は水素原子またはフッ素原子を、Aは窒素原子または=C-X(Xは水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子で1または2以上置換されていてもよい炭素数1から3のアルキル基または炭素

数 1 から 3 のアルコキシ基を示す)を示す)で表されるキノロンカルボン酸誘導体若しくはその塩、または水和物。

【請求項 2】

前記一般式 (I) において R 1 がハロゲン原子で 1 または 2 以上置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、ハロゲン原子で 1 または 2 以上置換されていてもよい炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基、またはハロゲン原子で 1 または 2 以上置換されていてもよいアリール基、R 2 が水素原子、R 3 が水素原子またはアミノ基、R 6 が水素原子、A が窒素原子または = C - X (X が水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で 1 または 2 以上置換されていてもよい炭素数 1 から 3 のアルキル基または炭素数 1 から 3 のアルコキシ基を示す)である請求項 1 に記載の化合物若しくはその塩、または水和物。

10

【請求項 3】

前記一般式 (I) において R 1 がシクロプロピル基、2 - フルオロシクロプロピル基、エチル基、または 2 - フルオロエチル基である請求項 2 に記載の化合物若しくはその塩、または水和物。

【請求項 4】

前記一般式 (I) において R 1 がシクロプロピル基、2 - フルオロシクロプロピル基、エチル基、または 2 - フルオロエチル基、および R 4 がフッ素原子である請求項 2 に記載の化合物若しくはその塩、または水和物。

【請求項 5】

前記一般式 (I) において R 1 がシクロプロピル基、2 - フルオロシクロプロピル基、エチル基、または 2 - フルオロエチル基、R 4 がフッ素原子および A が窒素原子または = C - X (X が水素原子、ハロゲン原子、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基またはメチル基)である請求項 2 に記載の化合物若しくはその塩、または水和物。

20

【請求項 6】

前記一般式 (I) において R 1 が 2 - フルオロエチル基、R 4 がフッ素原子、および A が = C - X (X が水素原子、ハロゲン原子、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基またはメチル基)である請求項 2 に記載の化合物若しくはその塩、または水和物。

【請求項 7】

前記一般式 (I) において表わされる化合物が、

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

30

7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 8 - メトキシ - 3 - キノリンカルボン酸、

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

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

40

7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 , 8 - ジフルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、

8 - クロロ - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、

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

50

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

5 - アミノ - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、および

5 - アミノ - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸からなる群から選択される化合物である請求項 2 に記載の化合物若しくはその塩、または水和物。

10

【請求項 8】

前記一般式 (I) において表わされる化合物が、

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

7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 8 - メトキシ - 3 - キノリンカルボン酸、または

7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロエチル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸である請求項 2 に記載の化合物若しくはその塩、または水和物。

20

【請求項 9】

請求項 1 から 8 のいずれか 1 つに記載の化合物若しくはその塩、または水和物を有効成分として含有することを特徴とする抗菌剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、安全で、強力な抗菌作用を示すだけでなく、従来の抗菌剤が効力を示しにくい耐性菌に対して有効な新規 7 - (4 - 置換 - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 1 - ピロリジニル) キノロンカルボン酸誘導体およびその塩並びに水和物に関する。

30

【背景技術】

【0002】

ノルフロキサシンの開発以来、ニューキノロンと呼ばれるキノロンカルボン酸系抗菌剤の開発が全世界で行われ、現在感染症の治療薬として重要な位置を占めるまでに発展している。

【0003】

近年になってグラム陽性菌を中心に各種抗菌剤に耐性を示すメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (M R S A) 、ペニシリン耐性肺炎球菌 (P R S P) あるいはバンコマイシン耐性腸球菌 (V R E) などが増加し、治療の大きな妨げになっている。従来のキノロンカルボン酸系抗菌剤はグラム陽性菌に対する抗菌力が本質的に弱いため、これらの耐性菌に対する治療薬として十分な効力を有しているとは言い難い。さらにキノロンカルボン酸系抗菌剤に対して耐性を示す黄色ブドウ球菌 (Q R S A) の増加も治療をさらに困難なものにしている。

40

【0004】

3 - シクロプロピルアミノメチル - 1 - ピロリジニル基を有するキノロンカルボン酸誘導体の例は知られているが、耐性菌に対する抗菌力や安全性については明らかとなっていない (特許文献 1 , 2) 。また、4 - 置換 - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 1 - ピロリジニル基を有するキノロンカルボン酸誘導体については合成並びにその生物学的活性に関する報告はない。

50

【 0 0 0 5 】

【特許文献 1】特開昭 5 9 - 6 7 2 6 9 号公報

【特許文献 2】W O 9 7 / 4 0 0 パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 6 】

本発明が解決しようとする課題は、安全で、強力な抗菌作用を示すだけでなく、従来の抗菌剤が効力を示しにくい耐性菌に対して有効な新規なキノロンカルボン酸系化合物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

10

【 0 0 0 7 】

本発明はグラム陽性菌、特に M R S A , P R S P , V R E といった耐性菌に対し、強い抗菌活性を示しかつ安全性に優れた 7 - (4 - 置換 - 3 - シクロプロピルアミノメチルピロリジニル) キノロンカルボン酸誘導体を提供する。

【 0 0 0 8 】

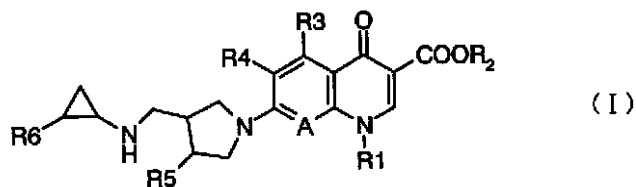
即ち、本発明は

1) 一般式 (I)

【 0 0 0 9 】

【化 1】

20



(I)

【 0 0 1 0 】

(式中、R 1 はハロゲン原子で 1 または 2 以上置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、ハロゲン原子で 1 または 2 以上置換されていてもよい炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基、またはハロゲン原子およびアミノ基から選択される同一または異なる置換基で 1 または 2 以上置換されていてもよいアリール基もしくはヘテロアリール基を、R 2 は水素原子、炭素数 1 から 3 のアルキル基、医薬的に許容される陽イオンを、R 3 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基または炭素数 1 から 3 のアルキル基を、R 4 は水素原子またはハロゲン原子を、R 5 はフッ素原子を、R 6 は水素原子またはフッ素原子を、A は窒素原子または = C - X (X は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子で 1 または 2 以上置換されていてもよい炭素数 1 から 3 のアルキル基または炭素数 1 から 3 のアルコキシ基を示す) を示す)

30

で表されるキノロンカルボン酸誘導体若しくはその塩、または水和物、

2) 前記一般式 (I) において R 1 がハロゲン原子で 1 または 2 以上置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、ハロゲン原子で 1 または 2 以上置換されていてもよい炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基、またはハロゲン原子およびアミノ基から選択される同一または異なる置換基で 1 または 2 以上置換されていてもよいアリール基、R 2 が水素原子、R 3 が水素原子またはアミノ基、R 6 が水素原子、A が窒素原子または = C - X (X が水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で 1 または 2 以上置換されていてもよい炭素数 1 から 3 のアルキル基または炭素数 1 から 3 のアルコキシ基を示す) である 1) に記載の化合物若しくはその塩、または水和物、

40

3) 前記一般式 (I) において R 1 がシクロプロピル基、2 - フルオロシクロプロピル基、エチル基、または 2 - フルオロエチル基である 2) に記載の化合物若しくはその塩、または水和物、

4) 前記一般式 (I) において R 1 がシクロプロピル基、2 - フルオロシクロプロピル基、エチル基、または 2 - フルオロエチル基、R 4 がフッ素原子である 2) に記載の化合物

50

若しくはその塩、または水和物、

5) 前記一般式(I)においてR₁がシクロプロピル基、2-フルオロシクロプロピル基、エチル基、または2-フルオロエチル基、R₄がフッ素原子およびAが窒素原子または=C-X(Xが水素原子、ハロゲン原子、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基またはメチル基)である2)に記載の化合物若しくはその塩、または水和物、

6) 前記一般式(I)においてR₁が2-フルオロエチル基、R₄がフッ素原子、Aが=C-X(Xが水素原子、ハロゲン原子、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基またはメチル基)である2)に記載の化合物若しくはその塩、または水和物、

7) 前記一般式(I)において表わされる化合物が、

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

10

7-[(3S, 4S) - 3-シクロプロピルアミノメチル-4-フルオロ-1-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]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-8-メトキシ-3-キノリンカルボン酸、

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

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

20

7-[(3S, 4S) - 3-シクロプロピルアミノメチル-4-フルオロ-1-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]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

8-クロロ-7-[(3S, 4S) - 3-シクロプロピルアミノメチル-4-フルオロ-1-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]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

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

30

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

5-アミノ-7-[(3S, 4S) - 3-シクロプロピルアミノメチル-4-フルオロ-1-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]-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、および

5-アミノ-7-[(3S, 4S) - 3-シクロプロピルアミノメチル-4-フルオロ-1-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]-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸からなる群から選択される化合物である2)に記載の化合物若しくはその塩、または水和物。

40

8) 前記一般式(I)において表わされる化合物が、

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

7-[(3S, 4S) - 3-シクロプロピルアミノメチル-4-フルオロ-1-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]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-8-メトキシ-3-キノリンカルボン酸、または

7-[(3S, 4S) - 3-シクロプロピルアミノメチル-4-フルオロ-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸である2)に記載の化合物若しくはその塩、また

50

(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル]
 - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸
 、 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - 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] - 1,
 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 8 - メトキシ - 3 - キノリンカルボン酸、 7 - [(3S, 4
 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - 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] - 8 - ジフルオロメトキシ
 - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、 7 - [(3S, 4S) - 3
 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - 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] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 10
 8 - メチル - 3 - キノリンカルボン酸、 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミ
 ノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシ
 クロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 8 - メトキシ - 3 - キノリンカルボン
 酸、 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロ
 リジニル] - 1 - エチル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ
 - 3 - キノリンカルボン酸、 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル -
 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロエチル) - 1,
 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、 1 - シクロプロピ
 ル - 7 - [(3S, 4R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチル - 1 - ピロリ
 ジニル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリン 20
 カルボン酸、 1 - シクロプロピル - 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメ
 チル - 4 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキ
 シ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、 1 - シクロプロピル - 7 - [(3R, 4S)
 - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ -
 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、 1 - シクロプ
 ロピル - 7 - [(3R, 4R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチル - 1 - ピ
 ロリジニル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノ
 リンカルボン酸、 7 - [(3S, 4R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチル
 - 1 - 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] - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、 7 - 30
 [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチル - 1 - 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] - 1, 4 - ジヒ
 ドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、 7 - [(3S, 4S) - 3
 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 1 - エチル - 6 -
 フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、 7 - [(3S, 4
 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 1 - エチ
 ル - 6, 8 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、 7
 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニ
 ル] - 6 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロエチル) - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3
 - キノリンカルボン酸、 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - 40
 フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6, 8 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロエチル) - 1
 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、 7 - [(3S, 4S) - 3 - シ
 クロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - 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 - 1, 8 - ナフチリジン
 - 3 - カルボン酸、 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フル
 オロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - 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 - 3 - キノリンカルボン酸、 1 - シクロプロピル - 7 - [(3
 S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 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 - シクロプロピル - 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フ 50

ルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、1 - シクロプロピル - 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6, 8 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、8 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - 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] - 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 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - 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] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - 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] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、8 - クロロ - 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - 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] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、5 - アミノ - 1 - シクロプロピル - 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、5 - アミノ - 1 - シクロプロピル - 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、5 - アミノ - 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - 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] - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、5 - アミノ - 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - 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] - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸、7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6, 8 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、およびその塩並びに水和物等を挙げることができる。

10

20

30

【0015】

前記一般式 (I) で表される本発明化合物の製造方法の一実施形態を以下に示す。

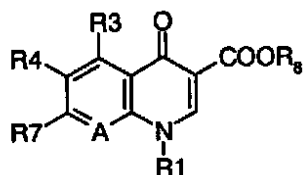
【0016】

本発明化合物は、例えば一般式 (II)

40

【0017】

【化2】



(II)

【0018】

[式中 R1、R3、R4 および A は一般式 (I) と同じ、R7 はフッ素、塩素、臭素また

50

はヨウ素などのハロゲン原子を、R 8 は水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、ベンジル基または一般式 (I I I)

【 0 0 1 9 】

【 化 3 】



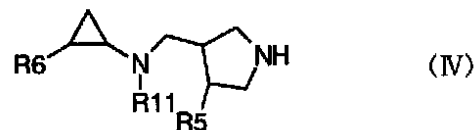
【 0 0 2 0 】

(式中 R 9 および R 1 0 は同一または異なってフッ素原子または低級アルキルカルボニルオキシ基を示す。) を示す。] で表される化合物を一般式 (I V)

10

【 0 0 2 1 】

【 化 4 】



【 0 0 2 2 】

(式中 R 5 および R 6 は一般式 (I) と同じ、R 1 1 は水素原子あるいは t - ブトキシカルボニル基等の窒素原子の保護基を示す。) で表される化合物あるいはその酸付加塩と反応させた後、必要ならばホウ素キレート、エステルあるいは窒素原子の保護基を除去することにより製造することができる。

20

【 0 0 2 3 】

一般式 (I I) と一般式 (I V) で表される化合物との反応は無溶媒またはアルコール類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、ジオキサソラン、ベンゼン、トルエン等の溶媒中、脱酸剤の存在下で実施される。脱酸剤としてはアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属炭酸塩または炭酸水素塩あるいはトリエチルアミン、ジアザビスシクロ - 7 - ウンデセン、ピリジンなどの有機塩基性物質等を使用することができる。反応温度は通常室温ないし 2 0 0 の温度範囲で実施でき、好ましくは 2 5 から 1 5 0 の範囲である。反応時間は 3 0 分から 4 8 時間で、通常 3 0 分から 1 5 時間で完結する。

30

【 0 0 2 4 】

一般式 (I) で表される化合物は所望ならば、常法に従ってその塩に変換することができる。塩としては例えば塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、メタンスルホン酸、乳酸、蔞酸、酢酸等の有機酸との塩、あるいはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム、セリウム、クロム、コバルト、銅、鉄、亜鉛、白金、銀等の塩があげられる。

【 0 0 2 5 】

さらに本発明化合物がヒトまたは動物へ投与される時は、従来、薬学的に良く知られた形態および経路が適用される。例えば散剤、錠剤、カプセル剤、軟膏、注射剤、シロップ剤、水剤、点眼剤、座薬等により経口または非経口的に使用される。

40

【 0 0 2 6 】

本発明化合物およびその塩には、2 つ以上の不斉炭素に基づく複数の光学異性体が存在し得るが、本発明はこれらの光学異性体もしくはジアステレオ異性体のいずれをも含み、またそれらの任意の比率を示す混合物またはラセミ体をも含むものである。

【 実施例 】

【 0 0 2 7 】

次に本発明化合物の試験例及び製造方法を、実施例をもって詳細に説明する。

【 0 0 2 8 】

< 参考例 1 >

50

trans - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチルピロリジンの合成

第一工程：

trans - 1 - ベンジル - 4 - メチル - 3 - ピロリジンカルボン酸 (4 . 0 4 g) をジクロロメタン (5 0 m L) に溶解し、1 , 1' - カルボニルビス - 1 H - イミダゾール (3 . 5 8 g) を加え、室温で1時間攪拌した。この反応液に氷水冷下でシクロプロピルアミン (1 . 5 3 m L) のジクロロメタン (1 5 m L) 溶液を滴下した後、室温で3時間攪拌した。反応液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をヘキサン - ジイソプロピルエーテル混液で結晶化させ、析出晶を濾取した。濾取した結晶をヘキサン - ジイソプロピルエーテル混液で洗浄後、減圧乾燥し、白色結晶の trans - 1 -

融点：81 - 83 .

MS (EI) m / z : 2 5 8 (M ⁺) .

【 0 0 2 9 】

第二工程：

tarns - 1 - ベンジル - N - シクロプロピル - 4 - メチル - 3 - ピロリジンカルボキサミド (3 . 8 0 g) を無水テトラヒドロフラン (8 5 m L) に懸濁し、1 M ボラン・テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液 (5 8 . 8 m L) を加えた後、8時間加熱還流した。反応液に2 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 (3 5 m L) を加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をトルエン (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。トルエン層を合わせ、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン (5 0 m L) に溶解し、ジtert - ブチルジカーボネート (3 . 5 3 g) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 1 : 1) で精製し、無色油状の tarns - 1 - ベンジル - 3 - [[(N - tert - ブトキシカルボニル - N - シクロプロピル) アミノ] メチル] - 4 -

メチルピロリジン (3 . 0 7 g) を得た。

MS (FAB ⁺) m / z : 3 4 5 (MH ⁺) .

HRMS (FAB ⁺) C ₂₁ H ₃₃ N ₂ O ₂ (MH ⁺) として

計算値 3 4 5 . 2 5 4 2

実測値 3 4 5 . 2 5 0 5 .

【 0 0 3 0 】

第三工程：

tarns - 1 - ベンジル - 3 - [[(N - tert - ブトキシカルボニル - N - シクロプロピル) アミノ] メチル] - 4 - メチルピロリジン (3 . 0 0 g) をエタノール (5 0 m L) に溶解し、7 . 5 % パラジウム炭素 (3 0 0 m g) を加え 3 . 9 × 1 0 ⁵ Pa の水素圧下、室温で6時間攪拌した。反応液中の触媒を濾去し、濾去した触媒をエタノールで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせ、残渣を減圧乾燥して淡褐色油状の trans - 3 - [[(N - tert - ブトキシカルボニル - N - シクロプロピル) アミノ] メチル] - 4 -

メチルピロリジン (2 . 1 2 g) を得た。

MS (FAB ⁺) m / z : 2 5 5 (MH ⁺) .

HRMS (FAB ⁺) C ₁₄ H ₂₇ N ₂ O ₂ (MH ⁺) として

計算値 2 5 5 . 2 0 7 3

実測値 2 5 5 . 2 0 7 9 .

【 0 0 3 1 】

第四工程：

trans - 3 - [[(N - tert - ブトキシカルボニル - N - シクロプロピル) アミノ] メチル] - 4 - メチルピロリジン (2 . 0 7 g) をジクロロメタン (1 0 m L) に溶解し、氷水冷下でトリフルオロ酢酸 (5 m L) を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン (6 m L) に溶解し、室温で13時間放置した。析出した結晶を濾取し、テトラヒドロフランで洗浄後、減圧乾燥して trans -

10

20

30

40

50

3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチルピロリジントリフルオロ酢酸塩を 2.47 g 得た。この塩 (2.37 g) を水 (5 mL) に溶解し、20% 水酸化ナトリウム水溶液で pH 14 とした後、ジエチルエーテル (2 × 50 mL) で抽出した。ジエチルエーテル層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を減圧蒸留で精製し、trans - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチルピロリジン (660 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.30 - 0.37 (m, 2H), 0.41 - 0.45 (m, 2H), 1.04 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 3H), 1.66 - 1.76 (m, 4H), 2.08 - 2.13 (m, 1H), 2.46 (dd, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 10.7 Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 11.7 Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 10.7 Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 11.7 Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 10.7 Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 10.7 Hz, 1H).

元素分析値 (%): $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2 \cdot 2\text{CF}_3\text{COOH}$ として

計算値: C; 40.84, H; 5.27, N; 7.33

実測値: C; 40.90, H; 5.47, N; 7.37.

【0032】

<参考例 2>

(3R, 4R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチルピロリジンの合成

第一工程:

(3R, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - メチル - 3 - ピロリジンカルボン酸 (6.27 g) をジクロロメタン (250 mL) に懸濁し、シクロプロピルアミン (1.76 mL) 次いで塩酸 1 - エチル - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (12.2 g) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル: メタノール = 10:1) で精製し、白色結晶の (3R, 4R) - 1 - ベンジル - N - シクロプロピル - 4 - メチル - 3 - ピロリジンカルボキサミド (3.32 g) を得た。

MS (EI) m/z : 258 (M^+).

元素分析値 (%): $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ として

計算値: C; 74.38, H; 8.58, N; 10.84

実測値: C; 74.46, H; 8.67, N; 10.72.

【0033】

第二工程:

(3R, 4R) - 1 - ベンジル - N - シクロプロピル - 4 - メチル - 3 - ピロリジンカルボキサミド (5.52 g) を用い、参考例 1 の第二工程と同様に反応を行い淡褐色油状の (3R, 4R) - 1 - ベンジル - 3 - [[(N - tert - ブトキシカルボニル - N - シクロプロピル) アミノ] メチル] - 4 - メチルピロリジン (4.16 g) を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 345 (MH^+).

HRMS (FAB⁺) $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ (MH^+) として

計算値 345.2542

実測値 345.2585.

【0034】

第三工程:

(3R, 4R) - 1 - ベンジル - 3 - [[(N - tert - ブトキシカルボニル - N - シクロプロピル) アミノ] メチル] - 4 - メチルピロリジン (4.00 g) を用い、参考例 1 の第三工程と同様に反応を行い、(3R, 4R) - 3 - [[(N - tert - ブトキシカルボニル - N - シクロプロピル) アミノ] メチル] - 4 - メチルピロリジン (2.88 g) を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 255 (MH^+).

HRMS (FAB⁺) $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ (MH^+) として

10

20

30

40

50

計算値 255.2073
 実測値 255.2070.

【0035】

第四工程：

(3R, 4R) - 3 - [[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロプロピル)アミノ]メチル] - 4 - メチルピロリジン (2.78 g) を用い、参考例1の第四工程と同様に反応を行い、(3R, 4R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチルピロリジン (730 mg) を得た。

比旋光度：+74.6° (c = 0.648、メタノール)。

元素分析値 (%)：C₉H₁₈N₂・2CF₃COOHとして

計算値：C; 40.84, H; 5.27, N; 7.33

実測値：C; 40.73, H; 5.26, N; 7.36.

10

【0036】

<参考例3>

(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチルピロリジンの合成

第一工程：

(3S, 4S) - 1 - ベンジル - 4 - メチル - 3 - ピロリジンカルボン酸 (14.5 g) を用い、参考例2の第一工程と同様に反応を行い、淡褐色結晶の(3S, 4S) - 1 - ベンジル - N - シクロプロピル - 4 - メチル - 3 - ピロリジンカルボキサミド (6.33 g) を得た。

20

MS (EI) m/z : 258 (M⁺).

元素分析値 (%)：C₁₆H₂₂N₂Oとして

計算値：C; 74.38, H; 8.58, N; 10.84

実測値：C; 74.64, H; 8.66, N; 10.71.

【0037】

第二工程：

(3S, 4S) - 1 - ベンジル - N - シクロプロピル - 4 - メチル - 3 - ピロリジンカルボキサミド (6.13 g) を用い、参考例1の第二工程と同様に反応を行い淡褐色油状の(3S, 4S) - 1 - ベンジル - 3 - [[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロプロピル)アミノ]メチル] - 4 - メチルピロリジン (4.67 g) を得た。

30

MS (FAB⁺) m/z : 345 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) C₂₁H₃₃N₂O₂ (MH⁺)として

計算値 345.2542

実測値 345.2547.

【0038】

第三工程：

(3S, 4S) - 1 - ベンジル - 3 - [[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロプロピル)アミノ]メチル] - 4 - メチルピロリジン (4.47 g) を用い、参考例1の第三工程と同様に反応を行い、(3S, 4S) - 3 - [[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロプロピル)アミノ]メチル] - 4 - メチルピロリジン (3.05 g) を得た。

40

MS (FAB⁺) m/z : 255 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) C₁₄H₂₇N₂O₂ (MH⁺)として

計算値 255.2073

実測値 255.2075.

【0039】

第四工程：

(3S, 4S) - 3 - [[(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロプロピル)アミノ]メチル] - 4 - メチルピロリジン (2.85 g) を用い、参考例1の第四工程と同様に反応を行い、(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチルピ

50

ロリジンを (1 . 2 1 g) を得た。

比旋光度 : - 7 4 . 5 ° (c = 0 . 6 2 , メタノール) .

元素分析値 (%) : C ₉ H ₁₈ N ₂ · 2 C F ₃ C O O H とし

計算値 : C ; 4 0 . 8 4 , H ; 5 . 2 7 , N ; 7 . 3 3

実測値 : C ; 4 0 . 8 0 , H ; 5 . 1 8 , N ; 7 . 3 9 .

【 0 0 4 0 】

< 参考例 4 >

c i s - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチルピロリジンの合成

第一工程 :

c i s - 1 - ベンジル - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピロリジン (6 . 8 1 g) をジクロロメタン (7 0 m L) に溶解し、ドライアイス - アセトン浴上で冷却しながらトリエチルアミン (5 . 2 1 m L) を加えた後、塩化メタンスルホニル (2 . 8 9 m L) を滴下し、さらに 1 時間攪拌した。反応液に水 (5 0 m L) を加え、室温に戻した後、ジクロロメタン層を分取し、水層をジクロロメタン (5 0 m L) で抽出した。ジクロロメタン層を合わせ、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をアセトニトリル (1 8 0 m L) に溶解し、シアノテトラブチルアンモニウム (2 3 . 9 g) を加え、7 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル (3 0 0 m L) に溶解した。この溶液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、褐色油状の c i s - 1 - ベンジル - 4 - メチル - 3 - ピロリジンカルボニトリル (4 . 6 1 g) を得た。

I R (n e a t) : 2 2 4 0 , 1 4 9 6 , 1 4 5 4 c m ⁻¹ .

M S (E I) m / z : 2 0 0 (M ⁺) .

【 0 0 4 1 】

第二工程 :

水素化リチウムアルミニウム (8 0 % , 3 . 8 9 g) をジエチルエーテル (9 0 m L) に懸濁し、c i s - 1 - ベンジル - 4 - メチル - 3 - ピロリジンカルボニトリル (4 . 1 1 g) のジエチルエーテル (2 5 m L) 溶液を氷水冷下で滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (8 m L) を氷水冷下で注意して滴下した。反応混合物をジエチルエーテル (1 0 0 m L) で希釈したの値、不溶物を濾去、不溶物をジエチルエーテルで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせ減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1) で精製して淡黄色油状の c i s - 1 - ベンジル - 4 - メチル - 3 - アミノメチルピロリジン (2 . 3 5 g) を得た。

¹ H N M R (C D C l ₃) : 0 . 9 4 (d , J = 7 . 3 H z , 3 H) , 1 . 0 9 - 1 . 6 6 (b r , 2 H) , 2 . 0 3 (d d , J = 7 . 3 H z , 9 . 3 H z , 1 H) , 2 . 1 1 - 2 . 2 6 (m , 2 H) , 2 . 3 1 - 2 . 4 2 (m , 1 H) , 2 . 5 8 (d d , J = 8 . 3 H z , 1 2 . 2 H z , 1 H) , 2 . 8 2 (d d , J = 5 . 9 H z , 1 2 . 2 H z , 1 H) , 2 . 9 6 - 3 . 0 2 (m , 2 H) , 3 . 6 0 (s , 2 H) , 7 . 2 1 - 7 . 3 5 (m , 5 H) .

【 0 0 4 2 】

第三工程 :

c i s - 1 - ベンジル - 4 - メチル - 3 - アミノメチルピロリジン (1 0 0 0 m g) をメタノール (1 0 m L) に溶解し、氷水冷下でベンズアルデヒド (0 . 5 0 m L) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 8 4 m g) を加え、室温で 1 . 5 時間攪拌したのち、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 2 3 m g) を追加し、さらに 5 . 5 時間攪拌した。反応液に 2 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液 (5 m L) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をトルエン (2 × 3 0 m L) で抽出した。トルエン層を合わせ、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、淡黄色油状の c i s - 1 - ベンジル - 3 - ベンジルアミノメチル - 4 - メチルピロリジン (6 9 0

10

20

30

40

50

mg)を得た。

MS (EI) m/z : 294 (M⁺) .

HRMS (EI) C₂₀H₂₆N₂ (M⁺)として

計算値 294.2096

実測値 294.2110 .

【0043】

第四工程

cis-1-ベンジル-3-ベンジルアミノメチル-4-メチルピロリジン(680mg)をメタノール(7mL)に溶解し、モレキュラーシーブス3A(700mg)、酢酸(1.32mL)、[1-(エトキシシクロプロピル)オキシ]トリメチルシラン(1.85mL)及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム(435mg)を加え、4時間加熱還流した。反応液中の不溶物を濾去、不溶物をメタノールで洗浄した後、濾液と洗浄液を合わせ減圧濃縮した。残渣に水(5mL)を加え、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、トルエン(2×50mL)で抽出した。トルエン層を合わせ、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で精製し、無色油状のcis-1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-シクロプロピル)アミノメチル-4-メチルピロリジン(648mg)を得た。

10

MS (EI) m/z : 334 (M⁺) .

HRMS (EI) C₂₃H₃₀N₂ (M⁺)として

計算値 334.2409

実測値 334.2403 .

20

【0044】

第五工程：

cis-1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-シクロプロピル)アミノメチル-4-メチルピロリジン(640mg)をエタノール(10mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(500mg)及びクロロホルム(0.77mL)を加え、3.9×10⁵Paの水素圧下、50℃で7時間攪拌した。反応液中の触媒を濾去し、濾去した触媒をエタノールで洗浄後、濾液と洗浄液を合わせ減圧濃縮した。残渣に水(2mL)を加え、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、塩化ナトリウムを加えて塩析した後、ジエチルエーテル(2×25mL)で抽出した。ジエチルエーテル層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン：酢酸エチル=4：1 ジクロロメタン：メタノール=10：1)で精製し、淡褐色油状のcis-3-シクロプロピルアミノメチル-4-メチルピロリジン(124mg)を得た。

30

MS (CI⁺) m/z : 155 (MH⁺) .

HRMS (CI⁺) C₉H₁₉N₂ (MH⁺)として

計算値 155.1548

実測値 155.1553 .

【0045】

<参考例5>

(3R, 4S)-3-シクロプロピルアミノメチル-4-メチルピロリジンの合成

40

第一工程：

(3R, 4S)-1-ベンジル-3-ヒドロキシ-4-メチルピロリジン(4.00g)をジクロロメタン(40mL)に溶解し、ドライアイス-アセトン浴上で冷却しながらトリエチルアミン(3.06mL)を加えた後、塩化メタンスルホニル(1.70mL)を滴下し、さらに1時間攪拌した。反応液に水(40mL)を加え、室温に戻した後、ジクロロメタン層を分取し、水層をジクロロメタン(40mL)で抽出した。ジクロロメタン層を合わせ、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(120mL)に溶解し、シアノテトラブチルアンモニウム(5.53g)及びシアン化ナトリウム(2.05g)を加え、80℃で13時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水(50mL)を加え、ジエチルエーテル(2×200mL)で

50

抽出した。ジエチルエーテル層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1）で精製し、褐色油状の（3R, 4S）- 1 - ベンジル - 4 - メチル - 3 - ピロリジンカルボニトリル（3.32 g）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.22 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H), 2.12 (dd, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 9.3 Hz , 1H), 2.45 - 2.57 (m, 1H), 2.60 - 2.67 (m, 1H), 2.99 (dd, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 9.3 Hz , 1H), 3.09 - 3.19 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 7.25 - 7.35 (m, 5H) .

MS (EI) m/z : 200 (M^+) .

【0046】

第二工程：

（3R, 4S）- 1 - ベンジル - 4 - メチル - 3 - ピロリジンカルボニトリル（3.20 g）を用い、参考例4の第二工程と同様に反応を行い、（3S, 4S）- 1 - ベンジル - 4 - メチル - 3 - アミノメチルピロリジン（2.98 g）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.94 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H), 2.03 (dd, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 9.3 Hz , 1H), 2.11 - 2.26 (m, 2H), 2.31 - 2.43 (m, 1H), 2.58 (dd, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 12.2 Hz , 1H), 2.82 (dd, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 12.2 Hz , 1H), 2.97 - 3.02 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 7.22 - 7.33 (m, 5H) .

【0047】

第三工程：

（3S, 4S）- 1 - ベンジル - 4 - メチル - 3 - アミノメチルピロリジン（2.80 g）を用い、参考例4の第三工程と同様に反応を行い、（3R, 4S）- 1 - ベンジル - 3 - ベンジルアミノメチル - 4 - メチルピロリジン（3.49 g）を得た。

MS (EI) m/z : 294 (M^+) .

HRMS (EI) $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2$ として

計算値 294.2096

実測値 294.2072 .

【0048】

第四工程：

（3R, 4S）- 1 - ベンジル - 3 - ベンジルアミノメチル - 4 - メチルピロリジン（3.40 g）を用い、参考例4の第四工程と同様に反応を行い（3R, 4S）- 1 - ベンジル - 3 - （N - ベンジル - N - シクロプロピル）アミノメチル - 4 - メチルピロリジン（3.72 g）を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 335 (MH^+) .

HRMS (EI) $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2$ として (MH^+)

計算値 335.2487

実測値 335.2503 .

【0049】

第五工程：

（3R, 4S）- 1 - ベンジル - 3 - （N - ベンジル - N - シクロプロピル）アミノメチル - 4 - メチルピロリジン（3.60 g）を用い、参考例4の第五工程と同様に反応を行い、（3R, 4S）- 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチルピロリジン（1.29 g）を得た。

MS (CI⁺) m/z : 155 (MH^+) .

HRMS (CI⁺) $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_2$ として

計算値 155.1548

実測値 155.1539 .

【0050】

10

20

30

40

50

< 参考例 6 >

(3S, 4R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチルピロリジンの合成

第一工程：

(3S, 4R) - 1 - ベンジル - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルピロリジン (4.62 g) を用い、参考例 5 の第一工程と同様に反応を行い、(3S, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - メチル - 3 - ピロリジンカルボニトリル (3.07 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.22 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 2.13 (t, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.45 - 2.55 (m, 1H), 2.61 - 2.65 (m, 1H), 2.99 (dd, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 9.3 Hz , 1H), 3.09 - 3.19 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 5H).

【0051】

第二工程：

(3S, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - メチル - 3 - ピロリジンカルボニトリル (3.00 g) を用い、参考例 4 の第二工程と同様に反応を行い、(3R, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - メチル - 3 - アミノメチルピロリジン (1.44 g) を得た。

MS (EI) m/z : 204 (M^+).

HRMS (EI) $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (M^+) として

計算値 204.1626

実測値 204.1614.

【0052】

第三工程：

(3R, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - メチル - 3 - アミノメチルピロリジン (1.06 g) を用い、参考例 4 の第三工程と同様に反応を行い、(3S, 4R) - 1 - ベンジル - 3 - ベンジルアミノメチル - 4 - メチルピロリジン (1.20 g) を得た。

MS (EI) m/z : 294 (M^+).

HRMS (EI) $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2$ として

計算値 294.2096

実測値 294.2106.

【0053】

第四工程：

(3S, 4R) - 1 - ベンジル - 3 - ベンジルアミノメチル - 4 - メチルピロリジン (1.40 g) を用い、参考例 4 の第四工程と同様に反応を行い (3S, 4R) - 1 - ベンジル - 3 - (N - ベンジル - N - シクロプロピル) アミノメチル - 4 - メチルピロリジン (1.55 g) を得た。

MS (FAB $^+$) m/z : 335 (MH^+).

HRMS (EI) $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2$ として

計算値 335.2487

実測値 335.2498.

【0054】

第五工程：

(3S, 4R) - 1 - ベンジル - 3 - (N - ベンジル - N - シクロプロピル) アミノメチル - 4 - メチルピロリジン (700 mg) を用い、参考例 4 の第五工程と同様に反応を行い、(3S, 4R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチルピロリジン (215 mg) を得た。

MS (CI $^+$) m/z : 155 (MH^+).

HRMS (CI $^+$) $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_2$ として

計算値 155.1548

実測値 155.1510.

【0055】

< 参考例 7 >

10

20

30

40

50

trans - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - トリフルオロメチルピロリジンの合成

第一工程：

trans - 1 - ベンジル - 4 - トリフルオロメチル - 3 - ピロリジンカルボン酸 (3 . 0 0 g) を用い、参考例 1 の第一工程と同様に反応を行い、trans - 1 - ベンジル - 4 - トリフルオロメチル - 3 - ピロリジンカルボキサミド (3 . 3 2 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0 . 4 2 - 0 . 4 6 (m , 2 \text{H}) , 0 . 7 5 - 0 . 7 9 (m , 2 \text{H}) , 2 . 6 4 - 2 . 7 8 (m , 4 \text{H}) , 2 . 8 2 - 2 . 8 6 (m , 1 \text{H}) , 2 . 9 5 (t , J = 9 . 3 \text{Hz} , 1 \text{H}) , 3 . 1 0 - 3 . 2 2 (m , 1 \text{H}) , 3 . 5 9 (d , J = 1 3 . 2 \text{Hz} , 1 \text{H}) , 3 . 6 8 (d , J = 1 2 . 7 \text{Hz} , 1 \text{H}) , 6 . 3 4 - 6 . 5 3 (br , 1 \text{H}) , 7 . 2 6 - 7 . 3 6 (m , 5 \text{H}) .

10

【 0 0 5 6 】

第二工程：

trans - 1 - ベンジル - 4 - トリフルオロメチル - 3 - ピロリジンカルボキサミド (3 . 2 1 g) を用い、参考例 1 の第二工程と同様に反応を行い、trans - 1 - ベンジル - 3 - [[(N - tert - ブトキシカルボニル - N - シクロプロピル) アミノ] メチル] - 4 - トリフルオロメチルピロリジン (3 . 3 7 g) を得た。

MS (FAB⁺) m / z : 3 9 9 (MH⁺) .

HRMS (FAB⁺) C₂₁H₃₀F₃N₂O₂ として

計算値 3 9 9 . 2 2 5 9

20

実測値 3 9 9 . 2 2 5 4 .

【 0 0 5 7 】

第三工程：

trans - 1 - ベンジル - 3 - [[(N - tert - ブトキシカルボニル - N - シクロプロピル) アミノ] メチル] - 4 - トリフルオロメチルピロリジン (3 . 2 7 g) を用い、参考例 1 の第三工程と同様に反応を行い、trans - 3 - [[(N - tert - ブトキシカルボニル - N - シクロプロピル) アミノ] メチル] - 4 - トリフルオロメチルピロリジン (2 . 3 8 g) を得た。

MS (FAB⁺) m / z : 3 0 9 (MH⁺) .

HRMS (FAB⁺) C₁₄H₂₄F₃N₂O₂ として

計算値 3 0 9 . 1 7 9 0

30

実測値 3 0 9 . 1 7 8 3 .

【 0 0 5 8 】

第四工程：

trans - 3 - [[(N - tert - ブトキシカルボニル - N - シクロプロピル) アミノ] メチル] - 4 - トリフルオロメチルピロリジン (2 . 3 0 g) を用い、参考例 1 の第四工程と同様に反応を行い、trans - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - トリフルオロメチルピロリジン (9 9 2 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0 . 2 9 - 0 . 3 3 (m , 2 \text{H}) , 0 . 4 2 - 0 . 4 6 (m , 2 \text{H}) , 2 . 1 0 - 2 . 1 5 (m , 1 \text{H}) , 2 . 3 0 - 2 . 3 9 (m , 1 \text{H}) , 2 . 4 1 - 2 . 5 3 (m , 1 \text{H}) , 2 . 6 2 - 2 . 7 1 (m , 2 \text{H}) , 2 . 8 3 (dd , J = 6 . 3 \text{Hz} , 1 1 . 7 \text{Hz} , 1 \text{H}) , 3 . 1 0 (d , J = 6 . 8 \text{Hz} , 2 \text{H}) , 3 . 1 8 (dd , J = 7 . 8 \text{Hz} , 1 1 . 7 \text{Hz} , 1 \text{H}) .

40

元素分析値 (%) : C₉H₁₅F₃N₂ · 2 CF₃COOH として

計算値 : C ; 3 5 . 7 9 , H ; 3 . 9 3 , N ; 6 . 4 2

実測値 : C ; 3 5 . 8 2 , H ; 3 . 9 0 , N ; 6 . 5 9 .

【 0 0 5 9 】

< 参考例 8 >

(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジンの合成 (I 法)

50

第一工程：

(E)-3-ベンジルオキシプロペニル-(1R)-カンホルスルタム(21.6g)をトリフルオロ酢酸(0.116mL)を含むジクロロメタン(300mL)に溶解し、室温でN-メトキシメチル-N-(トリメチルシリル)ベンジルアミン(15.0g)を滴下した後、さらに2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2×200mL)次いで水(200mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣の淡黄色油状物をジエチルエーテル(150mL)に溶解し、室温で18時間放置した。析出晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥し、白色結晶のN-[[(3S, 4R)-ベンジル-4-ベンジルオキシピロリジン-3-イル]カルボニル]-(2'S)-ボルナン-10,2-スルタム(11.5g)を得た。濾液と洗浄液を合わせて減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒：シクロヘキサン：酢酸エチル=4:1)で精製し、さらにN-[[(3S, 4R)-ベンジル-4-ベンジルオキシピロリジン-3-イル]カルボニル]-(2'S)-ボルナン-10,2-スルタム(8.48g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 0.95 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.32-1.45 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.57 (dd, J=9.3 Hz, 5.3 Hz), 2.69 (dd, J=9.8 Hz, 3.9 Hz, 1H), 2.93 (dd, J=10.3 Hz, 6.3 Hz, 1H), 3.20 (t, J=9.3 Hz), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.69-3.74 (m, 2H), 3.90 (d, J=11.7 Hz), 4.54 (d, J=11.7 Hz), 4.63-4.66 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 10H).

【0060】

第二工程：

水素化リチウムアルミニウム(80%, 5.56g)をテトラヒドロフラン(170mL)に懸濁し、食塩-氷浴上で冷却しながらN-[[(3S, 4R)-ベンジル-4-ベンジルオキシピロリジン-3-イル]カルボニル]-(2'S)-ボルナン-10,2-スルタム(19.9g)のテトラヒドロフラン(300mL)溶液を滴下した後、-5以下で1時間攪拌した。反応液に水(34mL)を注意して滴下した後、不溶物を濾取し、酢酸エチル(2×400mL)で洗浄した。濾液と洗浄液を合わせ1mol/L塩酸(2×500mL)で抽出した。塩酸層を合わせ30%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性(pH14)とし、ジエチルエーテル(2×500mL)で抽出した。ジエチルエーテル層を合わせて減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=1:1)で精製し、淡黄色油状の(3R, 4R)-(1-ベンジル-4-ベンジルオキシピロリジン-3-イル)メタノール(9.91g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 2.29-2.34 (m, 1H), 2.40 (dd, J=10.3 Hz, 4.4 Hz, 1H), 2.68 (dd, J=9.3 Hz, 2.4 Hz, 1H), 2.75 (dd, J=9.8 Hz, 6.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, J=9.8 Hz, 6.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.65 (dd, J=10.3 Hz, 4.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, J=10.3 Hz, 4.4 Hz, 1H), 4.07 (ddd, J=6.3 Hz, 4.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 7.25-7.35 (m, 10H).

【0061】

第三工程：

A法：(3R, 4R)-(1-ベンジル-4-ベンジルオキシピロリジン-3-イル)メタノール(9.80g)をエタノール(100mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(2.00g)を加え、 3.9×10^5 Paの水素圧下、50で21時間攪拌した。反応液中の触媒をセライトパッドを用いて濾過し、触媒及びセライトパッドをエタノールで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせ減圧濃縮した。残渣をエタノール(100mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(2.00g)を加え、 3.9×10^5 Paの水素圧下、50で20時間攪拌した。反応液中の触媒をセライトパッドを用いて濾過し、触媒及びセラ

10

20

30

40

50

イトパッドをエタノールで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせ減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥して淡褐色油状の(3R, 4R) - (4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル)メタノール(3.77 g)を得た。

¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.96 - 2.03 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 11.6 Hz, 5.5 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 11.6 Hz, 3.1 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 11.1 Hz, 5.5 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 11.0 Hz, 7.3 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 10.4 Hz, 7.3 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 10.4 Hz, 6.1 Hz), 3.90 - 3.93 (m, 1H) .

【0062】

水酸化ナトリウム(2.70 g)を水(25 mL)に溶解し、ジオキサン(15 mL)を加えた溶液に(3R, 4R) - (4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル)メタノール(1.00 g)を溶解し、氷水浴上で冷却しながら塩化カルボベンゾキシ(0.97 mL)を滴下した。5 以下で1時間攪拌した後、塩化カルボベンゾキシ(0.97 mL)を滴下した。さらに5 以下で1時間攪拌した後、塩化カルボベンゾキシ(0.97 mL)を滴下し、5 以下で1時間次いで室温で1時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン(2 × 100 mL)で抽出し、ジクロロメタン層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 酢酸エチル：メタノール = 20 : 1)で精製し、乳白色タール状の(3R, 4R) - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル]メタノール(1.18 g)を得た。

MS (EI) m/z : 251 (M⁺) .

¹H NMR (CDCl₃) : 2.08 - 2.40 (br + m, 2H), 2.58 - 2.79 (br, 1H), 3.20 (dd, J = 11.0 Hz, 7.3 Hz, 1H), 3.32 (dt, J = 11.1 Hz, 5.5 Hz, 1H), 3.59 - 3.76 (m, 4H), 4.23 - 4.33 (br, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 5H) .

【0063】

B法：(3R, 4R) - [1 - ベンジル - 4 - ベンジルオキシピロリジン - 3 - イル]メタノール(10.0 g)をメタノール(200 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(3.00 g)を水(60 mL)に懸濁したもの、次いでギ酸アンモニウム(21.2 g)を加え、攪拌しながら4時間加熱還流した。反応液中の触媒をセライトパッドを用いて濾過し、触媒及びセライトパッドをメタノール - 水混液(80 : 20)で洗浄した。濾液と洗浄液を合わせ減圧濃縮した。残渣の淡褐色タール状物質をN, N - ジメチルホルムアミド(100 mL)に溶解し、氷水浴上で冷却しながらトリエチルアミン(9.40 mL)を加えた後、塩化カルボベンゾキシ(6.00 mL)を滴下した。氷水冷下で1.5時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(400 mL)に溶解し、飽和食塩水(2 × 100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルシリカゲルカラム(溶出溶媒：酢酸エチル 酢酸エチル：メタノール = 20 : 1)で精製し、乳白色タール状の(3R, 4R) - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル]メタノール(7.66 g)を得た。

本化合物はA法で得た化合物と一致した。

【0064】

第四工程：

A法：(3R, 4R) - (1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル)メタノール(3.19 g)をN, N - ジメチルホルムアミド(91 mL)に溶解し、氷水浴上で冷却しながらイミダゾール(6.05 g)次いでtert - ブチルクロロジメチルシラン(5.74 g)を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテル(400 mL)に溶解した。ジエチルエーテル層を飽和食塩水(2 × 100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を

10

20

30

40

50

シリカゲルカラム（溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1）で精製し、無色油状の（3 R, 4 R）- 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - （tert - ブチルジメチルシリル）オキシメチル - 4 - （tert - ブチルジメチルシリル）オキシピロリジン（5.46 g）を得た。

MS (CI⁺) m/z : 480 (MH⁺) .

¹H NMR (CDCl₃) : 0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 2.17 - 2.27 (m, 1H), 3.21 - 3.28 (m, 2H), 3.48 - 3.67 (m, 4H), 4.21 - 4.28 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 5H) .

【0065】

（3 R, 4 R）- 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - （tert - ブチルジメチルシリル）オキシメチル - 4 - （tert - ブチルジメチルシリル）オキシピロリジン（5.46 g）をテトラヒドロフラン（23 mL）に溶解し、氷水浴上で冷却しながら水（23 mL）次いで酢酸（68 mL）を加えた後、室温で8時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム（溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 1 : 1）で精製し、無色油状の（3 R, 4 R）- 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - ヒドロキシメチル - 4 - （tert - ブチルジメチルシリルオキシ）ピロリジン（2.74 g）を得た。

MS (CI⁺) m/z : 366 (MH⁺) .

¹H NMR (CDCl₃) : 0.07 - 0.08 (m, 6H), 0.88 (s, 9H), 2.23 - 2.35 (m, 1H), 3.21 - 3.30 (m, 2H), 3.58 - 3.72 (m, 4H), 4.17 - 4.25 (m, 1H), 5.128 (s, 1H), 5.135 (s, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 5H) .

【0066】

（3 R, 4 R）- 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - ヒドロキシメチル - 4 - （tert - ブチルジメチルシリルオキシ）ピロリジン（2.73 g）をジクロロメタン（60 mL）に溶解し、食塩 - 氷浴上で冷却しながらトリエチルアミン（1.21 mL）を加えた後、塩化メタンスルホニル（0.71 mL）を - 5 以下で滴下した。- 5 以下で1時間攪拌後、反応液を水洗（2 × 25 mL）し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をN, N - ジメチルホルムアミド（60 mL）に溶解し、アジ化ナトリウム（1.14 g）を加え、100 で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水（30 mL）を加え、ジエチルエーテル（2 × 100 mL）で抽出した。ジエチルエーテル層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1）で精製し、無色油状の（3 R, 4 R）- 3 - アジドメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - （tert - ブチルジメチルシリル）オキシピロリジン（3.06 g）を得た。

MS (CI⁺) m/z : 391 (MH⁺) .

¹H NMR (CDCl₃) : 0.07 - 0.09 (m, 3H), 2.23 - 2.34 (m, 1H), 3.19 - 3.25 (m, 2H), 3.27 - 3.40 (m, 2H), 3.60 - 3.71 (m, 2H), 4.11 - 4.17 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 5H) .

【0067】

（3 R, 4 R）- 3 - アジドメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - （tert - ブチルジメチルシリル）オキシピロリジン（3.05 g）をテトラヒドロフラン（50 mL）に溶解し、氷水浴上で冷却しながらフッ化テトラブチルアンモニウム（1 mol / Lテトラヒドロフラン溶液、13.3 mL）を滴下した後、さらに1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水（70 mL）を加えた後、酢酸エチル（150 mL, 100 mL）で抽出した。酢酸エチル層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（溶出溶媒：酢酸エチル）で精製し、乳白色シロップ状の（3 R, 4 R）- 3 - アジドメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン（2.01

10

20

30

40

50

g)を得た。

MS (CI⁺) m/z : 277 (MH⁺) .

¹H NMR (CDCl₃) : 2.18 - 2.30 (br, 1H), 2.32 - 2.40 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 11.6 Hz, 6.1 Hz, 1H), 3.30 - 3.47 (m, 3H), 3.68 - 3.75 (m, 2H), 4.18 - 4.24 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 5H) .

【0068】

B法 : (3R, 4R) - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル]メタノール (3.00 g)、アジ化ナトリウム (2.32 g)、トリフェニルホスフィン (3.43 g) 及びN, N - ジメチルホルムアミド (60 mL) を混合し、氷水浴上で冷却しながら四臭化炭素 (4.34 g) のジクロロメタン (14 mL) 溶液を滴下した。室温で25時間さらに60 で2時間攪拌した後、反応混合物にメタノール (5 mL) を加え、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (200 mL) に溶解し、飽和食塩水 (2 × 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒 : 酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) で精製し、淡褐色シロップ状の (3R, 4R) - 3 - アジドメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン (2.94 g) を得た。本化合物はA法で得た化合物と一致した。

10

【0069】

C法 : (3R, 4R) - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル]メタノール (150 mg) をジクロロメタン (12 mL) に溶解し、2, 4, 6 - コリジン (0.79 mL) を加えた後、氷水浴上で冷却しながら塩化メタンスルホニル (46.2 µL) を滴下した。氷水浴上で2時間攪拌した後、冷蔵庫 (3) 中で15時間放置した。反応液を水 (2 mL)、1 mol/L 塩酸 (2 × 2 mL)、飽和食塩水 (2 × 2 mL) の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒 : ヘキサン : 酢酸エチル 1 : 2 酢酸エチル) で精製し、淡黄色シロップ状の (3R, 4R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - メタンスルホニルオキシ - 4 - メタンスルホニルオキシメチルピロリジンを38.7 mg、白色シロップ状の (3R, 4R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - ヒドロキシ - 4 - メタンスルホニルオキシメチルピロリジン (133 mg) を得た。

20

【0070】

(3R, 4R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - ヒドロキシ - 4 - メタンスルホニルオキシメチルピロリジン (125 mg) をN, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、アジ化ナトリウム (50.0 mg) を加え、100 で1時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、水洗 (2 × 1 mL) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒 : 酢酸エチル) で精製し、乳白色シロップ状の (3R, 4R) - 3 - アジドメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン (91.0 mg) を得た。本化合物はA法で得た化合物と一致した。

30

【0071】

第五工程 :

40

A法 : (3R, 4R) - 3 - アジドメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン (1.20 g) をジクロロメタン (40 mL) に溶解し、食塩 - 氷浴上で冷却しながらジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (1.20 mL) を滴下した後、室温で3時間攪拌した。再度、反応容器を食塩 - 氷浴上で冷却し、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (0.57 mL) を滴下した後、室温で2時間攪拌した。氷水浴上で冷却しながら反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 mL) を滴下し、ジクロロメタン層を分取した。ジクロロメタン層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 × 20 mL) 次いで水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒 : ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、淡褐色油状の (3R, 4S) - 3 - アジドメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジン (72

50

6 mg) を得た。

MS (CI⁺) m/z : 279 (MH⁺) .

¹H NMR (CDCl₃) : 2.34 - 2.54 (m, 1H), 3.22 (dt, J = 11.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.39 - 3.49 (m, 1H), 3.54 - 3.69 (m, 2H), 3.73 - 3.91 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.16 (dt, J = 53.2 Hz, 3.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 5H) .

【0072】

B法：(3R, 4R) - 3 - アジドメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン (1.79 g) をトルエン (56 mL) に溶解し、氷水浴上で冷却しながら 1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (2.03 mL) を加えた後、ペルフルオロ - 1 - オクタンスルホニルフルオリド (2.80 mL) を滴下し、さらに 1 時間攪拌した。反応液中の不溶物を濾去し、不溶物をトルエンで洗浄した。濾液と洗浄液をあわせて減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、淡褐色シロップ状の (3R, 4S) - 3 - アジドメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジン (1.58 g) を得た。本化合物は A 法で得た化合物と一致した。

10

【0073】

第六工程：

(3R, 4S) - 3 - アジドメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジン (1.35 g) をエタノール (30 mL) に溶解し、酸化白金 (IV) (190 mg) を加え、水素気流 (風船) 中室温で 2 時間攪拌した。反応液中の触媒をセライトパッドを用いて濾取し、濾取した触媒とセライトパッドをエタノールで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせて減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒：酢酸エチル：メタノール = 10 : 1) で精製して淡褐色油状の (3S, 4S) - 3 - アミノメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジン (1.13 g) を得た。

20

MS (CI⁺) m/z : 253 (MH⁺) .

【0074】

第七工程：

(3S, 4S) - 3 - アミノメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジン (1.10 g) をメタノール (13 mL) に溶解し、モレキュラーシーブス 4A (440 mg) 次いでベンズアルデヒド (0.44 mL) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、ボラン - ピリジン錯体 (0.44 mL) を加え、室温でさらに 3.5 時間攪拌した。反応混合物に 6 mol/L 塩酸 (7.3 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、30% 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジエチルエーテル (2 x 100 mL) で抽出した。ジエチルエーテル層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 : 1) で精製し、無色タール状の (3S, 4S) - 3 - ベンジルアミノメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジン (1.18 g) を得た。

30

MS (CI⁺) m/z : 343 (MH⁺) .

40

【0075】

第八工程：

(3S, 4S) - 3 - ベンジルアミノメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジン (1.15 g) をメタノール (21 mL) に溶解し、モレキュラーシーブス 3A (1.05 g)、酢酸 (1.92 mL)、[(1 - エトキシシクロプロピル) オキシ] トリメチルシラン (2.70 mL) 及びシアノトリヒドロほう酸ナトリウム (633 mg) を加え、攪拌しながら 2 時間加熱還流した。反応液中の不溶物をセライトパッドを用いて濾去し、不溶物とセライトパッドをメタノールで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせ、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性 (pH 14) とした後、メタノールを減圧留去し、残留物をジエチルエーテル (2 x 100 mL) で抽出した。ジエチルエ

50

ーテル層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム（溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1）で精製して無色タール状の（3 S, 4 S）- 3 - （N - ベンジル - N - シクロプロピル）アミノメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジン（1.26 g）を得た。

MS (EI) m/z : 382 (M⁺) .

【0076】

第九工程：

（3 S, 4 S）- 3 - （N - ベンジル - N - シクロプロピル）アミノメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジン（1.22 g）をエタノール（14 mL）に溶解し、10%パラジウム炭素（150 mg）を加え、水素気流（風船）中、室温で4時間撈拌した。反応液中の触媒をセライトパッドを用いて濾過し、触媒とセライトパッドをエタノールで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせて減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム（溶出溶媒：酢酸エチル：メタノール = 20 : 1）で精製した。さらに溶出物を減圧蒸留し、無色油状の（3 R, 4 S）- 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン（414 mg）を得た。

MS (CI⁺) m/z : 159 (MH⁺) .

HRMS (CI⁺) C₈H₁₆FN₂として

計算値 159.1298

実測値 159.1316 .

【0077】

<参考例9>

（3 R, 4 S）- 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジンの合成（I法）

第一工程：

（3 R, 4 R）- （4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル）メタノール（1.18 g）をエタノール（25 mL）に溶解し、トリエチルアミン（1.40 mL）を加えた後、食塩 - 氷浴上で冷却しながら臭化ベンジル（1.10 mL）を滴下した。室温で1時間撈拌した後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（溶出溶媒：酢酸エチル：メタノール = 20 : 1）で精製し、乳白色シロップ状の（3 R, 4 R）- （1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル）メタノール（1.02 g）を得た。

MS (EI⁺) m/z : 207 (M⁺) .

HRMS (EI⁺) C₁₂H₁₇NO₂として

計算値 207.1259

実測値 207.1237 .

【0078】

第二工程：

（3 R, 4 R）- （1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル）メタノール（1.36 g）をジクロロメタン（14 mL）に溶解し、ドライアイス - アセトン浴上で冷却しながらトリエチルアミン（0.83 mL）を加え、ついで塩化メタンスルホニル（0.46 mL）を滴下した後、さらに30分間撈拌した。反応液に水（10 mL）を加えた後、室温に戻し、ジクロロメタン（20 mL）で希釈してジクロロメタン層を分取した。ジクロロメタン層を水洗（2 × 10 mL）し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 酢酸エチル：メタノール = 20 : 1）で精製した。ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 溶出部から乳白色シロップ状の（3 R, 4 R）- 1 - ベンジル - 3 - メタンスルホニルオキシ - 4 - メタンスルホニルオキシメチルピロリジン（585 mg）を得た。

MS (EI⁺) m/z : 363 (M⁺) .

HRMS (EI⁺) C₁₄H₂₁NO₆S₂として

計算値 363.0810

実測値 363.0804 .

10

20

30

40

50

【0079】

酢酸エチル：メタノール = 20 : 1 溶出部より、白色結晶の(3R, 4R) - 1 - ベンジル - 3 - ヒドロキシ - 4 - メタンスルホニルオキシメチルピロリジン(840 mg)を得た。

MS (EI⁺) m/z : 285 (M⁺) .

HRMS (EI⁺) C₁₃H₁₉NO₄S として

計算値 285.1035

実測値 285.1045 .

【0080】

第三工程：

(3R, 4R) - 1 - ベンジル - 3 - ヒドロキシ - 4 - メタンスルホニルオキシメチルピロリジン(835 mg)、アジ化ナトリウム(381 mg)及びN, N - ジメチルホルムアミド(12 mL)を混合し、120 で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水(10 mL)を加え、ジエチルエーテル(2 × 30 mL)で抽出した。ジエチルエーテル層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒：酢酸エチル：メタノール = 20 : 1)で精製し、淡褐色油状の(3R, 4R) - 3 - アジドメチル - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピロリジン(576 mg)を得た。

MS (EI⁺) m/z : 232 (M⁺) .

HRMS (EI⁺) C₁₂H₁₆N₄O として

計算値 232.1324

実測値 232.1309 .

【0081】

第四工程：

(3R, 4R) - 3 - アジドメチル - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピロリジン(566 mg)をジクロロメタン(9 mL)に溶解し、氷水浴上で冷却しながらジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(0.39 mL)を滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応容器を氷水浴上で冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(9 mL)を加え、ジクロロメタン(15 mL)を加えて希釈した後、ジクロロメタン層を分取した。ジクロロメタン層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)次いで水(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で精製した。前半部より淡褐色油状の(3R, 4R) - 3 - アジドメチル - 1 - ベンジル - 4 - フルオロピロリジン(76.7 mg)を得た。

MS (EI⁺) m/z : 234 (M⁺) .

HRMS (EI⁺) C₁₂H₁₅FN₄ として

計算値 234.1281

実測値 234.1263 .

【0082】

後半部から淡褐色油状の(3R, 4S) - 3 - アジドメチル - 1 - ベンジル - 4 - フルオロピロリジン(220 mg)を得た。

MS (EI⁺) m/z : 234 (M⁺) .

HRMS (EI⁺) C₁₂H₁₅FN₄ として

計算値 234.1281

実測値 234.1269 .

【0083】

第五工程：

(3R, 4S) - 3 - アジドメチル - 1 - ベンジル - 4 - フルオロピロリジン(215 mg)をエタノール(3 mL)に溶解し、酸化白金(IV)(30.0 mg)を加え、水素気流(風船)中、室温で5時間攪拌した。反応液中の触媒をセライトパッドを用いて濾去し、触媒とセライトパッドをエタノールで洗浄した。濾液と洗浄液をあわせ、減圧濃縮

10

20

30

40

50

して褐色油状の(3S, 4S) - 3 - アミノメチル - 1 - ベンジル - 4 - フルオロピロリジン(191 mg)を得た。

MS(CI⁺) m/z : 209 (MH⁺) .

HRMS(CI⁺) C₁₂H₁₈FN₂として

計算値 209.1454

実測値 209.1465 .

【0084】

第六工程：

(3S, 4S) - 3 - アミノメチル - 1 - ベンジル - 4 - フルオロピロリジン(186 mg)をメタノール(4 mL)に溶解し、モレキュラーシーブス4A(80.0 mg)次いでベンズアルデヒド(90.8 μL)を加え、室温で1時間攪拌した後、ボラン・ピリジン錯体(90.2 μL)を加え、室温でさらに3時間攪拌した。反応混合物に6 mol/L塩酸(1.5 mL)を加えて1時間攪拌後、6 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジエチルエーテル(3 × 10 mL)で抽出した。ジエチルエーテル層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧能濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で精製し、淡褐色油状の(3S, 4S) - 1 - ベンジル - 3 - ベンジルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン(179 mg)を得た。

MS(CI⁺) m/z : 299 (MH⁺) .

HRMS(CI⁺) C₁₉H₂₄FN₂として

計算値 299.1924

実測値 299.1960 .

【0085】

第七工程：

(3S, 4S) - 1 - ベンジル - 3 - ベンジルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン(175 mg)をメタノール(2 mL)に溶解し、モレキュラーシーブス3A(180 mg)、酢酸(0.36 mL)、[(1-エトキシシクロプロピル)オキシ]トリメチルシラン(0.47 mL)及びシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(110 mg)を加え、攪拌しながら3時間加熱還流した。反応液中の不溶物をセライトパッドを用いて濾去し、不溶物とセライトパッドをメタノールで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせ、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性(pH 14)とした後、メタノールを減圧留去し、残留物をジエチルエーテル(3 × 10 mL)で抽出した。ジエチルエーテル層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で精製して無色タール状の(3R, 4S) - 3 - (N - ベンジル - N - シクロプロピル)アミノメチル - 1 - ベンジル - 4 - フルオロピロリジン(172 mg)を得た。

MS(CI⁺) m/z : 339 (MH⁺) .

HRMS(CI⁺) C₂₂H₂₈FN₂として

計算値 339.2237

実測値 339.2285 .

【0086】

第八工程：

(3R, 4S) - 3 - (N - ベンジル - N - シクロプロピル)アミノメチル - 1 - ベンジル - 4 - フルオロピロリジン(170 mg)をエタノール(10 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(200 mg)及びクロホルム(0.17 mL)を加え、3.9 × 10⁵ Paの水素圧下、50 で23時間攪拌した。反応液中のパラジウム炭素をセライトパッドを用いて濾去し、パラジウム炭素とセライトパッドをエタノールで洗浄した後、濾液と洗浄液を合わせ減圧濃縮した。残渣に30%水酸化ナトリウム水溶液(約1 mL)を加え、塩化ナトリウムを加えて飽和させた後、ジエチルエーテル(3 × 10 mL)で抽出した。ジエチルエーテル層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、淡褐色

10

20

30

40

50

油状の(3R, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン(65.4 mg)を得た。本化合物は参考例8(I法)で得た化合物と一致した。

【0087】

<参考例10>

(3R, 4R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジンの合成

第一工程：

(3R, 4R) - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル]メタノール(2.50 g)、トリフェニルホスフィン(5.74 g)、安息香酸(2.55 g)をテトラヒドロフラン(60 mL)に溶解し、食塩 - 氷浴上で冷却しながらアゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液、9.53 mL)を滴下した。0 以下で1時間さらに室温で2時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1)で精製した。溶出した淡褐色タール状物質をエタノール(60 mL)に溶解し、炭酸カリウム(4.07 g)を水(30 mL)に溶解したものを加え、攪拌しながら3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン(200 mL)に溶解した。このジクロロメタン溶液を飽和食塩水(2 × 50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒：酢酸エチル：メタノール = 10 : 1)で精製し、乳白色シロップ状の(3R, 4S) - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル]メタノール(2.04 g)を得た。

MS(EI) m/z : = 251 (M⁺) .

【0088】

第二工程：

(3R, 4S) - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル]メタノール(2.33 g)、アジ化ナトリウム(1.81 g)、トリフェニルホスフィン(2.67 g)及びN, N - ジメチルホルムアミド(46 mL)を混合し、氷水浴上で冷却しながら四臭化炭素(3.38 g)のジクロロメタン(10 mL)溶液を滴下した。室温で13時間さらに60 で3時間攪拌した後、反応混合物にメタノール(3 mL)を加え、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(200 mL)に溶解し、飽和食塩水(2 × 50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒：酢酸エチル：ヘキサン = 2 : 1)で精製し、乳白色シロップ状の(3R, 4S) - 3 - アジドメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン(2.18 g)を得た。

MS(FAB⁺) m/z : 277 (MH⁺) .

【0089】

第三工程：

(3R, 4S) - 3 - アジドメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン(300 mg)をジクロロメタン(6 mL)に溶解し、食塩 - 氷浴上で冷却しながらジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(0.43 mL)を滴下した。室温で4時間攪拌した後、反応容器を氷水浴上で冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(6 mL)を加え、ジクロロメタン層を分取した。ジクロロメタン層を飽和食塩水(2 × 2 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1)で精製し、(3R, 4R) - 3 - アジドメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジンと3 - アジドメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - ピロリンの混合物(211 mg)を得た。

【0090】

第四工程：

酸化白金(IV)(50.0 mg)をエタノール(7 mL)に懸濁し、水素気流(風船)中、室温で30分間攪拌した。これに(3R, 4R) - 3 - アジドメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジンと3 - アジドメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - ピロリンの混合物(551 mg)のエタノール(3 mL)溶液を加え、

10

20

30

40

50

水素気流（風船）中、室温で5時間攪拌した。反応液中の触媒を濾去し、触媒をエタノールで洗浄した。濾液と洗浄液をあわせて減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム（溶出溶媒：酢酸エチル 酢酸エチル：メタノール = 10 : 1）で精製し、(3S, 4R) - 3 - アミノメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジンと3 - アミノメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - ピロリンの混合物（313 mg）を得た。

【0091】

第五工程：

(3S, 4R) - 3 - アミノメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジンと3 - アミノメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - ピロリンの混合物（310 mg）をメタノール（4 mL）に溶解し、モレキュラーシーブス4A（130 mg）次いでベンズアルデヒド（0.13 mL）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にボラン・ピリジン錯体（0.19 mL）を加え、室温で4時間攪拌した。次いで反応混合物に6 mol/L塩酸（2 mL）を加え、室温で1時間攪拌した後、30%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、ジエチルエーテル（3 × 10 mL）で抽出した。ジエチルエーテル層を合わせて減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム（溶出溶媒：ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1）で精製し、淡黄色油状の(3S, 4R) - 3 - ベンジルアミノメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジン（177 mg）を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 343 (MH⁺) .

HRMS (FAB⁺) C₂₀H₂₄FN₂O₂として

計算値 343.1822

実測値 343.1815 .

【0092】

第六工程：

(3S, 4R) - 3 - ベンジルアミノメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジン（170 mg）をメタノール（5 mL）に溶解し、モレキュラーシーブス3A（160 mg）、酢酸（0.29 mL）、[(1 - エトキシシクロプロピル)オキシ]トリメチルシラン（0.40 mL）及びシアノトリヒドロほう酸ナトリウム（93.5 mg）を加え、攪拌しながら3時間加熱還流した。反応液中の不溶物をセライトパッドを用いて濾去し、不溶物とセライトパッドをメタノールで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせ、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性（pH > 12）とした後、メタノールを減圧留去し、残留物をジエチルエーテル（3 × 10 mL）で抽出した。ジエチルエーテル層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム（溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）で精製して無色タール状の(3S, 4R) - 3 - (N - ベンジル - N - シクロプロピル)アミノメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジン（166 mg）を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 383 (MH⁺) .

HRMS (FAB⁺) C₂₃H₂₈FN₂O₂として

計算値 383.2135

実測値 383.2119 .

【0093】

第七工程

(3S, 4R) - 3 - (N - ベンジル - N - シクロプロピル)アミノメチル - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジン（160 mg）をエタノール（3 mL）に溶解し、10%パラジウム炭素（20.0 mg）を加え、水素気流（風船）中室温で5時間攪拌した。反応液中の触媒をセライトパッドを用いて濾過し、触媒とセライトパッドをエタノールで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせて減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム（溶出溶媒：酢酸エチル：メタノール = 20 : 1 ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1）で精製し、無色油状の(3R, 4R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン（50.7 mg）を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 159 (MH⁺) .
 HRMS (FAB⁺) C₈H₁₆FN₂として
 計算値 159.1298
 実測値 159.1286 .

【0094】

<参考例11>

(3R, 4S) - 3 - [(N - tert - ブトキシカルボニル - N - シクロプロピル) ア
 ミノ]メチル - 4 - フルオロメチルピロリジンの合成

第一工程 :

(1S, 5R) - 7 - [(1R) - 1 - フェニルエチル] - 3 - オキサ - 7 - アザピシ
 クロ [3 . 3 . 0] オクタン - 2 - オン (7 . 73 g , 33 . 4 mmol) をエタノール
 (92 mL) に溶解し、シクロプロピルアミン (46 . 3 mL) を加え、80 で44時
 間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (300 mL) に溶解し、水洗 (2 × 5
 0 mL) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテ
 ル (300 mL) を加え、加熱して結晶化させた後、約1/2まで濃縮し析出晶を濾取し
 た。濾取した結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥し、白色結晶の(3R,
 4S) - N - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシメチル - 1 - [(1S) - 1 - フェニルエ
 チル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド (4 . 41 g) を得た。濾液と洗浄液を合わせ減
 圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒 : ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 酢
 酸エチル) で精製し、さらに(3R, 4S) - N - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシメチ
 ル - 1 - [(1S) - 1 - フェニルエチル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド (1 . 50
 g) を得た。

MS (EI) m/z : 288 (M⁺) .

元素分析値 (%) : C₁₇H₂₄N₂O₂ · 0 . 2 H₂Oとして

計算値 : C ; 69 . 93 , H ; 8 . 42 , N ; 9 . 59

実測値 : C ; 70 . 16 , H ; 8 . 32 , N ; 9 . 60 .

【0095】

第二工程 :

(3R, 4S) - N - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシメチル - 1 - [(1S) - 1 -
 フェニルエチル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド (7 . 54 g) をN, N - ジメチルホル
 ムアミド (180 mL) に溶解し、氷水浴上で冷却しながらイミダゾール (2 . 67 g)
 次いでtert - ブチルクロロジメチルシラン (4 . 72 g) を加え、室温で90分間
 攪拌した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (300 mL) に溶解し、水洗 (2 × 10
 0 mL) し、無視硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (溶
 出溶媒 : 酢酸エチル) で精製し、淡黄色タール状の(3R, 4S) - N - シクロプロピル
 - 4 - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシメチル - 1 - [(1S) - 1 - フェニ
 ルエチル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド (7 . 05 g) を得た。

MS (EI) m/z : 402 (M⁺) .

【0096】

第三工程 :

(3R, 4S) - N - シクロプロピル - 4 - (tert - ブチルジメチルシリル) オキ
 シメチル - 1 - [(1S) - 1 - フェニルエチル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド (7
 . 00 g) をトルエン (70 mL) に溶解し、ボラン・硫化ジメチル錯体 (2 . 20 mL)
 を加え、攪拌しながら5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、10%炭酸
 ナトリウム水溶液 (42 mL) を加え、100 で1時間攪拌した後、トルエン層を分取
 した。トルエン層を水洗 (2 × 30 mL) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し
 た。残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒 : ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、無
 色油状の(3S, 4S) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシメチル - 3 -
 シクロプロピルアミノメチル - 1 - [(1S) - 1 - フェニルエチル] ピロリジン (4 .
 78 g) を得た。

【0097】

第四工程：

(3S, 4S) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシメチル - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 1 - [(1S) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン (4.70 g) をジクロロメタン (70 mL) に溶解し、ジtert - ブチルジカーボネート (2.77 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 1 : 1) で精製し、無色油状の(3R, 4S) - 3 - [(N - tert - ブトキシカルボニル - N - シクロプロピル) アミノ]メチル - 4 - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシメチル - 1 - [(1S) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン (5.28 g) を得た。

10

【0098】

第五工程：

A法：(3R, 4S) - N - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシメチル - 1 - [(1S) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン - 3 - カルボキサミド (1.49 g) をトルエン (15 mL) に溶解し、ボラン・硫化ジメチル錯体 (0.65 mL) を加え、攪拌しながら6時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、10%炭酸ナトリウム水溶液 (12.4 mL) を加え、100 で1時間攪拌した後、トルエン層を分取した。トルエン層を水洗 (10 mL) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ジtert - ブチルジカーボネート (1.13 g) を加え、室温で30分間攪拌し、さらに一夜放置した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、淡褐色結晶の(3R, 4S) - 3 - [(N - tert - ブトキシカルボニル - N - シクロプロピル) アミノ]メチル - 4 - ヒドロキシメチル - 1 - [(1S) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン (1.50 g) を得た。

20

【0099】

B法：(3R, 4S) - 3 - [(N - tert - ブトキシカルボニル - N - シクロプロピル) アミノ]メチル - 4 - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシメチル - 1 - [(1S) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン (3.02 g) をテトラヒドロフラン (45 mL) に溶解し、氷水浴上で冷却しながらフッ化テトラブチルアンモニウム (1 mol / L テトラヒドロフラン溶液、7.42 mL) を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水 (60 mL) を加え、酢酸エチル (2 x 150 mL) で抽出した。酢酸エチル層を合わせ、飽和食塩水 (2 x 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、析出した結晶を濾取し、少量の酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥して白色結晶の(3R, 4S) - 3 - [(N - tert - ブトキシカルボニル - N - シクロプロピル) アミノ]メチル - 4 - ヒドロキシメチル - 1 - [(1S) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン (781 mg) を得た。濾液と洗浄液を合わせて減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、さらに(3R, 4S) - 3 - [(N - tert - ブトキシカルボニル - N - シクロプロピル) アミノ]メチル - 4 - ヒドロキシメチル - 1 - [(1S) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン (1.43 g) を得た。

30

MS (EI) m/z : 374 (M⁺).

40

元素分析値 (%) : C₂₂H₃₄N₂O₃ として

計算値 : C ; 70.55, H ; 9.15, N ; 7.48

実測値 : C ; 70.56, H ; 9.29, N ; 7.52

【0100】

第六工程：

(3R, 4S) - 3 - [(N - tert - ブトキシカルボニル - N - シクロプロピル) アミノ]メチル - 4 - ヒドロキシメチル - 1 - [(1S) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン (2.66 g) をジクロロメタン (40 mL) に溶解し、食塩 - 氷浴上で冷却しながらトリエチルアミン (1.05 mL) を加えた後、塩化メタンスルホニル (0.58 mL) を滴下した。-5 以下で30分間攪拌した後、反応液を水洗し、無水硫酸ナトリウム

50

で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (21 mL) に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウム (1 mol/L テトラヒドロフラン溶液、21.3 mL) を加え、攪拌しながら2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル (200 mL) に溶解した。この酢酸エチル溶液を水洗 (2 × 50 mL) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1:1) で精製し、淡褐色タール状の (3R, 4S) - 3 - [(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロプロピル)アミノ]メチル-4-フルオロメチル-1-[(1S)-1-フェニルエチル]ピロリジン (1.13 g) を得た。

MS (EI) m/z: 376 (M⁺) .

【0101】

第七工程:

(3R, 4S) - 3 - [(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロプロピル)アミノ]メチル-4-フルオロメチル-1-[(1S)-1-フェニルエチル]ピロリジン (1.10 g) をメタノール (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (230 mg) を水 (4 mL) に懸濁したもの次いでギ酸アンモニウム (921 mg) を加え、攪拌しながら90分間加熱還流した。反応液中の触媒をセライトパッドを用いて濾去、触媒とセライトパッドを20%含水メタノールで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせ減圧濃縮し、残渣に水 (20 mL) を加えた後、氷水冷下、30%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性 (pH 14) とし、ジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出した。ジクロロメタン層を合わせ水洗 (2 × 20 mL) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒: ジクロロメタン: メタノール = 20:1) で精製し、淡褐色タール状の (3R, 4S) - 3 - [(N-tert-ブトキシカルボニル-N-シクロプロピル)アミノ]メチル-4-フルオロメチルピロリジン (684 mg) を得た。

MS (EI) m/z: 272 (M⁺) .

【0102】

<参考例14>

(3R, 4R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル-4-メチルピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成

第一工程:

1-ベンジル-4-(R)-メチル-3-(R)-[(4-(S)-フェニル-2-オキサゾリジノン-3-イル)カルボニル]ピロリジン (150 g) をシクロプロピルアミン (650 mL) に溶解し、室温で23h攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテル (800 mL) を加え、室温で70分攪拌した後、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶をジクロロメタン (800 mL) に溶解し、1 mol/L塩酸 (2 × 400 mL) で抽出した。1 mol/L塩酸層を合わせ、氷水浴上で冷却しながら、30% NaOH水溶液でアルカリ性 (pH 13) とした。析出した結晶を濾取し、水次いでジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して白色結晶の (3R, 4R) - 1 - ベンジル-N-シクロプロピル-4-メチル-3-ピロリジンカルボキサミド (52.2 g) を得た。

【0103】

第二工程:

(3R, 4R) - 1 - ベンジル-N-シクロプロピル-4-メチル-3-ピロリジンカルボキサミド (70.0 g) をトルエン (700 mL) に溶解し、氷水浴上で冷却しながらボラン・硫化ジメチル錯体 (90%, 34.3 mL) を滴下し、さらに15分攪拌した後、反応混合物を加熱還流した。室温まで冷却後、10% Na₂CO₃水溶液 (400 mL) を加え、100℃で2h攪拌した。室温まで冷却後、トルエン層を分取し、水洗 (2 × 250 mL) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を減圧蒸留で精製し、無色油状の (3S, 4R) - 1 - ベンジル-3-シクロプロピルアミノメチル-4-メチルピロリジン (62.1 g) を得た。

【0104】

10

20

30

40

50

第三工程：

(3S, 4R) - 1 - ベンジル - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチルピロリジン (25.0 g) をエタノール (200 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (15.7 mL) 及び 10% パラジウム炭素 (12.5 g) を加え、 3.9×10^5 Pa の水素圧下、室温で 9 時間攪拌した。反応液中の触媒を濾去、濾去した触媒を 25% 含水エタノール (300 mL) で洗浄した。濾液と洗浄液をあわせて減圧濃縮し、残渣の淡褐色結晶をテトラヒドロフラン (100 mL) で懸濁して濾取した。濾取した結晶をテトラヒドロフランで洗浄後、減圧乾燥し、白色結晶の (3R, 4R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチルピロリジン・トリフルオロ酢酸塩 (34.1 g) を得た。

【0105】

<参考例 15>

(3R, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジンの合成 (I I 法)

第一工程

A 法：(3R, 4S) - デオキシ - 3 - C - (N - ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル - 1, 2 : 5, 6 - ジ - O - イソプロピリデン - D - アロフラノース (14.1 g) をテトラヒドロフラン (150 mL) に溶解し、1 mol/L 塩酸 (150 mL) を加え、60 で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、褐色泡状物質 (10.1 g) を得た。

【0106】

上記の褐色泡状物質 (9.64 g) とジクロロメタン (100 mL) を混合し、トリエチルシラン (9.40 mL) 及び三フッ化ほう素・ジエチルエーテル錯体 (3.80 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌し、さらに 1 時間加熱還流した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をエタノール (300 mL) と水 (100 mL) の混液に溶解し、過よう素酸ナトリウム (13.9 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液中の不溶物を濾去し、不溶物をエタノール (30 mL) で洗浄した。濾液と洗浄液をあわせ、水素化ほう素ナトリウム (1.33 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水素化ほう素ナトリウム (0.61 g) を追加し、室温でさらに 1.5 時間攪拌した。反応混合物中の不溶物を濾去し、不溶物をエタノール (30 mL) で洗浄した後、濾液と洗浄液をあわせ減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (300 mL) に溶解し、飽和食塩水 (2 × 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒：酢酸エチル：メタノール = 20 : 1) で精製し、淡黄色タール状の (3R, 4R) - (1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) メタノール (5.07 g) を得た。

【0107】

B 法：(3R, 4S) - 4 - [(1S, 2R) - 1, 2, 3 - トリヒドロキシプロピル]ピロリジン - 3 - オール (0.76 g) 及びトリエチルアミン (0.60 mL) を N, N - ジメチルアセトアミド (12 mL) に溶解し、氷水浴上で冷却しながらクロロギ酸ベンジル (0.58 mL) を滴下した後、さらに 1 時間攪拌した。反応混合物にテトラヒドロフラン (12 mL) を加え、さらに 30 分攪拌した。反応混合物中の不溶物を濾去し、不溶物を N, N - ジメチルアセトアミド - テトラヒドロフラン (1 : 1) 混液で洗浄した後、濾液と洗浄液をあわせ減圧濃縮した。残渣をエタノール (32 mL) と水 (7 mL) の混液に溶解し、過よう素酸ナトリウム (1.85 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液中の不溶物を濾去し、不溶物をエタノールで洗浄した。濾液と洗浄液をあわせ、水素化ほう素ナトリウム (242 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物にアセトン (2 mL) を加えた後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (100 mL) に溶解し、飽和食塩水 (2 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒：酢酸エチル：メタノール = 20 : 1) で精製し、乳白色シロップ状の (3R, 4R) - (1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) メタノール (828 mg) を得た。

【0108】

第二工程：

(3R, 4R) - (1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル)メタノール (503 mg) 及びトリフェニルホスフィン (577 mg) を N, N - ジメチルアセトアミド (10 mL) に溶解し、氷水浴上で冷却しながら四臭化炭素 (730 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液を滴下した。室温で5時間攪拌した後、反応混合物にメタノール (1 mL) を加え、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 mL) に溶解し、飽和食塩水 (2 × 10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒：酢酸エチル：ヘキサン = 2 : 1) で精製し、乳白色シロップ状の (3S, 4R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - プロモメチル - 4 - ヒドロキシピロリジン (503 mg) を得た。

MS (FAB⁺) : m/z = 314 (M⁺ + H) .

HRMS (FAB⁺) C₁₃H₁₇BrNO₃ (M⁺ + H) として

計算値 314.0392

実測値 314.0346 .

【0109】

第三工程

A法：(3S, 4R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - プロモメチル - 4 - ヒドロキシピロリジン (2.70 g) をジクロロメタン (60 mL) に溶解し、氷水浴上で冷却しながらジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (2.30 mL) を滴下した後、室温で20時間攪拌した。反応混合物に氷水冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、ジクロロメタン層を分取した。ジクロロメタン層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) 次いで飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、黄褐色タール状の (3S, 4S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - プロモメチル - 4 - フルオロピロリジン (2.20 g) を得た。

【0110】

B法：(3S, 4R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - プロモメチル - 4 - ヒドロキシピロリジン (492 mg) をトルエン (13 mL) に溶解し、1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (0.35 mL) を加えた後、氷水浴上で冷却しながらペルフルオロ - 1 - オクタンスルホニルフルオリド (0.42 mL) を滴下した。反応混合物を2で30分、さらに室温で5時間攪拌した後、シリカゲルパッド上にあげ、酢酸エチル (80 mL) で溶出した。溶出液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、乳白色シロップ状の (3S, 4S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - プロモメチル - 4 - フルオロピロリジン (421 mg) を得た。

MS (FAB⁺) : m/z = 316 (M⁺ + H) .

HRMS (FAB⁺) C₁₃H₁₆BrFNO₂ (M⁺ + H) として

計算値 316.0348

実測値 316.0362 .

【0111】

第四工程：

(3S, 4S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - プロモメチル - 4 - フルオロピロリジン (415 mg) とシクロプロピルアミン (0.91 mL) 及びアセトニトリル (3 mL) を混合し、80で6時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にシクロプロピルアミン (4.55 mL) を加え、80で6時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (15 mL) に溶解し、飽和食塩水 (2 × 5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、淡褐色油状の (3S, 4S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (239 mg) を得た。

MS (FAB⁺) : m/z = 293 (M⁺ + H) .

HRMS (FAB⁺) C₁₆H₂₂FN₂O₂ (M⁺ + H) として

計算値 293.1665

実測値 293.1698 .

【0112】

第五工程：

(3S, 4S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (2.29 g) をエタノール (25 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (229 mg) を加え、水素気流中、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物中の触媒を濾去し、触媒をエタノールで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせ、減圧濃縮した。残渣を減圧蒸留し、無色油状の (3R, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (1.14 g) を得た。

本化合物は参考例8 (I法) で得た化合物と一致した。

【0113】

<参考例16>

(3R, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジンの合成 (IV法)

第一工程：

(3R, 4R) - (1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) メタノール (3.64 g) 及びトリフェニルホスフィン (4.41 g) をN、N - ジメチルアセトアミド (84 mL) に溶解し、氷水浴上で冷却しながら四臭化炭素 (5.57 g) のジクロロメタン (16 mL) 溶液を滴下した。室温で13時間攪拌した後、反応混合物にメタノール (8 mL) を加え、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (300 mL) に溶解し、水 (100 mL) 次いで飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒：酢酸エチル：ヘキサン = 2 : 1) で精製し、乳白色シロップ状の (3S, 4R) - 3 - ブロモメチル - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン (3.17 g) を得た。

MS (EI⁺) : m/z = 279 (M⁺) .

HRMS (EI⁺) C₁₀H₁₈BrNO₃ (M⁺) として

計算値 279.0470

実測値 279.0471 .

【0114】

第二工程

A法：(3S, 4R) - 3 - ブロモメチル - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン (1.97 g) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、氷水浴上で冷却しながらジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (1.90 mL) を滴下した後、室温で19時間攪拌した。反応混合物に氷水冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 mL) を加え、ジクロロメタン層を分取した。ジクロロメタン層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) 次いで飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、黄褐色タール状の (3S, 4S) - 3 - ブロモメチル - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジン (1.64 g) を得た。

【0115】

B法：(3S, 4R) - 3 - ブロモメチル - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン (561 mg) をトルエン (20 mL) に溶解し、1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (0.50 mL) を加えた後、氷水浴上で冷却しながらペルフルオロ - 1 - オクタンスルホニルフルオリド (0.93 mL) を滴下した。反応混合物を2で1時間攪拌した後、シリカゲルパッド上にあげ、酢酸エチル (100 mL) で溶出した。溶出液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、黄色油状の (3S, 4S) - 3 - ブロモメチル -

10

20

30

40

50

1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジン (4 4 7 m g) を得た。

MS (EI ⁺) : m / z = 2 8 1 (M ⁺) .

HRMS (EI ⁺) C ₁₀ H ₁₇ B r F N O ₂ (M ⁺) として

計算値 2 8 1 . 0 4 2 7

実測値 2 8 1 . 0 4 7 0 .

【 0 1 1 6 】

第三工程：

(3 S , 4 S) - 3 - ブロモメチル - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジン (1 . 9 1 g) とシクロプロピルアミン (2 3 . 6 m L) を混合し、80 で23時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (1 0 0 m L) に溶解し、飽和食塩水 (2 × 2 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、淡褐色油状の (3 S , 4 S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (1 . 6 7 g) を得た。

MS (EI ⁺) : m / z = 2 5 8 (M ⁺) .

HRMS (EI ⁺) C ₁₃ H ₂₃ F N ₂ O ₂ (M ⁺) として

計算値 2 5 8 . 1 7 4 4

実測値 2 5 8 . 1 7 5 6 .

【 0 1 1 7 】

第四工程：

(3 S , 4 S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (1 . 8 1 g) をテトラヒドロフラン (1 0 m L) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (5 . 4 0 m L) を加え、室温で4時間攪拌後、さらに一夜放置した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 (1 0 . 8 m L) に溶解し、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にジイソプロピルエーテル - テトラヒドロフラン混液を加え、析出晶を濾取した。濾取した結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジンニトリフルオロ酢酸塩 (2 . 1 9 g) を得た。

【 0 1 1 8 】

(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジンニトリフルオロ酢酸塩 (2 . 0 9 g) を水 (5 m L) に溶解し、30%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、ジクロロメタン (3 × 1 5 m L) で抽出した。ジクロロメタン抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を減圧蒸留し、無色油状の (3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (7 8 5 m g) を得た。本化合物は参考例8で得た化合物と一致した。

実施例1

【 0 1 1 9 】

1 - シクロプロピル - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

ビス(アセタト - O) (1 - シクロプロピル - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボキシラト - O ³ , O ⁴) ボロン (7 3 . 0 m g) 、 (3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (3 0 . 0 m g) 、 トリエチルアミン (2 9 . 0 μ L) およびアセトニトリル (2 m L) を混合し、60 で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル：メタノール = 5 : 1) で精製した。溶出物を5%酢酸水溶液 (2 m L) に溶解し、80 で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (2 × 1 m L) で洗浄後、2 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液で中和した。析出した固体を濾取し、少量の水で洗浄後、減圧乾燥し、淡褐色固体の1 - シクロプロピル - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 , 4 -

10

20

30

40

50

ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (31.6 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 434 (MH⁺)

HRMS (FAB⁺) C₂₂H₂₆F₂N₃O₄ として

計算値 434.1891

実測値 434.1913

実施例 2

【 0120 】

1 - シクロプロピル - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

ビス (アセタト - O) (1 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボキシラト - O³ , O⁴) ボロン (70.0 mg)、(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (30.0 mg) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、淡褐色固体の 1 - シクロプロピル - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (41.0 mg) を得た。

MS (EI) m/z : 415 (M⁺)

HRMS (EI) C₂₂H₂₆FN₃O₄ として

計算値 415.1907

実測値 415.1881

実施例 3

【 0121 】

1 - シクロプロピル - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 8 - ジフルオロメトキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

ビス (アセタト - O) (1 - シクロプロピル - 6 , 7 - ジフルオロ - 8 - ジフルオロメトキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボキシラト - O³ , O⁴) ボロン (79.4 mg)、(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (30.0 mg) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、白色固体の 1 - シクロプロピル - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 8 - ジフルオロメトキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (33.4 mg) を得た。

MS (EI) m/z : 469 (M⁺)

HRMS (EI) C₂₂H₂₃F₄N₃O₄ として

計算値 469.1625

実測値 469.1642

実施例 4

【 0122 】

1 - シクロプロピル - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 8 - ジフルオロメトキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

ビス (アセタト - O) (1 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 8 - ジフルオロメトキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボキシラト - O³ , O⁴) ボロン (76.4 mg)、(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (30.0 mg) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、白色固体の 1 - シクロプロピル - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 8 - ジフルオロメトキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (55.4 mg) を得た。

10

20

30

40

50

MS (EI) m/z : 451 (M⁺)
 HRMS (EI) C₂₂H₂₄F₃N₃O₄ として
 計算値 451.1719
 実測値 451.1681

実施例 5

【0123】

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

ビス(アセタト-O)(1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボキシラト-O³,O⁴)ボロン(300mg)、trans-3-シクロプロピルアミノメチル-4-メチルピロリジン(135mg)を用い、実施例1と同様に反応を行い、淡黄色結晶の1-シクロプロピル-7-(trans-3-シクロプロピルアミノメチル-4-メチル-1-ピロリジニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(208mg)を得た。

10

MS (EI) m/z : 429 (M⁺)
 元素分析値(%) : C₂₃H₂₈FN₃O₄ として
 計算値 : C ; 64.32, H ; 6.57, N ; 9.78
 実測値 : C ; 63.95, H ; 6.57, N ; 9.69

20

実施例 6

【0124】

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

ビス(アセタト-O)(1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボキシラト-O³,O⁴)ボロン(300mg)、trans-3-シクロプロピルアミノメチル-4-トリフルオロメチルピロリジン(177mg)を用い、実施例1と同様に反応を行い、白色結晶の1-シクロプロピル-7-(trans-3-シクロプロピルアミノメチル-4-トリフルオロメチル-1-ピロリジニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(129mg)を得た。

30

MS (EI) m/z : 483 (M⁺)
 元素分析値(%) : C₂₃H₂₅F₄N₃O₄ として
 計算値 : C ; 57.14, H ; 5.21, N ; 8.69
 実測値 : C ; 56.95, H ; 5.25, N ; 8.64

実施例 7

【0125】

1 - シクロプロピル - 7 - [(3 S , 4 R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

40

ビス(アセタト-O)(1-シクロプロピル-7-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボキシラト-O³,O⁴)ボロン(300mg)、(3R,4R)-3-シクロプロピルアミノメチル-4-メチルピロリジン(137mg)を用い、実施例1と同様に反応を行い、黄色結晶の1-シクロプロピル-7-[(3S,4R)-3-シクロプロピルアミノメチル-4-メチル-1-ピロリジニル] - 1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(181mg)を得た。

MS (EI) m/z : 411 (M⁺)
 元素分析値(%) : C₂₃H₂₉N₃O₄ として

50

計算値：C；67.13，H；7.10，N；10.21

実測値：C；67.11，H；7.11，N；10.24

実施例 8

【0126】

1 - シクロプロピル - 7 - [(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

ビス(アセタト - O) (1 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボキシラト - O³ , O⁴) ボロン (300 mg)、(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチルピロリジン (137 mg) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、黄色プリズム晶の 1 - シクロプロピル - 7 - [(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (162 mg) を得た。

MS (EI) m / z : 411 (M⁺)

元素分析値 (%) : C₂₃ H₂₉ N₃ O₄ として

計算値：C；67.13，H；7.10，N；10.21

実測値：C；67.04，H；7.15，N；10.28

実施例 9

【0127】

1 - シクロプロピル - 7 - [(3 S , 4 R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

ビス(アセタト - O) (1 - シクロプロピル - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボキシラト - O³ , O⁴) ボロン (73 . 0 mg)、(3 R , 4 R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (30 . 0 mg) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、白色結晶の 1 - シクロプロピル - 7 - [(3 S , 4 R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (45 . 9 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m / z : 434 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₂ H₂₅ F₂ N₃ O₄ として

計算値：C；60.96，H；5.81，N；9.69

実測値：C；60.76，H；5.72，N；9.32

実施例 10

【0128】

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

ビス(アセタト - O) (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 - 3 - キノリンカルボキシラト - O³ , O⁴) ボロン (200 mg)、(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (85 . 4 mg) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、黄色結晶の 1 - シクロプロピル - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (57 . 1 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m / z : 418 (MH⁺)

HRMS (EI) C₂₂ H₂₆ F₂ N₃ O₃ として

計算値 418.1942

実測値 418.1974

実施例 1 1

【 0 1 2 9 】

7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 8 - メトキシ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

ビス(アセタト - O) [6 , 7 - ジフルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボキシラト - O³ , O⁴] ボロン (3 0 0 m g)、(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (1 1 8 m g) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、淡黄色固体の 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 8 - メトキシ - 3 - キノリンカルボン酸 (1 4 5 m g) を得た。

MS (F A B⁺) m / z : 4 5 2 (M H⁺)

元素分析値 (%) : C₂₂ H₂₄ F₃ N₃ O₄ · 0 . 5 H₂ O として

計算値 : C ; 5 7 . 3 9 , H ; 5 . 4 7 , N ; 9 . 3 1

実測値 : C ; 5 7 . 4 5 , H ; 5 . 2 8 , N ; 9 . 0 6

実施例 1 2

【 0 1 3 0 】

7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 8 - ジフルオロメトキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

ビス(アセタト - O) [6 , 7 - ジフルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 8 - ジフルオロメトキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボキシラト - O³ , O⁴] ボロン (3 3 4 m g)、(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (1 2 2 m g) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、淡黄色固体の 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 8 - ジフルオロメトキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (8 4 . 0 m g) を得た。

MS (F A B⁺) m / z : 4 8 8 (M H⁺)

元素分析値 (%) : C₂₂ H₂₂ F₅ N₃ O₄ として

計算値 : C ; 5 4 . 2 1 , H ; 4 . 5 5 , N ; 8 . 6 2

実測値 : C ; 5 3 . 9 0 , H ; 4 . 5 1 , N ; 8 . 5 5

実施例 1 3

【 0 1 3 1 】

7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 8 - メチル - 3 - キノリンカルボン酸の合成

ビス(アセタト - O) [6 , 7 - ジフルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボキシラト - O³ , O⁴] ボロン (2 1 3 m g)、(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (9 4 . 9 m g) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、淡黄色アモルファス状の 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 8 - メチル - 3 - キノリンカルボン酸 (1 5 . 8 m g) を得た。

MS (F A B⁺) m / z : 4 3 6 (M H⁺)

HRMS (E I) C₂₂ H₂₅ F₃ N₃ O₃ として

計算値 4 3 6 . 1 8 4 8

10

20

30

40

50

実測値 436.1878

実施例 14

【0132】

7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 8 - メトキシ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

ビス(アセタト - O) [7 - フルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボキシラト - O³, O⁴] ボロン (199 mg)、(3R, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (81.7 mg) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、淡黄色固体の 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 8 - メトキシ - 3 - キノリンカルボン酸 (111 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 434 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₂H₂₅F₂N₃O₄ · 0.5 H₂O として

計算値 : C ; 59.72, H ; 5.92, N ; 9.50

実測値 : C ; 59.87, H ; 5.71, N ; 9.40

10

実施例 15

【0133】

7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 1 - エチル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

ビス(アセタト - O) [1 - エチル - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボキシラト - O³, O⁴] ボロン (288 mg)、(3R, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (122 mg) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、淡褐色結晶の 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 1 - エチル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (135 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 422 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₁H₂₅F₂N₃O₄ として

計算値 : C ; 59.85, H ; 5.98, N ; 9.97

実測値 : C ; 59.89, H ; 5.90, N ; 9.97

20

30

実施例 16

【0134】

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

ビス(アセタト - O) [6, 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロエチル) - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボキシラト - O³, O⁴] ボロン (300 mg)、(3R, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (122 mg) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、淡褐色結晶の 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロエチル) - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (112 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 440 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₁H₂₄F₃N₃O₄ · 0.25 H₂O として

計算値 : C ; 56.82, H ; 5.56, N ; 9.47

実測値 : C ; 56.90, H ; 5.40, N ; 9.37

40

実施例 17

50

【0135】

1 - シクロプロピル - 7 - [(3 S , 4 R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

ビス(アセタト - O) (1 - シクロプロピル - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボキシラト - O³ , O⁴) ボロン (212 mg)、(3 R , 4 R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチルピロリジン (84.8 mg) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、淡黄色固体の 1 - シクロプロピル - 7 - [(3 S , 4 R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (123 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m / z : 430 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₃H₂₈FN₃O₄ として

計算値 : C ; 64.32 , H ; 6.57 , N ; 9.78

実測値 : C ; 64.04 , H ; 6.53 , N ; 9.72

実施例 18

【0136】

1 - シクロプロピル - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

ビス(アセタト - O) (1 - シクロプロピル - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボキシラト - O³ , O⁴) ボロン (212 mg)、(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチルピロリジン (84.8 mg) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、淡黄色固体の 1 - シクロプロピル - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (106 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m / z : 430 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₃H₂₈FN₃O₄ · 0.75 H₂O として

計算値 : C ; 62.36 , H ; 6.71 , N ; 9.48

実測値 : C ; 62.65 , H ; 6.53 , N ; 9.44

実施例 19

【0137】

1 - シクロプロピル - 7 - [(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

ビス(アセタト - O) (1 - シクロプロピル - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボキシラト - O³ , O⁴) ボロン (212 mg)、(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチルピロリジン (84.8 mg) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、淡黄色粉末の 1 - シクロプロピル - 7 - [(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (131 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m / z : 430 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₃H₂₈FN₃O₄ · 0.25 H₂O として

計算値 : C ; 63.65 , H ; 6.62 , N ; 9.68

実測値 : C ; 63.77 , H ; 6.54 , N ; 9.64

実施例 20

【0138】

1 - シクロプロピル - 7 - [(3 R , 4 R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メ

10

20

30

40

50

チル - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

ビス(アセタト - O) (1 - シクロプロピル - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボキシラト - O³ , O⁴) ボロン (2 1 2 m g)、(3 S , 4 R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチルピロリジン (8 4 . 8 m g) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、淡黄色粉末の 1 - シクロプロピル - 7 - [(3 R , 4 R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (8 5 . 3 m g) を得た。

MS (FAB⁺) m / z : 4 3 0 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₃ H₂₈ F N₃ O₄ · 0 . 5 H₂ O として

計算値 : C ; 6 3 . 0 0 , H ; 6 . 6 7 , N ; 9 . 5 8

実測値 : C ; 6 2 . 8 9 , H ; 6 . 4 3 , N ; 9 . 5 8

実施例 2 1

【 0 1 3 9 】

7 - [(3 S , 4 R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

ビス(アセタト - O) [6、7 - ジフルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボキシラト - O³ , O⁴] ボロン (1 3 0 m g)、(3 R , 4 R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチルピロリジン (5 0 . 0 m g) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、淡黄色固体の 7 - [(3 S , 4 R) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (4 5 . 7 m g) を得た。

MS (FAB⁺) m / z : 4 4 8 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₃ H₂₇ F₂ N₃ O₄ · 0 . 5 H₂ O として

計算値 : C ; 6 0 . 5 2 , H ; 6 . 1 8 , N ; 9 . 2 1

実測値 : C ; 6 0 . 5 7 , H ; 6 . 0 1 , N ; 9 . 1 7

実施例 2 2

【 0 1 4 0 】

7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

ビス(アセタト - O) [6、7 - ジフルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボキシラト - O³ , O⁴] ボロン (1 3 0 m g)、(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチルピロリジン (5 0 . 0 m g) を用い、実施例 1 と同様に反応を行い、淡黄色固体の 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - メチル - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (6 1 . 4 m g) を得た。

MS (FAB⁺) m / z : 4 4 8 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₃ H₂₇ F₂ N₃ O₄ · 0 . 2 5 H₂ O として

計算値 : C ; 6 1 . 1 2 , H ; 6 . 1 3 , N ; 9 . 3 0

実測値 : C ; 6 1 . 0 8 , H ; 6 . 0 4 , N ; 9 . 1 8

実施例 2 3

【 0 1 4 1 】

7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジ

10

20

30

40

50

ニル] - 1 - エチル - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

1 - エチル - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (2 5 3 m g)、(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (1 7 4 m g)、1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0 .] ウンデカ - 7 - エン (1 6 4 μ L) およびアセトニトリル (5 m L) を混合し、攪拌しながら 3 時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水 (3 m L) を加えて析出物を濾取した。濾取した析出物を水洗後、エタノールで再結晶し、白色結晶の 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 1 - エチル - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (2 4 8 m g) を得た。

10

MS (FAB⁺) m / z : 3 9 2 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₀H₂₃F₂N₃O₃ として

計算値 : C ; 6 1 . 3 7 , H ; 5 . 9 2 , N ; 1 0 . 7 4

実測値 : C ; 6 1 . 1 3 , H ; 6 . 1 0 , N ; 1 0 . 6 3

実施例 2 4

【 0 1 4 2 】

7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 1 - エチル - 6 , 8 - ジフルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

20

1 - エチル - 6 , 7 , 8 - トリフルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (2 0 0 m g)、(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (1 2 8 m g) を用い、実施例 2 3 と同様に反応を行い、淡黄色結晶の 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 1 - エチル - 6 , 8 - ジフルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (1 4 0 m g) を得た。

MS (FAB⁺) m / z : 4 1 0 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₀H₂₂F₃N₃O₃ として

計算値 : C ; 5 8 . 6 8 , H ; 5 . 4 2 , N ; 1 0 . 2 6

実測値 : C ; 5 8 . 5 9 , H ; 5 . 3 3 , N ; 1 0 . 2 2

30

実施例 2 5

【 0 1 4 3 】

7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロエチル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

6 , 7 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロエチル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (2 7 1 m g)、(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (1 7 4 m g) を用い、実施例 2 3 と同様に反応を行い、淡黄色粉末の 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロエチル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (1 8 6 m g) を得た。

40

MS (FAB⁺) m / z : 4 1 0 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₀H₂₂F₃N₃O₃ · 0 . 4 H₂O として

計算値 : C ; 5 7 . 6 6 , H ; 5 . 5 2 , N ; 1 0 . 0 9

実測値 : C ; 5 7 . 8 2 , H ; 5 . 3 1 , N ; 1 0 . 0 4

実施例 2 6

【 0 1 4 4 】

7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 , 8 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロエチル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

50

6, 7, 8 - トリフルオロ - 1 - (2 - フルオロエチル) - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (200 mg)、(3R, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (120 mg) を用い、実施例 23 と同様に反応を行い、淡黄色結晶の 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6, 8 - ジフルオロ 1 - (2 - フルオロエチル) - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (98.0 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 428 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₀H₂₁F₄N₃O₃ として

計算値 : C ; 56.21, H ; 4.95, N ; 9.83

実測値 : C ; 55.81, H ; 4.77, N ; 9.80

10

実施例 27

【0145】

7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - 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 - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸の合成

7 - クロロ - 6 - 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 - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (355 mg)、(3R, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (190 mg) を用い実施例 23 と同様に反応を行い、淡黄色粉末の 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - 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 - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (229 mg) を得た。

20

MS (FAB⁺) m/z : 477 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₃H₂₀F₄N₄O₃ として

計算値 : C ; 57.98, H ; 4.23, N ; 11.76

実測値 : C ; 57.80, H ; 4.10, N ; 11.67

実施例 28

【0146】

7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - 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 - 3 - キノリンカルボン酸の合成

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 - 3 - キノリンカルボン酸 (337 mg)、(3R, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (174 mg) を用い実施例 23 と同様に反応を行い、淡黄色粉末の 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - 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 - 3 - キノリンカルボン酸 (309 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 476 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₄H₂₁F₄N₃O₃ · 0.25 H₂O として

計算値 : C ; 60.06, H ; 4.52, N ; 8.76

実測値 : C ; 60.18, H ; 4.35, N ; 8.84

40

実施例 29

【0147】

1 - シクロプロピル - 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸の合成

7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 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 (283 mg)、(3R, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (190 mg) を用い実施例 23 と同様に反応を行い、白色粉末の 1 - シクロプロピル - 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピル

50

アミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 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 (79.4 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 405 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₀H₂₂F₂N₄O₃ · 0.25 H₂O として

計算値 : C ; 58.74, H ; 5.55, N ; 13.70

実測値 : C ; 58.98, H ; 5.34, N ; 13.70

実施例 30

【0148】

1 - シクロプロピル - 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

1 - シクロプロピル - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (199 mg)、(3R, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (131 mg) を用い、実施例 23 と同様に反応を行い、淡黄色結晶の 1 - シクロプロピル - 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (148 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 404 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₁H₂₃F₂N₃O₃ として

計算値 : C ; 62.52, H ; 5.75, N ; 10.42

実測値 : C ; 62.14, H ; 5.65, N ; 10.29

実施例 31

【0149】

1 - シクロプロピル - 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6, 8 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

1 - シクロプロピル - 6, 7, 8 - トリフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (212 mg)、(3R, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (142 mg) を用い、実施例 23 と同様に反応を行い、淡黄色結晶の 1 - シクロプロピル - 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6, 8 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (157 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 422 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₁H₂₂F₃N₃O₃ として

計算値 : C ; 59.85, H ; 5.26, N ; 9.97

実測値 : C ; 59.53, H ; 5.25, N ; 9.76

実施例 32

【0150】

8 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

8 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (300 mg)、(3R, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (174 mg) を用い、実施例 23 と同様に反応を行い、淡黄色固体の 8 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (218 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 438 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₁H₂₂ClF₂N₃O₃ · 0.2 H₂O として

計算値 : C ; 57.13, H ; 5.11, N ; 9.52

10

20

30

40

50

実測値：C；57.19，H；4.97，N；9.49

実施例 3 3

【0151】

7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - 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] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸の合成

7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (200 mg)、(3R, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (116 mg) を用い、実施例 2 3 と同様に反応を行い、淡黄色結晶の 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - 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] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (101 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 423 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₂H₂₁F₃N₄O₃ · 0.25 H₂O として

計算値：C；56.27，H；5.08，N；13.35

実測値：C；56.40，H；4.88，N；13.05

実施例 3 4

【0152】

7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - 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] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

6, 7 - ジフルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (283 mg)、(3R, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (190 mg) を用い、実施例 2 3 と同様に反応を行い、淡黄色結晶の 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - 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] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (203 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 422 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₁H₂₂F₃N₃O₃ · 0.25 H₂O として

計算値：C；59.22，H；5.32，N；9.87

実測値：C；59.17，H；5.09，N；9.78

実施例 3 5

【0153】

7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - 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] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

6, 7, 8 - トリフルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (301 mg)、(3R, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (190 mg) を用い、実施例 2 3 と同様に反応を行い、淡黄色結晶の 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - 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] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (231 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 440 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₁H₂₁F₄N₃O₃ · 0.25 H₂O として

計算値：C；56.82，H；4.88，N；9.47

実測値：C；56.91，H；4.67，N；9.35

実施例 3 6

10

20

30

40

50

【0154】

8 - クロロ - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

8 - クロロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (318 mg)、(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (174 mg) を用い、実施例 23 と同様に反応を行い、黄色固体の 8 - クロロ - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (93.6 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m / z : 456 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₁H₂₁ClF₃N₃O₃ · 0.5 H₂O として

計算値 : C ; 54.26 , H ; 4.77 , N ; 9.04

実測値 : C ; 54.36 , H ; 4.54 , N ; 8.88

実施例 37

【0155】

5 - アミノ - 1 - シクロプロピル - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

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 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (250 mg)、(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (190 mg)、トリエチルアミン (0.17 mL) およびジメチルスルホキシド (4 mL) を混合し、100 で 9 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒 : ジクロロメタン : メタノール = 40 : 1) で精製した。溶出した黄色固体をエタノールで再結晶し、黄色結晶の 5 - アミノ - 1 - シクロプロピル - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (248 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m / z : 449 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₂H₂₆F₂N₄O₄ として

計算値 : C ; 58.92 , H ; 5.84 , N ; 12.49

実測値 : C ; 58.60 , H ; 5.74 , N ; 12.39

実施例 38

【0156】

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

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 - 3 - キノリンカルボン酸 (79.0 mg)、(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (51.0 mg) を用い、実施例 36 と同様に反応を行い、黄色固体の 5 - アミノ - 1 - シクロプロピル - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (9.6 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m / z : 433 (MH⁺)

HRMS (EI) C₂₂H₂₇F₂N₄O₃ として

計算値 433.2051

実測値 433.2086

実施例 39

10

20

30

40

50

【0157】

5 - アミノ - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

5 - アミノ - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (240 mg)、(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (174 mg) を用い、実施例 36 と同様に反応を行い、黄色固体の 5 - アミノ - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (204 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m / z : 467 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₂H₂₅F₃N₄O₄ として

計算値 : C ; 56.65 , H ; 5.40 , N ; 12.01

実測値 : C ; 56.63 , H ; 5.31 , N ; 11.84

実施例 40

【0158】

5 - アミノ - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

5 - アミノ - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (20.0 mg)、(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (15.2 mg) を用い、実施例 36 と同様に反応を行い、黄色固体の 5 - アミノ - 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (9.6 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m / z : 451 (MH⁺)

HRMS (EI) C₂₂H₂₆F₃N₄O₃ として

計算値 451.1957

実測値 451.1996

実施例 41

【0159】

7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 4 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸の合成

7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 4 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチル (327 mg)、(3 R , 4 S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (174 mg)、1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0 .] ウンデカ - 7 - エン (160 mg) およびアセトニトリル (5 mL) を混合し、80 で1時間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、水次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒 : ジクロロメタン : アセトン = 2 : 1 1 : 1 ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) で精製した。溶出した淡黄色固体をエタノール (4 mL) に溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) を加えた後、60 で70分攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水 (10 mL) を加えて希釈し、1 mol / L 塩酸で中和 (pH 7.5) した後、ジクロロメタン (2 x 30 mL) で抽出した。ジクロロメタン抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒 : ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) で精製し、白色結晶の 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - シクロプロ

10

20

30

40

50

ピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (141 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 421 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₁H₂₆F₂N₄O₃ · 0.5 H₂O として

計算値 : C ; 58.73, H ; 6.34, N ; 13.05

実測値 : C ; 58.83, H ; 6.10, N ; 13.00

実施例 42

【0160】

7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸エチル (309 mg)、(3R, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (174 mg) を用い、実施例 40 と同様に反応を行い、淡黄色結晶の 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (91.3 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 420 (MH⁺)

元素分析値 (%) : C₂₂H₂₇F₂N₃O₃ として

計算値 : C ; 62.99, H ; 6.49, N ; 10.02

実測値 : C ; 63.31, H ; 6.47, N ; 9.95

実施例 43

【0161】

7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6, 8 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸の合成

6, 7, 8 - トリフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸エチル (50.0 mg)、(3R, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロピロリジン (29.0 mg) を用い、実施例 40 と同様に反応を行い、淡黄色粉末の 7 - [(3S, 4S) - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 4 - フルオロ - 1 - ピロリジニル] - 6, 8 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (25.1 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z : 438 (MH⁺)

HRMS (EI) C₂₂H₂₇F₃N₃O₃ として

計算値 438.2005

実測値 438.2015

【0162】

< 抗菌活性 >

< 試験例 : インビトロ抗菌力 >

本発明化合物のインビトロ抗菌力 (最小発育阻止濃度、MIC) を NCCLS 法 [National Committee for Clinical Laboratory Standard (1997). methods for Dilution Antibacterial Susceptibility Tests for Bacteria that grow Aerobically - Forth Edition: Approved Standard m7 - A4. NCCLS, Villanova, Pa.] に準じて Mueller - Hinton 寒天培地を用いた寒天平板希釈法により測定した。ただし、肺炎球菌および腸球菌に対しては、馬脱繊維血を 5% 含む mueller - Hinton 寒天培地を用い MIC の測定を行った。その結果を表 1 に示す。

10

20

30

40

50

【 0 1 6 3 】

【 表 1 】

表 1. インビトロ抗菌力

菌株	MIC (mg/mL)				
	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5
<i>S. aureus</i> Smith	0.008	0.008	0.008	0.016	0.008
<i>S. aureus</i> MR5867	0.008	0.016	0.008	0.031	0.008
<i>S. aureus</i> MS16401	0.004	0.031	0.008	0.063	0.016
<i>S. pneumoniae</i> Type III	≤0.008	0.031	0.016	0.063	0.031
<i>E. faecalis</i> IID682	0.063	0.125	0.125	0.5	0.125

10

菌株	MIC (mg/mL)			
	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9
<i>S. aureus</i> Smith	0.031	0.031	0.031	≤0.008
<i>S. aureus</i> MR5867	0.008	0.063	0.031	≤0.008
<i>S. aureus</i> MS16401	0.063	0.125	0.063	0.016
<i>S. pneumoniae</i> Type III	0.063	0.063	0.125	≤0.008
<i>E. faecalis</i> IID682	0.25	0.25	0.5	0.063

S. aureus MR5867: methicillin-resistant *S. aureus**S. aureus* MS16401: quinolone-resistant *S. aureus*

20

【 産業上の利用可能性 】

【 0 1 6 4 】

本発明の新規な 7 - (3 - シクロプロピルアミノメチル - 1 - ピロリジニル) キノロンカルボン酸誘導体およびその塩並びに水和物は、安全で、強力な抗菌作用を示すだけでなく、従来の抗菌剤が効力を示しにくい耐性菌に対して有効である。

【 0 1 6 5 】

従来の抗菌剤が効力を示しにくい耐性菌に対して有効な新規なキノロンカルボン酸系抗菌剤を提供することができる。

フロントページの続き

審査官 富永 保

- (56)参考文献 国際公開第97/040037(WO, A1)
特開昭61-043186(JP, A)
特開昭60-214773(JP, A)
特開昭59-067269(JP, A)
特開昭62-148484(JP, A)
特開昭63-045261(JP, A)
特開平03-188074(JP, A)
国際公開第95/011902(WO, A1)
国際公開第95/034559(WO, A1)
国際公開第96/033992(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CA/REGISTRY(STN)