

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-227362

(P2014-227362A)

(43) 公開日 平成26年12月8日(2014.12.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/04 (2006.01)	C07D 401/04 CSP	4C063
C07C 69/76 (2006.01)	C07C 69/76 Z	4C086
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 61/00 300	4H006
A61K 31/4709 (2006.01)	A61K 31/4709	4H039

審査請求 未請求 請求項の数 44 O L (全 56 頁)

(21) 出願番号	特願2013-106778 (P2013-106778)	(71) 出願人	307010166
(22) 出願日	平成25年5月21日 (2013.5.21)		第一三共株式会社
			東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
		(74) 代理人	100146581
			弁理士 石橋 公樹
		(74) 代理人	100113583
			弁理士 北野 範子
		(74) 代理人	100161160
			弁理士 竹元 利泰
		(74) 代理人	100164460
			弁理士 児玉 博宣
		(74) 代理人	100119622
			弁理士 金原 玲子

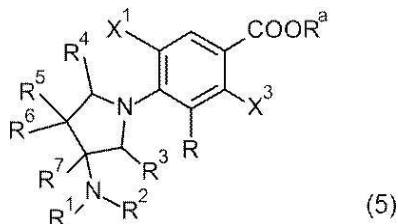
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗菌活性化合物の製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 抗菌活性と安全性とに優れるキノロン系抗菌化合物である6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-7-[(3aR, 6aS)-3a-フルオロ-6a-アミノ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-8-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の製造方法および該製造方法に有用な中間体化合物の提供。

【解決手段】 下記中間体を塩基および相間移動触媒(例えばクラウンエーテル)の存在下に縮合反応させて得た後、キノリン環を形成させるキノロン系抗菌化合物の製造方法。



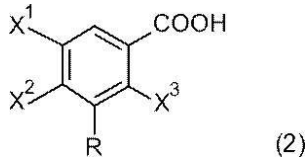
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

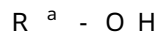
式 (2)

【化 1】



[式中、 X^1 は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 X^2 および X^3 は、各々独立に、ハロゲン原子または C 1 ~ C 6 アルキルスルホニル基を示し、R は、水素原子または C 1 ~ C 6 アルキル基を示す。]

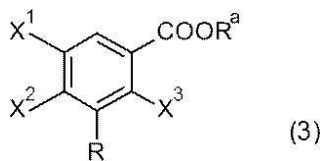
で示される化合物を、式



[R^a は、C 1 ~ C 6 アルキル基または炭素数 7 から 8 のアラルキル基を示す。]

で示される化合物および酸クロライド化剤の存在下に処理して式 (3)

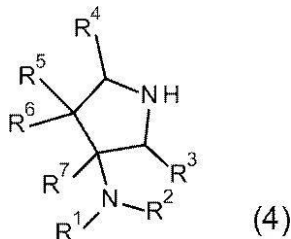
【化 2】



[式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、R および R^a は、先の定義に等しい。]

で示される化合物を得、この式 (3) の化合物に式 (4)

【化 3】



[式中、 R^1 および R^2 は、各々独立に、水素原子、C 1 ~ C 6 アルキル基、またはアミノ基の保護基を示すが、 R^1 および R^2 の少なくとも一方はアミノ基の保護基であり、さらにアルキル基は、水酸基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子および C 1 ~ C 6 アルコキシ基からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよく；

R^3 および R^4 は、各々独立して、水素原子、フッ素原子、または C 1 ~ C 6 アルキル基を示すが、このうち、アルキル基は、ハロゲン原子および C 1 ~ C 6 アルコキシ基からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよく；

R^5 は、水素原子、フッ素原子、C 1 ~ C 6 アルキル基、または C 1 ~ C 6 アルコキシ基を示すが、このうちアルキル基は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子および C 1 ~ C 6 アルコキシ基からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよく；

R^6 および R^7 は、一体化して炭素数 2 から 5 のポリメチレン構造を形成し、これらが結合しているピロリジン環と共に双環状構造を形成し、 R^6 および R^7 由来の構造部分は、フッ素原子で置換されていてもよく、二重結合を含んでいてもよく、酸素原子もしくは硫黄原子を環の構成原子として含んでいてもよく、

さらに R^5 は、メチレン基となって R^6 および R^7 とこれ等が結合しているピロリジン環

10

20

30

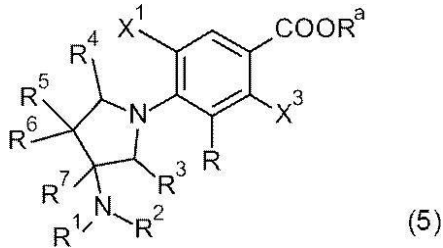
40

50

とから形成された双環性の環状構造と一体化して、3員環からなる環状構造を形成してもよく、当該環状構造が形成されることによって全体としては3環性の縮合環状構造を形成するが、この環上にはフッ素原子が置換していてもよく、このように形成された3環性の環状構造はフーズ型環状の双環状構造の他の部位で形成されていてもよい。]

で示される化合物を、塩基および相間移動触媒の存在下に反応させて式(5)

【化4】

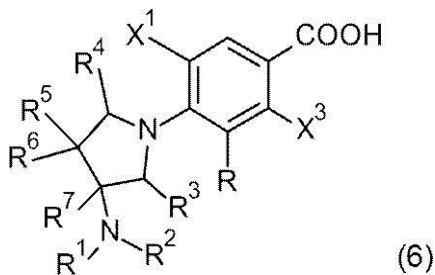


10

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R、R^a、X¹およびX³は、先の定義と同じである。]

で示される化合物を得、この化合物を塩基存在下に含水溶媒中で処理するか、あるいは式(2)で示される化合物に式(4)で示される化合物を、塩基および相間移動触媒の存在下に反応させて式(6)

【化5】

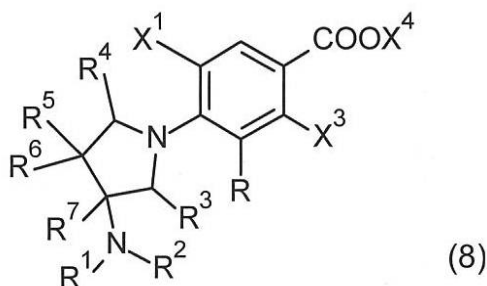


20

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R、X¹およびX³は、先の定義と同じである。]

で示される化合物を得、この化合物を酸によって、所望により含水溶媒の存在下において、処理して式(6)で表される化合物の酸付加塩(7)を得、この酸付加塩を、溶媒中において、酸クロライド化剤または酸塩化物によって処理して式(8)

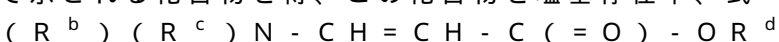
【化6】



40

[式中、X⁴は、ハロゲン原子を示し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R、X¹およびX³は、先の定義と同じである。]

で示される化合物を得、この化合物を塩基存在下、式

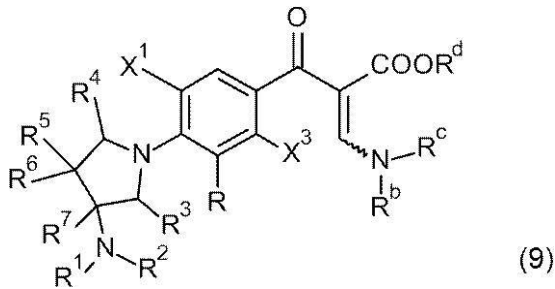


[式中、R^bおよびR^cは、各々独立して、C1~C6アルキル基を示し、R^dは、C1~C6アルキル基を示す。]

で示される化合物と反応させて式(9)

50

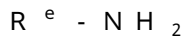
【化 7】



10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 X^1 および X^3 は、先の定義と同じである。]

示される化合物を得、この化合物を塩基存在下に溶媒中で、式



[R^e は、水素原子、 $C1 \sim C6$ アルキル基、 $C1 \sim C6$ アルコキシ基、 $C2 \sim C6$ アルケニル基、 $C2 \sim C6$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C3 \sim C6$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C6 \sim C10$ のアリール基、または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示すが、

このうち、アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、直鎖状または分岐枝状のいずれでもよく、

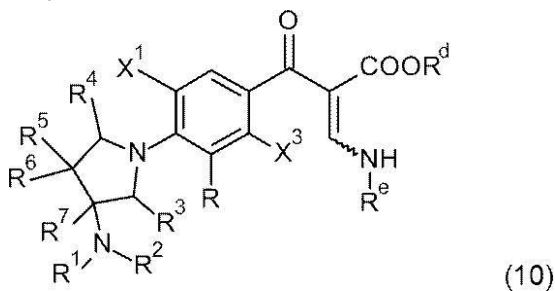
20

アルキル基の場合、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、 $C1 \sim C6$ アルキルチオ基および $C1 \sim C6$ アルコキシ基からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよく、

アルケニル基の場合は、ハロゲン原子および $C1 \sim C6$ アルコキシ基からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよい。]

で示される化合物を反応させて式 (10)

【化 8】

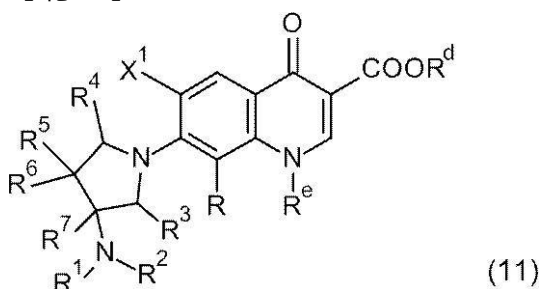


30

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R 、 R^d 、 R^e 、 X^1 および X^3 は、先の定義と同じである。]

で示される化合物を得、この化合物を塩基存在下、溶媒中で処理して式 (11)

【化 9】



40

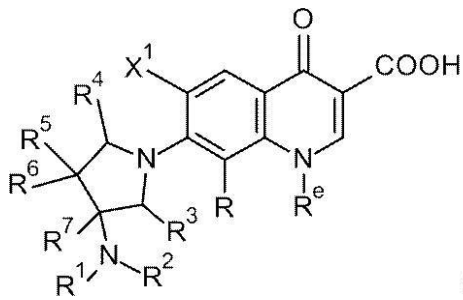
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^d 、 R^e および X^1 は、先の定

50

義と同じである。]

で示される化合物を得、この化合物を塩基存在下、含水溶媒中で処理して式(12)

【化10】



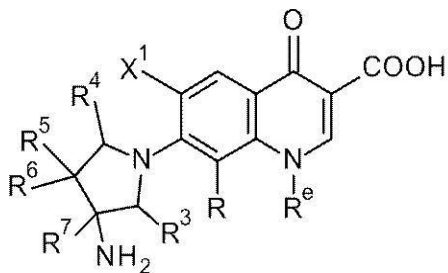
(12)

10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R 、 X^1 および R^e は、先の定義と同じである。]

で示される化合物を得、この化合物の $-N-R^1$ ($-R^2$) 構造部分に存在するアミノ基の保護基を除去して、式(13)

【化11】



(13)

20

[式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R 、 X^1 および R^e は、先の定義と同じである。]

で示される化合物を得、所望によりこの化合物を溶媒中、酸によって処理することを特徴とする式(13)の化合物またはその酸付加塩の製造方法。

【請求項2】

式(3)と式(4)の化合物とを反応させる工程を経由する製造方法である請求項1に記載の製造方法。

30

【請求項3】

X^1 、 X^2 および X^3 が、フッ素原子であり、 R が、メチル基である請求項1または2に記載の製造方法。

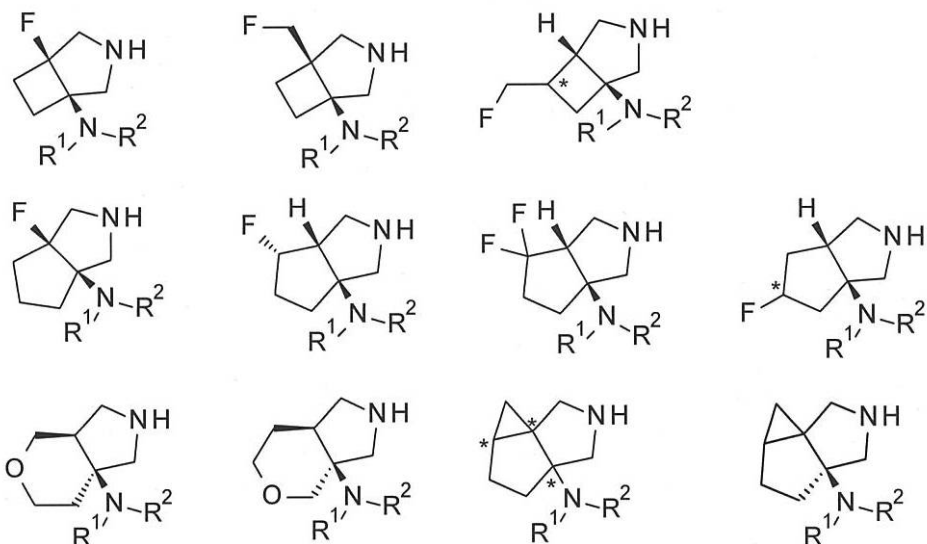
【請求項4】

R^a が、2-プロピル基である請求項1から3のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項5】

式(4)で示される化合物が、次の化合物の群

【化 1 2】



10

[式中、 R^1 および R^2 は、先の定義と同じである。]

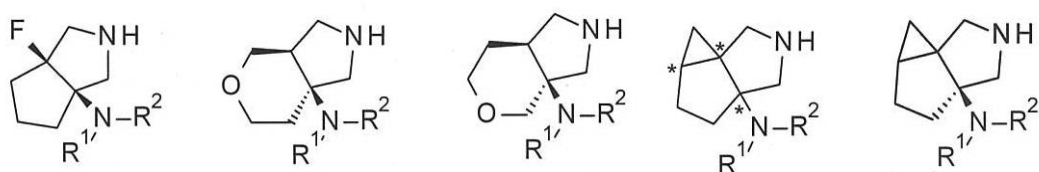
から選ばれる化合物である請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 6】

式 (4) で示される化合物が、次の化合物の群

20

【化 1 3】



[式中、 R^1 および R^2 は、先の定義と同じである。]

から選ばれる化合物である請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 7】

式 (4) で示される化合物が、次式

30

【化 1 4】



[式中、 R^1 および R^2 は、先の定義と同じである。]

で示される構造の化合物である請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 8】

40

R^1 および R^2 の一方が水素原子であり、他方がアミノ基の保護基である請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 9】

アミノ基の保護基が、置換されていてもよいアルコキシカルボニル基、置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアラルキル基の群から選ばれる保護基である請求項 8 に記載の製造方法。

【請求項 10】

アミノ基の保護基が、tert-ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニ

50

ル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基、tert-ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基、1-フェニルエチル基、(S)-()-1-フェニルエチル基、(R)-()-1-フェニルエチル基、1-(p-トリル)エチル基、(R)-()-1-(p-トリル)エチル基、1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(S)-()-1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(R)-ナフチルエチル基および(S)-ナフチルエチル基の群から選ばれる保護基である請求項8に記載の製造方法。

【請求項11】

アミノ基の保護基が、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基、1-フェニルエチル基、(S)-()-1-フェニルエチル基、(R)-()-1-フェニルエチル基、1-(p-トリル)エチル基、(R)-()-1-(p-トリル)エチル基、1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(S)-()-1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(R)-ナフチルエチル基および(S)-ナフチルエチル基の群から選ばれる保護基である請求項8に記載の製造方法。

10

【請求項12】

アミノ基の保護基が、(S)-()-1-フェニルエチル基または(R)-()-1-フェニルエチル基である請求項8に記載の製造方法。

【請求項13】

式(4)の化合物を反応させて式(5)の化合物を得る際の反応が、アルカリ金属の炭酸塩および相間移動触媒存在下の反応である請求項1から12のいずれか一項に記載の製造方法。

20

【請求項14】

相間移動触媒がクラウンエーテルである請求項13に記載の製造方法。

【請求項15】

式(7)の塩化合物を処理する際の酸クロライド化剤が、ホスゲン、塩化オキザリル、三塩化リン、五塩化リン、塩化チオニルおよび炭素数2から9のカルボン酸クロライドの群から選ばれる化合物とアミド系溶媒から選ばれ溶媒との組み合わせからなる酸クロライド化剤である請求項1から14のいずれか一項に記載の製造方法。

30

【請求項16】

R^bおよびR^cが、いずれもメチル基またはエチル基であり、R^dが、メチル基またはエチル基である請求項1から15のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項17】

R^eが、シクロプロピル基、(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル基、または6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル基である請求項1から16のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項18】

R^eが、(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基である請求項1から16のいずれか一項に記載の製造方法。

40

【請求項19】

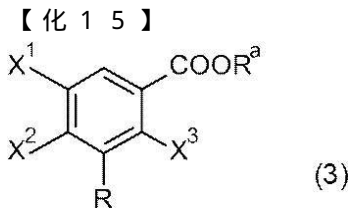
式(4)の化合物を反応させて式(5)の化合物を得る際の反応が、アルカリ金属の炭酸塩および相間移動触媒存在下の反応である請求項1から18のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項20】

相間移動触媒が、クラウンエーテルである請求項19に記載の製造方法。

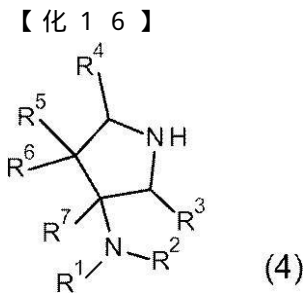
【請求項21】

式(3)



[式中、 X^1 は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 X^2 および X^3 は、各々独立に、ハロゲン原子または C 1 ~ C 6 アルキルスルホニル基を示し、R は、水素原子または C 1 ~ C 6 アルキル基を示し、 R^a は、C 1 ~ C 6 アルキル基または炭素数 7 から 8 のアラルキル基を示す。]

で示される化合物に式 (4)



[式中、 R^1 および R^2 は、各々独立に、水素原子、C 1 ~ C 6 アルキル基、またはアミノ基の保護基を示すが、 R^1 および R^2 の少なくとも一方はアミノ基の保護基であり、さらにアルキル基は、水酸基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子および C 1 ~ C 6 アルコキシ基からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよく、

R^3 および R^4 は、各々独立して、水素原子、フッ素原子、または C 1 ~ C 6 アルキル基を示すが、このうち、アルキル基は、ハロゲン原子および C 1 ~ C 6 アルコキシ基からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよく、

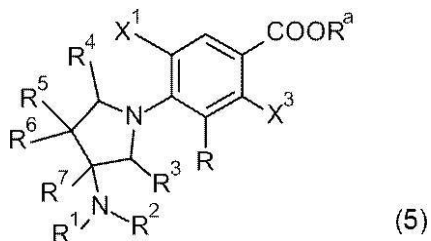
R^5 は、水素原子、フッ素原子、C 1 ~ C 6 アルキル基、または C 1 ~ C 6 アルコキシ基を示すが、このうちアルキル基は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子および C 1 ~ C 6 アルコキシ基からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよく、

R^6 および R^7 は、一体化して炭素数 2 から 5 のポリメチレン構造を形成し、これらが結合しているピロリジン環と共に双環状構造を形成し、 R^6 および R^7 由来の構造部分は、フッ素原子で置換されていてもよく、二重結合を含んでいてもよく、酸素原子もしくは硫黄原子を環の構成原子として含んでいてもよく、

さらに R^5 は、メチレン基となって R^6 および R^7 とこれ等が結合しているピロリジン環とから形成された双環性の環状構造と一体化して、3 員環からなる環状構造を形成してもよく、当該環状構造が形成されることによって全体としては 3 環性の縮合環状構造を形成するが、この環上にはフッ素原子が置換していてもよく、このように形成された 3 環性の環状構造はフューズ型環状の双環状構造の他の部位で形成されていてもよい。]

で示される化合物を、塩基および相間移動触媒の存在下に反応させることを特徴とする式 (5)

【化 17】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R 、 R^a 、 X^1 および X^3 は、先
の定義と同じである。]

で示される化合物の製造方法。

【請求項 22】

X^1 、 X^2 および X^3 が、フッ素原子であり、 R が、メチル基である請求項 21 に記載
の製造方法。

【請求項 23】

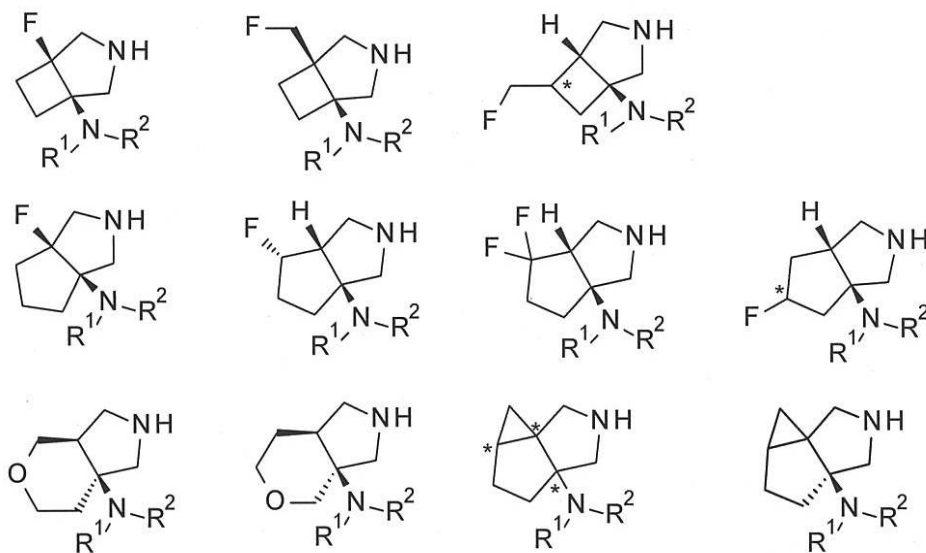
R^a が、2-プロピル基である式(3)の化合物を使用する反応である請求項 21 また
は 22 に記載の製造方法。

【請求項 24】

式(4)で示される化合物が、次の化合物の群

20

【化 18】



30

[式中、 R^1 および R^2 は、先の定義と同じである。]

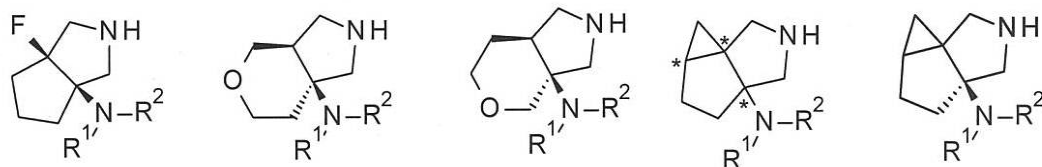
から選ばれる化合物である請求項 21 から 23 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 25】

40

式(4)で示される化合物が、次の化合物の群

【化 19】



[式中、 R^1 および R^2 は、先の定義と同じである。]

から選ばれる化合物である請求項 21 から 23 のいずれか一項に記載の製造方法。

50

【請求項 26】

式(4)で示される化合物が、次式

【化 20】



[式中、 R^1 および R^2 は、先の定義と同じである。]

で示される構造の化合物である請求項 21 から 23 のいずれか一項に記載の製造方法。

10

【請求項 27】

R^1 および R^2 の一方が水素原子であり、他方がアミノ基の保護基である請求項 21 から 26 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 28】

アミノ基の保護基が、置換されていてもよいアルコキシカルボニル基、置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアラルキル基の群から選ばれる保護基である請求項 27 に記載の製造方法。

【請求項 29】

アミノ基の保護基が、tert-ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピパロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基、tert-ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基、1-フェニルエチル基、(S)-()-1-フェニルエチル基、(R)-()-1-フェニルエチル基、1-(p-トリル)エチル基、(R)-()-1-(p-トリル)エチル基、1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(S)-()-1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(R)-ナフチルエチル基および(S)-ナフチルエチル基の群から選ばれる保護基である請求項 27 に記載の製造方法。

20

【請求項 30】

アミノ基の保護基が、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基、1-フェニルエチル基、(S)-()-1-フェニルエチル基、(R)-()-1-フェニルエチル基、1-(p-トリル)エチル基、(R)-()-1-(p-トリル)エチル基、1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(S)-()-1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(R)-ナフチルエチル基および(S)-ナフチルエチル基の群から選ばれる保護基である請求項 27 に記載の製造方法。

30

【請求項 31】

アミノ基の保護基が、(S)-()-1-フェニルエチル基または(R)-()-1-フェニルエチル基である請求項 27 に記載の製造方法。

【請求項 32】

式(4)の化合物を反応させて式(5)の化合物を得る際の反応が、アルカリ金属の炭酸塩および相間移動触媒存在下の反応である請求項 21 から 31 のいずれか一項に記載の製造方法。

40

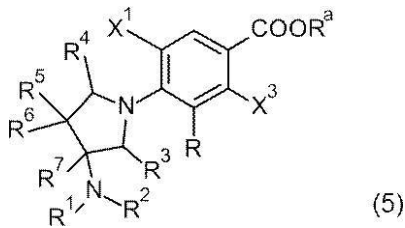
【請求項 33】

相間移動触媒が、クラウンエーテルである請求項 32 に記載の製造方法。

【請求項 34】

次式：

【化 2 1】



[式中、 X^1 は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 X^2 および X^3 は、各々独立に、ハロゲン原子または C 1 ~ C 6 アルキルスルホニル基を示し、R は、水素原子または C 1 ~ C 6 アルキル基を示し、 R^a は、C 1 ~ C 6 アルキル基または炭素数 7 から 8 のアラルキル基を示し、 R^1 および R^2 は、各々独立に、水素原子、C 1 ~ C 6 アルキル基、またはアミノ基の保護基を示すが、 R^1 および R^2 の少なくとも一方はアミノ基の保護基であり、さらにアルキル基は、水酸基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子および C 1 ~ C 6 アルコキシ基からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよく；

R^3 および R^4 は、各々独立して、水素原子、フッ素原子、または C 1 ~ C 6 アルキル基を示すが、このうち、アルキル基は、ハロゲン原子および C 1 ~ C 6 アルコキシ基からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよく；

R^5 は、水素原子、フッ素原子、C 1 ~ C 6 アルキル基、または C 1 ~ C 6 アルコキシ基を示すが、このうちアルキル基は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子および C 1 ~ C 6 アルコキシ基からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよく；

R^6 および R^7 は、一体化して炭素数 2 から 5 のポリメチレン構造を形成し、これらが結合しているピロリジン環と共に双環状構造を形成し、 R^6 および R^7 由来の構造部分は、フッ素原子で置換されていてもよく、二重結合を含んでいてもよく、酸素原子もしくは硫黄原子を環の構成原子として含んでいてもよく、

さらに R^5 は、メチレン基となって R^6 および R^7 とこれ等が結合しているピロリジン環とから形成された双環性の環状構造と一体化して、3 員環からなる環状構造を形成してもよく、当該環状構造が形成されることによって全体としては 3 環性の縮合環状構造を形成するが、この環上にはフッ素原子が置換していてもよく、このように形成された 3 環性の環状構造はフューズ型環状の双環状構造の他の部位で形成されていてもよい。]

で示される化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 3 5】

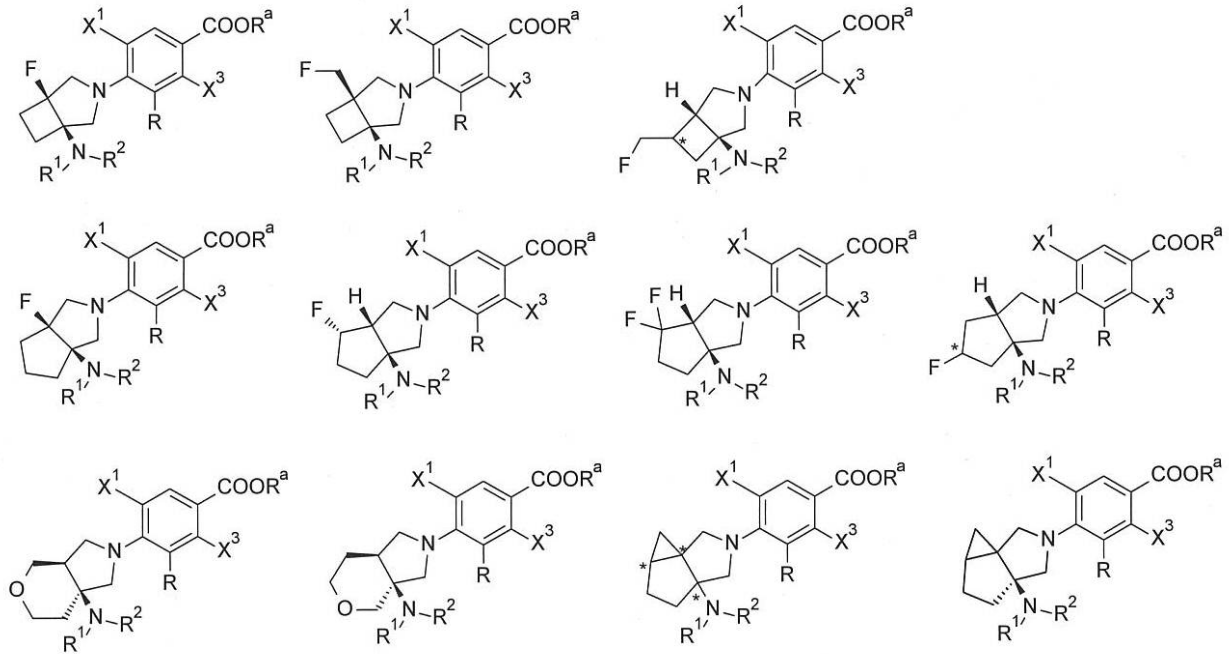
式 (5) で示される化合物が、次の化合物の群

10

20

30

【化 2 2】



10

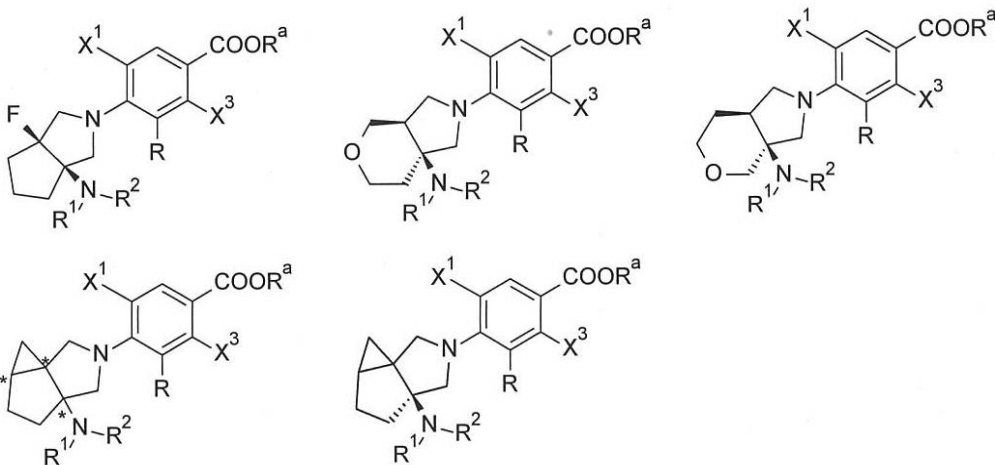
20

[式中、 R^1 、 R^2 、 R 、 R^a 、 X^1 および X^3 は、先の定義と同じである。]
 から選ばれる化合物である請求項 3 4 に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 3 6】

式 (5) で示される化合物が次の化合物の群

【化 2 3】



30

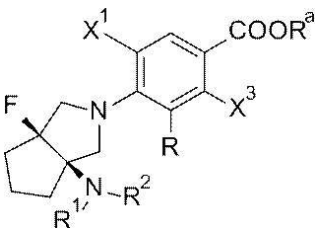
40

[式中、 R^1 、 R^2 、 R 、 R^a 、 X^1 および X^3 は、先の定義と同じである。]
 から選ばれる化合物である請求項 3 4 に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 3 7】

式 (5) で示される化合物が次式

【化 2 4】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R 、 R^a 、 X^1 および X^3 は、先の定義と同じである。]

50

で示される構造の化合物である請求項 3 4 に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 3 8】

R¹ および R² の一方が水素原子であり、他方がアミノ基の保護基である請求項 3 4 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 3 9】

アミノ基の保護基が、置換されていてもよいアルコキシカルボニル基、置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアラルキル基の群から選ばれる保護基である請求項 3 8 に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

10

【請求項 4 0】

アミノ基の保護基が、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基、tert-ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基、1-フェニルエチル基、(S)-(-)-1-フェニルエチル基、(R)-(+)-1-フェニルエチル基、1-(p-トリル)エチル基、(R)-(+)-1-(p-トリル)エチル基、1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(S)-(+)-1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(R)-ナフチルエチル基および(S)-ナフチルエチル基の群から選ばれる保護基である請求項 3 8 に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

20

【請求項 4 1】

アミノ基の保護基が、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基、1-フェニルエチル基、(S)-(-)-1-フェニルエチル基、(R)-(+)-1-フェニルエチル基、1-(p-トリル)エチル基、(R)-(+)-1-(p-トリル)エチル基、1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(S)-(+)-1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(R)-ナフチルエチル基および(S)-ナフチルエチル基の群から選ばれる保護基である請求項 3 8 に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

30

【請求項 4 2】

アミノ基の保護基が、(S)-(-)-1-フェニルエチル基または(R)-(+)-1-フェニルエチル基である請求項 3 8 に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

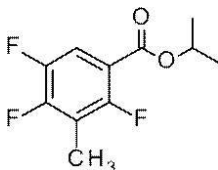
【請求項 4 3】

X¹、X² および X³ が、フッ素原子であり、R が、メチル基である請求項 3 4 から 4 2 のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 4 4】

次式

【化 2 5】



40

で示される構造の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願発明は、抗菌活性と安全性とに優れるキノロン系抗菌化合物の新規な製造方法およ

50

び該製造方法に有用な中間体化合物に関するものである。

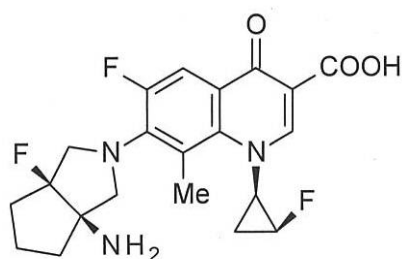
【背景技術】

【0002】

キノロン系合成抗菌薬は抗菌活性と安全性に優れており、感染症治療薬として多く使用されている。キノロン化合物の生物学的特性は7位の置換基の構造によって大きく影響を受けることが知られている。キノロン化合物において、7位に置換基として二環性の3-アミノ-フューズ型置換アミノピロリジニル基を有するものがあり、優れた抗菌薬として期待されている(特許文献1)。この構造の置換基を有するキノロンの中で、キノロン母核の8位がメチル基であり、7位の2環性環状アミノ基において核間の炭素原子にアミノ基とフッ素原子が置換した構造の置換基を有する次の構造：

【0003】

【化1】



【0004】

のキノロン化合物が抗菌活性と安全性に優れた特性を有している。

このような環状アミノ基をキノロン母核の7位に有するキノロン化合物の製造においては、7位にフッ素原子等の脱離基を有するキノロン母核化合物を製造した後、環状アミノ基の構造に対応した環状アミノ基化合物を反応させて環状アミノ基を導入する方法が通常採用される。しかしながら、キノロン母核の8位にメチル基等のアルキル置換基が存在する場合、この置換反応に関してキノロン母核化合物の反応性が低下していることを見出した。さらに、反応させる環状アミノ基化合物において、フッ素原子が存在する場合にも同様に求核置換反応の反応性が低下していることも見出された。したがって、キノロン母核の8位がアルキル置換であり、フッ素原子を有する環状アミノ基化合物を求核置換反応の原料として用いる、といった低収率に繋がる二重の要因がある場合には、反応性が著しく低下することが知られている。事実、化1に示したキノロン化合物の反応収率は著しく低い(特許文献1)。

反応性の低下している化合物を原料とする場合のキノロン化合物の製造については次のような方法が提案されている。

- 1) キノロン母核化合物に対して環状アミノ基化合物を過剰量使用し、塩基存在下溶媒中、高温で長時間反応させてキノロン化合物を得る方法(特許文献2参照)。
- 2) キノロン母核化合物に対して環状アミノ基化合物を小過剰量使用し、塩基存在下溶媒中、耐圧密閉容器にて高圧条件にて反応させてキノロン化合物を得る方法(特許文献3参照)。
- 3) フッ素原子に代わって臭素原子を7位に有するキノロン母核化合物に対して、Pd触媒、塩基存在下、溶媒中、高温で環状アミノ基化合物を反応させてキノロン化合物を得る方法(特許文献4)。

しかしながらこれ等の反応については次のような問題点がある。

- 1) キノロン母核化合物に対して環状アミノ基化合物を過剰量使用し、塩基存在下溶媒中、高温で長時間反応させてキノロン化合物を得る方法は、高温且つ長時間の反応であり、環状アミノ基化合物を過剰量用いることで副生物除去の負荷が大きく不利であること。
- 2) キノロン母核化合物に対してアミノ基含有置換基化合物を小過剰量使用し、塩基存在下溶媒中、耐圧密閉容器にて高圧条件にて反応させキノロン化合物を得る方法は、特殊な大型高圧反応容器が必要であること。

10

20

30

40

50

3) フッ素原子に代わって臭素原子を7位に有するキノロン母核化合物に対して、Pd触媒、塩基存在下、溶媒中、高温でアミノ基含有置換基化合物を反応させてキノロン化合物を得る方法は、高価なPd触媒、攪拌効率の高い特殊な反応容器が必要であり、コスト的に不利であると同時に反応由来の副生物、残留金属の除去操作の負荷が大きく不利となること。

また、全ての場合において、収率が中程度でしかなく、また原料化合物が高価な場合には、コストの増加を招き、収率が中程度あるため副生物の除去も課題となり、とりわけ最終体に近い段階で副生物の除去が必要な場合は問題である。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

【0005】

【特許文献1】特表2010-515663

【特許文献2】特開2010-31000

【特許文献3】特開2000-319261

【特許文献4】国際公開2008/08209パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

抗菌薬として優れた特性を有するフェーズ置換型アミノピロリジニル基を有するキノロン系合成抗菌薬の製造方法に関し、反応性の低下している化合物が原料であっても効率よい製造方法を確認することが本願の課題である。

20

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の製造方法においては、反応性の低い環状アミノ基化合物のキノロン母核の7位に相当する位置への導入反応を、キノロン骨格形成前のキノロン母核形成の原料に対して先ず実施し、その後キノロン骨格形成反応を行うことで、各原料化合物の使用量を最小限に抑えて収率よくキノロン化合物が得られることを見出した。この方法を採用することで各原料化合物を効率的に使用することができると同時に品質制御が容易であることも併せて確認し、優れた効率的な製法であることを見出して本願発明を完成した。

【0008】

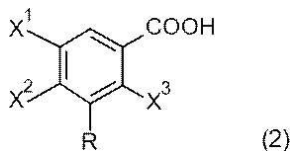
30

すなわち、本発明は、

[1] 式(2)

【0009】

【化2】



【0010】

[式中、X¹は、水素原子またはハロゲン原子を示し、X²およびX³は、各々独立に、ハロゲン原子またはC1~C6アルキルスルホニル基を示し、Rは、水素原子またはC1~C6アルキル基を示す。]

40

で示される化合物を、式

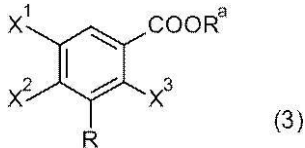
R^a - OH

[R^aは、C1~C6アルキル基または炭素数7から8のアラルキル基を示す。]

で示されるアルコールおよび酸クロライド化剤の存在下に処理して式(3)

【0011】

【化3】



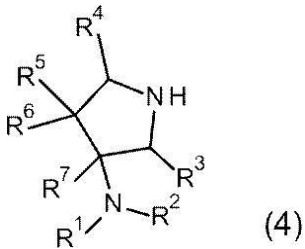
【0012】

[式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R および R^a は、先の定義に等しい。]

で示される化合物を得、この式(3)の化合物に式(4)

【0013】

【化4】



【0014】

[式中、 R^1 および R^2 は、各々独立に、水素原子、 $C1 \sim C6$ アルキル基、またはアミノ基の保護基を示すが、 R^1 および R^2 の少なくとも一方はアミノ基の保護基であり、さらにアルキル基は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基および $C1 \sim C6$ アルコキシ基からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよく；

R^3 および R^4 は、各々独立して、水素原子、フッ素原子、または $C1 \sim C6$ アルキル基を示すが、このうち、アルキル基は、ハロゲン原子および $C1 \sim C6$ アルコキシ基からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよく；

R^5 は、水素原子、フッ素原子、 $C1 \sim C6$ アルキル基、または $C1 \sim C6$ アルコキシ基を示すが、このうちアルキル基は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子および $C1 \sim C6$ アルコキシ基からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよく；

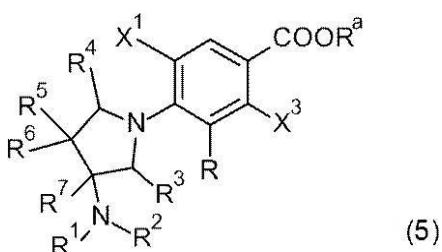
R^6 および R^7 は、一体化して炭素数2から5のポリメチレン構造を形成し、これらが結合しているピロリジン環と共に双環状構造を形成し、 R^6 および R^7 由来の構造部分は、フッ素原子で置換されていてもよく、二重結合を含んでいてもよく、酸素原子もしくは硫黄原子を環の構成原子として含んでいてもよく、

さらに R^5 は、メチレン基となって R^6 および R^7 とこれ等が結合しているピロリジン環とから形成された双環性の環状構造と一体化して、3員環からなる環状構造を形成してもよく、当該環状構造が形成されることによって全体としては3環性の縮合環状構造を形成するが、この環上にはフッ素原子が置換していてもよく、このように形成された3環性の環状構造はフーズ型環状の双環状構造の他の部位で形成されていてもよい。]

で示される、2環性または3環性のフーズ置換型アミノピロリジン化合物を、塩基および相間移動触媒の存在下に反応させて式(5)

【0015】

【化5】



10

20

30

40

50

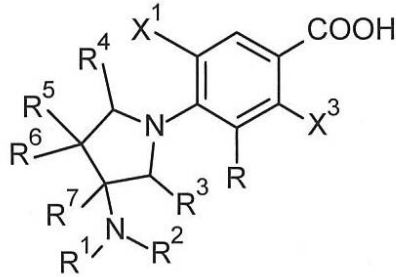
【 0 0 1 6 】

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R 、 R^a 、 X^1 および X^3 は、先の定義と同じである。]

で示される化合物を得、この化合物を塩基存在下に含水溶媒中で処理するか、あるいは式(2)で示される化合物に式(4)で示される化合物を、塩基および相間移動触媒の存在下に反応させて式(6)

【 0 0 1 7 】

【化6】



10

【 0 0 1 8 】

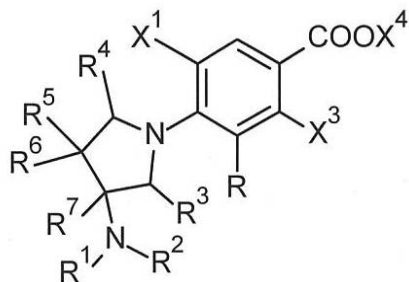
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R 、 X^1 および X^3 は、先の定義と同じである。]

で示される化合物を得、この化合物を所望により含水溶媒の存在下において、酸によって処理して式(6)で表される化合物の酸付加塩(7)を得、この酸付加塩を、溶媒中において、酸クロライド化剤または酸塩化物によって処理して式(8)

20

【 0 0 1 9 】

【化7】

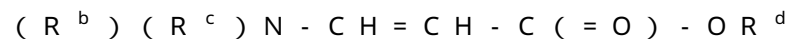


30

【 0 0 2 0 】

[式中、 X^4 は、ハロゲン原子を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R 、 X^1 および X^3 は、先の定義と同じである。]

で示される化合物を得、この化合物を塩基存在下、式



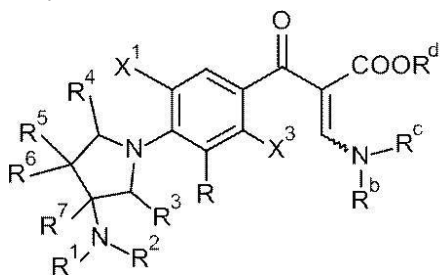
[式中、 R^b および R^c は、各々独立して、C1~C6アルキル基を示し、 R^d は、C1~C6アルキル基を示す。]

で示される化合物と反応させて式(9)

40

【 0 0 2 1 】

【化8】

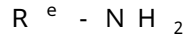


【 0 0 2 2 】

50

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 X^1 および X^3 は、先の定義と同じである。]

示される化合物を得、この化合物を塩基存在下に溶媒中で、式



[R^e は、水素原子、 $C1 \sim C6$ アルキル基、 $C1 \sim C6$ アルコキシ基、 $C2 \sim C6$ アルケニル基、 $C2 \sim C6$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C3 \sim C6$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C6 \sim C10$ のアリール基、または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示すが、

このうち、アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、直鎖状または分岐枝状のいずれでもよく、

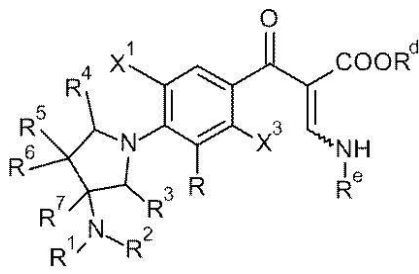
アルキル基の場合、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、 $C1 \sim C6$ アルキルチオ基および $C1 \sim C6$ アルコキシ基からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよく、

アルケニル基の場合は、ハロゲン原子および $C1 \sim C6$ アルコキシ基からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよい。]

で示される化合物を反応させて式 (10)

【0023】

【化9】



(10)

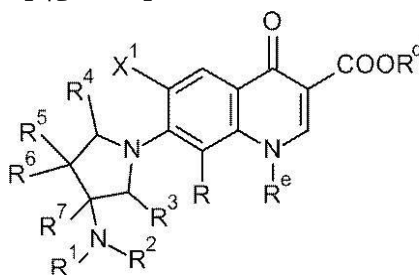
【0024】

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R 、 R^d 、 R^e 、 X^1 および X^3 は、先の定義と同じである。]

で示される化合物を得、この化合物を塩基存在下、溶媒中で処理して式 (11)

【0025】

【化10】



(11)

【0026】

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^d 、 R^e および X^1 は、先の定義と同じである。]

で示される化合物を得、この化合物を塩基存在下、含水溶媒中で処理して式 (12)

【0027】

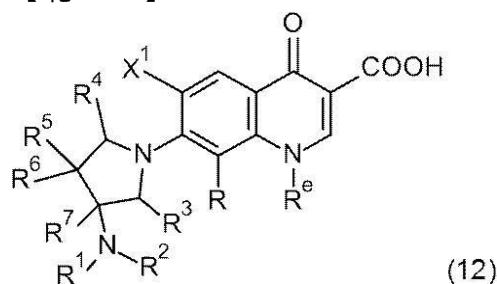
10

20

30

40

【化 1 1】



【 0 0 2 8】

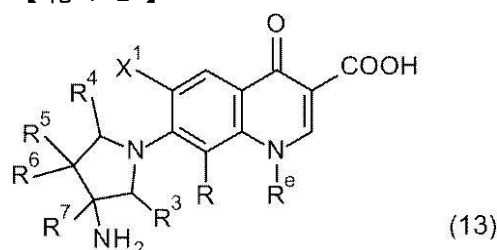
10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R 、 X^1 および R^e は、先の定義と同じである。]

で示される化合物を得、この化合物の $-N-R^1$ ($-R^2$) 構造部分に存在するアミノ基の保護基を除去して、式 (1 3)

【 0 0 2 9】

【化 1 2】



20

【 0 0 3 0】

[式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R 、 X^1 および R^e は、先の定義と同じである。]

で示される化合物を得、所望によりこの化合物を溶媒中、酸によって処理することを特徴とする式 (1 3) で示される化合物またはその酸付加塩の製造方法に関するものである。

【 0 0 3 1】

30

さらに本願発明は以下の各々にも関するものである。

[2] 式 (3) と式 (4) の化合物とを反応させる工程を経由する製造方法である [1] に記載の製造方法。

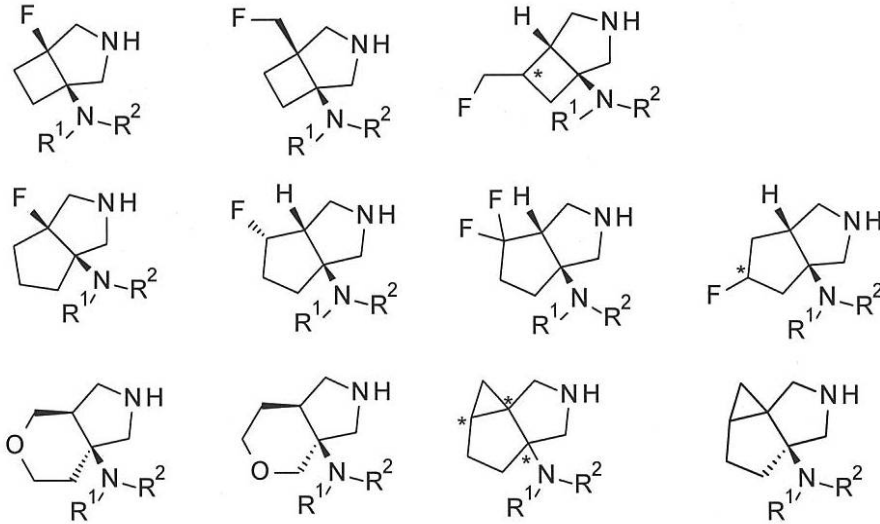
[3] X^1 、 X^2 および X^3 が、フッ素原子であり、 R が、メチル基である [1] または [2] に記載の製造方法。

[4] R^a が、2-プロピル基である [1] から [3] のいずれかに記載の製造方法。

[5] 式 (4) で示される化合物が、次の化合物の群

【 0 0 3 2】

【化13】



10

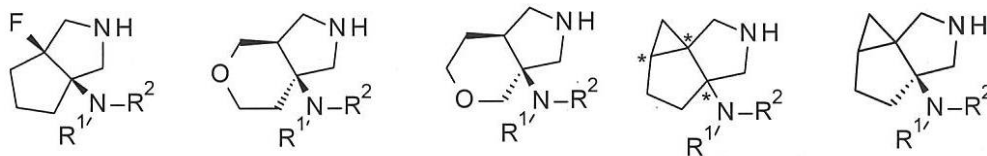
【0033】

[式中、 R^1 および R^2 は、先の定義と同じである。]
 から選ばれる化合物である [1] から [4] のいずれかに記載の製造方法。
 [6] 式(4)で示される化合物が、次の化合物の群

20

【0034】

【化14】



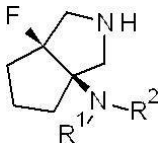
【0035】

[式中、 R^1 および R^2 は、先の定義と同じである。]
 から選ばれる化合物である [1] から [4] のいずれかに記載の製造方法。
 [7] 式(4)で示される化合物が次式

30

【0036】

【化15】



【0037】

[式中、 R^1 および R^2 は、先の定義と同じである。]
 の化合物である [1] から [4] のいずれかに記載の製造方法。
 [8] R^1 および R^2 の一方が、水素原子であり、他方が、アミノ基の保護基である [1] から [7] のいずれかに記載の製造方法。
 [9] アミノ基の保護基が、置換されていてもよいアルコキシカルボニル基、置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアラルキル基の群から選ばれる保護基である [8] に記載の製造方法。
 [10] アミノ基の保護基が、tert-ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、メトキシアセチル

40

50

基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基、tert-ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基、1-フェニルエチル基、(S)-(-)-1-フェニルエチル基、(R)-(+)-1-フェニルエチル基、1-(p-トリル)エチル基、(R)-(+)-1-(p-トリル)エチル基、1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(S)-(+)-1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(R)-ナフチルエチル基および(S)-ナフチルエチル基の群から選ばれる保護基である[8]に記載の製造方法。

[11] アミノ基の保護基が、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基、1-フェニルエチル基、(S)-(-)-1-フェニルエチル基、(R)-(+)-1-フェニルエチル基、1-(p-トリル)エチル基、(R)-(+)-1-(p-トリル)エチル基、1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(S)-(+)-1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(R)-ナフチルエチル基および(S)-ナフチルエチル基の群から選ばれる保護基である[8]に記載の製造方法。

[12] アミノ基の保護基が、(S)-(-)-1-フェニルエチル基または(R)-(+)-1-フェニルエチル基である[8]に記載の製造方法。

[13] 式(4)の化合物を反応させて式(5)の化合物を得る際の反応が、アルカリ金属の炭酸塩および相間移動触媒存在下の反応である[1]から[12]のいずれかに記載の製造方法。

[14] 相間移動触媒が、クラウンエーテルである[13]に記載の製造方法。

[15] 式(7)の塩化合物を処理する際の酸クロライド化剤が、ホスゲン、塩化オキサリル、三塩化リン、五塩化リン、塩化チオニルおよび炭素数2から9のカルボン酸クロライドの群から選ばれる化合物とアミド系溶媒から選ばれ溶媒との組み合わせからなる酸クロライド化剤である[1]から[14]のいずれかに記載の製造方法。

[16] R^bおよびR^cが、いずれもメチル基またはエチル基であり、R^dが、メチル基またはエチル基である[1]から[15]のいずれかに記載の製造方法。

[17] R^eが、シクロプロピル基、(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル基、または6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル基である[1]から[16]のいずれかに記載の製造方法。

[18] R^eが、(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基である[1]から[16]のいずれかに記載の製造方法。

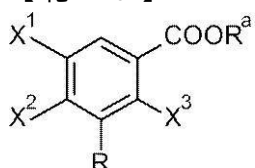
[19] 式(4)の化合物を反応させて式(5)の化合物を得る際の反応が、アルカリ金属の炭酸塩および相間移動触媒存在下の反応である[1]から[18]のいずれかに記載の製造方法。

[20] 相間移動触媒が、クラウンエーテルである[19]に記載の製造方法。

[21] 式(3)

【0038】

【化16】



(3)

【0039】

[式中、X¹は、水素原子またはハロゲン原子を示し、X²およびX³は、各々独立に、ハロゲン原子またはC1~C6アルキルスルホニル基を示し、Rは、水素原子またはC1~C6アルキル基を示し、R^aは、C1~C6アルキル基または炭素数7から8のアラルキル基を示す。]

で示される化合物に式(4)

10

20

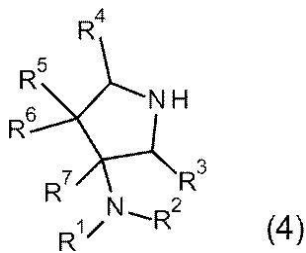
30

40

50

【 0 0 4 0 】

【 化 1 7 】



【 0 0 4 1 】

10

[式中、 R^1 および R^2 は、各々独立に、水素原子、 $C1 \sim C6$ アルキル基、またはアミノ基の保護基を示すが、 R^1 および R^2 の少なくとも一方はアミノ基の保護基であり、さらにアルキル基は、水酸基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子および $C1 \sim C6$ アルコキシ基からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよく；

R^3 および R^4 は、各々独立して、水素原子、フッ素原子、または $C1 \sim C6$ アルキル基を示すが、このうち、アルキル基は、ハロゲン原子および $C1 \sim C6$ アルコキシ基からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよく；

R^5 は、水素原子、フッ素原子、 $C1 \sim C6$ アルキル基、または $C1 \sim C6$ アルコキシ基を示すが、このうちアルキル基は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子および $C1 \sim C6$ アルコキシ基からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよく；

20

R^6 および R^7 は、一体化して炭素数 2 から 5 のポリメチレン構造を形成し、これらが結合しているピロリジン環と共に双環状構造を形成し、 R^6 および R^7 由来の構造部分は、フッ素原子で置換されていてもよく、二重結合を含んでいてもよく、酸素原子もしくは硫黄原子を環の構成原子として含んでいてもよく、

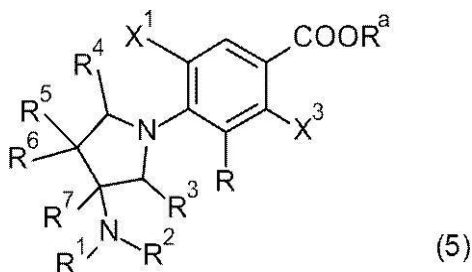
さらに R^5 は、メチレン基となって R^6 および R^7 とこれ等が結合しているピロリジン環とから形成された双環性の環状構造と一体化して、3員環からなる環状構造を形成してもよく、当該環状構造が形成されることによって全体としては 3 環性の縮合環状構造を形成するが、この環上にはフッ素原子が置換していてもよく、このように形成された 3 環性の環状構造はフューズ型環状の双環状構造の他の部位で形成されていてもよい。]

30

で示される、2 環性または 3 環性のフューズ置換型アミノピロリジン化合物を、塩基および相間移動触媒の存在下に反応させることを特徴とする式 (5)

【 0 0 4 2 】

【 化 1 8 】



40

【 0 0 4 3 】

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R 、 R^a 、 X^1 および X^3 は、先の定義と同じである。]

で示される化合物の製造方法。

[2 2] X^1 、 X^2 および X^3 が、フッ素原子であり、 R が、メチル基である [2 1] に記載の製造方法。

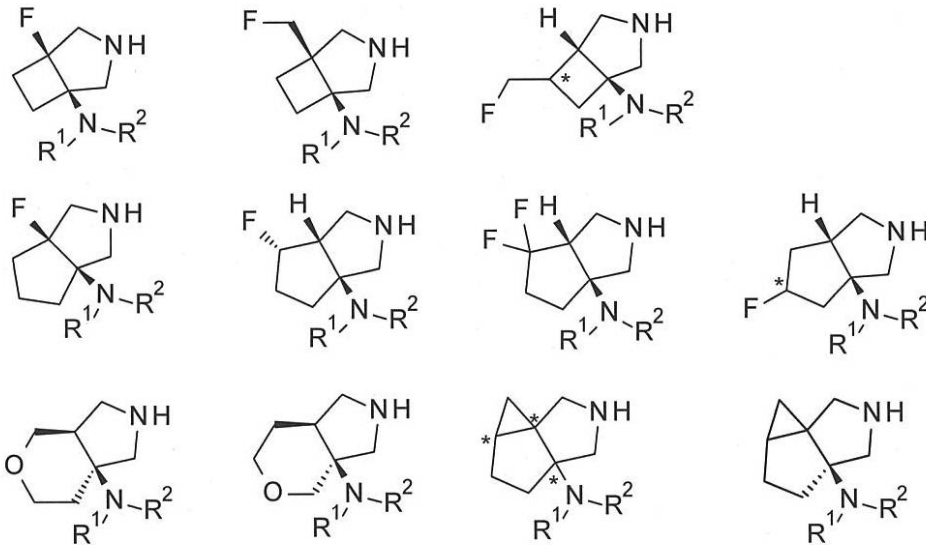
[2 3] R^a が、2 - プロピル基である式 (3) の化合物を使用する反応である [2 1] または [2 2] に記載の製造方法。

50

[2 4] 式 (4) で示される化合物が、次の化合物の群

【 0 0 4 4 】

【 化 1 9 】



10

【 0 0 4 5 】

[式中、 R^1 および R^2 は、先の定義と同じである。]

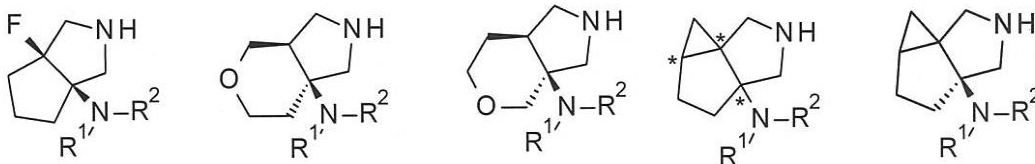
20

から選ばれる化合物である [2 1] から [2 3] のいずれかに記載の製造方法。

[2 5] 式 (4) で示される化合物が、次の化合物の群

【 0 0 4 6 】

【 化 2 0 】



30

【 0 0 4 7 】

[式中、 R^1 および R^2 は、先の定義と同じである。]

から選ばれる化合物である [2 1] から [2 3] のいずれかに記載の製造方法。

[2 6] 式 (4) で示される化合物が、次式

【 0 0 4 8 】

【 化 2 1 】



40

【 0 0 4 9 】

[式中、 R^1 および R^2 は、先の定義と同じである。]

で示される構造の化合物である [2 1] から [2 3] のいずれかに記載の製造方法。

[2 7] R^1 および R^2 の一方が、水素原子であり、他方が、アミノ基の保護基である

[2 1] から [2 6] のいずれかに記載の製造方法。

[2 8] アミノ基の保護基が、置換されていてもよいアルコキシカルボニル基、置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアラルキル基の群から選ばれる保護基である [2 7] に記載の製造方法。

[2 9] アミノ基の保護基が、*tert*-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリク

50

ロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基、tert-ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基、1-フェニルエチル基、(S)-(-)-1-フェニルエチル基、(R)-(+) - 1-フェニルエチル基、1-(p-トリル)エチル基、(R)-(+) - 1-(p-トリル)エチル基、1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(S)-(+) - 1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(R)-ナフチルエチル基および(S)-ナフチルエチル基の群から選ばれる保護基である[27]に記載の製造方法。

10

[30] アミノ基の保護基が、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基、1-フェニルエチル基、(S)-(-)-1-フェニルエチル基、(R)-(+) - 1-フェニルエチル基、1-(p-トリル)エチル基、(R)-(+) - 1-(p-トリル)エチル基、1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(S)-(+) - 1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(R)-ナフチルエチル基および(S)-ナフチルエチル基の群から選ばれる保護基である[27]に記載の製造方法。

[31] アミノ基の保護基が、(S)-(-)-1-フェニルエチル基または(R)-(+) - 1-フェニルエチル基である[27]に記載の製造方法。

[32] 式(4)の化合物を反応させて式(5)の化合物を得る際の反応が、アルカリ金属の炭酸塩および相間移動触媒存在下の反応である[21]から[31]のいずれかに記載の製造方法。

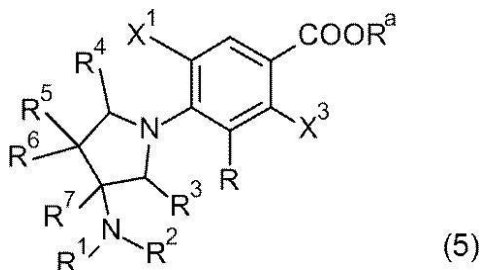
20

[33] 相間移動触媒が、クラウンエーテルである[32]に記載の製造方法。

[34] 次式：

【0050】

【化22】



30

【0051】

[式中、X¹は、水素原子またはハロゲン原子を示し、X²およびX³は、各々独立に、ハロゲン原子またはC1~C6アルキルスルホニル基を示し、Rは、水素原子またはC1~C6アルキル基を示し、R^aは、C1~C6アルキル基または炭素数7から8のアラルキル基を示し、R¹およびR²は、各々独立に、水素原子、C1~C6アルキル基、またはアミノ基の保護基を示すが、R¹およびR²の少なくとも一方はアミノ基の保護基であり、さらにアルキル基は、水酸基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子およびC1~C6アルコキシ基からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよく；

40

R³およびR⁴は、各々独立して、水素原子、フッ素原子、またはC1~C6アルキル基を示すが、このうち、アルキル基は、ハロゲン原子およびC1~C6アルコキシ基からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよく；

R⁵は、水素原子、フッ素原子、C1~C6アルキル基、またはC1~C6アルコキシ基を示すが、このうちアルキル基は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子およびC1~C6アルコキシ基からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよく；

R⁶およびR⁷は、一体化して炭素数2から5のポリメチレン構造を形成し、これらが結合しているピロリジン環と共に双環状構造を形成し、R⁶およびR⁷由来の構造部分は、

50

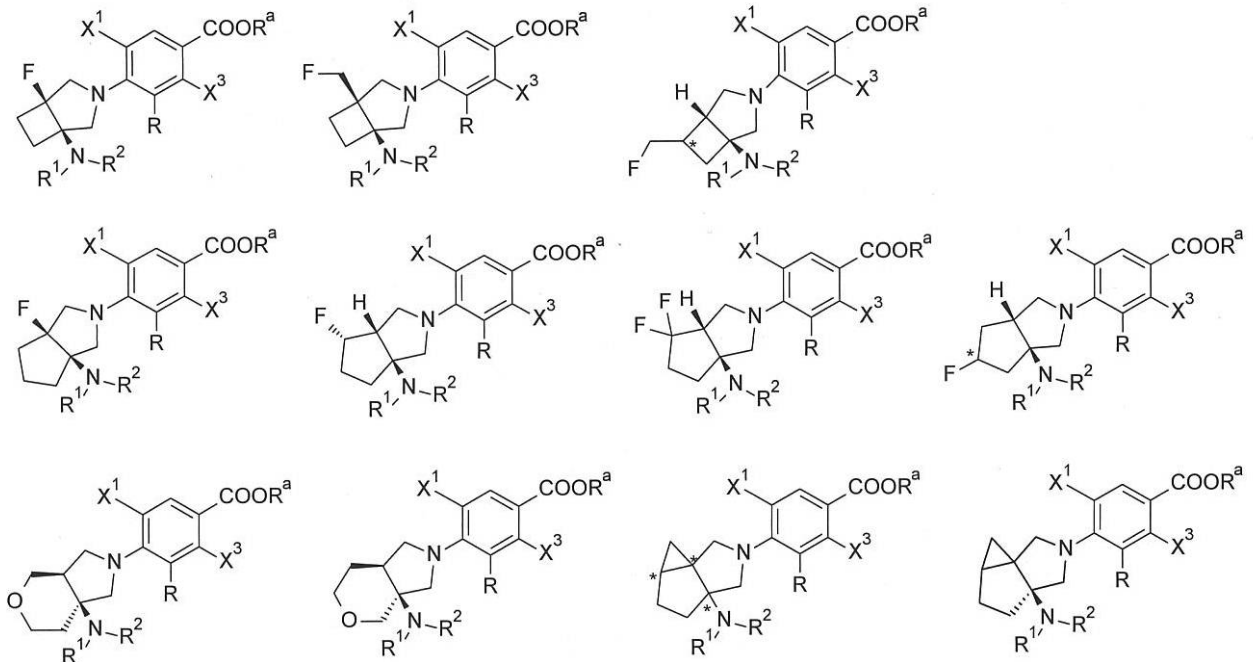
フッ素原子で置換されていてもよく、二重結合を含んでいてもよく、酸素原子もしくは硫黄原子を環の構成原子として含んでいてもよく、さらに R^5 は、メチレン基となって R^6 および R^7 とこれ等が結合しているピロリジン環とから形成された双環性の環状構造と一体化して、3員環からなる環状構造を形成してもよく、当該環状構造が形成されることによって全体としては3環性の縮合環状構造を形成するが、この環上にはフッ素原子が置換していてもよく、このように形成された3環性の環状構造はフューズ型環状の双環状構造の他の部位で形成されていてもよい。]

で示される化合物、その塩、またはそれらの水和物。

[35] 式 (5) で示される化合物が、次の化合物の群

【 0052 】

【 化 23 】



10

20

30

【 0053 】

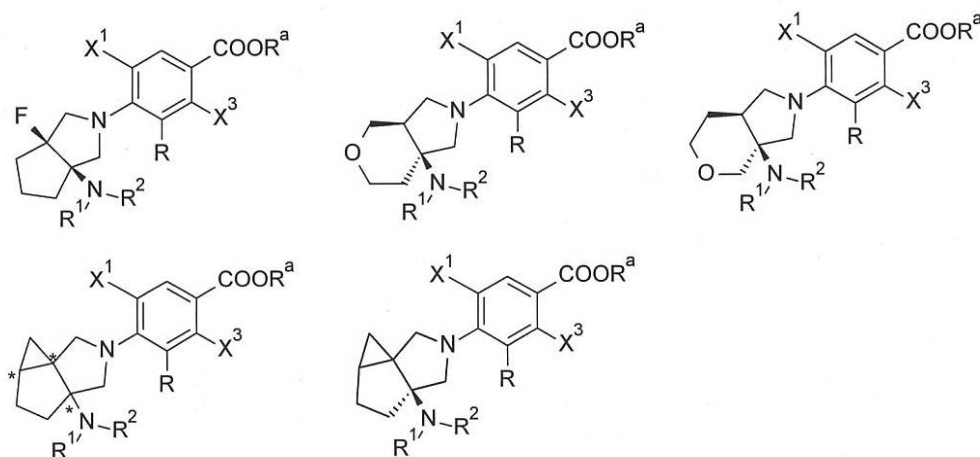
[式中、 R^1 、 R^2 、 R 、 R^a 、 X^1 および X^3 は、先の定義と同じである。]

から選ばれる化合物である [34] に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

[36] 式 (5) で示される化合物が、次の化合物の群

【 0054 】

【 化 24 】



40

【 0055 】

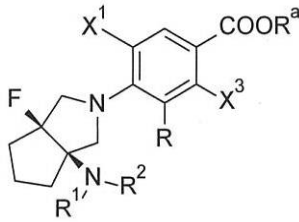
50

[式中、 R^1 、 R^2 、 R 、 R^a 、 X^1 および X^3 は、先の定義と同じである。]
 から選ばれる化合物である [34] に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

[37] 式 (5) で示される化合物が次式

【 0056 】

【 化 25 】



10

【 0057 】

[式中、 R^1 、 R^2 、 R 、 R^a 、 X^1 および X^3 は、先の定義と同じである。]
 で示される構造の化合物である [34] に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

[38] R^1 および R^2 の一方が水素原子であり、他方がアミノ基の保護基である [34] から [37] のいずれかに記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

[39] アミノ基の保護基が、置換されていてもよいアルコキシカルボニル基、置換されていてもよいアラキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアラキル基の群から選ばれる保護基である [38] に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

20

[40] アミノ基の保護基が、*tert*-ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピパロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基、*tert*-ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基、1-フェニルエチル基、(S)-()-1-フェニルエチル基、(R)-(+) -1-フェニルエチル基、1-(*p*-トリル)エチル基、(R)-(+) -1-(*p*-トリル)エチル基、1-フェニル-2-(*p*-トリル)エチル基、(S)-(+) -1-フェニル-2-(*p*-トリル)エチル基、(R)-ナフチルエチル基および(S)-ナフチルエチル基の群から選ばれる保護基である [38] に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

30

[41] アミノ基の保護基が、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基、1-フェニルエチル基、(S)-()-1-フェニルエチル基、(R)-(+) -1-フェニルエチル基、1-(*p*-トリル)エチル基、(R)-(+) -1-(*p*-トリル)エチル基、1-フェニル-2-(*p*-トリル)エチル基、(S)-(+) -1-フェニル-2-(*p*-トリル)エチル基、(R)-ナフチルエチル基および(S)-ナフチルエチル基の群から選ばれる保護基である [38] に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

[42] アミノ基の保護基が、(S)-()-1-フェニルエチル基または(R)-(+) -1-フェニルエチル基である [38] に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

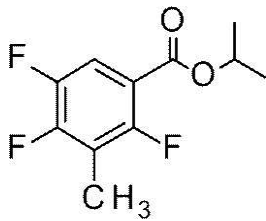
40

[43] X^1 、 X^2 および X^3 が、フッ素原子であり、 R が、メチル基である [34] から [42] のいずれかに記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

[44] 次式

【 0058 】

【化 2 6】



【 0 0 5 9】

で示される構造の化合物。

【 発 明 の 効 果】

10

【 0 0 6 0】

反応性の低い環状アミノ基化合物を用いる反応であっても、優れた収率でキノロン化合物を取得できる他、さらに副生物の除去の点等でも優れており、通常反応では高収率が期待できないキノロン化合物の効率的な優れた製法である。

【 発 明 を 実 施 す る た め の 形 態】

【 0 0 6 1】

以下に本願発明の製造方法あるいは当該製法にかかる各化合物について述べる。

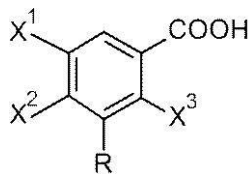
【 0 0 6 2】

式 (2)

【 0 0 6 3】

20

【 化 2 7】



(2)

【 0 0 6 4】

で示される化合物について述べる。X¹は、水素原子またはハロゲン原子であり、X²およびX³は、各々独立に、ハロゲン原子またはC 1 ~ C 6アルキルスルホニル基であり、Rは、水素原子またはC 1 ~ C 6アルキル基である(ここで、「C 1 ~ C 6」は、炭素数 1 から 6 を意味し、類似の記載はこれに準じて解釈される。)

30

X¹のハロゲン原子はフッ素原子、塩素原子であり、フッ素原子がより好ましい。

X²およびX³は、脱離基としての性質を有する基であれば特に限定はなく、ハロゲン原子、アルキルスルホニル基が好ましい。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子であり、フッ素原子が好ましい。

X²およびX³がアルキルスルホニル基(Alkyl-SO₂-基)の場合、アルキル基としては炭素数 1 から 6 個の直鎖状または分枝鎖状アルキル基であればよい。このようなアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基および2-エチルブチル基等がある。これらのうちでは、メチル基が好ましい。

40

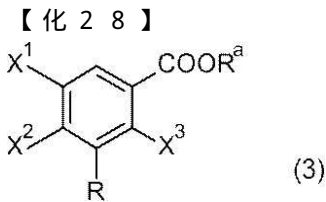
置換基Rは水素原子またはアルキル基であるが、アルキル基が好ましく、上記の炭素数 1 から 6 のものであればよいが、好適にはメチル基である。

【 0 0 6 5】

式 (2) の化合物 [以下、化合物 (2) と略す。他の番号の化合物も同様にして略す。] は、カルボキシ基をカルボキシエステルに変換して式 (3)

【 0 0 6 6】

50



【 0 0 6 7 】

[式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 および R は、先の定義に等しい。]

で示される化合物に変換する。カルボキシ基のカルボキシエステルへの変換は、反応させる式



で示されるアルコールに応じて、この分野において通常実施される方法で実施すればよい。例えば、化合物 (2) をアルコールと酸クロライド化剤の存在下に処理する方法を適用するのが簡便である。この場合、アルコールは溶媒と試薬とを兼用させて使用するのがよい。このようなアルコールとしては $C_1 \sim C_6$ のアルコール系溶媒であればよい。例えば脂肪族アルコールでよく、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、2 - イソブタノール、2 - メチル - 2 - プロパノール等の炭素数 1 から 6 のものを挙げることができる。また、フェニル基を有する炭素数 7 から 8 のベンジルアルコールでもよい。使用するアルコールは化合物 (3) として必要な物性・特性を与えるものであればよいが、2 - プロパノールが好ましい。

この反応はアルコールを試薬兼溶媒として実施すればよいが、溶媒としてはアルコールと他の種類の溶媒との混合溶媒であってもよい。このような他の種類の溶媒としては炭化水素系溶媒を挙げることができる。炭化水素系溶媒としては、脂肪族化合物、例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタンを挙げることができ、脂環式化合物として、例えばシクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサンを挙げることができる。芳香族炭化水素としては、例えばトルエン、キシレン等を挙げることができる。これ等のうちでは芳香族炭化水素がよく、トルエンが好ましい。したがって、混合溶媒としては 2 - プロパノールとトルエンの混合溶媒を好適に使用することができる。

なお、混合溶媒を使用する場合、主たる溶媒をアルコール以外の溶媒、例えば炭化水素系溶媒とし、アルコール溶媒の量を反応に必要な量程度に抑えて配合した混合溶媒を使用する方法も採用することができる。この場合においてはアルコールの量は、1 当量以上があればよい。

酸クロライド化剤とは、カルボキシ基を酸クロライドに変換できる化合物を意味する。例えば、ホスゲン、塩化オキザリル、三塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、 $C_2 \sim C_9$ のカルボン酸クロライドを挙げることができる。これらの酸クロライド化剤は、活性化触媒を添加することで反応性を向上させることができる。このような活性化触媒としては、アミド系溶媒として認識される化合物であればよく、例えば N, N - ジメチルホルムアミド、 N, N - ジメチルアセトアミドを挙げることができる。したがって、酸クロライド化剤としては、単体の酸クロライド剤だけでなく、酸クロライド剤と活性化剤とを組み合わせたものも含まれる。酸クロライド剤として好ましくは、塩化チオニルであり、さらには組み合わせとして好ましいのは塩化オキザリルと N, N - ジメチルホルムアミドである。

反応温度は室温から 100 の範囲であればよく、好ましくは 60 から 70 である。得られた化合物 (3) は減圧蒸留でさらに精製することができる。

式 3 で示される化合物として好ましいものは次の構造

【 0 0 6 8 】

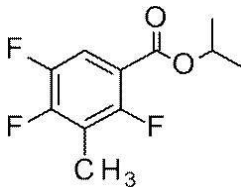
10

20

30

40

【化29】



【0069】

で示される化合物である。

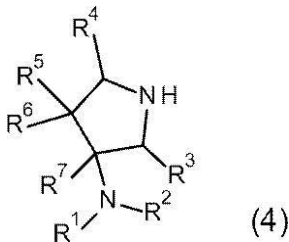
【0070】

次に、化合物(3)に対して環状アミノ基化合物である化合物(4)

10

【0071】

【化30】



(4)

【0072】

20

を反応させる。この化合物(4)において各置換基は以下の通りである。

R^1 および R^2 は、各々独立に、水素原子、C1～C6アルキル基、またはアミノ基の保護基であるが、 R^1 および R^2 の少なくとも一方はアミノ基の保護基である。また、さらにアルキル基は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基およびC1～C6アルコキシ基からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。

R^1 または R^2 が保護基の場合、例えば、tert-ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基等の(置換)アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等の(置換)アラルキルオキシカルボニル基；アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピパロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等の(置換)アシル基；tert-ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等の(置換)アルキル基、または(置換)アラルキル基を挙げることができる。

30

これらのうちでは、アラルキルオキシカルボニル基またはアラルキル基が好ましい。アラルキル基としては、ベンジル基の他、置換ベンジル基が好ましく、置換ベンジル基としては、ベンジルメチレンがアルキル置換されたものまたはベンジル基のフェニル基に置換基を有するものを挙げることができる。

R^1 または R^2 が保護基であるときは、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基、
-メチルベンジル基が好ましい。この -メチルベンジル基構造を有する保護基としては
、1-フェニルエチル基、(S)-()-1-フェニルエチル基、(R)-()-1-
-フェニルエチル基、1-(p-トリル)エチル基、(R)-()-1-(p-トリル)
エチル基、1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(S)-()-1-フェニル
-2-(p-トリル)エチル基、(R)-ナフチルエチル基および(S)-ナフチルエ
チル基をより好ましいものとして挙げることができる。これらのうちでは(S)-()
-1-フェニルエチル基または(R)-()-1-フェニルエチル基が好ましい。なお
、これ等のフェニルエチル基はフェニル基が結合している炭素原子が結合部位である。

40

R^1 または R^2 がアルキル基であるとき、これらは直鎖状または分枝状のいずれでもよいが、メチル基、エチル基、プロピル基、またはイソプロピル基であることが好ましく、より好ましくはメチル基またはエチル基であり、さらに好ましくはメチル基である。

50

R¹ または R² がアルキル基であって水酸基、アミノ基、またはシアノ基を置換基として有する場合、アルキル基は、炭素数 1 から 6 の直鎖状または分枝状のいずれでもよく、またこれらの置換基はアルキル基の末端の炭素原子上に置換するのが好ましい。水酸基を有するアルキル基としては炭素数 3 までのものがよく、2 - ヒドロキシエチル基、2 - ヒドロキシプロピル基、3 - ヒドロキシプロピル基が好ましい。アミノ基を有するアルキル基としては炭素数 3 までのものがよく、2 - アミノエチル基、2 - アミノプロピル基、3 - アミノプロピル基が好ましい。シアノ基を有するアルキル基としては炭素数 2 から 4 までのものがよく、2 - シアノエチル基、2 - シアノ - 2 , 2 - ジメチルエチル基が好ましい。

R¹ または R² がハロゲン原子を置換基として有するアルキル基の場合、アルキル基は、炭素数 1 から 6 の直鎖状または分枝状のいずれでもよく、ハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。フッ素原子は、モノ置換からパーフルオロ置換までのいずれでもよい。モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル基をハロゲン置換アルキル基の好適なものとして例示することができる。

R¹ または R² がアルコキシ基を置換基として有するアルキル基の場合、アルキル基は直鎖状または分枝状のいずれでもよく、アルコキシ基もアルキル基部分は直鎖状または分枝状のいずれでもよい。アルコキシ基を有するアルキル基としてはアルコキシメチル基、アルコキシエチル基、アルコキシプロピル基が好ましく、さらにはアルコキシ基も炭素数 1 から 3 までのものが好ましい。さらに好ましいものとして、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基を挙げることができる。

R¹ および R² の好ましい組み合わせとしては、一方が、アミノ基の保護基であって、他方が水素原子、またはアルキル基である場合である。このアルキル基としては、メチル基またはエチル基が好ましく、特にメチル基が好ましい。R¹ および R² のより好ましい組み合わせとしては、いずれか一方がアミノ基保護基であって、他方が水素原子、メチル基、エチル基、またはフルオロエチル基となる場合である。

【 0 0 7 3 】

R³ および R⁴ は、各々独立して、水素原子、フッ素原子、または C 1 ~ C 6 アルキル基である。このアルキル基は、ハロゲン原子および C 1 ~ C 6 アルコキシ基からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよい。

R³ および R⁴ が、それぞれ独立にアルキル基である場合、アルキル基としては、直鎖状または分枝状のいずれでもよいが、メチル基、エチル基、プロピル基、またはイソプロピル基であることが好ましく、このうちではメチル基およびエチル基が好ましく、さらにメチル基が好ましい。

R³ および R⁴ が、各々独立にアルキル基である場合、置換基としては、ハロゲン原子および炭素数 1 から 6 のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる基でよい。ハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。アルキル基は、モノ置換からパーフルオロ置換までのいずれでもよい。モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基をハロゲン置換アルキル基の好適なものとして例示することができる。また、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基として好ましいものは、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基を挙げることができる。R³ および R⁴ が、それぞれ独立に置換アルキル基である場合、特に好ましいのは、フルオロメチル基である

R³ および R⁴ の組み合わせとして好ましいのは、一方が水素原子であり、他方がメチル基、フルオロメチル基となる場合である。さらに好ましい R³ および R⁴ の組み合わせとしては、両方が水素原子である場合である。なお、環状アミンの他の位置にフッ素原子が置換していないときには R³ および R⁴ の一方または両方はフッ素原子となる。

【 0 0 7 4 】

R⁵ は、水素原子、フッ素原子、C 1 ~ C 6 アルキル基、C 1 ~ C 6 アルコキシ基、C 2 ~ C 6 アルケニル基、C 2 ~ C 6 アルキニル基、または置換基を有していてもよい C 3 ~ C 6 のシクロアルキル基である。このうち、アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、直鎖状または分岐枝状のいずれでもよい。アルキル基の場合、水酸基、アミノ基

10

20

30

40

50

、ハロゲン原子、C 1 ~ C 6 アルキルチオ基および C 1 ~ C 6 アルコキシ基からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよい。アルケニル基の場合は、ハロゲン原子および C 1 ~ C 6 アルコキシ基からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよい。

R⁵ が、炭素数 1 から 6 のアルキル基であるとき、メチル基、エチル基、プロピル基、またはイソプロピル基であることが好ましい。これらのうちではメチル基およびエチル基が好ましく、メチル基がさらに好ましい。

これらのアルキル基は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、または炭素数 1 から 6 のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる 1 または 2 以上の基を置換基として有していてもよい。

水酸基およびアミノ基がアルキル基の置換基であるとき、これらはアルキル基の末端の炭素原子上に置換したものがより好ましい。水酸基を有するアルキル基としてヒドロキシメチル基、2 - ヒドロキシエチル基、2 - ヒドロキシプロピル基、3 - ヒドロキシプロピル基が好ましい。また、アミノ基を有するアルキル基としては、アミノメチル基、2 - アミノエチル基、2 - アミノプロピル基、3 - アミノプロピル基が好ましい。水酸基またはアミノ基を有するアルキル基としてはメチル基およびエチル基が好ましく、より好ましくは、メチル基上にこれらを有するヒドロキシメチル基またはアミノメチル基である。

ハロゲン原子をアルキル基の置換基として有する場合、アルキル基は、炭素数 1 から 6 の直鎖状または分枝状のいずれでもよいが、より好ましくはメチル基またはエチル基上にハロゲン原子を有するものであり、特にメチル基が好ましい。ハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。アルキル基は、モノ置換からパーフルオロ置換までのいずれでもよい。モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基および 2, 2, 2 - トリフルオロエチル基を例示することができる。特にモノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基およびトリフルオロメチル基がより好ましい。

アルコキシ基を置換基として有する場合、アルキル基は直鎖状または分枝状のいずれでもよく、アルコキシ基もアルキル基部分は直鎖状または分枝状のいずれでもよい。アルコキシ基を有するアルキル基としてはアルコキシメチル基、アルコキシエチル基が好ましく、さらにはアルコキシ基も炭素数 1 から 2 までのものが好ましい。好ましいものとして、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチルを挙げることができる。これらのうちでさらに好ましいのはメチルチオメチル基およびメトキシメチル基である。

R⁵ が、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基である場合、炭素数 1 から 3 のアルコキシ基が好ましく、具体的には、メトキシ基、エトキシ基が好ましい。

R⁵ としては、フッ素原子またはメチル基が好ましく、より好ましくはフッ素原子である。

【0075】

R⁶ および R⁷ は、一体化して炭素数 2 から 5 のポリメチレン構造を形成し、これらが結合しているピロリジン環と共に双環状構造を形成し、この R⁶ および R⁷ 由来の構造部分は、フッ素原子で置換されていてもよく、二重結合を含んでいてもよく、酸素原子もしくは硫黄原子を環の構成原子として含んでいてもよく、

さらに R⁵ は、メチレン基となって R⁶ および R⁷ とこれ等が結合しているピロリジン環とから形成された双環性の環状構造と一体化して、3 員環からなる環状構造を形成してもよく、当該環状構造が形成されることによって全体としては 3 環性の縮合環状構造を形成するが、この環上にはフッ素原子が置換していてもよく、このように形成された 3 環性の環状構造はフーズ型環状の双環状構造の他の部位で形成されていてもよい。

すなわち、R⁶ および R⁷ は、一体化して炭素数 2 から 5 のポリメチレン鎖構造を形成し、各々が結合した炭素原子を含んで 4 員環から 7 員環の環状構造を形成して、ピロリジン環と共にフーズ型環状（双環状）構造を形成する。例えば、4 - 5、5 - 5、6 - 5、7 - 5 の双環性環状構造を形成することができる。このポリメチレン鎖部分は置換基を有していてもよく、さらには酸素原子もしくは硫黄原子を構成原子として含んでもよい。これらのフーズ型環状アミンは、次式で表わされる：

10

20

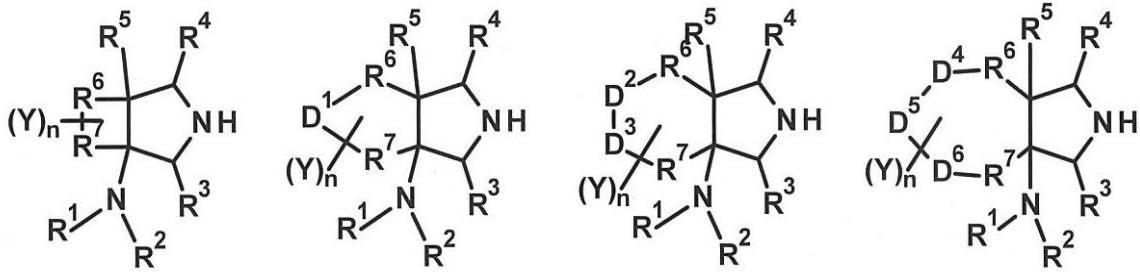
30

40

50

【 0 0 7 6 】

【 化 3 1 】



10

【 0 0 7 7 】

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、[1] に記載の定義と同じであり； D^1 、 D^2 、 D^3 、 D^4 、 D^5 および D^6 は、置換基を有していてもよい炭素原子、酸素原子、または硫黄原子を表わすが、2またはそれ以上の D^1 、 D^2 、 D^3 、 D^4 、 D^5 および D^6 が酸素原子または硫黄原子の場合、隣接して酸素原子もしくは硫黄原子であることはなく、さらに硫黄原子の場合、 $S=O$ または $S(=O)_2$ の酸化状態であってもよく； Y は環上の置換基（フッ素原子、塩素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のアルコキシ基）を表わし； n は0から3の整数を表わす。]

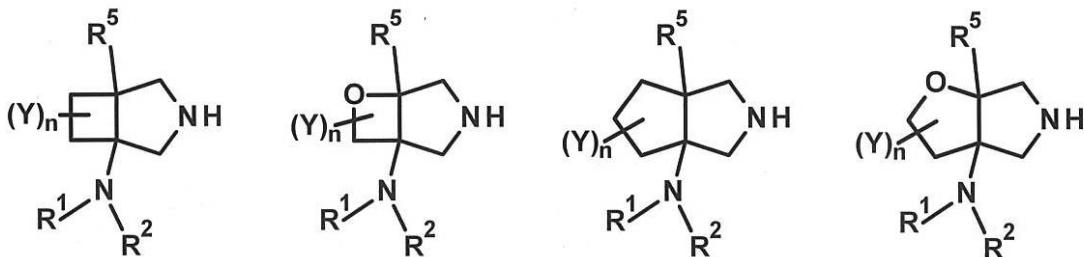
【 0 0 7 8 】

R^6 および R^7 が一体化する場合、これらが結合する炭素原子を含んで4員環から7員環の環状構造を形成するのが好ましい。これらのフューズ型環状アミンで好ましいものを下記に列挙する：

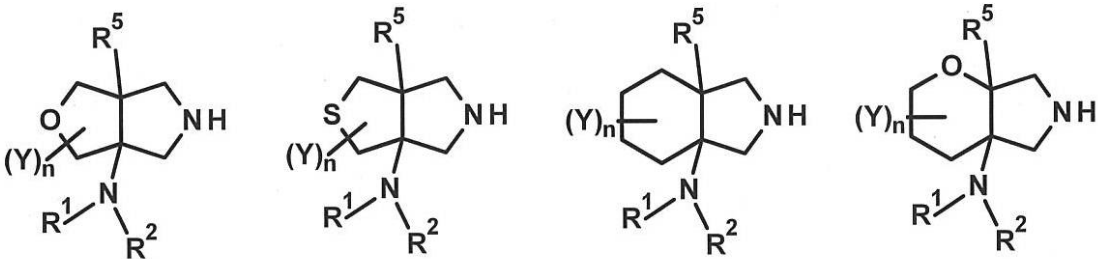
20

【 0 0 7 9 】

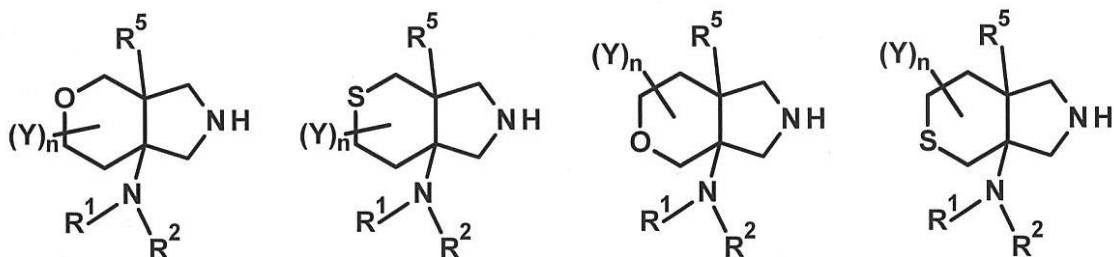
【 化 3 2 】



30



40



【 0 0 8 0 】

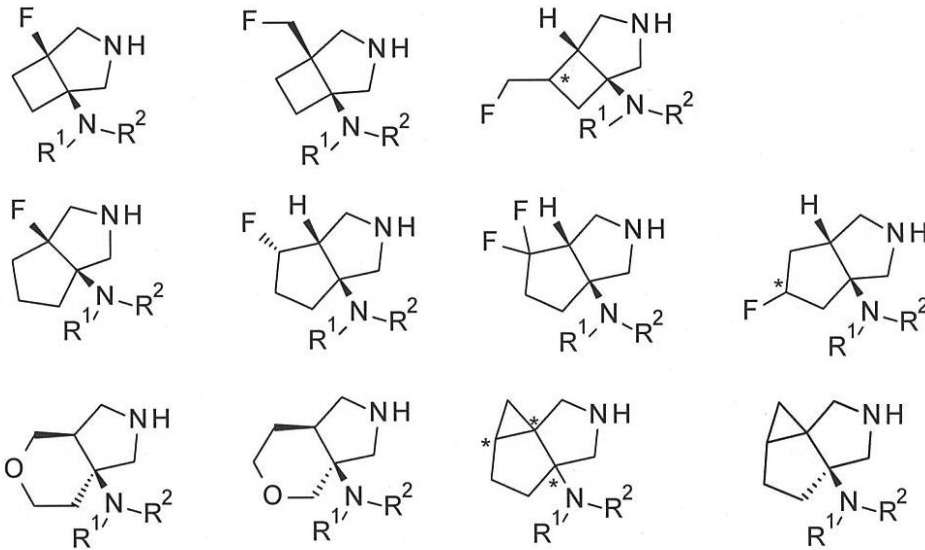
50

[式中、各置換基の定義は先の定義に等しい。]

化合物(4)は、置換基を有していてもよい構造の2環性または3環性の環状アミノ化合物であり、具体的には下記のもの为例示することができる。なお、これらのうちでフッ素原子を含むものがより好ましい。

【0081】

【化33】



10

20

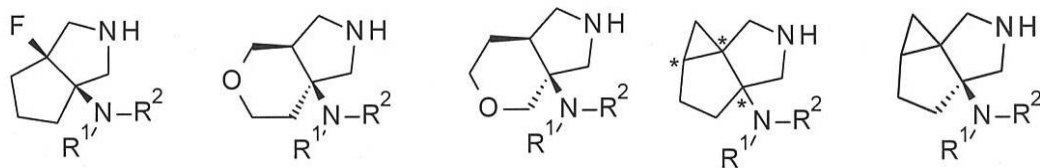
【0082】

[式中、各置換基の定義は先の定義に等しい。]

これらのうちでより好ましくは次式

【0083】

【化34】



30

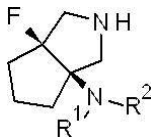
【0084】

[式中、各置換基の定義は先の定義に等しい。]

で示される化合物である。さらに好ましくは次式

【0085】

【化35】



40

【0086】

[式中、各置換基の定義は先の定義に等しい。]

で示される構造の化合物である。

【0087】

以上の化合物(4)の具体例として示された化合物において、R¹およびR²の一方は水素原子であり、他方がアミノ基の保護基である化合物であることが好ましい。この様な、アミノ基の保護基としては既に述べたものから選択すればよい。

【0088】

50

この環状アミノ基化合物である化合物(4)を化合物(3)に反応させて環状アミノ基を、キノロン母核が形成されたときに7位となる位置に導入することができる。なお、反応させる化合物としては式(3)のカルボキシエステル化合物ではなく、カルボキシ化合物である式(2)の化合物であってもよい。これらの反応は、溶媒中、化合物(4)と塩基および相間移動触媒存在下、溶媒中で反応させればよい。

反応溶媒としては、アミン、ハロゲン化アリアルと反応しない等、反応を阻害しない溶媒であればいかなる溶媒も用いることができる。例えば、炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アセトニトリル、アミド系溶媒およびスルホキシド系溶媒、さらにはこれらの混合溶媒であってもよい。炭化水素系溶媒としては、脂肪族化合物、例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタンを挙げることができ；脂環式化合物として、例えばシクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサンを挙げることができ；芳香族炭化水素として、例えばトルエン、キシレン等を挙げることができる。エーテル系溶媒としては、ジブチルエーテル、ジイソアミルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、ジ-2-メトキシエチルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル等の鎖状エーテル溶媒、テトラヒドロフラン(THF)、テトラヒドロピラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の環状エーテル溶媒等を挙げることができる。アミド系溶媒としては、*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、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等を挙げることができる。スルホキシド系溶媒としては、ジメチルスルホキシド、スルホラン等を挙げることができる。これらのうちでは、アミド系溶媒がよく、*N*-メチルピロリドンが好ましい。

塩基としては、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子の炭酸塩、重炭酸塩、酢酸塩、金属水酸化物、アルカリ土類金属の酸化物等の無機塩基および三級アミン、塩基性を有する芳香族性アミン化合物等を挙げることができるが、アルカリ金属の炭酸塩がよく、好ましくは炭酸カリウムである。

相間移動触媒としては、四級アンモニウム塩、四級ホスホニウム塩、クラウンエーテル類を挙げることができ、これ等の中ではクラウンエーテル類がよい。好ましくは、18-クラウン-6がよい。

反応温度は室温から100の範囲であればよく、好ましくは80から90である。

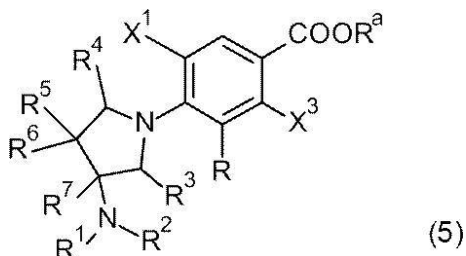
また、この置換反応において使用される化合物(3)は、カルボキシエステル部分が2-プロピルエステルであるものを使用することが収率の点で好ましい。

【0089】

以上のようにして化合物(3)と化合物(4)との反応によって式(5)

【0090】

【化36】



【0091】

[式中、各置換基の定義は先の定義に等しい。]
で示される化合物を得ることができる。

式(5)で示される化合物としては、次の化合物の群

【0092】

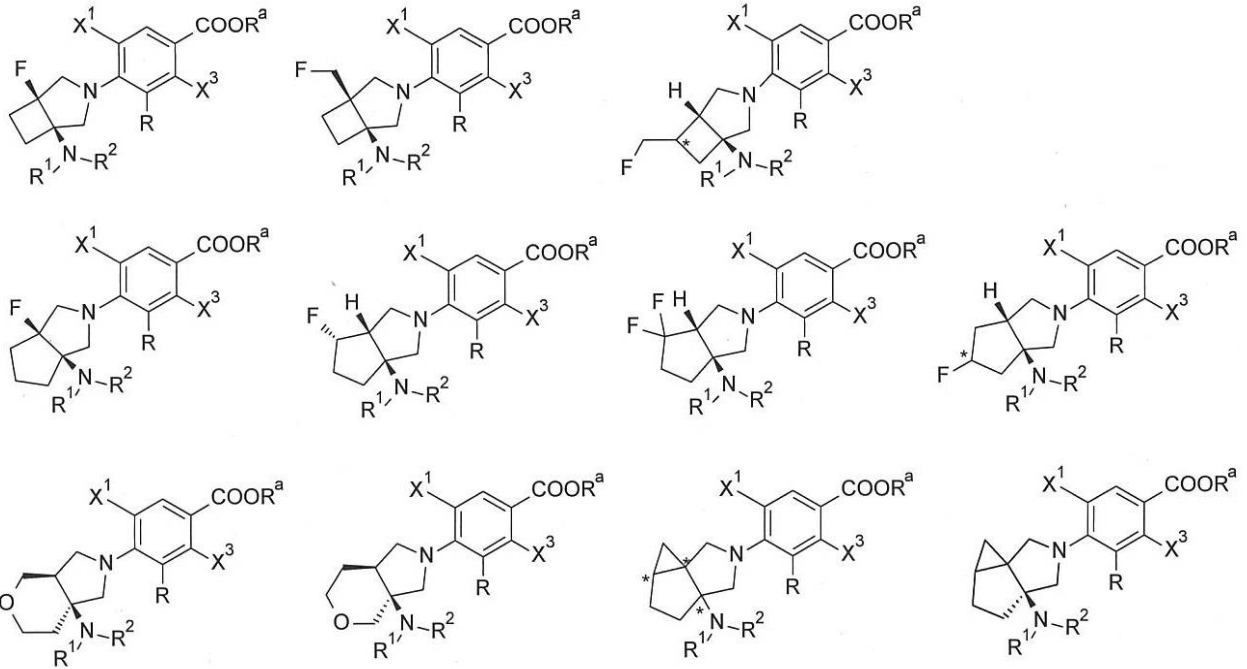
10

20

30

40

【化37】



10

20

【0093】

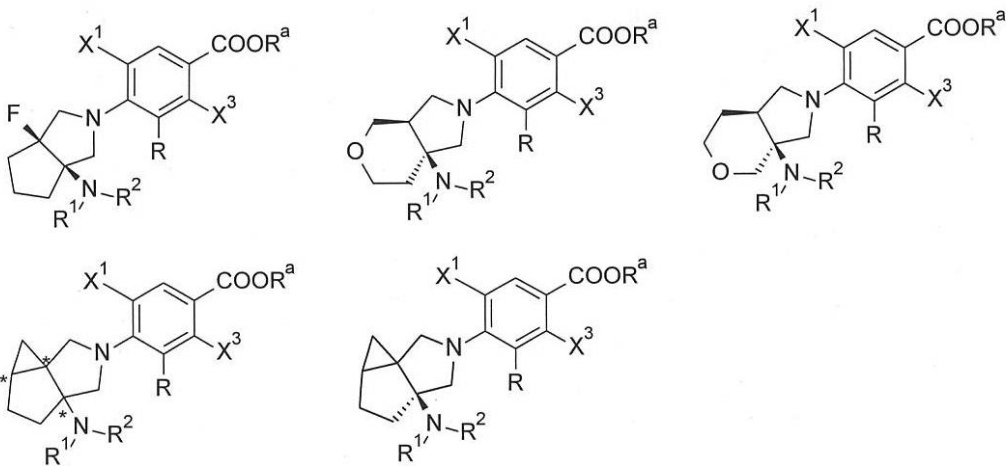
[式中、各置換基の定義は先の定義に等しい。]

として示される化合物を挙げることができる。

これらのうちで好ましい化合物としては次の化合物の群

【0094】

【化38】



30

40

【0095】

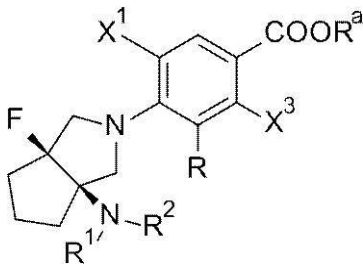
[式中、各置換基の定義は先の定義に等しい。]

で示される化合物を挙げることができる。

そしてさらに好ましい式(5)で示される化合物として次式

【0096】

【化 3 9】



【0097】

[式中、各置換基の定義は先の定義に等しい。]

10

で示される化合物を挙げることができる。

なお、 X^1 のハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子であり、フッ素原子がより好ましく； X^2 および X^3 は、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子であり、フッ素原子が好ましく、アルキルスルホニル基 (Alkyl-SO₂-基) の場合、アルキル基としてはメチル基が好ましく；置換基 R は好適にはメチル基であり； R^a としては 2 - プロピル基が好ましい。また、 R^1 および R^2 の一方が、水素原子であり、他方が、アミノ基の保護基であるものが好ましい。アミノ基の保護基としては、置換されていてもよいアルコキシカルボニル基、置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアラルキル基の群から選ばれる保護基がよい。具体的には tert - ブトキシカルボニル基、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基、tert - ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基、1 - フェニルエチル基、(S) - (-) - 1 - フェニルエチル基、(R) - (+) - 1 - フェニルエチル基、1 - (p - トリル) エチル基、(R) - (+) - 1 - (p - トリル) エチル基、1 - フェニル - 2 - (p - トリル) エチル基、(S) - (+) - 1 - フェニル - 2 - (p - トリル) エチル基、(R) - ナフチルエチル基および (S) - ナフチルエチル基の群から選ばれる保護基を挙げることができる。これらのうちでは、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基、1 - フェニルエチル基、(S) - (-) - 1 - フェニルエチル基、(R) - (+) - 1 - フェニルエチル基、1 - (p - トリル) エチル基、(R) - (+) - 1 - (p - トリル) エチル基、1 - フェニル - 2 - (p - トリル) エチル基、(S) - (+) - 1 - フェニル - 2 - (p - トリル) エチル基、(R) - ナフチルエチル基および (S) - ナフチルエチル基の群から選ばれる保護基が好ましく、さらに好ましくは (S) - (-) - 1 - フェニルエチル基または (R) - (+) - 1 - フェニルエチル基である。

20

30

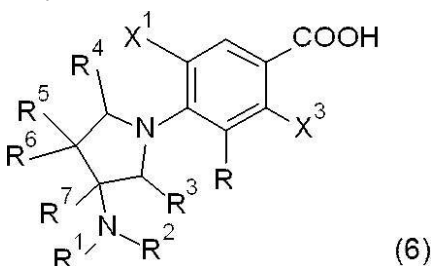
【0098】

次にこの化合物 (5) は、エステルを加水分解するべく、塩基存在下において含水溶媒中で処理してカルボン酸化合物である式 (6)

【0099】

40

【化 4 0】



(6)

【0100】

[式中、各置換基の定義は先の定義に等しい。]

50

で示される化合物に変換する。

【 0 1 0 1 】

この反応は、通常この分野において実施される方法で実施すればよい。溶媒としては、塩基と反応せず、水と混和する溶媒であればいかなる溶媒も用いることができる。例えば、アルコール系溶媒、アセトニトリル、アミド系溶媒およびスルホキシド系溶媒、水を挙げることができる。さらにはこれらの混合溶媒でもよい。アルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、2 - ブタノール、2 - イソブタノール、2 - メチル - 2 - プロパノール等を挙げることができる。アミド系溶媒としては、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、1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン等を挙げることができる。スルホキシド系溶媒としては、ジメチルスルホキシド、スルホラン等を挙げることができる。これらのうちでは、アルコール系溶媒が好ましく、2 - プロパノールが好ましい。

10

塩基としては、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩もしくは金属水酸化物、アルカリ土類金属の酸化物を挙げることができ、これ等のうちではアルカリ金属の水酸化物がよく、好ましくは水酸化カリウムである。

なお、水酸化カリウムは水とともに用いるが、水溶液として添加することが簡便である。処理の温度は室温から100の範囲であればよく、好ましくは室温から60の範囲である。

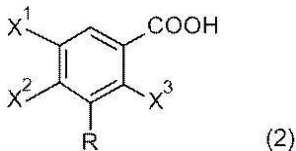
【 0 1 0 2 】

この化合物(6)は、式(2)

20

【 0 1 0 3 】

【化41】



【 0 1 0 4 】

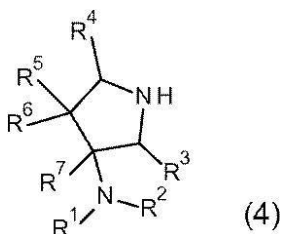
[式中、各置換基の定義は先の定義に等しい。]

で示されるカルボン酸化合物と式(4)

【 0 1 0 5 】

30

【化42】



【 0 1 0 6 】

[式中、各置換基の定義は先の定義に等しい。]

との反応によっても得ることができる。この化合物(2)と化合物(4)との反応は、化合物(3)と化合物(4)との反応条件に準じて実施すればよい。なお、化合物(6)を得るためには、エステル化合物を経由することにはなるが化合物(3)を経由する方法が好ましい。

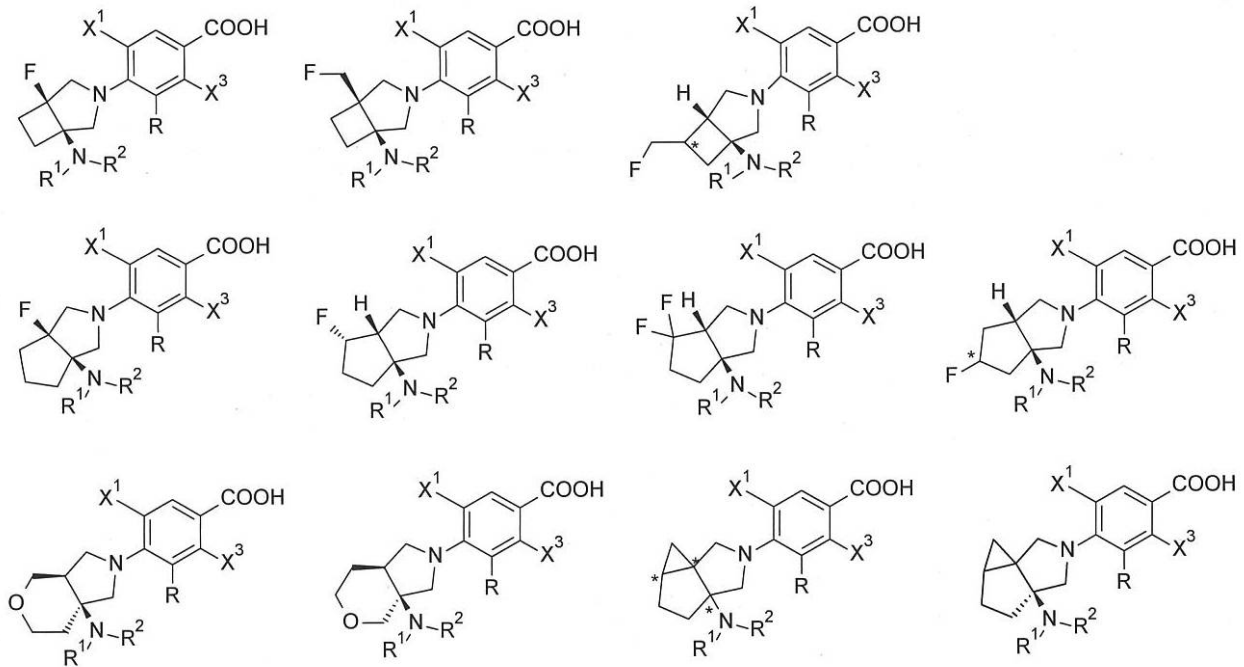
40

【 0 1 0 7 】

式(6)の化合物としては次に示す構造

【 0 1 0 8 】

【化 4 3】



10

20

【 0 1 0 9 】

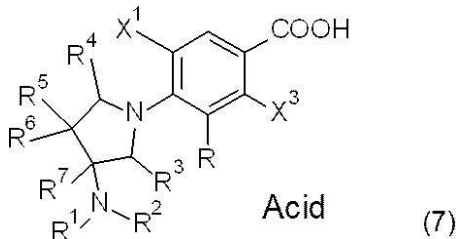
[式中、各置換基の定義は先の定義に等しい。]
示される化合物を挙げることができる。

【 0 1 1 0 】

次にこの化合物 (6) は、溶媒中において酸で処理して化合物 (6) の酸付加塩 (7) に変換する。

【 0 1 1 1 】

【化 4 4】



30

【 0 1 1 2 】

[式中、各置換基の定義は先の定義に等しい。]

この反応で使用される溶媒としては、含水溶媒を使用するのが好ましい。このような溶媒としては、酸と反応せずに水と混和する溶媒であればいかなる溶媒も用いることができる。例えば、アルコール系溶媒、アセトニトリル、アミド系溶媒およびスルホキシド系溶媒、水、を挙げることができ、さらにこれらの混合溶媒でもよい。アルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、2 - ブタノール、2 - イソブタノール等を挙げることができる。アミド系溶媒としては、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、1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン等を挙げることができる。スルホキシド系溶媒としては、ジメチルスルホキシド、スルホラン等を挙げることができる。これらのうちではアルコール系溶媒が好ましく、2 - プロパノールが好ましい。

40

添加する酸としては、塩酸、硫酸、リン酸、ホウ酸等の無機酸、炭素数 2 から 7 のカルボン酸、炭素数 1 から 10 のスルホン酸等の有機酸を挙げることができる。有機酸は、光学活性な酸でも、光学不活性な酸でもよい。これらのうち好ましくは p - トルエンスルホ

50

ン酸、または塩酸である。

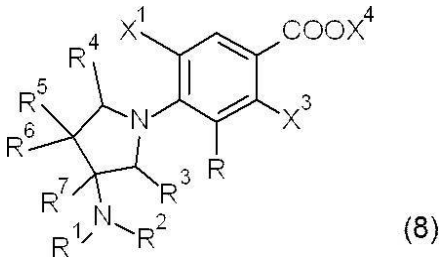
処理の温度は室温から 100 の範囲であればよく、好ましくは室温から 60 である。

【0113】

式(7)の酸付加塩化合物は、溶媒中で所望の酸クロライド化剤と反応させて、式(8)

【0114】

【化45】



10

【0115】

[式中、X⁴はハロゲン原子を示す。これ以外の置換基は、既に定義したとおりである。]

で示される酸ハロゲン化物に変換する。なお、X⁴は、塩素原子または臭素原子であればよく、より好ましくは塩素原子である。

20

反応溶媒としては、酸クロライド化剤と反応しない溶媒であればいかなる溶媒も用いることができる。例えば、エーテル系溶媒、アセトニトリル、炭化水素系溶媒を挙げることができ、さらにはこれらの混合溶媒でもよい。エーテル系溶媒としては、ジエチルエーテル、ジブピルエーテル、ジブチルエーテル、ジイソアミルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、ジ-2-メトキシエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル等の鎖状エーテル溶媒、テトラヒドロフラン(THF)、テトラヒドロピラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキササン等の環状エーテル溶媒等を挙げることができる。炭化水素系溶媒としては、脂肪族化合物、例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタンを挙げることができ；脂環式化合物として、例えばシクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサンを挙げることができ；芳香族炭化水素として、例えばトルエン、キシレン等を挙げることができる。これ等のうちでは、芳香族炭化水素がよく、トルエンが好ましい。トルエンはアセトニトリルとの混合溶媒としても好適に使用することができる。

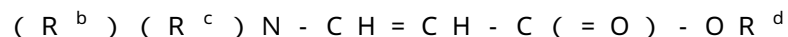
30

酸クロライド化剤としては、先に述べたものであればよいが、好ましくは、塩化チオニル、または塩化オキザリルとジメチルホルミアミドの組み合わせがよい。

反応温度は室温から 100 の範囲であればよく、好ましくは 60 - 70 の範囲である。

【0116】

この式(8)で示される化合物は、塩基存在下、次式：



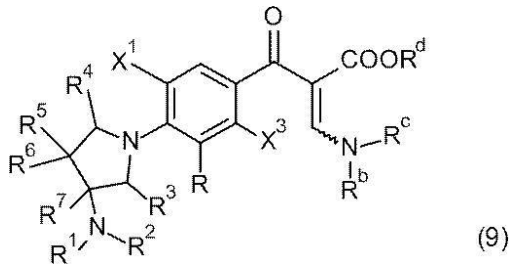
40

[式中、R^bおよびR^cは、窒素原子に結合する基であって、各々独立して、炭素数1から6のアルキル基を示すか、一体化して炭素数3から7のポリメチレン鎖構造を形成してこれ等が結合する窒素原子とともに環状構造を形成してもよく、酸素原子を環の構成原子として含んでもよく、R^dは、炭素数1から6のアルキル基を示す。]

で示される化合物と反応させて式(9)

【0117】

【化 4 6】



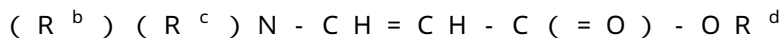
【 0 1 1 8】

[式中、各置換基の定義は先の定義に等しい。]

10

で示される化合物に変換する。

次式：



で示される化合物は、ジアルキルアミノアクリル酸アルキルエステル化合物であり、 R^b および R^c は窒素原子上の置換基で、炭素数 1 から 6 のアルキル基であればよい。これらは同一でも異なってもよいが、同一であることがより好ましい。 R^b および R^c としてはメチル基、エチル基、プロピル基、またはイソプロピル基であることが好ましく、このうちではメチル基およびエチル基が好ましく、さらにメチル基が好ましい。

R^b および R^c は一体化して炭素数 3 から 7 のポリメチレン鎖構造を形成し、これ等が結合している窒素原子を含んで環状構造を形成してもよい。この様な環状構造としては、4 員環から 8 員環までのものを挙げるができるが、好ましくは 5 員環または 6 員環である。また、形成されたポリメチレン構造のメチレン基は酸素原子に置き換わってもよい。

20

R^d は、同様にして、炭素数 1 から 6 のアルキル基であればよい。 R^d としてはメチル基、エチル基、プロピル基、またはイソプロピル基であることが好ましく、このうちではメチル基およびエチル基が好ましく、さらにエチル基が好ましい。

ジアルキルアミノアクリル酸アルキルエステル化合物との反応は溶媒中で実施すればよいが、このような溶媒としては、化合物 (8) から導かれた酸塩化物と反応しない溶媒であればいかなる溶媒も用いることができる。例えば、炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アセトニトリル、エステル系溶媒を挙げることができ、さらにこれらの混合溶媒でもよい。炭化水素系溶媒としては、脂肪族化合物、例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタンを挙げることができ；脂環式化合物として、例えばシクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサンを挙げることができ；芳香族炭化水素として、例えばトルエン、キシレン等を挙げることができる。エーテル系溶媒としては、ジブチルエーテル、ジイソアミルエーテル、1, 2 - ジメトキシエタン、1, 2 - ジエトキシエタン、ジ - 2 - メトキシエチルエーテル、t - ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル等の鎖状エーテル溶媒、テトラヒドロフラン (THF)、テトラヒドロピラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン等の環状エーテル溶媒等を挙げることができる。エステル系溶媒としては、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等を挙げることができる。これらのうちでは芳香族炭化水素系溶媒が好ましく、トルエンが好ましい。

30

40

塩基としては、三級アミンまたは塩基性を有する芳香族性アミン等がよい。三級アミンとしては、トリアルキルアミンとして、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミンを挙げることができ、含窒素複素環化合物として、N - メチルピロリジン、N - メチルピペリジン、N, N - ジメチルピペラジン、N - メチルモルホリン、1, 4 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンを挙げることができ、ジアミン化合物として、テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチレンジアミン等を挙げることができる。塩基性を有する芳香族性アミンとしては、ピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロウンデセン等を挙げることができる。これ等のうちでは、含窒素複素環化合物がよく、好ましくは N - メチルモルホリンである。3 - (ジメチルアミノ) アクリル酸エステルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンジル等のエステルでよく、好ましく

50

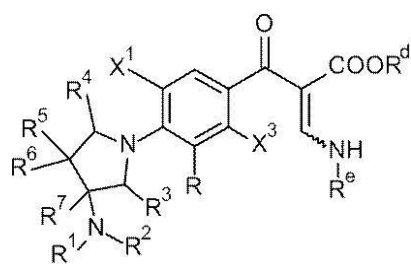
はエチルエステルである。反応温度は 0 から 120 の範囲であればよく、好ましくは 80 から 120 の範囲である。

【0119】

この化合物(9)は、塩基存在下、溶媒中で、所望の一級アミン化合物と反応させて式(10)

【0120】

【化47】



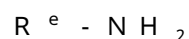
(10)

10

【0121】

[式中、R^eは以下の通りであり、これ以外の置換基は、既に定義したとおりである。]で示される化合物に変換する。

この反応で使用される一級アミン化合物は式



として示されるが、ここでR^eは、水素原子、C1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシ基、C2～C6アルケニル基、C2～C6アルキニル基、置換基を有していてもよいC3～C6のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいC6～C10のアリール基、または置換基を有していてもよいヘテロアリール基である。このうち、アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、直鎖状または分岐枝状のいずれでもよい。アルキル基の場合、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、C1～C6アルキルチオ基およびC1～C6アルコキシ基からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。アルケニル基の場合は、ハロゲン原子およびC1～C6アルコキシ基からなる群の基から選ばれる1または2以上の基を置換基として有していてもよい。

20

R^eが、炭素数1から6のアルキル基であるときは、直鎖状または分岐枝状のいずれでもよい。具体的には、メチル基、エチル基、イソプロピル基、sec-ブチル基およびtert-ブチル基等をアルキル基を例として挙げるができる。これらのうちではエチル基またはtert-ブチル基が好ましい。

30

R^eが、炭素数2から6のアルケニル基であるときは、直鎖状または分岐枝状のいずれでもよい。具体的には、ビニル基およびイソプロペニル基をアルケニル基の好ましい例として挙げるができる

R^eが、炭素数1から6のハロゲン置換アルキル基であるときは、アルキル基部分は直鎖状または分岐枝状のいずれでもよい。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基およびtert-ブチル基等をアルキル部分の例として挙げるができる。これらのうちではエチル基およびtert-ブチル基が好ましい。アルキル基に置換するハロゲン原子としてはフッ素原子および塩素原子が好ましく、より好ましくはフッ素原子である。このようなハロゲノ置換アルキル基としては、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、1,1-ジメチル-2-フルオロエチル基、1-メチル-1-(フルオロメチル)-2-フルオロエチル基、1,1-(ジフルオロメチル)-2-フルオロエチル基等を挙げるができる。これらのうちでは2-フルオロエチル基および1,1-ジメチル-2-フルオロエチル基が好ましい。R^eが、炭素数3から6の置換を有していてもよいシクロアルキル基であるとき、シクロアルキル基は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等を例示することができる。これらのうちではシクロプロピル基が好ましい。シクロアルキル基に置換する基としては、ハロゲン原子、メチル基およびフェニル基が好ましく、ハロゲン原子がより好

40

50

ましい。ハロゲン原子としては、フッ素原子および塩素原子が好ましく、特にフッ素原子が好ましい。置換する置換基の数は1または2でよいが、好ましくは1である。置換を有していてもよいシクロアルキル基としては、モノフルオロシクロプロピル基が好ましく、1, 2-シス-2-フルオロシクロプロピルがより好ましく、特に(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基が好ましい。

R^eが、置換基を有していてもよいハロゲン置換フェニル基であるとき、ハロゲン原子はフッ素原子または塩素原子が好ましく、より好ましくはフッ素原子である。ハロゲン原子の置換数は1または2が好ましい。ハロゲン置換フェニル基の置換基としては、アミノ基、水酸基、またはメチル基が好ましい。置換基を有していてもよいハロゲン置換フェニル基としては、2-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-フルオロフェニル基、または5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル基等を例示することができる。これらのなかでは2, 4-ジフルオロフェニル基、または5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル基が好ましい。

R^eが、置換基を有していてもよいハロゲン置換ヘテロアリアル基であるとき、ヘテロアリアル基としては、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる複素原子を1または2以上を含む、5員環または6員環の芳香族複素環基であればよい。このようなヘテロアリアル基のうち好ましいものは、窒素原子1または2を含む5員環または6員環の含窒素芳香族複素環基である。ヘテロアリアル基として具体的にはピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、イミダゾリル基、チアオゾリル基、オキサゾリル基等を挙げることができる。これらのうちではピリジル基が好ましい。ハロゲン原子としては、フッ素原子または塩素原子が好ましく、より好ましくはフッ素原子である。ハロゲン原子の数は1から2が好ましい。ハロゲン置換ヘテロアリアル基の置換基としては、アミノ基、水酸基、またはメチル基を好ましい例として挙げることができる。このような置換基を有していてもよいハロゲン置換ヘテロアリアル基としては、6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル基が好ましい。

R^eが、炭素数1から6のアルコキシ基としては、メトキシ基が好ましい。

R^eが、炭素数1から6のアルキルアミノ基としては、メチルアミノ基が好ましい。

R^eとしては、シクロプロピル基、1, 2-シス-2-フルオロシクロプロピル基が好ましく、より好ましくは(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基である。

【0122】

この反応において使用される溶媒としては、求核置換反応性を有さず、アミンと反応しない溶媒であればいかなる溶媒も用いることができる。例えば、炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アセトニトリル、エステル系溶媒を挙げることができ、さらにはこれらの混合溶媒でもよい。炭化水素系溶媒としては、脂肪族化合物、例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタンを挙げることができ；脂環式化合物として、例えばシクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサンを挙げることができ；芳香族炭化水素として、例えばトルエン、キシレン等を挙げることができる。エーテル系溶媒としては、ジブチルエーテル、ジイソアミルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン、ジ-2-メトキシエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル等の鎖状エーテル溶媒、テトラヒドロフラン(THF)、テトラヒドロピラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等の環状エーテル溶媒等を挙げることができる。エステル系溶媒としては、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等を挙げることができる。これらのうちでは芳香族炭化水素系溶媒がよく、トルエンが好ましい。

塩基としては、三級アミン、塩基性を有する芳香族性アミン等がよい。三級アミンとしては、トリアルキルアミンとして、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミンを挙げることができ、含窒素複素環化合物として、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N, N-ジメチルピペラジン、N-メチルモルホリン、1, 4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタンを挙げることができ、ジアミン化合物として、テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチレンジアミン等を挙げることができる。塩基性を有する芳香族性アミンとしては、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ジアザピ

10

20

30

40

50

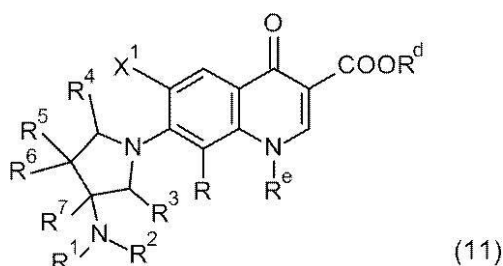
シクロウンデセン等を挙げることができる。これ等のうちで好ましくはトリエチルアミンである。反応温度は0 から100 の範囲であればよく、好ましくは0から40 の範囲である。

【0123】

この化合物(10)は溶媒中、塩基性条件下に処理して閉環させて式(11)

【0124】

【化48】



10

【0125】

[式中、各置換基の定義は先の定義に等しい。]

で示される化合物に変換する。この反応は、溶媒中、化合物(10)と塩基および相間移動触媒存在下、溶媒中で反応させればよい。

この閉環反応の溶媒としては、アミン、ハロゲン化アリアルと反応しない等、反応を阻害しない溶媒であればいかなる溶媒も用いることができる。例えば、炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アセトニトリル、アミド系溶媒およびスルホキシド系溶媒およびこれらの混合溶媒でもよい。炭化水素系溶媒としては、脂肪族化合物、例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタンを挙げることができ；脂環式化合物として、例えばシクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサンを挙げることができ；芳香族炭化水素として、例えばトルエン、キシレン等を挙げることができる。エーテル系溶媒としては、ジブチルエーテル、ジイソアミルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、ジ-2-メトキシエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル等の鎖状エーテル溶媒、テトラヒドロフラン(THF)、テトラヒドロピラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の環状エーテル溶媒等を挙げることができる。エステル系溶媒としては、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等を挙げることができる。アミド系溶媒としては、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、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等を挙げることができる。スルホキシド系溶媒としては、ジメチルスルホキシド、スルホラン等を挙げることができる。これらのうちではエステル系溶媒がよく、酢酸エチルが好ましい。

20

30

塩基としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属の炭酸塩、重炭酸塩、酢酸塩、金属水酸化物、アルカリ土類金属の酸化物等の無機塩基および三級アミン、塩基性を有する芳香族性アミン等を挙げることができるが、アルカリ金属の炭酸塩がよい。好ましくは炭酸カリウムである。この反応においては塩基に加えて相間移動触媒を添加して反応させるのが好ましい。相間移動触媒としては、四級アンモニウム塩、四級ホスホニウム塩、クラウンエーテル類を挙げることができ、クラウンエーテル類がよい。好ましくは、18-クラウン-6である。処理の温度は0 から100 の範囲であればよく、好ましくは室温から40 の範囲である。

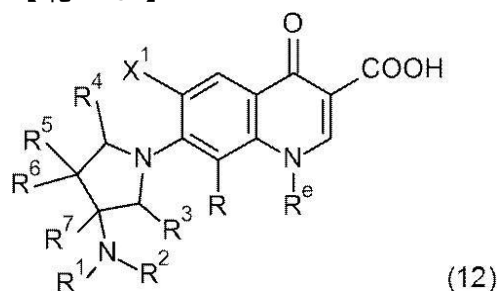
40

【0126】

この化合物(11)は、塩基存在下、含水溶媒中で処理して加水分解して式(12)

【0127】

【化 4 9】



【 0 1 2 8】

10

[式中、各置換基の定義は先の定義に等しい。]

で示される化合物に変換する。この反応はカルボキシエステルの加水分解であり、この分野で通常使用される反応を適用すればよい。

溶媒としては、塩基と反応しない水と混和する溶媒であればいかなる溶媒も用いることができる。例えば、アルコール系溶媒、アセトニトリル、アミド系溶媒およびスルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、さらにこれらの混合溶媒でもよい。アルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、2 - ブタノール、2 - イソブタノール、2 - メチル - 2 - プロパノール等を挙げることができる。アミド系溶媒としては、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、1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン等を挙げることができる。スルホキシド系溶媒としては、ジメチルスルホキシド、スルホラン等を挙げることができる。これらのうちではアルコール系溶媒がよく、エタノールが好ましい。

20

塩基としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属の炭酸塩、金属水酸化物、金属水酸化物、アルカリ土類金属の酸化物を挙げることができ、金属水酸化物がよい。好ましくは水酸化カリウムがよい。水酸化カリウムは水溶液として添加するのが簡便である。処理温度は 0 から 100 の範囲であればよく、好ましくは室温から 60 の範囲である。

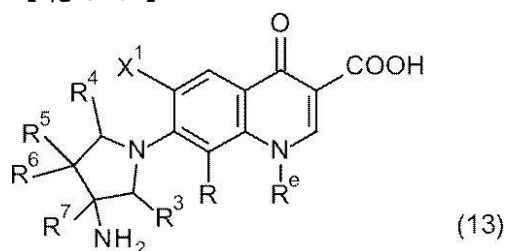
【 0 1 2 9】

この化合物 (1 2) は、脱保護して式 (1 3)

【 0 1 3 0】

【化 5 0】

30



【 0 1 3 1】

40

[式中、各置換基の定義は先の定義に等しい。]

で示される化合物に変換する。

この脱保護は使用された保護基に応じて条件を選択することで達成されるが、具体的な反応条件はこの分野で通常実施される方法として認識されている。

例えば、ベンジル基構造を有する保護基であれば、溶媒中において酸存在下、金属触媒を用いて含水溶媒中で加水素化分解反応をさせることによって脱保護することができる。

このような脱保護の場合、反応溶媒としては、アミンと反応しない溶媒であればいかなる溶媒も用いることが出来る。例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、アセトニトリル、水を挙げることができ、さらにはこれらの混合溶媒でもよい。エーテル系溶媒としては、ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジイソアミルエーテル、1, 2 - ジメトキシエタン、1, 2 - ジエトキシエタン、ジ - 2 - メトキシエチルエーテル、t - ブチルメチルエーテル等の鎖状エーテル溶媒、テトラヒドロフラン (T H F)

50

、テトラヒドロピラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の環状エーテル溶媒等を挙げることができる。これらのうち、水が好ましい。

金属触媒としては、パラジウム炭素、白金炭素等の固体担持触媒、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の展開触媒でもよく、好ましくはパラジウム炭素がよい。酸としては、塩酸、硫酸、リン酸、ホウ酸等の無機酸、C1~C6のカルボン酸、C1~C10のスルホン酸等の有機酸を挙げることができ、有機酸では、光学活性な酸でも、光学不活性な酸でもよい。好ましくは、水素雰囲気下で行う場合は、塩酸がよく、系内発生させる場合にはギ酸がよい。反応温度は室温から100の範囲であればよく、好ましくは50から60の範囲である。

この他、酸による脱保護、塩基存在下での加水分解等保護基の種類によって変更することができる。

10

【0132】

この化合物(13)は溶媒中、酸と処理することで化合物(13)の酸付加塩とすることができる。

溶媒としては、酸と反応せず、水と混和する溶媒であればいかなる溶媒も用いることができる。例えば、アルコール系溶媒、アセトニトリル、アミド系溶媒およびスルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、さらにはこれらの混合溶媒でもよい。アルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、2-ブタノール、2-イソブタノール等を挙げることができる。アミド系溶媒としては、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、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等を挙げることができる。スルホキシド系溶媒としては、ジメチルスルホキシド、スルホラン等を挙げることができる。これらのうちではアルコール系溶媒が好ましく、2-プロパノールが好ましいが、特に水の混合溶媒が好ましい。

20

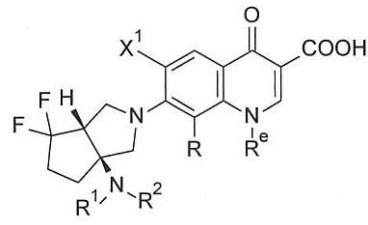
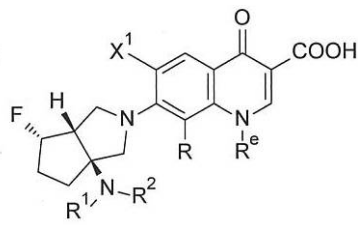
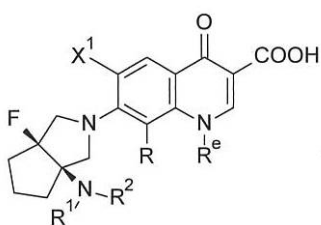
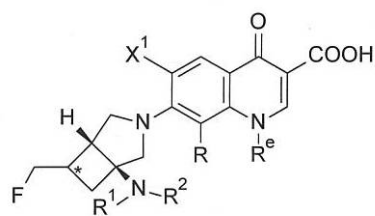
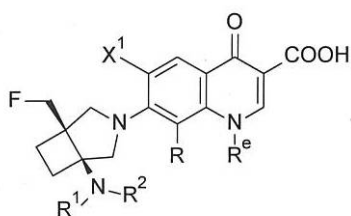
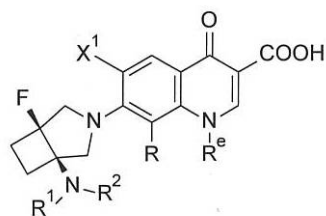
酸としては、塩酸、硫酸、リン酸、ホウ酸等の無機酸、炭素数2から7のカルボン酸、炭素数1から10のスルホン酸等の有機酸を挙げることができ、有機酸では、光学活性な酸でも、光学不活性な酸でもよい。これらは既に例示したものから採用することができるが好ましくは塩酸がよい。反応温度は0から100の範囲であればよく、好ましくは0から60の範囲である。

【0133】

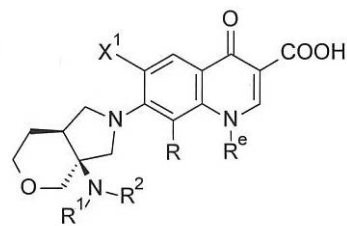
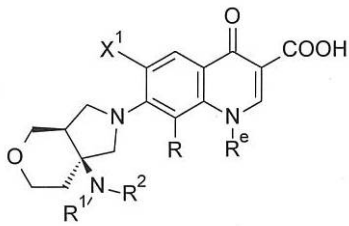
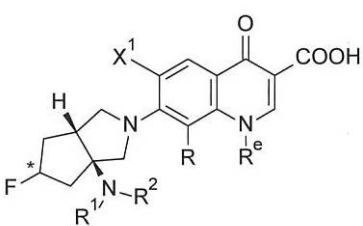
以上のようにして本願の製造方法によって化合物(13)が取得できるが、取得される化合物(13)として好ましいものは以下に示す構造のものである。

30

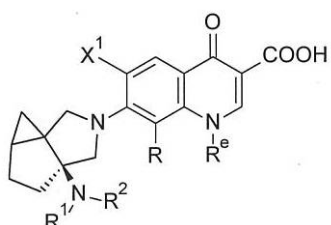
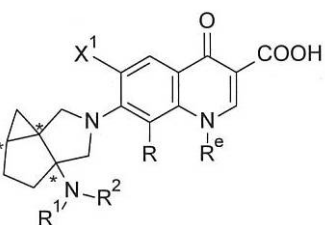
【化51】



10



20

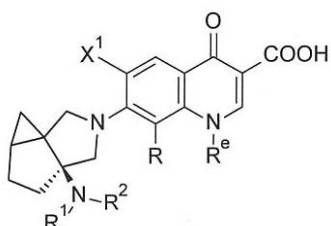
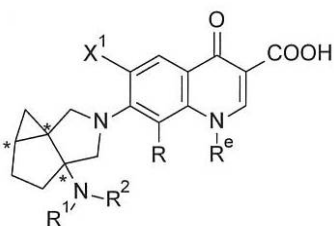
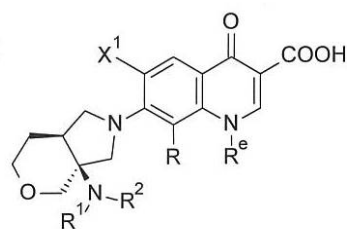
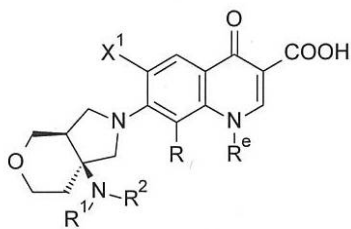
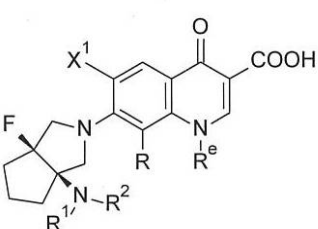


【0134】

これらのうちでさらに好ましいものは以下に示す構造のものである。

30

【化52】

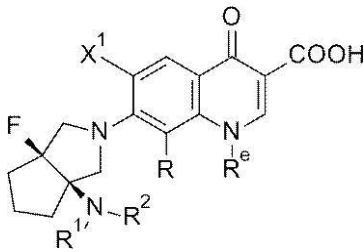


40

【0135】

そしてより好ましいものは以下に示す構造のものである。

【化53】



【0136】

上記の各構造において、 X^1 のハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子であり、フッ素原子がより好ましく； X^2 および X^3 は、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子であり、フッ素原子が好ましく、アルキルスルホニル基（Alkyl-SO₂-基）の場合、アルキル基としてはメチル基が好ましく；置換基Rは好適にはメチル基であり； R^a としては2-プロピル基が好ましい。また、 R^1 および R^2 の一方が、水素原子であり、他方が、アミノ基の保護基であるものが好ましい。アミノ基の保護基としては、置換されていてもよいアルコキシカルボニル基、置換されていてもよいアラキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアラキル基の群から選ばれる保護基がよい。具体的にはtert-ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピパロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基、tert-ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基、1-フェニルエチル基、(S)-()-1-フェニルエチル基、(R)-()-1-フェニルエチル基、1-(p-トリル)エチル基、(R)-()-1-(p-トリル)エチル基、1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(S)-()-1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(R)-ナフチルエチル基および(S)-ナフチルエチル基の群から選ばれる保護基を挙げることができる。これらのうちでは、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基、1-フェニルエチル基、(S)-()-1-フェニルエチル基、(R)-()-1-フェニルエチル基、1-(p-トリル)エチル基、(R)-()-1-(p-トリル)エチル基、1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(S)-()-1-フェニル-2-(p-トリル)エチル基、(R)-ナフチルエチル基および(S)-ナフチルエチル基の群から選ばれる保護基が好ましく、さらに好ましくは(S)-()-1-フェニルエチル基または(R)-()-1-フェニルエチル基である。

【実施例】

【0137】

以下に実施例を挙げて本願発明を詳細に説明するが、本願発明はこれに限定されるものではない。

【0138】

[実施例1] 2,4,5-トリフルオロ-3-メチル安息香酸イソプロピル

20Lのガラス反応容器に2,3,5-トリフルオロ-3-メチル-安息香酸(2.7kg, 14.2mol)、トルエン(13.5L)を仕込み、溶解後、約5Lまで減圧濃縮を行った。ここに2-プロピルアルコール(8.1L)を加え、再度約5Lまで減圧濃縮を行った。濃縮物に2-プロピルアルコール(8.1L)を加え、攪拌しながら室温にて塩化チオニル(1L, 14.2mol)を加え、60℃に加熱した。22時間加熱後、室温まで冷却し、攪拌しながら塩化チオニル(0.2L, 2.8mol)を加え、再び60℃に加熱して終夜で攪拌し、反応終了を確認後、減圧濃縮を行った。同スケールで同様に2回目の反応を行い、反応終了を確認後、減圧濃縮を行った。先の濃縮残留物とあわせ、トルエン(4.5L)を加え、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(2.7L)にて2回、水(

10

20

30

40

50

2.7 L) にて1回洗浄した。得られた有機層を減圧濃縮して、目的の2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - メチル安息香酸イソプロピル (6.2 Kg, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 7.63 - 7.54 (m, 1H), 5.25 (sept, $J = 6.3\text{ Hz}$, 1H), 1.37 (d, $J = 6.3\text{ Hz}$, 6H).
 MS (CI+): $m/z = 233.08$ (free + 1).

【0139】

[実施例2] 2, 5 - ジフルオロ - 4 - [(3aR, 6aS) - 3a - フルオロ - 6a - ({[(1S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル)] - 3 - メチル安息香酸イソプロピル

2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - メチル安息香酸イソプロピル (200 g, 0.86 mol) に、(3aR, 6aS) - 3a - フルオロ - 6a - { [(1S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール (257 g, 1.0 mol)、18 - Crown - 6 (46 g, 0.17 mol)、炭酸カリウム (142.9 g, 1.0 mol)、N - メチルピロリドン (100 mL) を加え、90 で10日間加熱した。反応終了後、冷却して酢酸エチル (1.6 L) を加えた。反応混合物を水 (1.6 L)、0.2 N 塩酸水 (1.2 L) にて洗浄後、得られた酢酸エチル層を約0.8 Lに濃縮した。活性炭20 gを加えて30分攪拌後、活性炭を濾去した。濾液を減圧濃縮後、2 - プロピルアルコールに溶媒置換を行い、2, 5 - ジフルオロ - 4 - [(3aR, 6aS) - 3a - フルオロ - 6a - ({[(1S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル)] - 3 - メチル安息香酸イソプロピルの2 - プロピルアルコール溶液 (標記化合物として約400 g) を得た。化合物を単離して測定し、以下のデータを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 5.23 (sept, $J = 6.2\text{ Hz}$, 1H), 3.99 (q, $J = 6.7\text{ Hz}$, 1H), 3.69 (dd, $^3J_{\text{HF}} = 22.6\text{ Hz}$, $J = 10.5\text{ Hz}$, 1H), 3.52 (d, $J = 9.7\text{ Hz}$, 1H), 3.39 (dd, $^3J_{\text{HF}} = 18.7\text{ Hz}$, $J = 10.5\text{ Hz}$, 1H), 3.23 (d, $J = 9.7\text{ Hz}$, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 3H), 2.19 - 1.93 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 2H), 1.40 - 1.32 (m, 9H).

Anal.:

Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: C, 67.81; H, 6.78; F, 12.38; N, 6.08.

Found: C, 67.50; H, 6.74; F, 12.37; N, 6.10.

【0140】

[実施例3] 2, 5 - ジフルオロ - 4 - [(3aR, 6aS) - 3a - フルオロ - 6a - ({[(1S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル)] - 3 - メチル安息香酸

2, 5 - ジフルオロ - 4 - [(3aR, 6aS) - 3a - フルオロ - 6a - ({[(1S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル)] - 3 - メチル安息香酸イソプロピルの2 - プロピルアルコール溶液に5 N - 水酸化ナトリウム水溶液 (260 mL) を加え、40 に加熱して、2時間反応させ、表記化合物の懸濁液を得た。化合物を単離して測定し、以下のデータを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 4.02 (q, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 3.73 (dd, $^3J_{\text{HF}} = 22.8\text{ Hz}$, $J = 10.8\text{ Hz}$, 1H), 3.55 - 3.10 (m, 4H), 2.19 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 3H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.70 - 1.40 (m, 4H), 1.27 - 1.17 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H).

MS (ESI-): $m/z = 417.18$ (free - 1).

【0141】

[実施例4] 2, 5 - ジフルオロ - 4 - [(3 a R , 6 a S) - 3 a - フルオロ - 6 a - ({ [(1 S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル)] - 3 - メチル安息香酸・塩酸塩

2, 5 - ジフルオロ - 4 - [(3 a R , 6 a S) - 3 a - フルオロ - 6 a - ({ [(1 S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル)] - 3 - メチル安息香酸の懸濁液を 50 に加熱し、水 (600 mL)、5 N - 塩酸水溶液 (570 mL)、を加え、1時間攪拌した。水 (2 L) を加えた後、ゆっくり冷却し、得られた固形物を濾過し、減圧下で乾燥した。得られた固形物に酢酸エチル (3.5 L)、を加えて懸濁液として、これを 50 に加熱して1時間以上攪拌した後に、水 (36 mL) を加えた。冷却後、濾過し、減圧下で乾燥して目的の 2, 5 - ジフルオロ - 4 - [(3 a R , 6 a S) - 3 a - フルオロ - 6 a - ({ [(1 S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル)] - 3 - メチル安息香酸・塩酸塩 (346 g , 84.9% , 実施例 2 からの通算収率。) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO - d_6) : 9.66 - 9.43 (m , 1 H) , 9.27 - 9.09 (m , 1 H) , 7.72 - 7.60 (m , 2 H) , 7.54 - 7.37 (m , 4 H) , 7.23 - 7.16 (m , 1 H) , 4.64 - 4.53 (m , 1 H) , 3.96 (d , $J = 10.8$ Hz , 1 H) , 3.73 (dd , $^3J_{\text{HF}} = 20.8$ Hz , $J = 9.8$ Hz , 1 H) , 3.55 (m , 1 H) , 3.46 (d , $J = 10.4$ Hz , 1 H) , 3.23 (d , $J = 9.7$ Hz , 1 H) , 2.23 (d , $J = 1.2$ Hz , 3 H) , 2.19 - 1.93 (m , 2 H) , 1.78 - 1.47 (m , 5 H) , 1.27 - 1.17 (m , 1 H) .

Anal. :

Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3$: C , 58.41 ; H , 5.97 ; Cl , 7.50 ; F , 12.05 ; N , 5.92 .

Found : C , 58.41 ; H , 6.01 ; Cl , 7.54 ; F , 11.93 ; N , 5.97 .

【0142】

[実施例5] 2, 5 - ジフルオロ - 4 - [(3 a R , 6 a S) - 3 a - フルオロ - 6 a - ({ [(1 S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル)] - 3 - メチルベンゾイルクロライド

2, 5 - ジフルオロ - 4 - [(3 a R , 6 a S) - 3 a - フルオロ - 6 a - ({ [(1 S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル)] - 3 - メチル安息香酸・塩酸塩 (150 g , 0.32 mol) にトルエン (750 mL)、アセトニトリル (750 mL) を加え、塩化チオニル (53 mL , 0.73 mol) を加えて、室温にて1晩攪拌した。反応終了後、加熱下に常圧で濃縮してトルエンへの溶媒置換を行い、目的の 2, 5 - ジフルオロ - 4 - [(3 a R , 6 a S) - 3 a - フルオロ - 6 a - { [(1 S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル } - 3 - メチルベンゾイルクロライドのトルエン懸濁液を得た。化合物を単離して測定し、以下のデータを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO - d_6) : 7.78 - 7.63 (m , 2 H) , 7.53 - 7.37 (m , 4 H) , 7.23 - 7.16 (m , 1 H) , 4.53 - 4.48 (m , 1 H) , 4.10 - 3.97 (m , 1 H) , 3.97 - 3.80 (m , 1 H) , 3.52 - 3.38 (m , 2 H) , 2.30 - 2.02 (m , 5 H) , 1.82 - 1.62 (m , 5 H) , 1.62 - 1.43 (m , 5 H) , 1.25 - 1.08 (m , 1 H) .
MS (CI+) : $m/z = 437.17$ (free + 1) .

【0143】

[実施例6] 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - [(3 a R , 6 a S) - 3 a - フルオロ - 6 a - { [(1 S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル)] - 3 - メチルベンゾイル) - 3 - (ジメチルアミノ) - アクリル酸

エチル

2, 5 - ジフルオロ - 4 - [(3 a R , 6 a S) - 3 a - フルオロ - 6 a - { [(1 S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル } - 3 - メチルベンゾイルクロライドのトルエン懸濁液に 0 にて、N - メチルモルホリン (106 mL , 0.96 mol)、3 - (ジメチルアミノ) アクリル酸エチル (68 mL , 0.48 mol) を加え、加熱還流下で 7 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - [(3 a R , 6 a S) - 3 a - フルオロ - 6 a - { [(1 S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 3 - メチルベンゾイル) - 3 - (ジメチルアミノ) - アクリル酸エチルのトルエンスラリー液を得た。化合物を単離して測定し、以下のデータを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) : 7.47 - 7.35 (m , 3 H) , 7.31 - 7.25 (m , 2 H) , 7.24 - 7.16 (m , 1 H) , 3.98 (dd , $J = 6.4$, 13.2 Hz , 2 H) , 3.90 (s , 1 H) , 3.70 (dd , $^3J_{\text{HF}} = 23.2$ Hz , $J = 10.6$ Hz , 1 H) , 3.53 (d , $J = 9.6$ Hz , 1 H) , 3.40 (dd , $^3J_{\text{HF}} = 19.2$ Hz , $J = 10.8$ Hz , 1 H) , 3.25 (dd , $J = 9.6$, 1.2 Hz , 1 H) , 2.23 (d , $J = 2.8$ Hz , 3 H) , 2.16 - 1.96 (m , 2 H) , 1.79 - 1.46 (m , 5 H) , 1.37 (d , $J = 6.8$ Hz , 3 H) .

【 0144 】

[実施例 7] 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - [(3 a R , 6 a S) - 3 a - フルオロ - 6 a - { [(1 S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 3 - メチルベンゾイル) - 3 - { [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] アミノ } - アクリル酸エチル

2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - [(3 a R , 6 a S) - 3 a - フルオロ - 6 a - { [(1 S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 3 - メチルベンゾイル) - 3 - (ジメチルアミノ) - アクリル酸エチルのトルエンスラリー液にトリエチルアミン (66 mL , 0.48 mol)、(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピルアミン・(4 - メチルベンゼンスルホン酸) 塩 (78.4 g , 0.32 mol) を加え、25 以下で攪拌した。反応終了後、酢酸エチル (600 mL)、水 (600 mL) を加え、攪拌した。酢酸エチル層を分離した後、5% 食塩水 (750 mL) で洗浄し、酢酸エチルを加えて減圧濃縮を行う操作を 3 回反復して溶媒置換をし、2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - [(3 a R , 6 a S) - 3 a - フルオロ - 6 a - { [(1 S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 3 - メチルベンゾイル) - 3 - { [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] アミノ } - アクリル酸エチルの酢酸エチル溶液 (300 mL) を得た。化合物を単離して測定し、以下のデータを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) (E / Z mixture) : 10.78 (d , $J = 13.7$ Hz , 1 H for major isomer) , 9.26 (d , $J = 13.9$ Hz , 1 H for minor isomer) , 8.18 (d , $J = 13.4$ Hz , 1 H for major isomer) , 8.12 (d , $J = 14.2$ Hz , 1 H for minor isomer) , 7.40 (d , $J = 7.6$ Hz , 2 H) , 7.30 (dd , $J = 7.6$, 7.2 Hz , 2 H) , 7.19 (t , $J = 7.2$ Hz , 1 H) , 7.01 (dd , $J = 12.2$, 6.6 Hz , 1 H for minor isomer) , 6.90 (dd , $J = 12.2$, 6.6 Hz , 1 H for major isomer) , 4.70 (dm , $^2J_{\text{HF}} = 63.7$ Hz , 1 H) , 4.10 - 3.94 (m , 3 H) , 3.63 (dd , $^3J_{\text{HF}} = 22.9$ Hz , $J = 10.3$ Hz , 1 H) , 3.48 (d , $J = 8.9$ Hz , 1 H) , 3.33 (dd , $^3J_{\text{HF}} = 17.6$ Hz , $J = 10.3$ Hz , 1 H) , 3.17 (d , $J = 8.9$ Hz , 1 H) , 2.98 - 2.88 (m , 1 H) , 2.22 - 2.15 (m , 3 H) , 2.15 - 1.92 (m , 2 H) , 1.79 - 1.46 (m , 4 H) , 1.37 (d , $J = 6.8$ Hz , 3 H) , 1.3

10

20

30

40

50

4 - 1.17 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H for major isomer), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 3H for minor isomer).

Anal.:

Calcd for $C_{31}H_{35}F_4N_3O_3$: C, 64.91; H, 6.15; F, 13.25; N, 7.33.

Found: C, 64.72; H, 5.90; F, 12.96; N, 7.30.

【0145】

[実施例8] 6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-7-[(3aR, 6aS)-3a-フルオロ-6a-{[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ}オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-8-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル

2-(2,5-ジフルオロ-4-[(3aR, 6aS)-3a-フルオロ-6a-{[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ}オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-3-メチルベンゾイル)-3-{[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]アミノ}-アクリル酸エチルの酢酸エチル溶液(300ml)に炭酸カリウム(66g, 0.48mol)、18-クラウン-6(42g, 0.16mol)、酢酸エチル(500ml)を加え、室温で攪拌した。反応終了後、水(600ml)を加えて攪拌した。酢酸エチル層を分離した後に水で2回洗浄後、減圧濃縮を行い、エチルアルコールに溶媒置換を行い6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-7-[(3aR, 6aS)-3a-フルオロ-6a-{[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ}オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-8-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルのエチルアルコール溶液(標記化合物として155g, 88.2%, 実施例5からの通算収率。)を得た。化合物を単離して測定し、以下のデータを得た。

1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6): 8.50(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.62(d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.34-7.31(m, 2H), 7.23-7.17(m, 2H), 7.14-7.08(m, 1H), 5.18-4.96(m, 1H), 4.26-4.17(m, 1H), 4.13-4.02(m, 1H), 3.95-3.86(m, 1H), 3.48-3.28(m, 4H), 2.56(s, 3H), 2.12-1.95(m, 3H), 1.73-1.40(m, 5H), 1.31-1.22(m, 6H), 1.25-1.04(m, 1H).

MS(ESI+): m/z = 554.26(free + 1).

【0146】

[実施例9] 6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-7-[(3aR, 6aS)-3a-フルオロ-6a-{[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ}オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-8-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-7-[(3aR, 6aS)-3a-フルオロ-6a-{[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ}オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-8-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルのエチルアルコール溶液(300ml)にエチルアルコール(975ml)2N-水酸化カリウム水溶液(320ml, 0.63mol)を加え、50で1時間攪拌した。反応終了後、5N-塩酸水溶液(450ml)を加えて中和した。冷却後、水(380ml)を滴下して、1時間攪拌後、析出した固形物をろ過、60% EtOH水溶液で洗浄した。固形物を乾燥し、標記化合物の粗体(137g, 82%, 実施例5からの通算収率。)を得た。

得られた粗結晶(136g, 0.26mol)にイソプロピルアルコール680mlを加え、50に加熱して1時間攪拌した。冷却後、析出している固形物をろ過、乾燥し、6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-7-[(3aR

, 6 a S) - 3 a - フルオロ - 6 a - { [(1 S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (132 g, 80%) を得た。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 14.98 - 14.80 (m, 1 H), 8.76 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 7.33 - 7.24 (m, 2 H), 7.21 - 7.13 (m, 2 H), 7.13 - 7.06 (m, 1 H), 5.21 - 5.01 (m, 1 H), 4.29 - 4.24 (m, 1 H), 4.05 - 3.97 (m, 2 H), 3.55 - 3.39 (m, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 2.18 - 1.90 (m, 3 H), 1.75 - 1.40 (m, 5 H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.23 - 1.08 (m, 1 H).

MS (ESI -) m / z = 524.22 (free - 1).

【 0147 】

[実施例 10] 6 - フルオロ - 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 7 - [(3 a R, 6 a S) - 3 a - フルオロ - 6 a - アミノ - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

6 - フルオロ - 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 7 - [(3 a R, 6 a S) - 3 a - フルオロ - 6 a - { [(1 S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン (131 g, 0.25 mol) に水 (917 mL) を加えて 40 以上で攪拌した。ギ酸 (75.2 mL, 2.0 mol) を加え、60 にて加熱溶解し、攪拌下で 50% 含水 5% パラジウム炭素 (20 g) を加え、1 時間攪拌した。反応終了後、パラジウム炭素触媒を濾去し、温水 (262 mL) で洗浄した。濾過溶液と洗浄液を合わせ、5 N - 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和後、冷却した。析出した固形物を濾過、乾燥して 6 - フルオロ - 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 7 - [(3 a R, 6 a S) - 3 a - フルオロ - 6 a - アミノ - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (100.7 g, 96%) を得た。

【 0148 】

[実施例 11] 6 - フルオロ - 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 7 - [(3 a R, 6 a S) - 3 a - フルオロ - 6 a - アミノ - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸・塩酸塩・2水和物

6 - フルオロ - 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 7 - [(3 a R, 6 a S) - 3 a - フルオロ - 6 a - アミノ - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (99 g, 0.23 mol) に水 (66 mL)、2 - プロピルアルコール (280 mL)、5 N - 塩酸水溶液 (49 mL) を加え、50 以上に加熱して溶解した。その後、2 - プロピルアルコール (396 mL) を冷却しながら加える操作を 3 回反復して、混合物を 0 で 1 時間攪拌した。析出した固形物を濾過、乾燥して 6 - フルオロ - 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 7 - [(3 a R, 6 a S) - 3 a - フルオロ - 6 a - アミノ - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸・塩酸塩・2水和物 (109.8 g, 94.5%) を得た。

【 0149 】

参考例 : (3 a R, 6 a S) - 3 a - フルオロ - 6 a - { [(1 S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールの製造

参考例 (1)

10 L 反応容器に 1 - フルオロ - 2 - オキソシクロペンタンカルボン酸エチルエステル (500.3 g ; 含量 67%、1.92 mol)、2 - プロパノール (2.0 L)、硫酸

10

20

30

40

50

マグネシウム (1 0 0 . 0 g)、酢酸 (2 2 m L) の混合物を室温で攪拌しながら (S) - (-) - 1 - フェニルエチルアミン (4 9 0 m L) を 3 0 分かけて滴下した。この混合物を同温度において終夜攪拌した後、固形物を濾去して 2 - プロパノール (5 0 0 m L) にて洗浄することでイミンの溶液を得た。

2 0 L 反応容器にシアン化ナトリウム (2 5 6 . 8 g)、水 (1 . 0 L) を加えて攪拌して完全に溶解させ、室温で上記のイミン溶液および 2 - プロパノール (5 0 0 m L) を加えた。この混合物に酢酸 (2 5 2 m L) を 2 時間かけて滴下した後 3 0 分攪拌し、さらに酢酸 (1 7 m L) を二回に分けて加えた。1 時間攪拌した後、トルエン (5 . 0 L) および 6 . 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてよく攪拌した後に有機層を分離した。この有機層を 6 . 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 . 5 L)、1 規定塩酸 (1 . 5 L ; 2 10 回)、6 . 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 . 5 L)、2 0 % 食塩水 (1 . 5 L) にて順次洗浄した後、減圧濃縮条件にて酢酸エチル、1, 2 - ジメトキシエタンに順次溶媒置換を行うことで 2 - シアノ - 1 - フルオロ - 2 - { [(1 S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } シクロペンタンカルボン酸エチルの 1, 2 - ジメトキシエタン溶液 1 . 5 L ((1 R, 2 R) 体として収率 3 8 . 5 %、エピマー比 3 . 3 3 : 1) を得た。必要なエピマーを単離して測定し、以下のデータを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7 . 4 0 (d , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 7 . 3 2 (d d , J = 7 . 6 , 7 . 1 H z , 2 H) , 7 . 2 4 (t , J = 7 . 1 H z , 1 H) , 4 . 3 7 (d q , J = 8 . 3 , 2 . 0 H z , 2 H) , 4 . 1 1 (q , J = 6 . 6 H z , 1 H) , 2 . 5 2 - 2 . 3 4 (m , 1 H) , 2 . 2 9 - 2 . 1 4 (m , 1 H) , 2 20 . 1 2 (b r s , 1 H) , 1 . 9 1 - 1 . 8 1 (m , 1 H) , 1 . 8 0 - 1 . 6 1 (m , 3 H) , 1 . 4 3 (d , J = 6 . 6 H z , 3 H) , 1 . 3 8 (7 . 1 H z , 3 H) .

【 0 1 5 0 】

参考例 (2)

2 0 L オートクレーブに 2 - シアノ - 1 - フルオロ - 2 - { [(1 S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } シクロペンタンカルボン酸エチルの 1, 2 - ジメトキシエタン溶液、ラネーコバルト触媒 (2 . 0 k g ; ペースト重量)、1, 2 - ジメトキシエタン (5 . 0 L) を加え、7 0 °C、水素圧 1 . 5 M P a 下にて 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ラネー触媒をセライト濾過により除去し、酢酸エチルにて十分に洗浄した。濾液と洗液を合して、この溶液を減圧濃縮条件にてアセトニトリルに溶媒置換することで 3 a - フルオロ - 6 a - { [(1 S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 (2 H) - オンのジアステレオマー混合物のアセトニトリル溶液 1 . 5 L を得た。化合物を単離して測定し、以下のデータを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7 . 3 8 (d , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 7 . 3 0 (d d , J = 7 . 3 , 7 . 1 H z , 2 H) , 7 . 2 2 (t , J = 7 . 1 H z , 1 H) , 6 . 8 7 (b r s , 1 H) , 3 . 9 0 (q , J = 6 . 5 H z , 1 H) , 3 . 3 1 (d , J = 1 0 . 8 H z , 1 H) , 3 . 0 2 (d , J = 1 0 . 8 H z , 1 H) , 2 . 4 1 - 2 . 2 8 (m , 1 H) , 2 . 2 0 - 2 . 0 1 (m , 1 H) , 1 . 8 7 - 1 . 7 6 (m , 1 H) , 1 . 7 0 - 1 . 6 1 (m , 2 H) , 1 . 4 6 - 1 . 3 7 (m , 1 H) , 1 . 3 5 40 (d , J = 6 . 5 H z , 3 H) .

A n a l .

C a l c d f o r C ₁₅ H ₁₉ F N ₂ O : C , 6 8 . 6 8 ; H , 7 . 3 0 ; N , 1 0 . 6 8 ; F , 7 . 2 4 .

F o u n d : C , 6 8 . 5 7 ; H , 7 . 2 3 ; N , 1 0 . 7 3 ; F , 7 . 2 8 .

【 0 1 5 1 】

参考例 (3)

3 a - フルオロ - 6 a - { [(1 S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 (2 H) - オンのジアステレオマー混合物のアセトニトリル溶液に、室温で p - トルエンスルホン酸一水和物 (3 4 3 . 2 g) を加えて攪拌し、4 1 °C にて種晶 (1 0 0 m g) を加えて攪拌したところ結晶が析出した。結晶の析出した混 50

合物を2時間攪拌後、内温5℃まで冷却し、さらに1時間攪拌した後結晶を吸引濾過して集め、氷冷したアセトニトリル(1.25L)で洗浄した。40℃にて終夜減圧乾燥することで(3aR, 6aR) - 3a - フルオロ - 6a - { [(1S) - 1 - フェニルエチル]アミノ}オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール - 1(2H) - オン・p - トルエンスルホン酸塩 309.5g((3aR, 6aR) - 3a - フルオロ - 6a - { [(1S) - 1 - フェニルエチル]アミノ}オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール - 1(2H) - オンの含量は51.8%、収率33.5%)を無色固体として得た。なお、種晶は、別途、上記と同様の操作によってあらかじめ取得した結晶を用いた。種晶を用いない場合でも、トルエンスルホン酸一水和物を加えた後、20時間以上攪拌することで結晶を析出させて目的物を取得できた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) : 7.69 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 5H), 7.37 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 2H), 4.66 (q, $J = 6.7\text{ Hz}$, 1H), 3.98 (d, $J = 12.4\text{ Hz}$, 1H), 3.42 (dd, $J = 12.4, 2.1\text{ Hz}$, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.16 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H), 1.71 - 1.64 (m, 1H), 1.57 - 1.48 (m, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 1H).

Anal.

Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 60.81; H, 6.26; N, 6.45; F, 4.37; S, 7.38.

Found: C, 60.62; H, 6.27; N, 6.53; F, 4.22; S, 7.41.

【0152】

参考例(4)

(3aR, 6aR) - 3a - フルオロ - 6a - { [(1S) - 1 - フェニルエチル]アミノ}オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール - 1(2H) - オン・p - トルエンスルホン酸塩(700g, 1.61mol)に酢酸エチル(3.5L)、6.5%重炭酸水素ナトリウム水溶液(3.5L)を添加し、30分攪拌した後、有機層を分離した。除去した水槽をさらに酢酸エチル(2.1L)で抽出した。得られた酢酸エチル層を合わせて20%食塩水(2.1L)で洗浄後、減圧濃縮を繰返し、1, 2 - ジメトキシエタンに溶媒置換を行い、(3aR, 6aR) - 3a - フルオロ - 6a - { [(1S) - 1 - フェニルエチル]アミノ}オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール - 1(2H) - オンの1, 2 - ジメトキシエタン溶液を得た。この1, 2 - ジメトキシエタン溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(215g, 4.7mol)を10℃以下で添加して攪拌した後に、冷却した硫酸(154ml)を1, 2 - ジメトキシエタン(1L)に溶解させた溶液を滴下した。滴下終了後、50℃まで加熱し、24時間反応を行った。反応の完結を確認した後、冷却したメタノール(3.5L)を添加して再度50℃にて4時間攪拌した。その後、反応液を約2.1Lまで減圧濃縮を行い、6N塩酸水溶液(3.5L)を添加して再度50℃で5時間攪拌した。冷却後、5N水酸化ナトリウム水溶液を加えpH約12に調整した後、トルエン(2.1L)で2回抽出を行った。合したトルエン層を20%食塩水(2.1L)で洗浄後、pH6の酢酸酢酸ナトリウム水溶液(4.2Lおよび1L)で2回洗浄した。分離した水層を、トルエン(2.1L)で2回抽出し、得られたトルエン層を全て合した後、2N - 水酸化カリウム水溶液(1L)、10%硫酸ナトリウム水溶液(1.2L)で再度洗浄を行った。得られたトルエン層を減圧濃縮後、アセトニトリル(3.9L)を添加して減圧濃縮を行って溶媒置換を行い、(3aR, 6aR) - 3a - フルオロ - 6a - { [(1S) - 1 - フェニルエチル]アミノ}オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロールのアセトニトリル溶液を得た。化合物を単離して測定し、以下のデータを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 7.38 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 2H), 7.30 (dd, $J = 7.8, 7.2\text{ Hz}$, 2H), 7.21 (tt, $J = 7.2, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 3.93 (q, $J = 6.7\text{ Hz}$, 1H), 3.31 (dd, $^3J_{\text{HF}}$

10

20

30

40

50

= 22.2 Hz, J = 12.8 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.87 (dd, $^3J_{HF} = 22.2$ Hz, J = 12.8 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.02 - 1.83 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.53 - 1.43 (m, 1H), 1.42 - 1.37 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.34 - 1.24 (m, 2H).

Anal.

Calcd for $C_{15}H_{21}FN_2$: C, 72.55; H, 8.52; N, 11.28.

Found: C, 72.21; H, 8.58; N, 11.32.

【0153】

参考例(5)

(3aR, 6aR) - 3a - フルオロ - 6a - { [(1S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールのアセトニトリル溶液にシュウ酸 (140 g, 1.6 mol) をアセトニトリル (2.5 L) に溶解した溶液を 50 にて滴下した。室温まで冷却した後、得られた懸濁液を濾過し、アセトニトリル (1.5 L) で洗浄、減圧乾燥して白色固体の (3aR, 6aR) - 3a - フルオロ - 6a - { [(1S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール・シュウ酸塩の 2 水和物として 510 g (94.8%) を得た。このシュウ酸塩を遊離体とするには通常実施される方法で処理すればよいが、塩基で処理することで遊離体とすることができる。

1H -NMR (400 MHz, D_2O) : 7.57 - 7.46 (m, 5H), 4.57 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, $^3J_{HF} = 20.8$ Hz, J = 14.1 Hz, 1H), 3.45 (dd, $^3J_{HF} = 27.8$ Hz, J = 14.1 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.06 - 1.90 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.70 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.58 - 1.35 (m, 3H).

Anal.

Calcd for $C_{17}H_{25}FN_2O_5$: C, 54.54; H, 7.27; N, 7.48; F, 5.07.

Found: C, 54.67; H, 7.18; N, 7.71; F, 5.03.

10

20

30

フロントページの続き

- (72)発明者 櫻谷 憲司
東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 谷 雄一郎
東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 仁土 良雄
東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 八木 努
東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 第一三共株式会社内
- Fターム(参考) 4C063 AA01 BB02 CC14 DD08 EE01
4C086 AA04 BC29 GA07 GA16 ZB35
4H006 AA01 AB84 AC48
4H039 CA41 CA42 CD10 CD20 CH20