



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01)

(45) 공고일자 2007년06월04일
(11) 등록번호 10-0724311
(24) 등록일자 2007년05월28일

(21) 출원번호	10-2002-7002869	(65) 공개번호	10-2002-0041421
(22) 출원일자	2002년03월02일	(43) 공개일자	2002년06월01일
심사청구일자	2005년08월30일		
변역문 제출일자	2002년03월02일		
(86) 국제출원번호	PCT/GB2000/003366	(87) 국제공개번호	WO 2001/18002
국제출원일자	2000년09월01일	국제공개일자	2001년03월15일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 9920917.3 1999년09월03일 영국(GB)

(73) 특허권자

에스비 팜코 푸에르토 리코 인코포레이티드
푸에르토 리코 00917 하토 레이 원 컴프트roller 프라자 폰스 데 레온 애비뉴 105 더 유나이티드 스테이츠 코퍼레이션 컴파니

주식회사 엘지
서울시영등포구여의도동20번지

(72) 발명자

조성욱
대전광역시유성구문지동104-1엘지화학연구소

최훈
대전광역시유성구문지동104-1엘지화학연구소

헤일러, 존, 데이비드
영국티엔119에이엔켄트통브리지니어레이올드파우더밀즈스미스클라인
비참파마슈티칼즈

(74) 대리인
김영
손창규
주성민

(56) 선행기술조사문헌
EP 688772

심사관 : 이선화

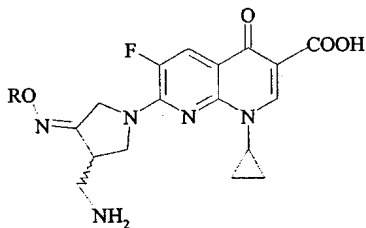
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 나프티리딘-3-카르복실산 유도체의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 항균 활성을 갖는 하기 화학식 (I)의 나프티리딘-3-카르복실산 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

<화학식 I>

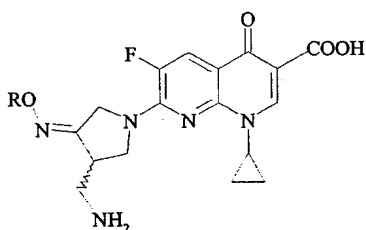


특허청구의 범위

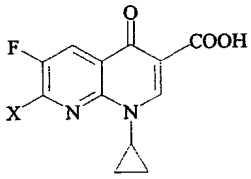
청구항 1.

염기 및 물인 수성 용매의 존재하에 하기 화학식 (II)의 화합물을 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염과 반응시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및(또는) 수화물의 제조 방법.

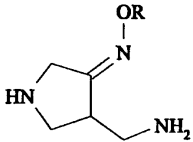
<화학식 I>



<화학식 II>



<화학식 III>



상기 식에서,

R은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고,

X는 이탈기이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, 화학식 (II)의 화합물을 기준으로 10 부피의 용매가 사용되는 것인 방법.

청구항 3.

제1항에 있어서, 화학식 (II)의 화합물을 기준으로 화학식 (III)의 화합물이 1.01 내지 1.08 몰 당량으로 사용되는 것인 방법.

청구항 4.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 주위 온도 내지 60℃의 온도에서 수행되는 방법.

청구항 5.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 트리에틸아민, 디소프로필아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N,N-디메틸아미노피리딘, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-운데스-7-엔, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄, 또는 테트라 C_{1-6} 알킬암모늄 히드록시드인 방법.

청구항 6.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 트리에틸아민 또는 테트라 C_{1-6} 알킬암모늄 히드록시드인 방법.

청구항 7.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 트리에틸아민인 방법.

청구항 8.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (II)의 화합물을 기준으로 3.2 내지 3.8 몰 당량의 염기가 사용되고 화학식 (III)의 화합물이 디메탄술포네이트 염, 히드로클로라이드 염, 트리플루오로아세테이트 염, 또는 술페이트 염의 형태인 방법.

청구항 9.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X가 클로로인 방법.

청구항 10.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (III)의 화합물이 4-아미노메틸-3-메톡시이미노피롤리디늄 디메탄술포네이트인 방법.

청구항 11.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R이 C₁ 알킬인 방법.

청구항 12.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 (R,S)-7-(3-아미노메틸-4-*syn*-메톡시이미노-피롤리딘-1-일)-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 메탄술포네이트 또는 그의 수화물인 방법.

청구항 13.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물의 제약상 허용가능한 염 및(또는) 수화물을 형성하는 단계를 추가로 수행하는 방법.

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

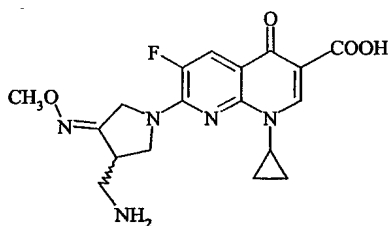
청구항 21.

삭제

명세서

본 발명은 제약상 활성인 화합물, 예를 들면 항균 활성을 갖는 퀴놀론 카르복실산 유도체의 신규한 제조 방법에 관한 것이다.

EP 688772는 하기 화학식의 무수 (R,S)-7-(3-아미노메틸-4-메톡시이미노피롤리딘-1-일)-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산을 포함하는, 항균 활성을 갖는 신규한 나프티리딘 카르복실산을 기술하고 있다.



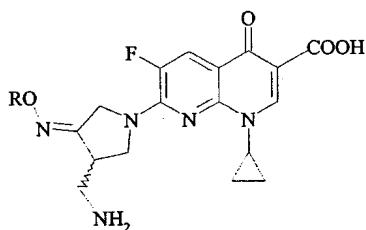
WO 98/42705는 (R,S)-7-(3-아미노메틸-4-*syn*-메톡시이미노피롤리딘-1-일)-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 메탄술포네이트 및 세스퀴수화물을 포함하는 그의 수화물을 기술하고 있다.

EP 688772는 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산과 4-아미노메틸-3-메톡시이미노피롤리딘 디트리플루오로아세테이트를 용매로 무수 아세트니트릴을 사용하여 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 존재하에 반응시키는 것을 포함하는 (R,S)-7-(3-아미노메틸-4-*syn*-메톡시이미노피롤리딘-1-일)-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산의 제조 방법을 기술하고 있다. PCT/KR99/00099(본 출원의 우선일 이후에 공개됨)는 4-아미노메틸-3-메톡시이미노피롤리딘 디히드로클로라이드를 사용하는 동일한 방법을 기술하고 있다.

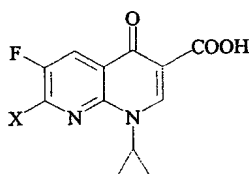
본 발명은 항균 활성을 갖는 퀴놀론 카르복실산 유도체의 개량된 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명에 따라, 염기 및 수성 용매 존재하에 하기 화학식 (II)의 화합물을 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염과 반응시키는 단계 및 임의로 그의 제약상 허용가능한 염 및(또는) 수화물을 형성하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및(또는) 수화물을 제조하는 방법을 제공한다.

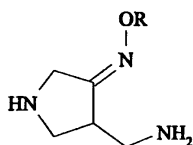
화학식 I



화학식 II



화학식 III



상기 식에서,

R은 C₁₋₄ 알킬 또는 C₁₋₄ 할로알킬이고,

X는 이탈기이다.

본 발명의 방법에 사용하기 적합한 수성 용매로 수성 아세토니트릴 및 수성 알콜, 예를 들면 수성 에탄올과 같은 수성 C₁₋₆ 알킬 알콜이 포함되지만, 바람직한 용매는 물이다.

이 방법에 사용된 용매는 혼합 용매이며, 용매는 임의의 비율로 혼합될 수 있는데, 예를 들어, 용매가 수성 아세토니트릴일 때, 아세토니트릴:물의 비율을 0.7 대 1.4로 사용할 수 있고, 바람직하게는 아세토니트릴:물을 1:1 비율로 혼합한 용매를 사용할 수 있다.

반응은 화학식 (II)의 화합물을 기준으로 용매 1 부피 이상, 예를 들면 10 부피의 용매 중에서 수행하는 것이 바람직하다.

반응은 화학식 (II)의 화합물에 비해 화학식 (III)의 화합물을 과량으로 사용하여 수행하는 것이 바람직하며, 예를 들어 화학식 (III)의 화합물의 몰 당량을 1.01 내지 1.08로, 바람직하게는 1.05로 사용하여 수행한다.

반응 온도는 주위 온도 내지 100 °C, 예를 들면 주위 온도 내지 약 60 °C에서 수행하는 것이 바람직하다.

본 발명의 방법에 사용하기 적합한 염기로는 유기 염기, 예를 들면, 트리에틸아민, 디이소프로필아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N,N-디메틸아미노피리딘, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-운데스-7-엔 및 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 및 테트라알킬암모늄 히드록시드, 예를 들면, 테트라 C₁₋₆ 알킬암모늄 히드록시드, 예를 들면 테트라부틸암모늄 히드록시드 또는 테트라메틸암모늄 히드록시드가 있다. 탄산 수소 나트륨 및 칼륨, 수산화 나트륨 및 칼륨, 및 탄산 나트륨 및 칼륨과 같은 무기 염기도 또한 사용할 수 있다.

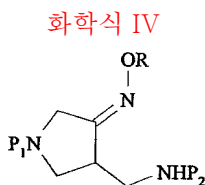
염기는 트리에틸아민이 바람직하다.

화학식 (II)의 화합물을 기준으로 3.2 내지 3.8 몰 당량의 염기를 사용하는 것이 적합하며, 3.4 몰 당량의 염기를 사용하는 것이 바람직하다. 염기가 테트라알킬암모늄 히드록시드인 경우, 염기 3 당량 미만, 예를 들면 약 2.6 당량을 사용하여 본 발명의 방법을 수행할 수 있다.

화학식 (II)의 화합물에서 이탈기 X로는 할로젠, 특히 클로로가 적합하며, 당 업계의 숙련가들은 다른 적합한 이탈기를 명백히 알 것이다.

화학식 (III)의 화합물은 디메탄술포네이트 염 형태, 예를 들면, 4-아미노메틸-3-메톡시이미노피롤리디늄 디메탄술포네이트인 것이 바람직하다. 화학식 (III)의 화합물의 다른 염은 히드로클로라이드, 트리플루오로아세트레이트 및 술페이트 염을 포함한다.

화학식 (III)의 화합물의 디메탄술포네이트 염은 하기 화학식 (IV)의 화합물을 메탄술포산과 반응시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다.



상기 식에서,

R은 화학식 (I)의 화합물에서 정의된 바와 같고,

P₁ 및 P₂는 동일하거나 상이할 수 있으며, 아미노 보호기이다.

P₁ 및 P₂로는 메탄술포산으로 처리하여 제거할 수 있는 임의의 적합한 아미노 보호기가 적합하다. t-부톡시카보닐이 P₁ 및 P₂ 둘다에 바람직한 보호기이다.

화학식 (II)의 화합물과 메탄술포산의 반응 온도는 약 10 °C 내지 약 50 °C가 적합하고, 40 내지 45 °C가 더욱 바람직하다.

화학식 (II)의 화합물의 탈보호를 이룩하는데 사용된 메탄술포산의 양은 2 내지 4 당량이 적합하다. 예를 들면, 2.4 당량의 메탄술포산이 35 °C 내지 40 °C의 온도에서 적합하게 사용되거나, 또는 3 당량의 메탄술포산이 주위 온도에서 적합하게 사용된다. 40 °C 내지 45 °C의 온도에서는 2.5 당량의 메탄술포산을 사용하는 것이 더욱 바람직하다.

반응은 용매중에서 적합하게 수행되며, 용매의 예를 들면 알콜, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 이소-프로판올 또는 n-프로판올, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 아세톤, 메틸 이소부틸 케톤, DME, THF, 3차-부틸메틸 에테르, 디옥산 또는 에틸 아세테이트 또는 이들의 임의의 혼합물을 들 수 있다. 메탄올이 용매로 바람직하다. 적합하게는, 용매 10 부피 당량 이하, 예를 들면 약 4 당량을 사용할 수 있다.

화학식 (II), (III) 및 (IV)의 화합물은 US 5,633,262, EP 688772 및 PCT/KR99/00099에 개시된 방법으로 제조할 수 있다.

본 발명에 따라 제조된 화학식 (I)의 화합물은 바람직하게는 WO 98/42705에 기술된 바와 같은, (R,S)-7-(3-아미노메틸-4-syn-메톡시이미노-피롤리딘-1-일)-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 메탄술포네이트 또는 그의 수화물, 바람직하게는 세스퀴수화물이다. 메탄술포네이트 및 그의 수화물은 WO 98/42705 및 WO 00/17199에 기술된 바와 같이 유리산으로부터 합성할 수 있다.

본 발명의 방법은 용매로 무수 아세토니트릴을 사용하는 공지된 방법에 비해 품질이 우수한 약물을 제조한다는 점에서 유리하다. 추가로, 수성 용매를 사용하여 비용면에서 보다 효율적이며 환경면에서 잇점을 제공할 수 있다.

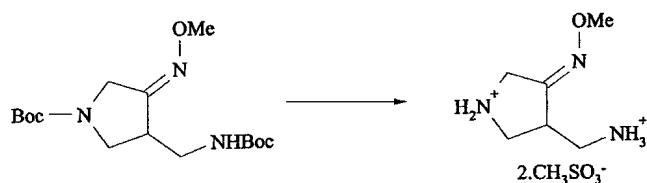
본 명세서에 인용된 특허 및 특허 출원을 포함하는 모든 참고 문헌(이에 제한되지 않음)은 각각의 개별 문헌이 본원에 구체적이고도 개별적으로 참고로 인용되었다고 나타낸 것처럼 본원에 참고로 인용되었다.

본 발명은 하기 실시예에 의해 예시된다. 그러나, 이 실시예는 본 발명의 범위를 어떠한 방법으로도 제한하는 것으로 해석되지 않는다.

실시예

실시예 1

4-아미노메틸-3-메톡시이미노피롤리딘-2-일 디메탄술포네이트의 합성



질소하에 15 내지 20 °C에서 메탄올 (660 mL) 중의 1-(N-t-부톡시카르보닐)-4-(t-부톡시카르보닐아미노메틸)피롤리딘-3-메톡심 (100 g)의 용액을 30 °C 이하의 온도를 유지하면서 5 분 동안 메탄술포산 (56.4 mL)으로 처리하였다. 이 용액을 20 내지 25 °C에서 16 내지 20 시간 동안 교반하였다. 이 때 생성물이 침전하여 진한 현탁액을 형성하였다. 이 생성물을 여과하여 단리하고, 메탄올 (165 mL)로 세척하고, 25 °C에서 진공하에 건조하여 표제 화합물 84 g (86%)을 수득하였다.

m.p. 189-193 °C;

m/z: 144 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.27, (2H, brs), 7.95 (3H, brs), 4.01 (1H, d), 3.92 (1H, d), 3.87 (3H, s), 3.69 (1H, m), 3.26 (2H, m), 3.26 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.39 (6H, s);

이론값: C, 28.64%, H, 6.25%, N, 12.46%,; C₈H₂₁N₃O₇S₂ 실제값: C, 28.65%, H 6.31%, N, 12.53%.

실시예 2

4-아미노메틸-3-메톡시이미노피롤리딘-2-일 디메탄술포네이트의 합성

질소하에 20 °C에서 메탄올 (400 mL) 중의 1-(N-t-부톡시카르보닐)-4-(t-부톡시카르보닐아미노메틸)피롤리딘-3-메톡심 (100 g)의 용액을 25 °C 이하의 온도를 유지하면서 15 분 동안 메탄술포산 (47 mL, 70 g, 2.5 당량)으로 처리하였다. 이 용액을 40 내지 45 °C에서 30 분 동안 가열하고, 4 내지 5 시간 동안 이 온도로 유지하였다. 이 때 생성물이 침전하여 진한 현탁액을 생성하였다. 조 생성물을 질소하에 여과하여 단리시키고, 메탄올 (200 mL)로 세척하였다. 조 생성물을 메탄올 (4 부피, 약 360 mL) 중에 현탁시키고, 1 시간 동안 환류하며 가열하였다. 20 °C까지 냉각시킨 후, 이 현탁액을 1 시간 동안 교반하였다. 이 생성물을 여과하고, 메탄올 (2 부피, 약 180 mL)로 세척하고, 40 °C에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물 73.8 g (78%)을 수득하였다.

특성 데이터는 표제 화합물의 표준 샘플과 일치하였다.

실시예 3

(R,S)-7-(3-아미노메틸-4-*syn*-메톡시이미노-피롤리딘-1-일)-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산의 합성

15 내지 20 ℃에서 트리에틸아민 (5.1 mL)을 물 (25 mL) 중의 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 (3.05 g)에 첨가하고, 이 혼합물을 20 분 동안 교반하였다. 4-아미노메틸-3-메톡시이미노-피롤리디늄 디메탄술포네이트 (3.86 g)를 첨가한 후 물 (5 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 20 내지 25 ℃에서 17 시간 45 분 동안 교반하였다. 이 생성된 생성물을 여과하고, 케이크를 물 (30 mL)로 세척한 후 에탄올 (30 mL)로 세척하고, 50 ℃에서 진공하에 건조하여 표제 화합물을 백색 고체 (4.23 g)(실제 102%, 분석상 86%)로 수득하였다. 특성 데이터는 표제 화합물의 표준 샘플과 일치하였다.

실시예 4

(R,S)-7-(3-아미노메틸-4-*syn*-메톡시이미노-피롤리딘-1-일)-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산의 합성

15 내지 20 ℃에서 트리에틸아민 (34 mL)을 아세트니트릴 (100 mL)과 물 (100 mL)의 혼합물 중의 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 (20.17 g)에 첨가하고, 이 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 4-아미노메틸-3-메톡시이미노-피롤리디늄 디히드로클로라이드 (18.9 g)를 첨가한 후 물 (5 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 20 내지 25 ℃에서 23 시간 15 분 동안 교반하였다. 이 생성된 생성물을 여과하고, 케이크를 빙냉시킨 1:2의 아세트니트릴:물 (100 mL)로 세척한 후 아세트니트릴 (100 mL)로 세척하고, 공기 건조시킨 후, 주위 온도에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 옅은 황갈색 고체 (26 g)(실제 94%, 분석상 78.8%)로 수득하였다. 특성 데이터는 표제 화합물의 표준 샘플과 일치하였다.

실시예 5

(R,S)-7-(3-아미노메틸-4-*syn*-메톡시이미노-피롤리딘-1-일)-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산의 합성

20 내지 25 ℃에서 물 (15 mL, 23 mmol) 중의 테트라부틸암모늄 히드록시드의 40% 용액을 물 (8 mL) 중의 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 (2.5 g, 8.8 mmol)과 4-아미노메틸-3-메톡시이미노피롤리디늄 디메탄술포네이트 (3.12 g, 9.3 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 이 혼합물을 24 시간 동안 교반하였다. 이 생성된 생성물을 여과하고, 케이크를 물 (25 mL)로 세척한 후 에탄올 (25 mL)로 세척하고, 50 ℃에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체 (3.47 g)로 수득하였다. 특성 데이터는 표제 화합물의 표준 샘플과 일치하였다.

실시예 6

(R,S)-7-(3-아미노메틸-4-*syn*-메톡시이미노-피롤리딘-1-일)-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 메탄술포네이트의 합성

30 ℃에서 디클로로메탄 (1 mL) 중의 메탄술포산의 용액 (0.33 g, 3.43 mmol)을 디클로로메탄 (23.2 mL)과 에탄올 (2.7 mL)의 혼합물 중의 (R,S)-7-(3-아미노메틸-4-*syn*-메톡시이미노피롤리딘-1-일)-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 (89.9% 순도에서 1.5 g, 3.46 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 이 혼합물을 30 ℃에서 3 시간 동안 교반한 후, 20 ℃까지 냉각시키고 여과하였다. 이 케이크를 디클로로메탄 (20 mL)으로 세척하고, 50 ℃에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물 (1.71 g)을 수득하였다 (실제 102%, 분석상 91%). 특성 데이터는 표제 화합물의 표준 샘플과 일치하였다.

실시예 7

(R,S)-7-(3-아미노메틸-4-*syn*-메톡시이미노-피롤리딘-1-일)-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 메탄술포네이트 세스퀴수화물의 합성

(R,S)-7-(3-아미노메틸-4-*syn*-메톡시이미노피롤리딘-1-일)-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 메탄술포네이트 (91% 순도에서 27.5 g, 51.4 mmol)를 이소프로판올 (150 mL)과 물 (75 mL)의 혼합물 중에서 교반하고, 투명한 용액을 얻을 때까지 가열하였다 (52 ℃). 이 용액을 34 ℃까지 냉각시키고, (R,S)-7-(3-아미노메틸-4-*syn*-메톡시이미노피롤리딘-1-일)-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 메탄술포네이트 세스퀴수화물의 시드 결정을 첨가하였다. 이 생성된 현탁액을 1 시간 동안 25 ℃

까지 냉각시키고, 18 시간 동안 교반하였다. 이 슬러리를 0 내지 4 °C까지 냉각시키고, 2 시간 동안 교반한 후 여과하고, 이 케이크를 이소프로판올 (30 mL)로 세척하였다. 이 생성물을 2 시간 동안 흡입 건조시킨 후, 추가로 50 °C에서 진공하에 건조시켰다. 이 건조시킨 생성물을 대기에 노출시켜 세스퀴수화물 22.9 g (92%)을 수득하였다. 특성 데이터는 표제 화합물의 표준 샘플과 일치하였다.