

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年8月30日 (30.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/62734 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 215/56, 401/04, A61K 31/4709, 31/47, A61P 31/04, A01N 43/42 (74) 代理人: 弁理士 小栗昌平, 外(OGURI, Shohei et al.); 〒107-6028 東京都港区赤坂一丁目12番32号 アーク森ビル28階 栄光特許事務所 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/01370
- (22) 国際出願日: 2001年2月23日 (23.02.2001) (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2000-54349 2000年2月25日 (25.02.2000) JP
特願2000-117208 2000年4月13日 (13.04.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-0027 東京都中央区日本橋三丁目14番10号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 齋藤 立 (SAITO, Tatsuru) [JP/JP], 城野敏明 (JOUNO, Toshiaki) [JP/JP], 谷雄一郎 (TANI, Yu-ichiro) [JP/JP], 秋葉敏文 (AKIBA, Toshifumi) [JP/JP]; 〒134-0081 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING QUINOLONECARBOXYLIC ACIDS AND INTERMEDIATES THEREOF

(54) 発明の名称: キノロンカルボン酸類の製造方法およびその中間体

(57) Abstract: A process for efficiently producing artificial quinolonocarboxylic acid-type antimicrobials which are expected as excellent drugs and pesticides and intermediates compounds to be used therein. According to this process, an amine substituent, which is a substituent at the 7-position of quinolonocarboxylic acid derivatives, can be efficiently introduced.

(57) 要約:

本願発明は、優れた医薬および農薬等として期待されるキノロンカルボン酸系合成抗菌薬の効率的な製造方法及びこれに使用する中間体化合物に関するものである。本願発明により、キノロンカルボン酸誘導体の7位置置換基であるアミン置換基を効率的に導入することができる。

WO 01/62734 A1

明細書

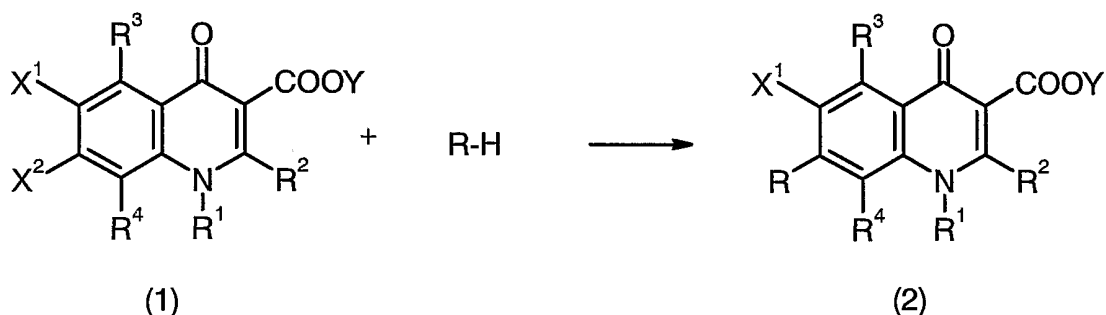
キノロンカルボン酸類の製造方法およびその中間体

技術分野

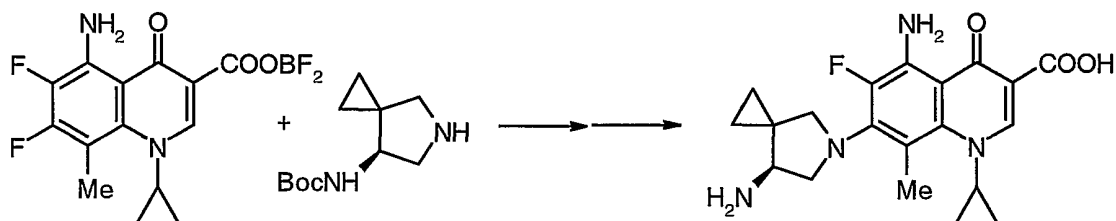
本願発明は、優れた医薬および農薬等として期待されるキノロンカルボン酸系合成抗菌薬の効率的な製造方法及びこれに使用する中間体化合物に関するものである。

背景技術

抗菌薬として有用なキノロン系合成抗菌薬のうち5-アミノ-8-メチルキノロンカルボン酸誘導体は優れた特性を有することが知られている。このキノロン類の合成は次に示す様に、



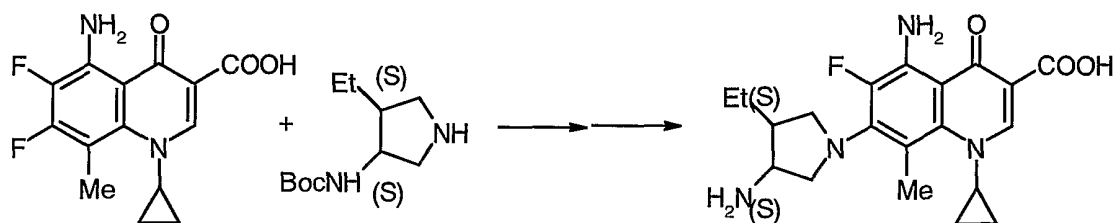
式(1)の化合物と塩基性置換基化合物(R-H;置換反応によって塩基性の置換基を導入できる化合物を意味する。)とを反応させて実施される。例えば、5-アミノ-8-メチルキノロンカルボン酸のBF₂キレート体[化合物(1)において、R³=NH₂, R⁴=Me, Y=BF₂である化合物]と塩基性置換基化合物とを適当な溶媒中、適当な塩基を共存させて反応させる方法である下記式の方法が知られている。



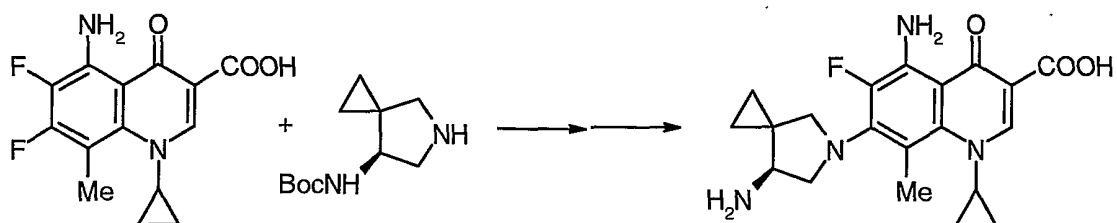
すなわち、(S)-7-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン(またはその塩酸塩)をジメチルスルホキシド中で、N,N-

ジイソプロピルアミン存在下、30℃で3日間から4日間反応させた後精製し、得られた結晶をトリエチルアミン存在下、メタノール-1,2-ジクロロエタンの混合溶媒中で加熱して反応させた後に精製し、5-アミノ-7-[(S)-7-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル]-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸を得る方法である(特開平7-309864号公報および特開平8-198819号公報)。しかしながら、この方法では目的物の収率が約10-30%と低く、工業的に満足できる方法ではない。

さらに、5-アミノ-8-メチルキノロンカルボン酸[化合物(1)において、 $R^3 = \text{NH}_2$, $R^4 = \text{Me}$, $Y = \text{H}$ である化合物]と塩基性置換基化合物とを適当な溶媒中、適当な塩基を共存させ加熱する方法が知られている。すなわち、ジメチルスルホキシド中、トリエチルアミン存在下で、約100℃にて87時間加熱攪拌させた後処理し、得られた結晶を通常行われる方法によりアミノ基の脱保護を行って精製し、5-アミノ-7-[(3S,4S)-3-アミノ-4-エチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(特開平8-259561公報)を得る方法(下記式)：



あるいは、5-アミノ-7-[(S)-7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル]-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(Chem. Pharm. Bull. 1., 44, 1376(1996))を得る方法(下記式)：



である。

しかしながら、これらの方法でも最終物の収率は各々38%、56%と低く、先の方法よりも若干の収率の向上は認められるが、やはり工業的に満足できる方法ではない。

この様に、5-アミノ-8-メチルキノロンカルボン酸誘導体の従来の製造方法は、工業的製造方法としては満足し得るものではなかった。

このような状況の下、本願発明者らは従来法である本願発明の式(1)で表される化合物において、 $Y = -B(R^5)_2$ のホウ素キレート化合物〔(5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸- O^3, O^4)ジフルオロホウ素〕と塩基性置換基化合物との反応が低収率となる原因を検討した。

その結果、ホウ素キレート化合物は、加熱によって脱キレート化が起こり易いことが判明した。このため、反応促進のために反応温度を上昇させると、塩基性置換基化合物との反応よりもホウ素キレートキノロン化合物での脱キレート化が優先して進行し(例えば、30℃から40℃の加温であっても)、一方この脱キレート化によって生じた化合物はこの温度では塩基性置換基化合物との置換反応がほとんど進行しないことを確認した。

また、カルボン酸型キノロン化合物〔5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸自体のように、3位のカルボキシル基が誘導体化されていない化合物〕とピロリジン誘導体の置換反応では、高温加熱(110℃)条件下、開放系での反応を行っている。この方法では、置換反応と同時にカルボン酸キノロン化合物自身の分解反応が競争的に起こり、反応液の着色に加えて反応系が複雑化することが判明した。すなわち、原料化合物の分解によって置換体の収量が低下し、さらに反応系の複雑化と着色によって最終目的物の精製が困難となって一層の収率低下をきたすと発明者は考えた。

さて芳香族ハロゲン化合物とアミン類との置換反応では、適当な溶媒中で超高压下で反応を行うことで反応が飛躍的に進行することが知られている(Heterocycles, 27, 319(1988); Chem. Lett., 1187(1987); Synthesis, 1147 (1990); Tetra

hedron Lett., 3923(1990);Bull. Chem. Soc. Jpn., 64, 42(1991)参照)。しかしながら、この様な高圧下における置換反応は、ベンゼン、ピリミジン、ピラジン、チアゾールなどの単環式ハロゲン化合物との反応が主であり、二環式ハロゲン化合物としてはベンゾキサゾール、ベンゾチアゾールの数例が知られるのみで、4-キノロン化合物についての報告はない。

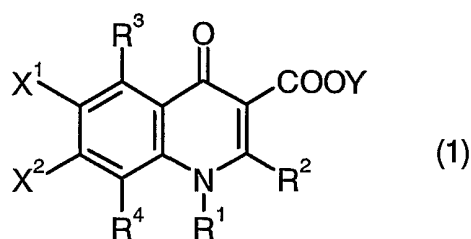
本願発明の目的は、優れた抗菌活性、体内動態および安全性を備えるキノロン化合物、とりわけ7-置換-5-アミノ-8-メチルキノロンカルボン酸誘導体を、効率的に製造できる方法を提供することにある。

発明の開示

本願発明者らは鋭意研究した結果、5-アミノ-1-置換-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸と塩基性置換基化合物との置換反応を高圧下で行うことにより、上述のようなキノロン原料化合物の分解反応を抑制し、効率的に5-アミノ-8-メチルキノロンカルボン酸誘導体を提供できることを見出し発明を完成した。

さらに本願発明者は、5位のアミノ基がアシル化された化合物であるときに塩基性置換基化合物との置換反応が速やかに進み、特に加圧下の反応において優れた効果を発揮することを見出して本願発明を完成させたものである。

すなわち、本願発明は式(1)



[式中、R¹は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6のアルキルアミノ基を表し、

R^2 は、水素原子または炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基を表すが、

この R^2 と上記の R^1 とは、これらが結合している炭素原子および窒素原子と一緒になって環状構造を形成するように一体化してもよいが、この環は、硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環は、炭素数 1 から 6 のアルキル基を置換基として有していてもよい。

R^3 は、水素原子、アミノ基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基、または炭素数 1 から 6 のアルコキシ基を表すが、

このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基および炭素数 2 から 5 のアシル基からなる群から選ばれる 1 以上の基を置換基として有していてもよい。

R^4 は、水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシ基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基、または炭素数 1 から 6 のアルコキシ基を表すが、

このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基および炭素数 2 から 5 のアシル基からなる群から選ばれる 1 以上の基を置換基として有していてもよい。

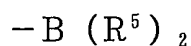
さらにこの R^4 と上記の R^1 とは、これらが結合している炭素原子および窒素原子と一緒になって環状構造を形成するように一体化してもよいが、この環は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環は、炭素数 1 から 6 のアルキル基を置換基として有していてもよい。

X^1 は、水素原子またはハロゲン原子を表し、

X^2 は、ハロゲン原子を表し、

Y は、水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-アルキル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 7 のアルコキシメチル基、炭素数 1 から 6 のアルキレン基と

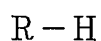
フェニル基とから構成されるフェニルアルキル基、または次式



(式中、 R^5 は、フッ素原子または炭素数2から7のアシルオキシ基を表す。)

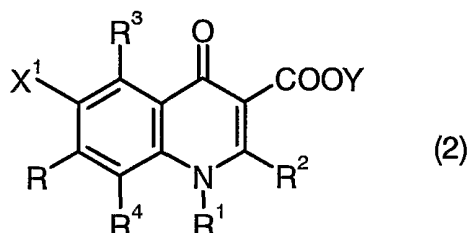
で表される基を表す。]

で表される化合物に対し、次式



(式中、 R は、窒素原子を結合部位とする含窒素塩基性置換基を表す。)

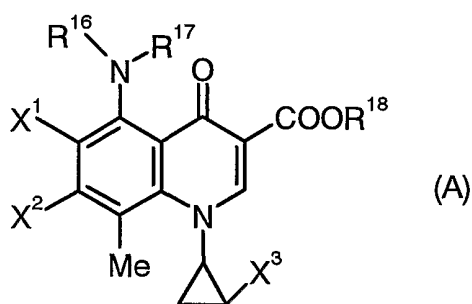
で表わされる含窒素塩基性化合物を、所望により塩基の共存下、加圧条件下で反応させることを特徴とする、式(2)



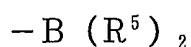
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R 、 X^1 および Y は、先の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法に関するものである。

さらに本願発明は、式(1)の化合物が、式(A)



[式中、 X^1 は、水素原子またはハロゲン原子を表し、 X^2 は、ハロゲン原子を表し、 X^3 は、水素原子またはハロゲン原子を表し、 R^{16} は、水素原子またはアシル基を表し、 R^{17} は、アシル基を表し、 R^{18} は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または次式



(式中、 R^5 は、ハロゲン原子またはアシルオキシ基を表す。)

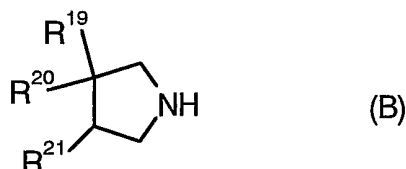
で表されるホウ素含有置換基を表す。]

で表される化合物である上記の製造方法に関するものでもある。

そして、 R^5 が、ハロゲン原子またはアルキルカルボニルオキシ基である上記の製造方法；

R^5 が、フッ素原子またはアセチルオキシ基である上記の製造方法；

含窒素塩基性化合物 ($R-H$) が、式 (B)



[式中、 R^{19} および R^{20} は、各々独立して、水素原子、低級アルキル基、またはアミノ置換シクロプロピル基（このアミノ基は置換基または保護基を有しているもよい。）を表すか、あるいは R^{19} および R^{20} は、一体化して次式



で表される基となってピロリジン環と共にスピロ環状構造を形成してもよく、 R^{21} は、ハロゲン原子を表すかまたは置換基もしくは保護基を有しているもよいアミノ基を表す。]

で表される化合物である上記の製造方法；

R^{19} および R^{20} が、次式



で表される基であり、 R^{21} が、置換基もしくは保護基を有しているもよいアミノ基である上記の製造方法；

アミノ基が、(S)-配位のアミノ基である上記の製造方法；

R^{19} が、水素原子であり、 R^{20} が、アミノ置換シクロプロピル基（このアミノ基は置換基または保護基を有しているもよい。）であり、 R^{21} が、ハロゲン原子である上記の製造方法；

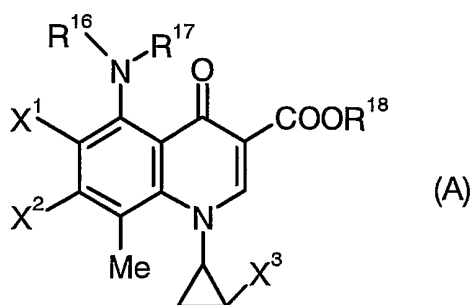
R^{21} が、フッ素原子である上記の製造方法；

R^{20} および R^{21} が、シス配置である上記の製造方法；

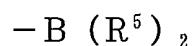
R^{20} が、(R)-配位であり、 R^{21} が、(S)-配位である上記の製造方法；

等にも関するものである。

さらに本願発明は、式 (A)



[式中、 X^1 は、水素原子またはハロゲン原子を表し、 X^2 は、ハロゲン原子を表し、 X^3 は、水素原子またはハロゲン原子を表し、 R^{16} は、水素原子またはアシル基を表し、 R^{17} は、アシル基を表し、 R^{18} は、水素原子、炭素数1から6のアシル基、または次式



(式中、 R^5 は、ハロゲン原子またはアシルオキシ基を表す。)

で表されるホウ素含有置換基を表す。]

で表される化合物に関するものでもあり、さらに以下の各化合物にも関する。

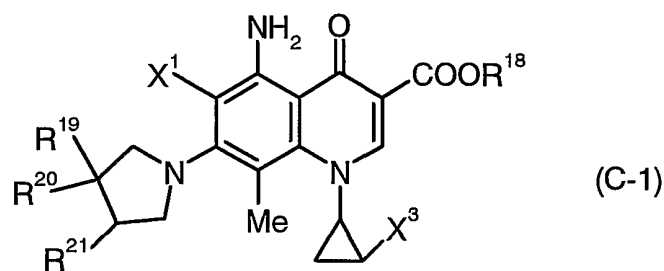
R^{16} が、水素原子であり、 R^{17} が、アシル基である上記の各化合物；

R^{17} が、アセチル基である上記の各化合物；

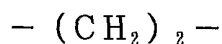
X^1 および X^3 が、フッ素原子である上記の各化合物；

R^{18} が、水素原子である上記の各化合物；

式 (C-1) で表される化合物



[式中、 X^1 は、水素原子またはハロゲン原子を表し、 X^3 は、水素原子またはハロゲン原子を表し、 R^{19} および R^{20} は、各々独立して、水素原子、低級アルキル基、またはアミノ置換シクロプロピル基（このアミノ基は置換基または保護基を有していてもよい。）を表すか、あるいは R^{19} および R^{20} は、一体化して次式



で表される基となってピロリジン環と共にスピロ環状構造を形成してもよく、 R^{21} は、ハロゲン原子を表すかまたは置換基もしくは保護基を有していてもよいアミノ基を表す。] ;

R^{19} および R^{20} が、次式



で表される基であり、 R^{21} が、置換基もしくは保護基を有していてもよいアミノ基である上記の化合物 ;

アミノ基が、(S)-配位のアミノ基である上記の化合物 ;

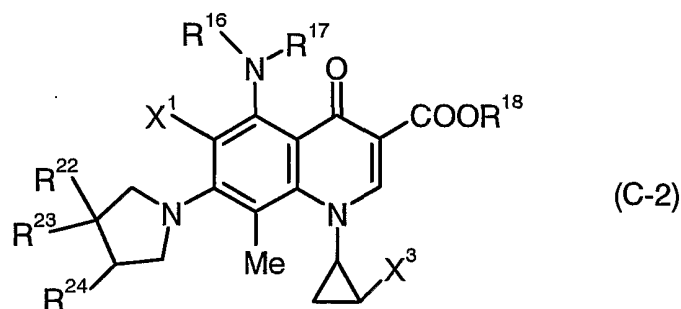
R^{19} が、水素原子であり、 R^{20} が、アミノ置換シクロプロピル基 (このアミノ基は置換基または保護基を有していてもよい。) であり、 R^{21} が、ハロゲン原子である上記の化合物 ;

R^{21} が、フッ素原子である上記の化合物 ;

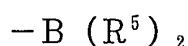
R^{20} および R^{21} が、シス配置である上記の化合物 ;

R^{20} が、(R)-配位であり、 R^{21} が、(S)-配位である上記の化合物 ;

式 (C-2) で表される化合物



[式中、 X^1 は、水素原子またはハロゲン原子を表し、 X^3 は、水素原子またはハロゲン原子を表し、 R^{16} は、水素原子またはアシル基を表し、 R^{17} は、アシル基を表し、 R^{18} は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または次式

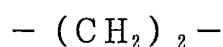


(式中、 R^5 は、ハロゲン原子またはアシルオキシ基を表す。)

で表されるホウ素含有置換基を表し、

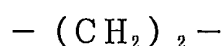
R^{22} および R^{23} は、各々独立して、水素原子、低級アルキル基、またはアミノ

置換シクロプロピル基（このアミノ基は置換基を有していてもよい。）を表すか、あるいは R^{22} および R^{23} は、一体化して次式



で表される基となってピロリジン環と共にスピロ環状構造を形成してもよく、 R^{23} は、ハロゲン原子を表すかまたは置換基を有していてもよいアミノ基を表す。] ;

R^{22} および R^{23} が、次式



で表される基であり、 R^{24} が、置換基を有していてもよいアミノ基である上記の化合物；

アミノ基が、(S) -配位のアミノ基である上記の化合物；

R^{22} が、水素原子であり、 R^{23} が、アミノ置換シクロプロピル基（このアミノ基は置換基を有していてもよい。）であり、 R^{24} が、ハロゲン原子である上記の化合物；

R^{24} が、フッ素原子である上記の化合物；

R^{23} および R^{24} が、シス配置である上記の化合物；

R^{23} が、(R) -配位であり、 R^{24} が、(S) -配位である上記の化合物；

R^{16} が、水素原子であり、 R^{17} が、アシル基である上記の化合物；

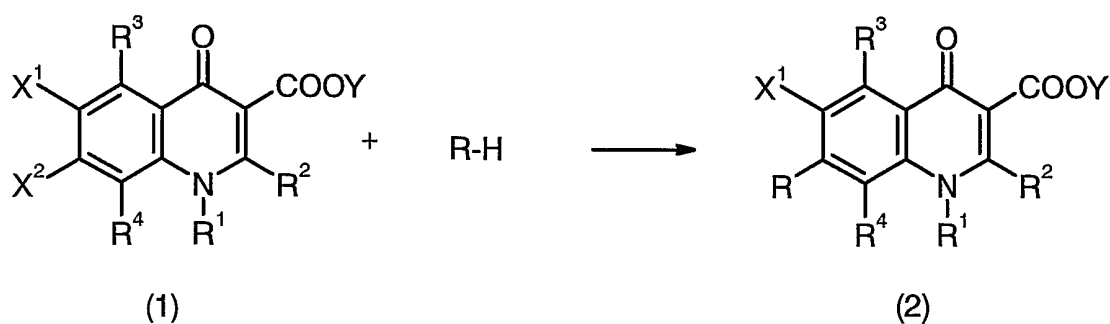
R^{17} が、アセチル基である上記の化合物；

X^1 および X^3 が、フッ素原子である上記の各化合物；

R^{18} が、水素原子である上記の各化合物；

等である。

本発明の製造方法は、例えば以下に示す置換反応を、



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R 、 X^1 、 X^2 および Y は、先の定義に等しい。)

加圧の条件下によって実施することを特徴とする。

先ず、式(1)または式(2)で表される化合物の置換基について説明する。

置換基 R^1 は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、置換基を有する炭素数3から6の環状アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6のアルキルアミノ基である。

ここで、炭素数1から6のアルキル基としては、エチル基が特に好ましい。炭素数2から6のアルケニル基としては、ビニル基または1-イソプロペニル基が好ましい。炭素数1から6のハロゲノアルキル基としては、2-フルオロエチル基が好ましい。置換基を有する環状アルキル基の置換基としてはハロゲン原子がよく、ハロゲン原子としてはフッ素原子が特に好ましい。

置換基を有していてもよいアリール基としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基等からなる群から選ばれる1から3の基を置換基として有していてもよいフェニル基等を挙げることができ、フェニル基、2-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル基、3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル基および4,6-ジフルオロ-3-メチルアミノフェニル基が好ましい。

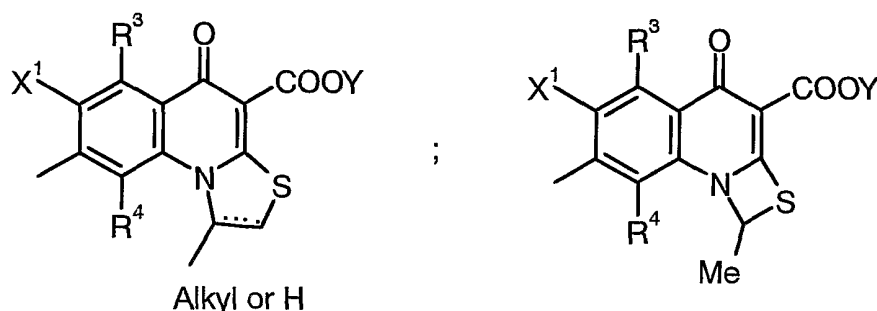
ヘテロアリール基は、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1以上の異原子を含む、5員環または6員環の芳香族複素環化合物から導かれる置換基である。置換基 R^1 のヘテロアリール基としては例えば、ピリジル基、ピリミジル基等を挙げることができる。これらの環上の置換基としては、アルキル基やハロゲン原子等が好ましい。6-アミノ-3,5-ジフルオロ-2-ピリジル基が特に好ましい。

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。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。

置換基 R^1 としては、ハロゲノシクロアルキル基が好ましく、2-ハロゲノシクロプロピル基が好ましい。このハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。

置換基 R^2 は、水素原子または炭素数1から6のアルキルチオ基を表すか、あるいは R^2 と R^1 とが、これらが結合している炭素原子および窒素原子と一緒にあって炭化水素系の環状構造を形成するように一体化してもよい。このように形成された環は、硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環は炭素数1から6のアルキル基を置換基として有していてもよい。ここで形成される環は、4員環から6員環の大きさのものでよく、さらにこの環は、飽和でも、部分飽和でもあるいは不飽和のいずれであってもよい。このようにして形成される縮合環構造としては、次に示すものを挙げるができる。



置換基 X^1 は、水素原子またはハロゲン原子であるが、ハロゲン原子の場合はフッ素原子が好ましい。これらのうちではフッ素原子または水素原子が置換基として好ましい。

置換基 R^3 は、水素原子、アミノ基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を表すが、

このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよい。

アルキル基としては、炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基およびイソプロピル基である。アルケニル基としては、炭素数2から6の直鎖状または分枝鎖状のもので

よいが、好ましくはビニル基である。アルキニル基としては、炭素数2から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはエチニル基である。ハロゲノメチル基のハロゲンとしては、特にフッ素原子が好ましく、その数は1から3でよい。アルコキシ基としては、炭素数1から6のものでよいが、好ましくはメトキシ基である。

置換基 R^3 は、水素原子、アルキル基、またはアミノ基が好ましく、これらのうちではメチル基または無置換のアミノ基が好ましい。

置換基 R^3 が、アミノ基またはチオール基である場合、これらは通常使用されている保護基によって保護されていてもよい。

このような保護基の例としては、例えば、第三級ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等の(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、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等の(置換)アシル基；第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等の(置換)アルキル基または(置換)アラルキル基；メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基等の(置換)エーテル類；トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等の(アルキルおよび/またはアラルキル)置換シリル基類を挙げることができる。これらの置換基によって保護された置換基を有する化合物は、特に製造中間体として好ましい(ここで『(置換)』とは、置換基を有していてもよいとの意味である。)

R^4 は、水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシ基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を表すが、

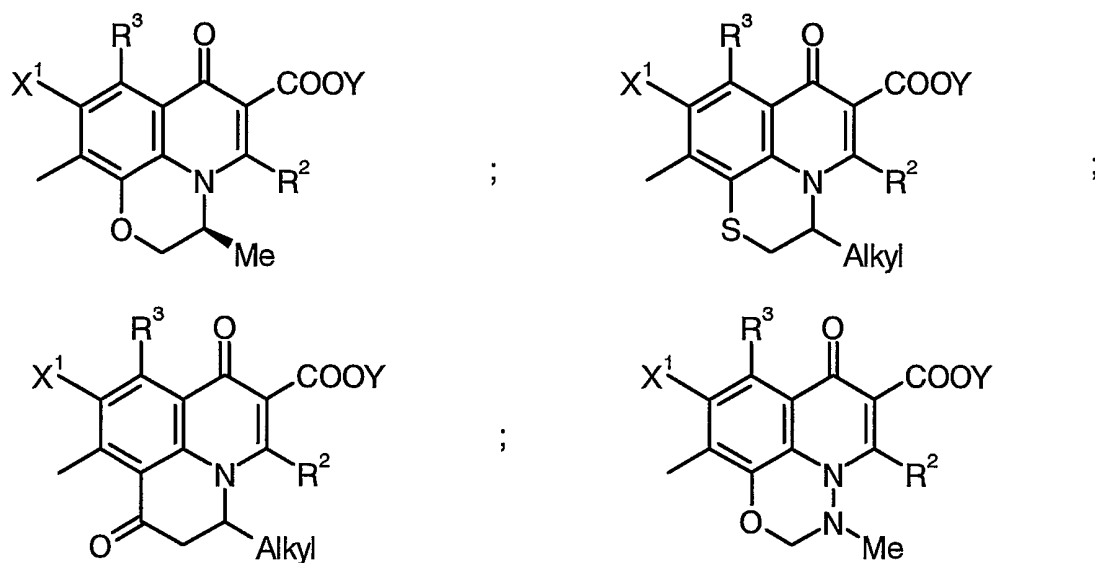
このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素

数 2 から 5 のアシル基からなる群から選ばれる 1 以上の基を置換基として有していてもよい。

アルキル基としては、炭素数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくは、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基およびイソプロピル基である。アルケニル基としては、炭素数 2 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはビニル基である。アルキニル基としては、炭素数 2 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはエチニル基である。ハロゲノメチル基のハロゲンとしては、特にフッ素原子が好ましく、その数は、1 から 3 でよい。アルコキシ基としては、炭素数 1 から 6 のものでよいが、好ましくはメトキシ基である。ハロゲノメトキシ基のハロゲンとしては、特にフッ素原子が好ましく、その数は、1 から 3 でよい。

これらの置換基のうちでは、アルキル基またはアルコキシ基が好ましい。さらに好ましいものは、メチル基およびエチル基である。

さらにこの R^4 と先に述べた R^1 は、これらが結合している炭素原子および窒素原子と一緒に炭化水素系の環状構造（環の大きさは、4 員環から 7 員環であって、飽和であっても、部分飽和でも、不飽和であってもよい。）を形成するように一体化してもよいが、この様にして形成された環は、酸素原子、窒素原子あるいは硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環は、炭素数 1 から 6 のアルキル基を置換基として有していてもよい。このようにして形成される縮合環構造としては、次に示す構造のものを挙げるができる。



これらの縮合環系のうちでは、2, 3-ジヒドロ-7-オキソ-7H-ピリド [1, 2, 3-de] [1. 4] ベンゾオキサジン-6-カルボキシ-10-イル基、特にその3位(S)-メチル体が好ましい。

R^3 と R^4 の組み合わせとして好ましいのは、 R^3 が、アミノ基、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基で、 R^4 が、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、ハロゲノメトキシ基、または水素原子の場合である。

さらに好ましい組み合わせとしては R^3 が、アミノ基、水素原子、またはメチル基で、 R^4 が、メチル基、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基、または水素原子の場合である。

特に好ましい組み合わせとしては、 R^3 が、アミノ基、水素原子、またはメチル基で、 R^4 がメチル基またはメトキシ基の場合である。

これらの R^3 および R^4 に対して、 X^1 は、フッ素原子が好ましい。

置換基 X^1 および X^2 が各々ハロゲン原子の場合、 X^1 はフッ素原子が特に好ましい。

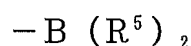
X^2 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換もしくは無置換のフェニルスルホニル基、または炭素数が1から3の置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基等の脱離基としての機能する置換基を表す。

Yはカルボキシル基を構成するかまたはカルボキシエステルを構成する基であ

る。カルボキシエステルである場合、当該化合物は合成中間体やプロドラッグとして有用である。例えば、アルキルエステル類やベンジルエステル類、アルコキシアルキルエステル類、フェニルアルキルエステル類およびフェニルエステル類は合成中間体として有用である。

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

さらにYが式：



で表される構造の基であるとき、 R^5 はフッ素原子または炭素数2から7のアシルオキシ基である。アシルオキシ基のアシル部分は脂肪族アシル基でも芳香族アシル基でもいずれでもよい。脂肪族アシル基としてはアルキルカルボニル基であればよい。芳香族アシル基としてはベンゾイル基を挙げることができる。 R^5 のアシルオキシ基としてはアセチルオキシ基を用いるのが最も簡便である。

R^1 のハロゲノシクロプロピル基について述べる。置換するハロゲン原子としてはフッ素原子および塩素原子を挙げることができるが、特にフッ素原子が好ましい。

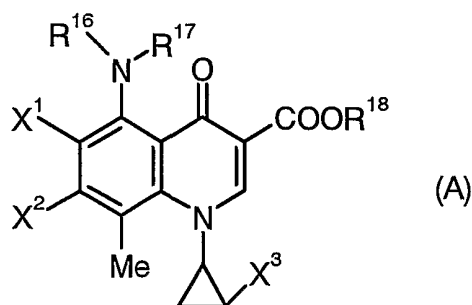
この部分での立体的な環境は、シクロプロパン環に関し、ハロゲン原子とピリドンカルボン酸部分がシス配置であるのが特に好ましい。さらに好ましくは(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基である。

この R^1 のシス-2-ハロゲノシクロプロピル部分だけでいわゆる対掌体関係の異性体が存在するが、これらのいずれにも強い抗菌活性と高い安全性が認められた。

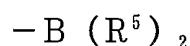
一方、含窒素塩基性化合物とは、置換反応によって塩基性の置換基を導入できる化合物であり、 $R-H$ (式中、 R は、窒素原子を結合部位とする含窒素塩基性

置換基を表す) で表される。

式(1)の化合物の好ましい例として化合物(A)を挙げることができる。



[式中、 X^1 は、水素原子またはハロゲン原子を表し、 X^2 は、ハロゲン原子を表し、 X^3 は、水素原子またはハロゲン原子を表し、 R^{16} は、水素原子またはアシル基を表し、 R^{17} は、アシル基を表し、 R^{18} は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または次式



(式中、 R^5 はハロゲン原子またはアシルオキシ基を表す。)

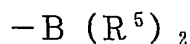
で表されるホウ素含有置換基を表す。]

置換基 R^{16} は、水素原子またはアシル基を表す。アシル基としては、脂肪族または芳香族のいずれでもよく、これらはさらに置換基を有していてもよい。この様な置換基としては、例えば、低級アルキル基およびハロゲン原子を挙げることができる。アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基類等であり、ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子等である。

アシル基としては例えば、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブチロイル基、ベンゾイル基、フルオロアセチル基、ジフルオロアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基等を挙げることができる。これらのうちではアセチル基、または置換アセチル基が好ましく、より好ましくはアセチル基である。

R^{17} はアシル基であるが、このアシル基は R^{16} において述べたものと同じに考えればよい。 R^{16} と R^{17} が同時にアシル基のときは、これらは同一でも異なってもいずれでもよい。

R^{18} は、水素原子、低級アルキル基、または次式



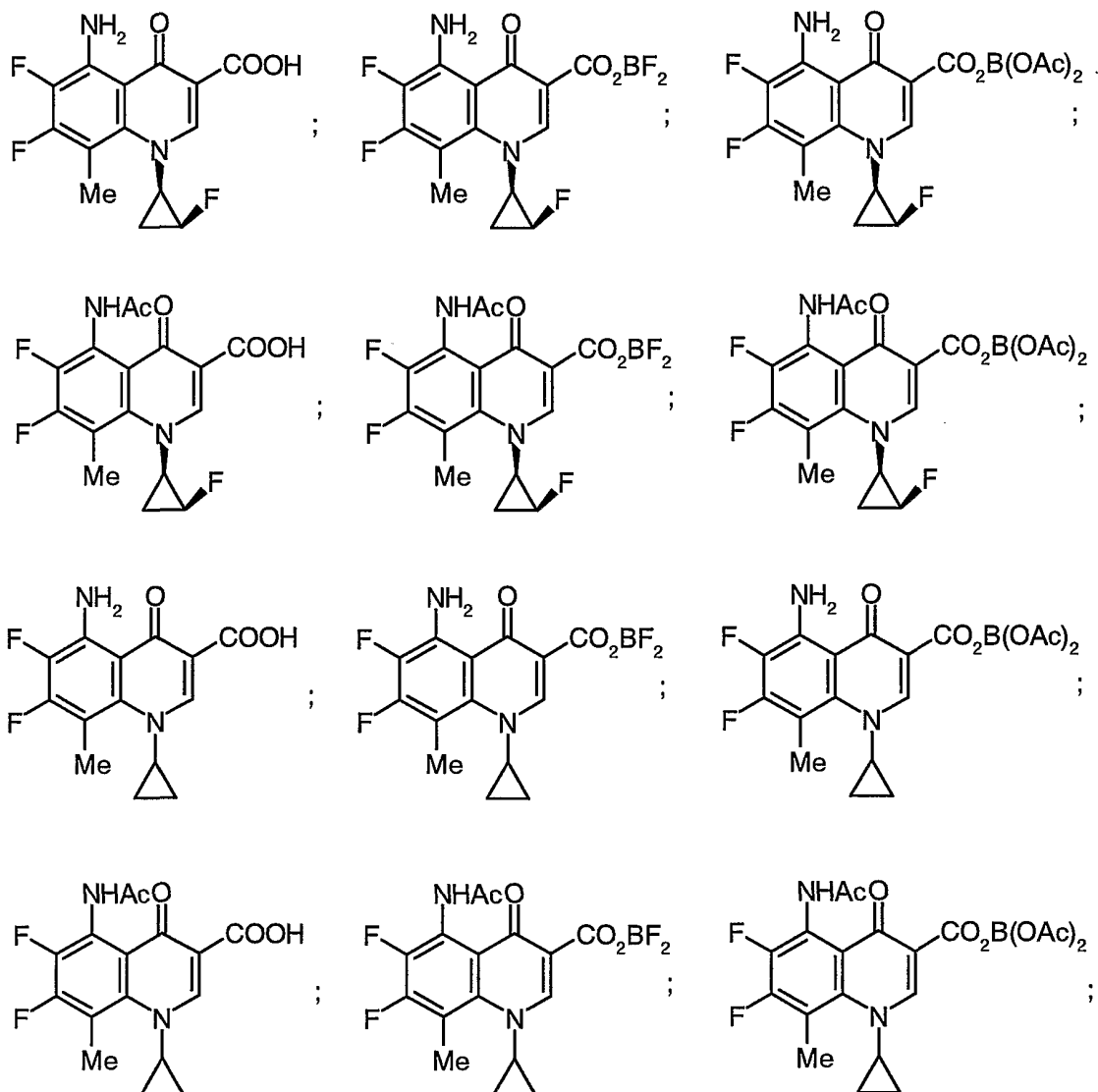
(式中、 R^5 はハロゲン原子またはアシルオキシ基を表す。)

で表されるホウ素含有置換基である。

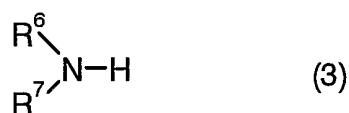
R^5 が低級アルキル基のとき、これらは炭素数1から6で、直鎖状でも分枝鎖状でも、いずれであってよく、さらには環状部分が含まれていてもよい。アルキル基として具体的にはメチル基、エチル基、イソプロピル基等を挙げるができる。

R^{18} が上記構造のホウ素含有置換基であるとき、 R^5 はハロゲン原子であるかまたはアシルオキシ基が好ましい。ハロゲン原子としては、フッ素原子が好ましい。またアシルオキシ基の場合、アシル基としては R^{16} および R^{17} において例示した様なアシル基であればよい。アシル基としては、アセチル基または置換アセチル基が好ましい。さらに好ましくはアセチル基である。ホウ素含有置換基としては、ジハロゲノホウ素基が好ましく、とりわけジフルオロホウ素基が好ましい。

キノロン系化合物の母骨核の具体例を以下に示す。



これらの化合物と反応させる塩基性置換基化合物 (R-H) について述べる。
R-Hは、例えば式 (3) で表わされ、



式中、 R^6 および R^7 は、同一または異なって、置換基群 (ハロゲン、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基) から選択される任意の基によって置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、炭素数 7 から 12 のアラルキル基、炭素数 1 から 6 のアシル基、炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基、または、水素原子、から選ばれる任

意の置換基を示し、上記シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1以上の異原子を含みヘテロ環となってもよい、との特徴を有している。

その具体的な例として、エチルアミン、ブチルアミン、ジエチルアミン、イソプロピルアミン、tert-ブチルアミン、ジイソプロピルアミン、ベンジルアミン、ベンジルメチルアミン、ジベンジルアミン、シクロプロピルアミン、シクロヘキシルアミン、アニリン等のアミン化合物、さらにこれらの無置換化合物に上記置換基群の中より任意に選択される置換基を置換した化合物を挙げることができる。

あるいは、 R^6 および R^7 は、これらが結合する窒素原子と一緒に環を形成してもよく、ここで形成された環は、単環式、二環式、または三環式の含窒素複素環置換基であり、

この含窒素複素環式置換基は、飽和または不飽和でよく、さらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1以上の異原子を含んでいてもよく、そしてビシクロ構造もしくはスピロ環状構造となってもよく、

さらにこの複素環式置換基は、置換基群①、②、③から選ばれる任意の1以上の基が置換してもよい、との特徴を有している。

置換基群① C_{6-10} アリール基、ヘテロアリール基（5員環または6員環であつて、N、O、Sから任意に選ばれるヘテロ原子を1個から4個含んでよい）、 C_{7-12} アラルキル基、 C_{6-10} ヘテロアラルキル基（N、O、Sから任意に選ばれるヘテロ原子を1個から4個含んでよい）

置換基群② アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロゲンアルキル基、 C_{1-6} アミノアルキル基

置換基群③ ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ基

ここで、置換基を有していてもよい置換基群①とは、置換基群A（アミノ基、ハロゲン、水酸基、カルバモイル基、 C_{2-6} アルキル基、 C_{2-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルキルアミノ基、 C_{2-6} アルキルチオ基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、フェニル基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、 C_{2-5} アシル基）、および置換基群B（ハロゲン、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル

チオ基) から選ばれる任意の1以上の基が置換したアルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルコキシカルボニル基、アシル基から選ばれる任意の1以上の基が置換基として好ましい。

置換基を有していてもよい置換基群②、③とは、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリール基およびヘテロアリール基(5員環または6員環であって、N、O、Sから任意に選ばれるヘテロ原子を1個から4個含んでいてよい)、から選ばれる1以上の基が置換基として好ましい。

置換基群②のアルキル基部分は、環状構造を有していてもよく、上記置換基群Aのアミノ基、および置換基群②のアミノ基およびアミノ基部分は、置換基群C(水酸基、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルコキシ基)から選ばれる1以上の基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基(このアルキル基は、環状構造を有していてもよい)を1または2置換基として有していてもよく、(アルキル基が2であるときは同一でも異なってもよい。)また、保護基によって保護されていてもよい。

さらに好ましくは、分子内に存在する窒素原子が結合部位である、単環式、二環式、または三環式の含窒素複素環置換基であり、

この含窒素複素環置換基は飽和または不飽和であって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1以上の異原子をさらに含んでいてもよく、

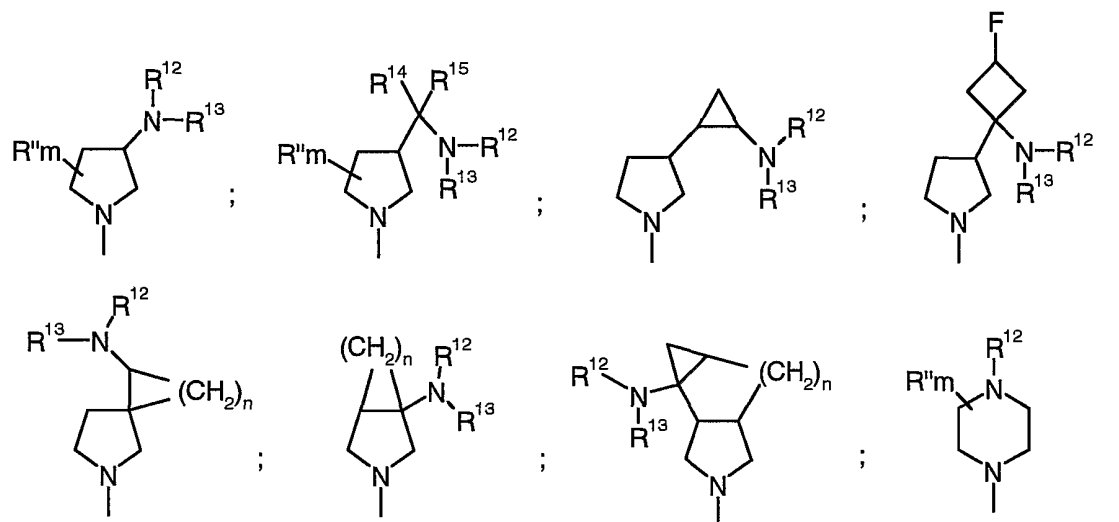
さらにこの含窒素複素環置換基は、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、炭素数1から6のアミノアルキル基および炭素数1から6のアルキル基を1もしくは2有するアルキルアミノ基、からなる群から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

これらのアルキル基、ハロゲノアルキル基、アミノアルキル基およびアルキルアミノ基のアルキル基部分は環状構造を有していてもよく、さらにハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基および炭素数1から6のアルコキシ基からなる群から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

また、アミノ基、アミノアルキル基およびアルキルアミノ基のアミノ基は保護基によって保護されていてもよい、との特徴である。

『アルキル基部分が環状構造を有する』際に形成される環状構造としては、含窒素複素環置換基にスピロ環状構造を形成して結合する場合、シクロアルキレン基となって結合の一方が含窒素複素環置換基に結合する場合、含窒素複素環置換基にアルキル基が結合してこの鎖状でスピロ環状構造が形成されるかまたはシクロアルキル構造を形成する場合等がある。

この置換基Rとしては、以下に示す構造のものを例示することができる。



[式中、 R^{12} および R^{13} は、各々独立して、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 3 から 6 の環状アルキル基、炭素数 1 から 6 のハロゲノアルキル基、炭素数 1 から 6 のヒドロキシアルキル基、またはアミノ基の保護基を表すか、あるいは R^{12} および R^{13} が一体化して、炭素数 2 から 6 のポリアルキレン鎖を形成して、 R^{12} および R^{13} が結合する窒素原子を含んで環状構造を形成してもよく、

R^{14} および R^{15} は、各々独立して、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 3 から 6 の環状アルキル基、炭素数 1 から 6 のハロゲノアルキル基、または炭素数 1 から 6 のヒドロキシアルキル基を表すか、

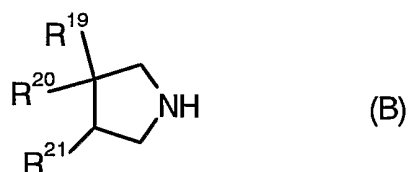
あるいは R^{14} および R^{15} が一体化して、炭素数 2 から 6 のポリアルキレン鎖を形成して、 R^{14} および R^{15} が結合する炭素原子を含んで環状構造を形成してもよく、

R^m は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 3 から 6 の環状アルキル基、炭素数 1 から 6 のハロゲノアルキル基、炭素数 1

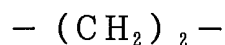
から6のヒドロキシアルキル基、または炭素数2から6のポリアルキレン基（この場合、R^mが結合する原子を含んで環状構造を形成する。）を表し、mおよびnは、各々独立に、1から4の整数を表す。]

アミノ基の保護基の例としては、例えば、第三級ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等の（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、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等の（置換）アシル基；第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等の（置換）アルキル基または（置換）アラルキル基；メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基等の（置換）エーテル類；トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等の（アルキルおよび/またはアラルキル）置換シリル基類を挙げる事ができる。

化合物（3）のうち好ましい化合物として化合物（B）を挙げる事ができる。



[式中、R¹⁹およびR²⁰は、各々独立して、水素原子、低級アルキル基、またはアミノ置換シクロプロピル基（このアミノ基は置換基または保護基を有していてもよい。）を表すか、あるいはR¹⁹およびR²⁰は、一体化して次式



で表される基となってピロリジン環と共にスピロ環状構造を形成してもよく、R²¹は、ハロゲン原子を表すかまたは置換基もしくは保護基を有していてもよいアミノ基を表す。]

R¹⁹、R²⁰およびR²¹は、ピロリジン環上の置換基である。このうち、R¹⁹

および R^{20} は、各々独立して、水素原子、低級アルキル基、またはアミノ置換シクロプロピル基（このアミノ基は置換基または保護基を有していてもよい。）を表すか、あるいは R^{19} と R^{20} が一体化して次式



で表される基となってピロリジン環と共にスピロ環状構造を形成してもよい。 R^{21} は、ハロゲン原子であるか、または置換基もしくは保護基を有していてもよいアミノ基である。

R^{19} および R^{20} が低級アルキル基であるとき、これらは、炭素数1から6で、直鎖状でも分枝鎖状でも、いずれであってよく、さらには環状部分が含まれていてもよい。アルキル基として具体的にはメチル基、エチル基、イソプロピル基等を挙げるができる。

R^{19} および R^{20} は、アミノ置換シクロプロピル基であってもよいが、すなわち、置換基または保護基を有していてもよいアミノ基が、シクロプロパン環上に置換したシクロプロピル基である。

シクロプロパン環上のアミノ基の保護基としては、この分野において通常使用されるものであれば特に制限はなく、先に例示したものでよい。

保護基以外の置換基としては、低級アルキル基を挙げることができ、先に示した低級アルキル基と同様のものを挙げるができる。

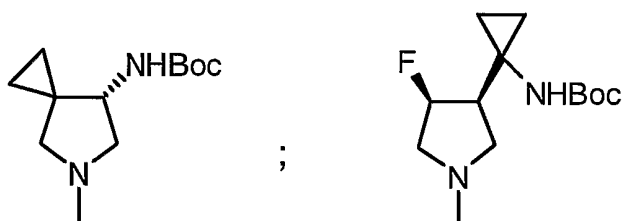
シクロプロピル基上のアミノ基の置換位置は、シクロプロピル基がキノロン母核の7位と結合する炭素原子上を挙げ得ることができるが、これ以外の位置であってもよい。

R^{21} がハロゲン原子のときは、フッ素原子または塩素原子である。また、置換基または保護基を有していてもよいアミノ基であるときは、これらの保護基や置換基は、 R^{19} または R^{20} がアミノ置換シクロプロピル基であるときのアミノ基の場合と同じに考えればよい。

R^{22} 、 R^{23} および R^{24} は、上記の R^{19} 、 R^{20} および R^{21} と同じくピロリジン環上の置換基である。 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} は、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} から保護基を除去したアミノ基であるか、または保護基を除去したアミノ基を含む置換基であることが異なるが、それ以外の置換基のときにはこれらと同じに考えれば

よい。

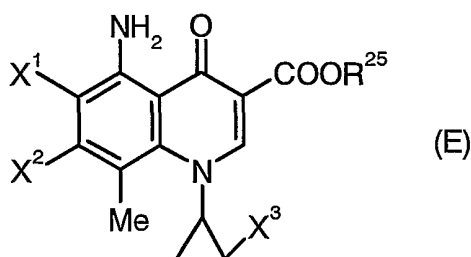
置換基Rとしてより好ましい例は、以下に示すものである。



本願発明の製法に関する各工程について、5-アミノ-8-メチルキノロン化合物を例として以下に詳細に説明する。

化合物(A)を製造する工程 [化合物(E)より]

この工程ではキノロン骨格の5位(またはそれに相当する部位)のアミノ基をアシル化反応によってアシルアミノ基に変換する工程である。なお、ホウ素キレート化反応とは3位(またはそれに相当する部位)の、エステルであってもよいカルボキシル基部分にホウ素含有置換基を導入する反応のことであるがこれらを同時に行えることを本願発明者は見出した。これらの反応の出発原料としては、例えば式(E)



(式中、 X^1 は、水素原子またはハロゲン原子を表し、 X^2 および X^3 は、各々独立にハロゲン原子を表し、 R^{25} は、水素原子または炭素数1から6のアルキル基を表す。)

の化合物を使用すればよい。

本工程のアシル化反応に用いるアシル化剤としては、酸無水物や酸ハロゲン化物を使用すればよい。酸無水物としては、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、無水フェニル酢酸、無水プロピオン酸、無水安息香酸等を挙げることができる。酸ハロゲン化物としては、アセチルクロリド、アセチルブロミド、プロピオニルク

ロリド、安息香酸クロリド等を例示できる。

アシル化剤の使用量は化合物（E）に対して1当量から大過剰を使用すればよい。酸ハロゲン化物を使用する場合は、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の三級アミン類、含窒素複素環化合物（芳香族、飽和、部分飽和のいずれでもよい。）を併用することが好ましい。

アシル化反応とホウ素キレート化反応を同時に行う場合のアシル化剤としては、塩基を必要としない酸塩化物の使用が好ましく、上記の反応条件にしたがって実施できる。

ホウ素キレート化反応のために使用するホウ素キレート化剤としては、カルボキシル基やカルボニル基とホウ素キレートを形成させ得るホウ素化合物を用いればよい。具体的には、三ハロゲン化ホウ素化合物を使用すればよく、これらのトリハロホウ素化合物のエーテル錯体等を好適に使用することができる。例えば、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、三フッ化ホウ素テトラヒドロフラン錯体等を挙げることができる。さらにトリフルオロホウ素の類縁化合物である四フッ化ホウ酸（テトラフルオロホウ酸）を使用してもよい。これらを反応させることによってジハロホウ素基、特にジフルオロホウ素基を導入することができる。特にテトラフルオロホウ酸は酸無水物の存在下に反応させることでアシル化とジハロホウ素キレート化の両方を同時に行うための試剤として好ましい。

ホウ素含有基としては、ハロゲン置換ホウ素基だけではなくアシルオキシ置換ホウ素基でもよい。アシルオキシホウ素基の導入はホウ酸と酸無水物によってアシルオキシホウ素キレート化剤を予め調製してこれを反応させればよい。

ホウ素キレート化剤の使用量は化合物（E）に対して1当量から10当量の範囲でよく、好ましくは1当量から5当量の範囲である。

本反応は溶媒中で実施してもよく、使用する溶媒は反応に不活性なものであればいずれのものも使用可能である。例えばトルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；酢酸エチル等のエステル系溶媒；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系溶媒；アセトニトリル等のニトリル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系溶媒；ジメチルスルホキシド等のス

ルホキシド系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等の塩素系溶媒等を挙げることができる。さらにアシル化試薬自体を溶媒兼用として使用してもよい。特にアシル化試薬として酸無水物を使用するときは溶媒兼用として使用するのが好ましい。溶媒の使用量は化合物（E）に対して5から20倍量（例えば、化合物（E）1gに対して5mlから20mlの割合で）用いればよい。

反応温度は -30°C から溶媒もしくはアシル化剤の還流温度の範囲でよい。また、反応時間は、通常、1から10時間の範囲であればよい。

本工程においてはアシル化のみを実施するか、アシル化とホウ素キレート化を同時に実施するかの2通りを選択することができる。7位に塩基性置換基を導入する次の工程を考えると、アシル化とホウ素キレート化とを同時に実施して得た化合物の方が塩基性置換基化合物との反応性がよいため、こちらを実施する方が好ましい。この場合において、反応のし易さからするとホウ素キレート化はジフルオロホウ素化が好ましい。すなわち、酸無水物とジハロホウ素化剤との反応を実施するのが好ましい。具体的には、無水酢酸とテトラフルオロホウ酸を反応させてアミノ基をアセチル化するとともに、カルボキシル基部分にジフルオロホウ素基を導入するのがよい。

塩基性置換基化合物（R-H）を反応させる工程

化合物（2）を得るには化合物（1）に対して塩基性置換基化合物
R-H

（式中、Rは先の定義と同じである。）

を、溶媒の存在下または非存在下に、高圧下に反応させればよい。この際、所望により酸受容体としての塩基を存在させてもよい。

本発明の製造方法において塩基性置換基化合物の使用量は、一般式（1）で示されるキノロン化合物1モルに対して、1-10モルの範囲でよく、好ましくは1-3モルの範囲であり、さらに好ましくは、1-1.5モルの範囲である。

本発明の製造方法において使用される有機溶媒としては、反応に不活性なものであれば特に限定されないが、特に、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル

等のエーテル系溶媒、アセトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等のアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒、スルホラン等のスルホン系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等の塩素系溶媒等を挙げることができ、好ましくは、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、スルホラン等が好適である。なお、溶媒を使用しなくともよい場合もあり、反応溶媒の存在は必須ではない。

本発明の製造方法において所望によって使用される酸受容体としての塩基は、通常、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] -5-ノネン、ピリジン等で、トリアルキルアミン、アリールジアルキルアミン、(N-置換) 複素環化合物等の有機アミン類や、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等で、炭酸もしくは炭酸水素化合物のアルカリ金属、アルカリ土類金属塩等の無機塩基類を挙げることができる。塩基の使用量は等当量から過剰量までの間でよいが、3当量程度までを使用するのが一般的である。

本発明の製造方法における反応の温度は、下限が0℃、上限が200℃で、使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で行えばよいが、ホウ素キレート化させたキノロン化合物を使用するときは、下限が0℃、好ましくは40℃、上限が80℃、好ましくは50℃である。

本発明の製造方法における反応中の圧力は、下限が 1×10^7 Pa、好ましくは 1.5×10^7 Pa、上限が 5×10^8 Paであり、好ましくは 3.5×10^8 Paである。

高圧下の反応は、反応容器はこのような高圧に十分耐えうる容器中に行えばよい。その一連の高圧反応操作を以下に示す。

①原料等を溶解した反応溶液を高圧反应用容器に移し、高圧反应用容器内を所定の温度まで加熱する。

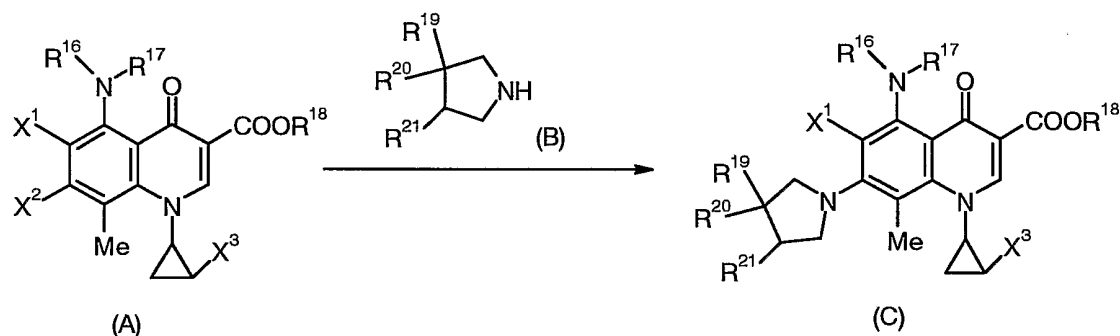
②温度が一定になったのを確認した後、反応溶液を油圧ポンプおよび油圧シリン

ダと連結したピストンで直接、所定の圧力まで加圧する。

③温度を保ちながら所定の時間放置して反応を進行させた後、常圧にもどし、反応溶液を取り出す。

本発明の製造方法における反応時間は、特に制限はないが、3から24時間程度でよいが、このようにして反応を行っても原料が残存する場合もある。このようなときには一旦反応を中断して原料を回収してから再度反応に付すことで目的物の収量を高めることができる。本願の方法によれば、原料化合物の分解が抑えられるので原料化合物が再使用可能な程度に回収することができ有用である。

塩基性置換基化合物は以下のように反応させて置換反応を実施することができる。例えば、化合物(A)と化合物(B)を、塩基の存在下または非存在下で反応させることによって、化合物(C)を得ることができるが、この場合、 X^3 や化合物(B)の構造によっては加圧はしなくともよい場合がある。



使用する塩基としては先と同様でよいが、例えば、含窒素複素環化合物（芳香族、飽和、部分飽和のいずれでもよい。）、三級アミン化合物あるいは二級アミン化合物（置換基の種類から、芳香族炭化水素系、脂肪族系、アラルキル系、含窒素複素環系等を挙げるができる。また置換基としてはこれらの単一系であっても、スクランブル系であっても何れでもよい。）等の有機化合物を挙げるができる。具体例としては、先に挙げたものの他、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルピペリジン、DBU等；ジイソプロピルアミン、ジベンジルアミン、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン等である。この他無機塩基であってもよく、炭酸カリウム、水酸化カリウム等、アルカリ金属化合物、アルカリ土類金属化合物の炭酸塩、水酸化物、重炭酸水素塩等を挙げるができる。さらに塩基として、水素化ナトリ

ウムや、アルコキサイドとしてカリウム三級ブトキシド等を使用してもよい。

塩基の使用量は、化合物（A）に対して1から10当量の範囲で使用すればよい。

本反応は、通常、溶媒中で実施するが、使用する溶媒は反応に不活性なものであればいずれのものも使用可能である。例えばトルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；酢酸エチル等のエステル系溶媒；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系溶媒；アセトニトリル等のニトリル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1，3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等のアミド系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；スルホラン等のスルホン系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等の塩素系溶媒等を挙げることができる。これらのうちで好ましくはアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1，3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、スルホラン等である。これらの溶媒は化合物（A）に対して2から50倍量程度を用いればよい。

反応温度は0℃から溶媒の還流温度の範囲でよいが、好ましくは30℃から90℃の範囲であり、特に化合物（A）がホウ素キレート化合物である場合には30℃から50℃の範囲が好適である。また、反応時間は通常、15時間から20日間の範囲でよい。

化合物（C）から化合物（D）を製造する工程

化合物（C）の加水分解反応によって、化合物（D）を得ることができる。この工程の加水分解反応はアシル化されたアミノ基およびホウ素キレート化されたカルボキシル基を各々アミノ基、カルボキシル基に変換するものである。さらに保護基が存在するときにはこれを除去する工程も含まれる。

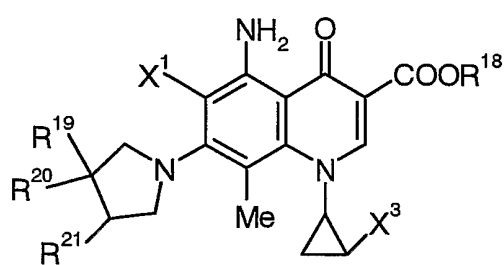


本反応は公知の加水分解反応条件で行えばよく、例えば酸性条件下、アルカリ性条件下等の反応条件を挙げることができる。酸性条件下の加水分解反応に用いる酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、りん酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸を挙げることができる。酸による加水分解としては無機酸の使用による加水分解が好ましい。また、アルカリ性条件下の加水分解反応に用いるアルカリとしては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を挙げることができる。

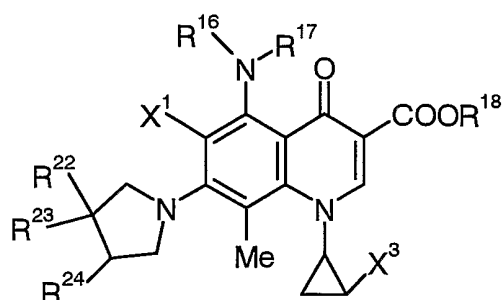
本反応は、上記の酸またはアルカリの水溶液中で行ってもよいが、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の有機溶媒や含水有機溶媒中で行うこともでき、溶媒は化合物 (C) に対して 5 から 20 倍量用いればよい。

反応温度は 0 °C から溶媒の還流温度の範囲で行えばよい。また、反応時間は通常、1 から 10 時間の範囲でよい。

化合物 (C) を得るために反応させた化合物 (B) にアミノ基が存在し、このアミノ基が保護基を有している場合においてはこの保護基も脱離することが必要である。この保護基の脱離反応は上記の加水分解反応と同一の条件でよい場合には同時に実施できる場合もある。加水分解反応とは別個に脱保護を実施する場合においては、使用された保護の種類に応じた公知の方法によって保護基を脱離すればよい。



(C-1)



(C-2)

化合物 (C-1) は、アミノ基のアシル基を除去した化合物であり、化合物 (C-2) は、置換基上の保護基、特にアミノ基の保護基を除去した化合物である。上述の脱保護反応は保護基の除去を段階的に行うことも可能で、これらの化合物を得ることができる。

また、 R^{18} がエステルであるときには酸性または塩基性条件下で加水分解すればよい。 R^{18} がホウ素キレートであるときには、プロトン性溶媒中で所望により塩基の存在下で加熱処理することでホウ素キレートが切断されカルボン酸に変換できる。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を示して本発明をさらに詳しく説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。実施例における、高速液体クロマトグラフィー (以下、HPLCと略称) の分析条件は以下の通りである。

HPLCの分析条件

[比較例 13, 14、実施例 13, 14の条件]

カラム: ODS-80TM;

溶出溶媒: 0.05 mmol/L KH_2PO_4 水溶液 (pH 3) : アセトニトリル = 40 : 60 (V/V);

流速: 1.0 ml/min;

検出波長: 275 nm;

[比較例 15-17、実施例 15-17の条件]

カラム: Symmetry C18 5 μm 4.6 \times 150 mm;

溶出溶媒：0.03 mmol/L KH_2PO_4 水溶液 (pH 2.4) : アセトニトリル = 60 : 40 (V/V) ;

流速：1.0 ml/min ;

検出波長：230 nm ;

[実施例 1] 5-ジアセチルアミノ-6,7-ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル

5-アミノ-6,7-ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル (1.00 g)、無水酢酸 (20 mL) およびトリエチルアミン (0.94 g) の混合物を外温 100°C で 4 時間攪拌した。減圧濃縮し結晶を濾取後、アセトニトリルで洗浄し淡黄色結晶 0.90 g (71.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.54(d, J=2.6Hz, 1H), 5.23-4.93(m, 1H), 4.24(q, J=7.0Hz, 3H), 4.23-4.15(m, 1H), 2.63(d, J=3.0Hz, 3H), 2.15(s, 3H), 2.08(s, 3H), 1.68-1.30(m, 2H), 0.91-0.49(t, J=7.0Hz, 2H)

[実施例 2] [5-アセチルアミノ-6,7-ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸- O^3, O^4]ジフルオロホウ素

5-アミノ-6,7-ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (1.01 g)、無水酢酸 (10 mL) および 42% テトラフルオロホウ酸 (0.72 g) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えて結晶を濾取した。アセトン-ヘキサン系から再結晶して淡黄色結晶 0.37 g (28.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.22(s, 1H), 9.39(d, J=2.6Hz, 1H), 5.34-5.05(m, 1H), 4.72-4.65(m, 1H), 2.81(d, J=3.3Hz, 3H), 2.12(s, 3H), 1.88-1.74(m, 2H)

[実施例 3] [5-ジアセチルアミノ-6,7-ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸-O³,O⁴]ジフルオロホウ素

5-アミノ-6,7-ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (1.00 g)、無水酢酸 (10 mL) および 42% テトラフルオロホウ酸 (0.73 g) の混合物を外温 100°C で 2 時間加熱攪拌した。減圧濃縮し、残留物に水を加えて結晶を濾取した。アセトン-水系から再結晶して淡黄色結晶 0.50 g (35.0%) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 9.47(d, J=2.6Hz, 1H), 5.38-5.08(m, 1H), 4.82-4.74(m, 1H), 2.92(d, J=3.6Hz, 3H), 2.31(s, 3H), 1.25(s, 3H), 1.92-1.80(m, 2H)

[実施例 4] 5-アセチルアミノ-6,7-ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

5-アミノ-6,7-ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (4.95 g)、無水酢酸 (50 mL) および テトラフルオロホウ酸 (4.30 g) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えて結晶を濾取した。次にこの結晶、エタノール (106 mL) 及び トリエチルアミン (4.2 mL) の混合物を外温 80°C で 30 分加熱攪拌した。減圧濃縮し、残留物にアセトンを加えて結晶を濾取し、淡黄色結晶 4.62 g (82.1%) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 10.36(s, 1H), 8.81(d, J=3.0Hz, 1H), 5.25-4.99(m, 1H), 4.39-4.32(m, 1H), 2.70(d, J=3.3Hz, 3H), 2.15(s, 3H), 1.73-1.45(m, 2H)

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

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8

ーメチルー４ーオキソキノリンー３ーカルボン酸エチル（１．０１ｇ）、無水酢酸（２０ｍＬ）およびトリエチルアミン（０．９５ｇ）の混合物を外温７０℃で１０時間加熱攪拌した。氷冷して析出した結晶を濾取し、さらに濾液を減圧濃縮して析出した結晶を濾取し、白色結晶０．９０ｇ（７８．８％）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 11.20(s, 1H), 8.58(s, 1H), 4.27-4.19(m, 1H), 4.23(q, J=6.9Hz, 2H), 2.70(d, J=3.3Hz, 3H), 2.14(s, 3H), 1.28(t, J=6.9Hz, 3H), 1.18-1.11(m, 2H), 0.92-0.86(m, 2H)

[実施例 6] 〔５ーアセチルアミノー１ーシクロプロピルー６, 7ージフルオロー１, 4ージヒドロー８ーメチルー４ーオキソキノリンー３ーカルボン酸ー O^3 , O^4 〕ジフルオロホウ素

５ーアミノー１ーシクロプロピルー６, 7ージフルオロー１, 4ージヒドロー８ーメチルー４ーオキソキノリンー３ーカルボン酸（５．８９ｇ）、無水酢酸（５８．９ｍＬ）および４２％テトラフルオロホウ酸（５．０２ｇ）の混合物を外温１１０℃で４時間加熱攪拌した。氷冷して析出した結晶を濾取し、水及びアセトニトリルで洗浄し淡黄色結晶６．１９ｇ（８０．６％）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 10.14(s, 1H), 9.30(s, 1H), 4.79-4.65(m, 1H), 2.89(d, J=3.6Hz, 3H), 2.11(s, 3H), 1.33-1.25(m, 2H), 1.25-1.16(m, 2H)

[実施例 7] 〔５ートリフルオロアセチルアミノー１ーシクロプロピルー６, 7ージフルオロー１, 4ージヒドロー８ーメチルー４ーオキソキノリンー３ーカルボン酸〕

５ーアミノー１ーシクロプロピルー６, 7ージフルオロー１, 4ージヒドロー８ーメチルー４ーオキソキノリンー３ーカルボン酸（１．４７ｇ）および無水トリフルオロ酢酸（７．１ｍＬ）の混合物を氷冷下１時間攪拌した。水を加え、析出した結晶を濾取し、水及びエタノールで洗浄し淡黄色結晶１．８８ｇ（９６．６％）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 14.36(br s, 1H), 11.79(br s, 1H), 8.86(s, 1H), 4.44-4.37(m, 1H), 2.82(d, J=3.6Hz, 3H), 1.26-1.19(m, 2H), 1.05-1.00(m, 2H)

[実施例 8] 5-アセチルアミノ-7-[(3S,4R)-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-フルオロピロリジニル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

5-アセチルアミノ-6,7-ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (50.2 mg)、(3S,4R)-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-フルオロピロリジン (53.1 mg) およびジメチルスルホキシド (0.25 mL) の混合物を外温 80°C で 38 時間加熱攪拌した。反応終了後に高速液体クロマトグラフィーによる定量分析を行ったところ、目的とする 5-アセチルアミノ-7-[(3S,4R)-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-フルオロピロリジニル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の生成量は 63.0 mg に相当した。生成率は 76.8% であった。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.01(s, 1H), 8.69(d, J=3.0Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 5.39-5.21(m, 1H), 5.19-4.96(m, 1H), 4.25-4.17(m, 1H), 4.09-4.04(m, 1H), 3.90-3.78(m, 1H), 3.44-3.32(m, 2H), 2.78-2.64(m, 1H), 2.38(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.64-1.14(m, 2H), 1.38(s, 9H), 0.91-6.61(m, 4H)

[実施例 9] 5-アセチルアミノ-7-[(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ [2.4]ヘプト-5-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

5-アセチルアミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (51.2 mg)、(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ (2.4)ヘプタン (48.2 mg) およびジメチルスルホキシド (0.25 mL) の混合物を

外温 95°C で 20 時間加熱攪拌した。反応終了後に高速液体クロマトグラフィーによる定量分析を行ったところ、目的とする 5-アセチルアミノ-7-[(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の生成量は 68.9 mg に相当した。生成率は 85.6% であった。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.08(s, 1H), 8.74(s, 1H), 7.32-7.17(m, 1H), 4.38-4.20(m, 1H), 4.00-3.82(m, 2H), 3.77(d, J=9.6Hz, 1H), 3.55-3.42(m, 1H), 3.31(d, J=9.6Hz, 1H), 2.51(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.39(s, 9H), 1.34-1.08(m, 3H), 0.91-0.49(m, 5H)

[実施例 10] 5-アセチルアミノ-7-[(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

[5-アセチルアミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸- O^3, O^4]ジフルオロホウ素 (10.8 g)、(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン (8.29 g)、1-メチルピペリジン (6.64 g) およびジメチルスルホキシド (50 mL) の混合物を外温 40°C で 2 日間加熱攪拌した後に外温 80°C で 3 日間加熱攪拌した。反応液に水 (200 mL) を加え酢酸エチルで抽出した。次に有機層を 10% クエン酸水溶液及び水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物を濾過後、減圧濃縮し黄色結晶 17.3 g (純度 76.7%、収率 89.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.08(s, 1H), 8.74(s, 1H), 7.32-7.17(m, 1H), 4.38-4.20(m, 1H), 4.00-3.82(m, 2H), 3.77(d, J=9.6Hz, 1H), 3.55-3.42(m, 1H), 3.31(d, J=9.6Hz, 1H), 2.51(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.39(s, 9H), 1.34-1.08(m, 3H), 0.91-0.49(m, 5H)

[実施例 11] 5-アミノ-7-[(7S)-7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒド

ロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

純度 84.5% の 5-アセチルアミノ-7-[(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (14.1 g) に室温攪拌下、20%水酸化ナトリウム水溶液 (160 mL) を加え 80°C で 8 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、次に有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物を濾過後、減圧濃縮し黄色結晶 10.4 g を得た。この結晶 (8.87 g)、濃塩酸 (11 mL) および水 (10 mL) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。氷冷攪拌下、反応液に 30%水酸化カリウム水溶液 33 g を加えた後、10%塩酸で pH 8 とした。析出結晶を濾取、濾液を減圧濃縮し、メタノールを加えて不溶物を濾過後、減圧濃縮し結晶を得た。これと先に濾取した結晶を合わせて黄色結晶 6.89 g (純度 76.2%、収率 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.61(s, 1H), 7.13(s, 2H), 6.60-4.60(br s, 2H), 4.21-4.06(m, 1H), 3.88-3.73(m, 1H), 3.61(d, J=8.6Hz, 1H), 3.44(d, J=8.6Hz, 1H), 3.36-3.23(m, 1H), 3.20-3.11(m, 1H), 2.33(s, 3H), 1.25-0.38(m, 8H)

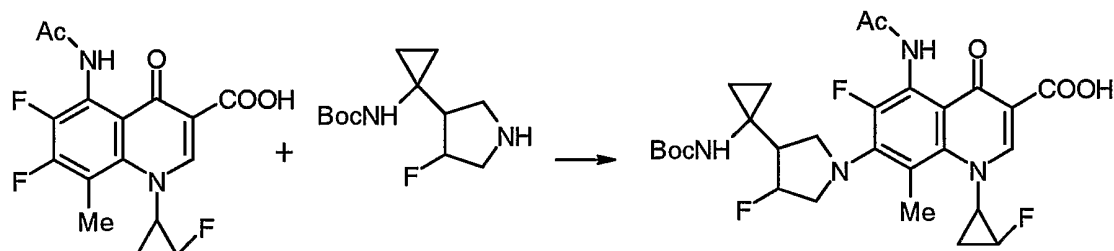
[実施例 12] 5-アミノ-7-[(7S)-7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

純度 76.7% の 5-アセチルアミノ-7-[(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (400.1 mg) に室温攪拌下、20%水酸化ナトリウム水溶液 (4.8 mL) を加え 80°C で 5 時間攪拌した。室温攪拌下、反応液に濃塩酸 (4.8 mL) を加え 1 時間攪拌した。20%水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した後に高速液体クロマトグラフィーによる定量分析を行ったところ、目的とする 5-アミノ-7-[(7S)-7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メ

チル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の生成量は207.2mgに相当した。生成率は92%であった

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.61(s, 1H), 7.13(s, 2H), 6.60-4.60(br s, 2H), 4.21-4.06(m, 1H), 3.88-3.73(m, 1H), 3.61(d, J=8.6Hz, 1H), 3.44(d, J=8.6Hz, 1H), 3.36-3.23(m, 1H), 3.20-3.11(m, 1H), 2.33(s, 3H), 1.25-0.38(m, 8H)

[例13] 5-アセチルアミノ-7-[(3S, 4R)-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-フルオロピロリジニル]-6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



[比較例13]

5-アセチルアミノ-6,7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(54.4mg、0.154mmol)、(3S, 4R)-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-フルオロピロリジン(54.5mg、0.223mmol)、1-メチルピペリジン(51.3mg、0.517mmol)およびジメチルスルホキシド0.25mLの混合物を外温80°Cで7時間加熱攪拌した。反応終了後に高速液体クロマトグラフィーによる分析を行ったところ、目的とする5-アセチルアミノ-7-[(3S, 4R)-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-フルオロピロリジニル]-6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の生成率は49%であった。また、原料残存率は34%であった。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.01(s, 1H), 8.69(d, J=3.0Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 5.39-5.21(m, 1H), 5.19-4.96(m, 1H), 4.25-4.17(m, 1H), 4.09-4.04(m, 1H), 3.90-3.78(m, 1H), 3.44-3.332(m, 2H), 2.78-2.64(m, 1H), 2.38(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.64-1.14(m, 2H), 1.38(s, 9H), 0.91-6.61(m, 4H)

[実施例 13]

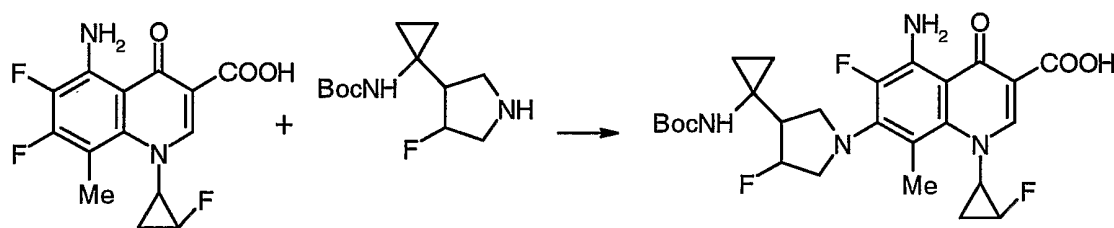
A) 5-アセチルアミノ-6,7-ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(2.60g、7.34mmol)、(3S,4R)-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-フルオロピロリジン(2.69g、11.0mmol)、1-メチルピペリジン(1.34mL、11.1mmol)およびジメチルスルホキシド13mLの混合物を $2.94 \times 10^8 \text{ Pa}$ (3000 kgf/cm^2 を換算)条件下、外温 80°C で7時間加熱した。反応終了後に高速液体クロマトグラフィーによる分析を行ったところ、目的とする5-アセチルアミノ-7-[(3S,4R)-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-フルオロピロリジニル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の生成率は72%であった。また、原料残存率は11%であった。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.01(s, 1H), 8.69(d, J=3.0Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 5.39-5.21(m, 1H), 5.19-4.96(m, 1H), 4.25-4.17(m, 1H), 4.09-4.04(m, 1H), 3.90-3.78(m, 1H), 3.44-3.332(m, 2H), 2.78-2.64(m, 1H), 2.38(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.64-1.14(m, 2H), 1.38(s, 9H), 0.91-6.61(m, 4H)

B) 5-アセチルアミノ-6,7-ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(3.0g、8.47mmol)、(3S,4R)-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-フルオロピロリジン(3.19g、12.7mmol)及び1-メチルピペリジン(1

． 54 mL、12.7 mmol) のジメチルスルホキシド (15 mL) 溶液を 2.94×10^8 Pa 条件下、外温 80 °C で 22 時間加熱した。反応液を酢酸エチルで洗い込み全量を 128 mL とし、5% クエン酸水溶液 (30 mL) で 2 回洗浄して有機相と水相を分液した。水相を酢酸エチルで 3 回抽出し、これを先の有機相と合わせて 5% 水酸化カリウム水溶液 (30 mL) で 3 回抽出した。水相にクロロホルム (90 mL) を加え、さらに pH が 4 になるまで 3 規定塩酸を加えて有機相と水相を分液した。水相をクロロホルムで 2 回抽出し、これを先の有機相と合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、5-アセチルアミノ-7-[(3S, 4R)-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-フルオロピロリジニル]-6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (4.92 g、純度 90.0%、収率 89.2%) を黄色アモルファスとして得た。

[例 14] 5-アミノ-7-[(3S, 4R)-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-フルオロピロリジニル]-6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



[比較例 14]

5-アミノ-6,7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (45 mg、0.144 mmol)、(3S, 4R)-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-フルオロピロリジン (52.8 mg、0.216 mmol)、1-メチルピペリジン (18.5 mg、0.186 mmol)

1)およびジメチルスルホキシド(1.8 mL)の混合物を外温80°Cで7時間加熱攪拌した。反応終了後に高速液体クロマトグラフィーによる分析を行ったところ、目的とする5-アミノ-7-[(3S,4R)-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-フルオロピロリジニル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の生成率は4%であった。また、原料残存率は90%であった。

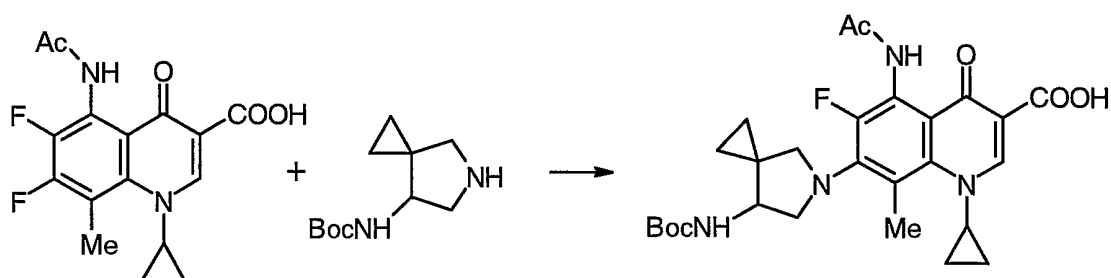
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 14.8(s, 1H), 8.60(d, J=3.4Hz, 1H), 6.52(brs, 1H), 5.28(dm, J=54.7Hz, 1H), 4.85(dm, J=63.0Hz, 1H), 4.11-4.13(m, 1H), 3.80-3.88(m, 2H), 3.35-3.54(m, 2H), 2.30-2.35(m, 1H), 2.29(s, 3H), 1.45(s, 9H), 1.24-1.28(m, 1H), 1.00-1.02(m, 2H), 0.88-0.90(m, 1H), 0.77-0.79(m, 1H)

[実施例14]

5-アミノ-6,7-ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(0.33g、1.06mmol)、(3S,4R)-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-フルオロピロリジン(0.39g、1.60mmol)、1-メチルピペリジン(0.16mL、1.33mmol)およびジメチルスルホキシド13mLの混合物を 2.94×10^8 Pa条件下、外温80°Cで7時間加熱した。反応終了後に高速液体クロマトグラフィーによる分析を行ったところ、目的とする5-アセチルアミノ-7-[(3S,4R)-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-フルオロピロリジニル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の生成率は17%であった。また、原料残存率は79%であった。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 14.8(s, 1H), 8.60(d, J=3.4Hz, 1H), 6.52(brs, 1H), 5.28(dm, J=54.7Hz, 1H), 4.85(dm, J=63.0Hz, 1H), 4.11-4.13(m, 1H), 3.80-3.88(m, 2H), 3.35-3.54(m, 2H), 2.30-2.35(m, 1H), 2.29(s, 3H), 1.45(s, 9H), 1.24-1.28(m, 1H), 1.00-1.02(m, 2H), 0.88-0.90(m, 1H), 0.77-0.79(m, 1H)

[例 15] 5-アセチルアミノ-7-[(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



[比較例 15]

5-アセチルアミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(48.7mg、0.145mmol)、(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン(45.7mg、0.215mmol)、トリエチルアミン(30.8mg、0.304mmol)、およびジメチルスルホキシド(0.25mL)の混合物を外温80℃で7時間加熱攪拌した。反応終了後に高速液体クロマトグラフィーによる分析を行ったところ、目的とする5-アセチルアミノ-7-[(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の生成率は58%であった。また、原料残存率は29%であった。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.08(s, 1H), 8.74(s, 1H), 7.32-7.17(m, 1H), 4.38-4.20(m, 1H), 4.00-3.82(m, 2H), 3.77(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.55-3.42(m, 1H), 3.31(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 2.51(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.39(s, 9H), 1.34-1.08(m, 3H), 0.91-0.49(m, 5H)

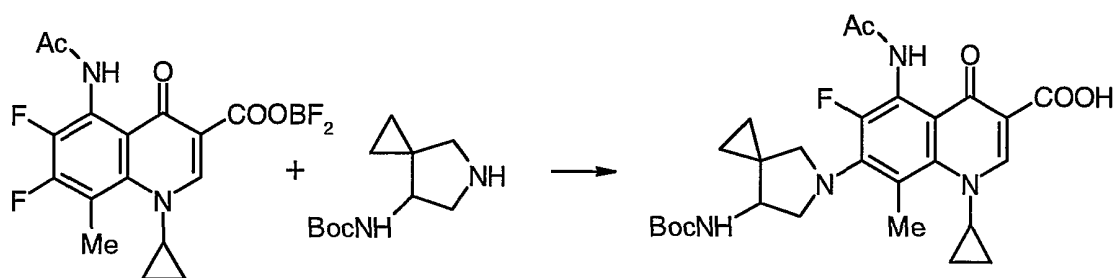
[実施例 15]

5-アセチルアミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒ

ドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(2.60g、7.75mmol)、(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン(2.46g、11.6mmol)、トリエチルアミン(1.62mL、11.7mmol)、およびジメチルスルホキシド(13mL)の混合物を 2.94×10^8 Pa条件下、外温80°Cで7時間加熱した。反応終了後に高速液体クロマトグラフィーによる分析を行ったところ、目的とする5-アセチルアミノ-7-[(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の生成率は77%であった。また、原料残存率は10%であった。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.08(s, 1H), 8.74(s, 1H), 7.32-7.17(m, 1H), 4.38-4.20(m, 1H), 4.00-3.82(m, 2H), 3.77(d, J=9.6Hz, 1H), 3.55-3.42(m, 1H), 3.31(d, J=9.6Hz, 1H), 2.51(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.39(s, 9H), 1.34-1.08(m, 3H), 0.91-0.49(m, 5H)

[例16] 5-アセチルアミノ-7-[(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



[比較例16]

[5-アセチルアミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸- O^3, O^4]ジフルオロホウ素(50mg、0.130mmol)、(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ-[2.4]ヘプタン(41.5mg、0.195m

mol)、トリエチルアミン(19.7mg、0.195mmol)、およびジメチルホルムアミド(4.5mL)の混合物を外温40°Cで7時間加熱攪拌した。反応終了後に高速液体クロマトグラフィーによる分析を行ったところ、目的とする5-アセチルアミノ-7-[(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の生成率は11%であった。また、原料残存率は87%であった。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ:10.08(s,1H),8.74(s,1H),7.32-7.17(m,1H),4.38-4.20(m,1H),4.00-3.82(m,2H),3.77(d,J=9.6Hz,1H),3.55-3.42(m,1H),3.31(d,J=9.6Hz,1H),2.51(s,3H),2.10(s,3H),1.39(s,9H),1.34-1.08(m,3H),0.91-0.49(m,5H)

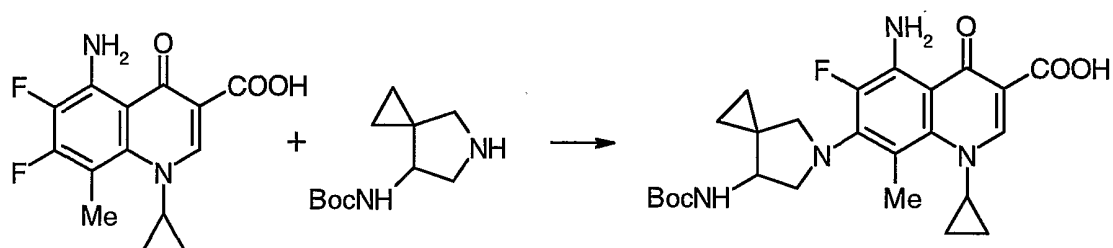
[実施例16]

[5-アセチルアミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸-O³,O⁴]ジフルオロホウ素(0.20g、0.521mmol)、(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン(0.17g、0.801mmol)、トリエチルアミン(0.11mL、0.794mmol)、およびジメチルホルムアミド(18mL)の混合物を2.94×10⁸Pa条件下、外温40°Cで7時間加熱した。反応終了後に高速液体クロマトグラフィーによる分析を行ったところ、目的とする5-アセチルアミノ-7-[(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の生成率は32%であった。また、原料残存率は51%であった。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ:10.08(s,1H),8.74(s,1H),7.32-7.17(m,1H),4.38-4.20(m,1H),4.00-3.82(m,2H),3.77(d,J=9.6Hz,1H),3.55-3.42(m,1H),3.31(d,J=9.6Hz,1H),2.51(s,3H),2.10(s,3H),1.39(s,9H),1.34-1.08(m,3H),0.91-0.49(m,5H)

[例17] 5-アミノ-7-[(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオ

ロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



[比較例 17]

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(50 mg、0.170 mmol)、(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン(108 mg、0.509 mmol)、およびジメチルスルホキシド(4 mL)の混合物を外温80°Cで7時間加熱攪拌した。反応終了後に高速液体クロマトグラフィーによる分析を行ったところ、目的とする5-アミノ-7-[(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の生成率は10%であった。また、原料残存率は90%であった。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.62(s, 1H), 7.20(s, 1H), 7.18(s, 2H), 4.17-4.4.14(m, 1H), 3.90-3.88(m, 2H), 3.71-3.68(m, 1H), 3.44-3.42(m, 1H), 3.33-3.27(m, 2H), 2.35(s, 3H), 1.39(s, 9H), 1.20-1.09(m, 2H), 0.82-0.52(m, 6H)

[実施例 17]

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(0.20 g、0.680 mmol)、(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン(0.43 g、2.03 mmol)、およびジメチルスルホキシド(16 mL)の混合物を 2.94×10^8 Pa条件下、外温80°Cで7時間加熱した。反応終了後に高速液体クロマトグラフィーによる分析を行ったところ、目的とする

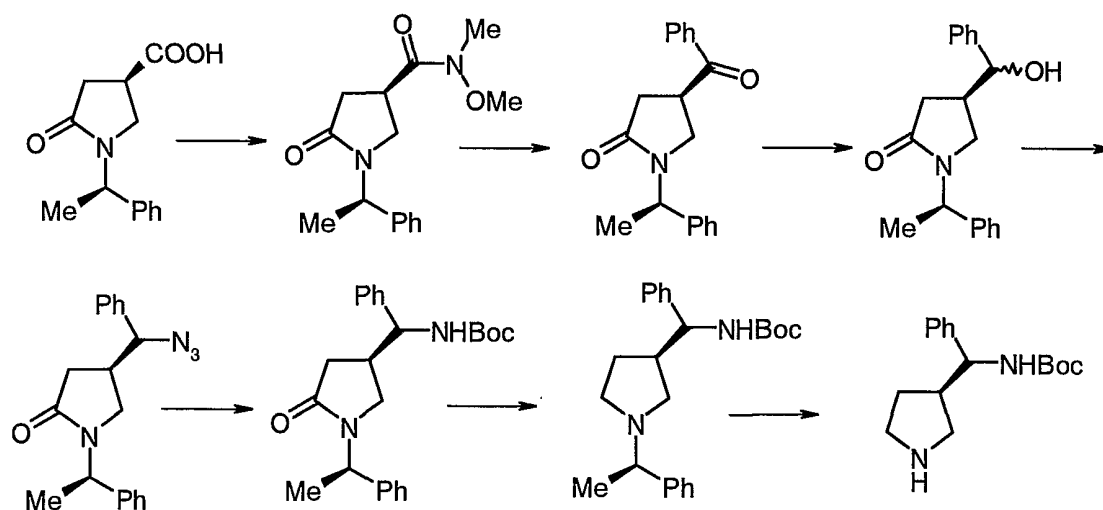
5-アミノ-7-[(7S)-7-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の生成率は35%であった。また、原料残存率は63%であった。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.62(s, 1H), 7.20(s, 1H), 7.18(s, 2H), 4.17-4.4.14(m, 1H), 3.90-3.88(m, 2H), 3.71-3.68(m, 1H), 3.44-3.42(m, 1H), 3.33-3.27(m, 2H), 2.35(s, 3H), 1.39(s, 9H), 1.20-1.09(m, 2H), 0.82-0.52(m, 6H)

[参考例]

化合物(3)、(5)は、公知であるか、公知の方法に準じて容易に製造できる(例えば、特開平2-231475号公報、特開平8-277284号公報、特開平9-67368号公報、wo97/19072号公報、wo97/40037号公報、wo98/02431号公報、wo98/13370号公報、wo98/18783号公報)。さらに一部の化合物については参考例に示す方法で合成されるが、これに限定されるものではない。

[参考例1]



[参考例1-1] N-メチル-N-メトキシ-1-[1-(R)-フェニルエチル]-5-オキソピロリジン-3-(R)-カルボキサミド

1- [1- (R) -フェニルエチル] -5-オキソピロリジン-3- (R) -カルボン酸 (11.66 g, 0.05 mol) のジクロロメタン溶液 (200 ml) に氷冷下、塩化オキサリル (6.54 ml, 0.075 mol)、ジメチルホルムアミド (3滴) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去後、トルエン (100 ml) を加え再び溶媒を減圧下留去した。残留物にジクロロメタン (200 ml)、N, O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.47 g, 0.055 mol) を加え、氷冷攪拌下、トリエチルアミン (17.4 ml, 0.125 mol) のジクロロメタン溶液 (50 ml) を15分間かけて滴下した。氷冷で30分間攪拌後、室温で3時間攪拌した。反応液を10%クエン酸水溶液 (100 ml)、水 (100 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム：メタノール (50 : 1) から (20 : 1) で溶出して、標記の化合物 11.32 g (82%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.54 (3H, d, $J=6.84\text{Hz}$), 2.65 (1H, dd, $J=9.77, 7.09\text{Hz}$), 2.77 (1H, dd, $J=8.79, 7.09\text{Hz}$), 3.12-3.18 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.37-3.48 (1H, m), 3.55-3.64 (1H, m), 3.65 (3H, s), 5.50 (1H, q, $J=6.84\text{Hz}$), 7.28-7.37 (5H, m).

[参考例 1-2] 4- (R) -フェニルカルボニル-1- [1- (R) -フェニルエチル] -2-ピロリドン

N-メチル-N-メトキシ-1- [1- (R) -フェニルエチル] -5-オキソピロリジン-3- (R) -カルボキサミド (2.49 g, 9.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (50 ml) に窒素雰囲気下、フェニルマグネシウムブロミド (3Nジエチルエーテル溶液, 15 ml) を滴下した後、室温で30分間攪拌した。反応液に、氷冷下にて1N塩酸 (50 ml) を加え、酢酸エチル (8 ml \times 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 ml) で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン：酢酸エチル (1 : 1) で溶出して、標記の化合物 2.36 g (89%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.55(3H, d, $J=6.83\text{Hz}$), 2.79(1H, dd, $J=17.09, 9.77\text{Hz}$), 2.81(1H, dd, $J=17.09, 7.81\text{Hz}$), 3.23(1H, dd, $J=9.76, 8.79\text{Hz}$), 3.71(1H, dd, $J=9.76, 6.35\text{Hz}$), 3.97-4.05(1H, m), 5.54(1H, q, $J=6.83\text{Hz}$), 7.27-7.38(5H, m), 7.42-7.50(2H, m), 7.55-7.61(1H, m), 7.88-7.90(2H, m).

[参考例 1-3] 4-(R)-[1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン [F1]、[F2]

4-(R)-フェニルカルボニル-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (2.17g, 7.40mmol) の無水エタノール (40ml) 溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (280mg) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液に氷冷下、10%クエン酸 (50ml) を加えエタノールを減圧下留去した。残留物をクロロホルム (80ml \times 2) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (100ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン:酢酸エチル (1:3) から酢酸エチル (100%) で溶出して、低極性の標記の化合物 [F1] を 892mg (41%)、続いて高極性の標記の化合物 [F2] 1.163g (53%) を、各々淡黄色油状物として得た。

[F1]; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46(3H, d, $J=6.84\text{Hz}$), 2.03-2.14(2H, m), 2.44-2.54(1H, m), 3.05-3.09(1H, m), 3.36-3.40(1H, m), 3.47(1H, brs), 4.45(1H, d, $J=7.81\text{Hz}$), 5.38(1H, q, $J=6.84\text{Hz}$), 7.22-7.31(10H, m).

[F2]; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.37(3H, d, $J=7.32\text{Hz}$), 2.26-2.32(1H, m), 2.40-2.55(2H, m), 2.73-2.77(1H, m), 3.00-3.04(1H, m), 4.32(1H, brs), 4.42(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 5.33(1H, q, $J=7.32\text{Hz}$), 7.15-7.27(10H, m).

[参考例 1-4] 4-(R)-[1-アジド-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン [F1]、[F2]

4-(R)-[1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン [F1] (738mg, 2.50mmol) のジクロロメタン (10ml) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (0.46m

1) とメタンスルホニルクロリド (217 μ l, 2.80 mmol) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液に氷冷下10%クエン酸 (20 ml) を加え、クロロホルム (30 ml \times 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物を、N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解してアジ化ナトリウム (488 mg, 7.50 mmol) を加え、60°Cで1.5時間加熱した。放冷後、反応液に水 (50 ml) を加え酢酸エチル (70 ml \times 3) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (150 ml) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン：酢酸エチル (3 : 2) で溶出して、標記の化合物701 mg (87%) を無色油状物として得た。

4-(R)-[1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン [F 2] についても、同様に反応を行った (77%)。

[F 1] ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46(3H, d, J=7.32Hz), 2.53-2.66(3H, m), 2.82(1H, dd, J=9.76, 7.81Hz), 2.94(1H, dd, J=9.76, 5.86Hz), 4.37(1H, d, J=7.81Hz), 5.47(1H, q, J=7.32Hz), 7.21-7.42(10H, m).

[F 2] ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.54(3H, d, J=7.33Hz), 2.14(1H, dd, J=17.09, 7.81Hz), 2.26(1H, dd, J=17.09, 8.78Hz), 2.55-2.65(1H, m), 3.14(1H, dd, J=10.26, 7.81Hz), 3.32(1H, dd, J=10.26, 6.34Hz), 4.36(1H, d, J=9.28Hz), 5.49(1H, q, J=7.33Hz), 7.26-7.43(10H, m).

[参考例 1-5] 4-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン [F 1]、[F 2]

4-(R)-[1-アジド-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン [F 1] (641 mg, 2.0 mmol) のエタノール (30 ml) 溶液に10%パラジウム炭素触媒 (水分53.8%, 600 mg) を加え、室温で常圧にて6時間接触水素添加を行った。反応液を濾過し、

減圧下溶媒を留去した。残留物をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、二炭酸ジ第三級ブチル (655 mg) とトリエチルアミン (560 μ l) を加え室温で13時間攪拌した。反応液にクロロホルム (50 ml) を加え、これを10%クエン酸 (8 ml)、水 (8 ml) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン：酢酸エチル (1:1) から (2:3) で溶出して、標記の化合物629 mg (80%) を無色結晶として得た。

4-(R)-[1-アジド-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン [F2] についても、同様に反応を行った (76%)。

[F1] ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.41(9H, s), 1.46(3H, d, J=7.32Hz), 2.47-2.76(3H, m), 2.76-2.89(1H, m), 2.95-3.08(1H, m), 4.62-4.73(1H, m), 4.99-5.11(1H, m), 5.47(1H, q, J=7.32Hz), 7.20-7.34(10H, m).

[F2] ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.37(9H, s), 1.51(3H, d, J=7.32Hz), 2.08-2.26(2H, m), 2.52-2.65(1H, m), 3.06-3.18(1H, m), 3.24-3.32(1H, m), 4.52-4.66(1H, m), 5.01-5.11(1H, m), 5.47(1H, q, J=7.32Hz), 7.19-7.35(10H, m).

[参考例1-6] 3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン [F1]

4-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン [F1] (600 mg, 1.52 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に窒素雰囲気下、氷冷にて1Mボラン-テトラヒドロフラン錯体 (4.6 ml) を滴下した後、室温で13時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残留物に80%含水エタノール (15 ml)、トリエチルアミン (3 ml) を加え、5時間加熱還流した。放冷後溶媒を減圧下留去し、残留物にクロロホルム (30 ml) を加えた。これを水 (10 ml) と飽和食塩水 (10 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム：メタノール (20:1) から溶出して、標記の化合物51

0 mg (88%) を無色結晶として得た。

4-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン [F2] についても、同様に反応を行った (86%)。

[F1] ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.34(3H, d, $J=6.35\text{Hz}$), 1.47(9H, s), 1.60-1.78(2H, m), 2.18-2.39(3H, m), 2.42-2.54(1H, m), 2.83-2.95(1H, m), 3.11(1H, q, $J=6.35\text{Hz}$), 4.47-4.57(1H, m), 6.06-6.18(1H, m), 7.16-7.33(10H, m).

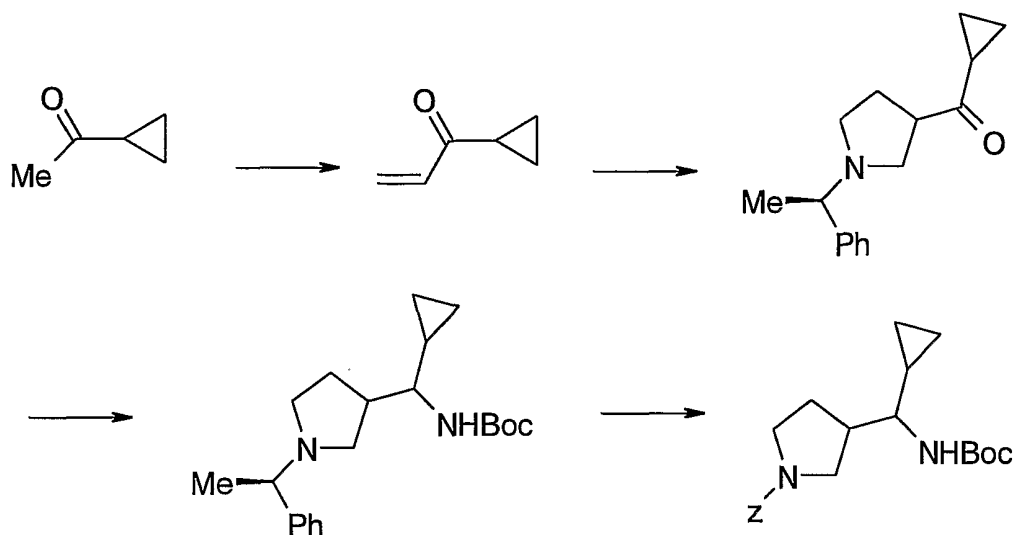
[F2] ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.41(3H, d, $J=6.35\text{Hz}$), 1.46(9H, s), 1.67-1.78(1H, m), 1.89-2.02(1H, m), 2.04-2.17(1H, m), 2.17-2.28(1H, m), 2.37-2.50(2H, m), 3.01-3.19(2H, m), 4.48-4.58(1H, m), 6.62-6.73(1H, m), 7.07-7.34(10H, m).

[参考例1-7] 3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-フェニルメチル]ピロリジン [F1]

3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン [F1] (495 mg, 1.30 mmol) のエタノール (20 ml) 溶液に 10%パラジウム炭素触媒 (水分 53.8%, 500 mg) を加え、外温 50°C で加熱しながら常圧にて 4 時間接触水素添加を行った。反応液をろ過し、減圧下溶媒を留去して、粗製の標記の化合物 359 mg (定量的) を無色結晶として得た。

3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン [F2] についても、同様に反応を行った (定量的)。

[参考例2]



[参考例 2-1] 1-シクロプロピル-2-プロペン-1-オン

窒素気流下、シクロプロピルメチル ケトン (6.33 g, 75.2 mmol) を無水テトラヒドロフラン (75 ml) に溶解した。これに、氷冷下で攪拌下、N-メチルアニリニウムトリフルオロアセテート (25.0 g, 113 mmol) を 37%ホルムアルデヒド水溶液 (10.2 ml) に氷冷下で溶解して調製した溶液を滴下した。滴下後、反応液を 7 時間加熱還流した。放冷後、ジエチルエーテル (100 ml) を反応液に加えて攪拌し、有機層を分取した。水層をジエチルエーテル (50 ml) にて抽出した。合わせた有機層に、氷冷下で飽和重曹水 (100 ml) を徐々に加え、攪拌後、有機層を分取した。分取した有機層を飽和食塩水 (100 ml) で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムにて乾燥、ろ過後、8.01 g まで 150 mmHg の減圧下にて濃縮し、標記化合物を含有する黄色油状物を得た。本成績体は精製することなく次の反応で使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.90-0.96(2H, m), 1.08-1.13(2H, m), 2.14-2.25(1H, m), 5.82(1H, dd, $J=10.74, 1.47\text{Hz}$), 6.29(1H, dd, $J=17.57, 1.47\text{Hz}$), 6.47(1H, dd, $J=17.57, 10.74\text{Hz}$)

[参考例 2-2] シクロプロピル [1-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン-3-イル]ケトン

参考例 1 に記載の 1-シクロプロピル-2-プロペン-1-オンを含有した成

績体 (8.01 g) と N-(第一級ブトキシメチル)-N-[1-(R)-フェニルエチル]トリメチルシリルメチルアミン (23.2 g, 79.9 mmol) を乾燥ジクロロエタン (350 ml) に溶解し、さらにトリフルオロ酢酸 (500 μ l) を滴下した。室温で12時間攪拌後、反応液を飽和重曹水 (100 ml)、次いで飽和食塩水 (100 ml) にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1の溶出部より標記化合物 9.08 g (49.6%) を無色油成物として得た。尚、本成績体は1：1のジアステレオマー混合物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.83-0.88(2H, m), 0.99-1.02(2H, m), 1.38(3H \times 1/2, d, J=2.93Hz), 1.40(3H \times 1/2, d, J=2.44Hz), 1.62-1.76(1H, m), 1.90-2.17(2H, m), 2.35-2.93(4H, m), 3.22-3.26(2H, m), 7.23-7.34(5H, m)

[参考例2-3] 3-[1-(第三級ブトキシカルボニル)アミノ-1-シクロプロピル]メチル-1-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン

シクロプロピル [1-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン-3-イル]ケトン (1.563 g, 7.793 mmol) を無水メタノール (25 ml) に溶解した。ここへ酢酸アンモニウム (5.236 g, 67.93 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (435.2 mg, 6.925 mmol)、および粉末モレキュラシーブス 4A (1.86 g) を加え、窒素気流下、室温で16時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、溶媒を減圧留去した。残留物をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、飽和重曹水 (50 ml)、次いで飽和食塩水 (50 ml) にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残留物を乾燥ジクロロメタン (25 ml) に溶解後、二炭酸ジ第三級ブチル (2.225 g, 10.19 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液を氷冷下で滴下した。反応液を室温で2時間攪拌後、減圧濃縮した。得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=10：1の溶出部より標記化合物 1.299 g (55.5%) を無色油成物として得た。尚、本成績体は4種の光学異性体混合物として得ら

れた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.20-0.30, 0.35-0.52, 0.68-0.78(4H, m), 1.36(3H \times 1/4, d, $J=5.86\text{Hz}$), 1.39(3H \times 3/4, d, $J=5.86\text{Hz}$), 1.43(9H \times 1/4, s), 1.45(9H \times 3/4, s), 1.61-1.74(1H, m), 2.25-2.76, 2.80-3.07, 3.18-3.26(9H, m), 5.28(1H, brs), 7.23-7.34(5H, m)

[参考例2-4] 1-ベンジルオキシカルボニル-3-[1-(第三級ブトキシカルボニル)アミノ-1-シクロプロピル]メチルピロリジン(F1, F2, F3, F4)

3-[1-(第三級ブトキシカルボニル)アミノ-1-シクロプロピル]メチル-1-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン(1.234g, 3.582mmol)を乾燥ジクロロメタン(20ml)に溶解し、ここへ氷冷下で、ベンジルクロロホルメート(1278 μ l, 8.955mmol)を滴下した。室温で8時間攪拌後、反応液を減圧濃縮した。得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル2:1の溶出部より標記化合物959mg(71.5%)を無色油状物として得た。

次いで、本成績体をキラルカラムを用いた分取HPLCに付し、4種の光学異性体F1、F2、F3、およびF4を分離精製した。

HPLC分取条件;

カラム: CHIRALPAKAD (ダイセル化学工業)、2cm \times 25cm

移動相: n-ヘキサン:2-プロパノール=80:20 (v/v)

流量: 5.0ml/min

温度: 室温

検出: UV(254nm)

各光学異性体の保持時間

F1: 18分; F2: 23分; F3: 26分; F4: 30分

・異性体F1: 無色アモルファス、229mg(17.0%);

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.27-0.32(2H, m), 0.41-0.45(1H, m), 0.54-0.61(1H, m), 0.72-0.79(1H, m), 1.43(9H, s), 1.66-1.78(1H, m), 1.99-2.08(1H, m), 2.30-2.36(1H, m)

), 2.90-3.03(1H, m), 3.12-3.26(1H, m), 3.28-3.36(1H, m), 3.49-3.72(2H, m), 4.50(1H, brs), 5.13(2H, s), 7.30-7.37(5H, m)

・異性体 F 2 : 無色アモルファス、96 mg (7.2%) ;

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.29-0.37(2H, m), 0.40-0.45(1H, m), 0.57-0.62(1H, m), 0.76-0.79(1H, m), 1.43(9H, s), 1.68-1.78(1H, m), 2.04-2.09(1H, m), 2.36-2.40(1H, m), 2.95-3.09(1H, m), 3.16(1H, t, $J=10.74\text{Hz}$), 3.31-3.39(1H, m), 3.54-3.68(2H, m), 4.47(1H, brs), 5.13(2H, s), 7.29-7.37(5H, m)

・異性体 F 3 : 無色アモルファス、140 mg (10.4%) ;

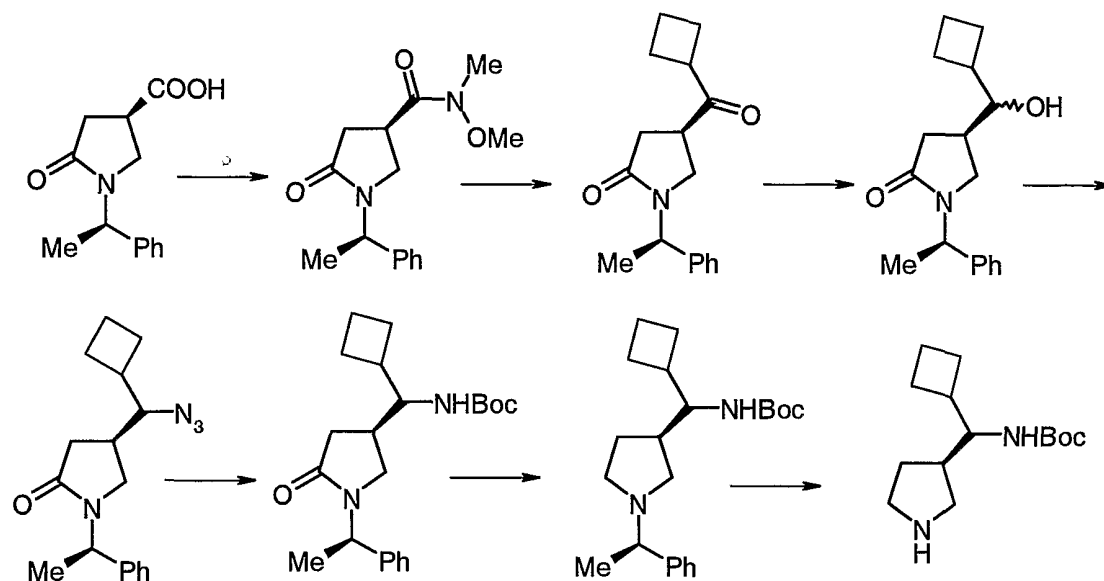
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.27-0.39(2H, m), 0.41-0.45(1H, m), 0.54-0.62(1H, m), 0.72-0.80(1H, m), 1.43(9H, s), 1.66-1.79(1H, m), 2.04-2.09(1H, m), 2.37-2.40(1H, m), 2.95-3.08(1H, m), 3.16(1H, t, $J=10.74\text{Hz}$), 3.32-3.39(1H, m), 3.54-3.68(2H, m), 4.48(1H, brs), 5.13(2H, s), 7.30-7.37(5H, m)

・異性体 F 4 : 無色アモルファス、296 mg (22.1%) ;

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.27-0.33(2H, m), 0.41-0.45(1H, m), 0.54-0.62(1H, m), 0.72-0.80(1H, m), 1.43(9H, s), 1.68-1.78(1H, m), 1.99-2.09(1H, m), 2.29-2.39(1H, m), 2.90-3.03(1H, m), 3.12-3.26(1H, m), 3.28-3.37(1H, m), 3.49-3.73(2H, m), 4.50(1H, brs), 5.13(2H, s), 7.30-7.37(5H, m)

上記の $^1\text{H-NMR}$ のデータ解析結果から、4種の光学異性体のうち、F 1 と F 4、F 2 と F 3 の各々がエナンチオマーの関係にあることが判明した。

[参考例 3]



[参考例 3-1] 1-[1-(R)-フェニルエチル]-5-オキソピロリジン-3-(R)-カルボキサミド

1-[1-(R)-フェニルエチル]-5-オキソピロリジン-3-(R)-カルボン酸 (11.7 g, 50.0 mmol) のジクロロメタン溶液 (200 ml) に氷冷下にて塩化オキサリル (6.54 ml, 75.0 mmol)、およびジメチルホルムアミド (3 滴) を加えた後、室温にて一昼夜攪拌した。溶媒を減圧留去後、トルエン (100 ml) を加え再び溶媒を減圧留去した。残留物にジクロロメタン (200 ml)、N, O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.47 g, 55.5 mmol) を加え、氷冷攪拌下、トリエチルアミン (17.4 ml, 125 mmol) のジクロロメタン溶液 (50 ml) を 15 分間かけて滴下した。氷冷下にて 30 分間攪拌後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を 10% クエン酸水溶液 (100 ml)、水 (100 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール = 50 : 1 から 20 : 1 溶出部より標記化合物 11.3 g (82%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.54 (3H, d, $J=6.84\text{Hz}$), 2.65 (1H, dd, $J=9.77, 7.09\text{Hz}$), 2.77 (1H, dd, $J=8.79, 7.09\text{Hz}$), 3.12-3.18 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.37-3.48 (1H, m), 3.55-3

.64(1H,m),3.65(3H,s),5.50(1H,q,J=6.84Hz),7.28-7.37(5H,m).

[参考例3-2] 4-(R)-シクロブチルカルボニル-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

1-[1-(R)-フェニルエチル]-5-オキソピロリジン-3-(R)-(N-メチル-N-メトキシ)カルボキサミド(1.93g,7.00mmol)のテトラヒドロフラン溶液(50ml)に窒素雰囲気下、クロロシクロブタンから調製したシクロブチルマグネシウムクロリド(1Nテトラヒドロフラン溶液、28ml)を滴下した後、室温にて30分間攪拌した。反応液に氷冷下にて1N塩酸(50ml)を加えた後、酢酸エチル(80ml×2)で抽出し、有機層を飽和食塩水(100ml)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=1：2溶出部より標記化合物1.47g(78%)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δ:1.53(3H,d,J=7.33Hz),1.78-1.89(1H,m),1.92-2.06(1H,m),2.06-2.31(4H,m),2.58-2.65(2H,m),3.05(1H,dd,J=9.28,8.79Hz),3.13-3.21(1H,m),3.31(1H,quint,J=8.30),3.53(1H,dd,J=9.28,6.83Hz),5.48(1H,q,J=7.33Hz),7.27-7.37(5H,m).

[参考例3-3] 4-(R)-(1-シクロブチル-1-ヒドロキシ)メチル-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

4-(R)-シクロブチルカルボニル-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン(2.12g,7.80mmol)のエタノール(40ml)溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(295mg)を加えた後、同温にて1時間攪拌した。反応液に氷冷下にて10%クエン酸(50ml)を加えエタノールを減圧留去した後、クロロホルム(80ml×2)で抽出し、有機層を飽和食塩水(100ml)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=1：3から酢酸エチル溶出より標記化合物2.10g(98%)

) を淡黄色油状物 (異性体混合物) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50(3H, d, $J=6.83\text{Hz}$), 1.68-2.01(6H, m), 2.14-2.45(3H, m), 2.45-2.56(1H, m), 2.91-3.05(1H, m), 3.19-3.31(1H, m), 3.41-3.49(1H, m), 5.42-5.49(1H, m), 7.24-7.36(5H, m).

[参考例 3-4] 4-(R)-(1-アジド-1-シクロブチル)メチル-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

4-(R)-(1-シクロブチル-1-ヒドロキシ)メチル-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (2.05 g, 7.50 mmol) のジクロロメタン (35 ml) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (1.36 ml, 9.80 mmol)、次いでメタンスルホニルクロリド (640 μl , 8.30 mmol) を加えた後、同温にて1時間攪拌した。反応液に氷冷下、10%クエン酸 (35 ml) を加え、クロロホルム (50 ml \times 2) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (150 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をN, N'-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (1.46 g, 22.5 mmol) を加えた後、60°Cにて3時間攪拌した。放冷後、反応液に水 (150 ml) を加え酢酸エチル (150 ml \times 3) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (150 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル=3:2で溶出部より、低極性な標記化合物 (異性体B1) 898 mg (40%) を無色油状物として、更に、n-ヘキサン:酢酸エチル=2:3溶出部より、高極性な標記化合物 (異性体B2) 847 mg (38%) を無色結晶として得た。

異性体B1: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.52(3H, d, $J=6.83\text{Hz}$), 1.72-2.01(5H, m), 2.07-2.17(1H, m), 2.26-2.41(3H, m), 2.45-2.56(1H, m), 2.98(1H, dd, $J=9.77, 7.81\text{Hz}$), 3.14(1H, dd, $J=9.77, 7.32\text{Hz}$), 3.32(1H, dd, $J=8.76, 3.91\text{Hz}$), 5.47(1H, q, $J=6.83\text{Hz}$), 7.25-7.35(5H, m).

異性体B2: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.52(3H, d, $J=6.83\text{Hz}$), 1.75-2.03(5H, m), 2.03-2.17(1H, m), 2.19-2.38(2H, m), 2.40-2.56(2H, m), 2.99(1H, dd, $J=9.77, 8.30\text{Hz}$)

, 3.14(1H, dd, J=9.77, 7.32Hz), 3.30(1H, dd, J=8.30, 6.34Hz), 5.47(1H, q, J=6.83Hz), 7.25-7.35(5H, m).

[参考例 3-5] 4-(R)-[1-(第三級ブトキシカルボニル)アミノ-1-シクロブチル]メチル-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (異性体 B1)

4-(R)-(1-アジド-1-シクロブチル)メチル-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (異性体 B1) (835 mg, 2.80 mmol) のエタノール (50 ml) 溶液に 10%パラジウム炭素触媒 (水分 53.8%, 850 mg) を加え、室温下、常圧の水素雰囲気下にて 5 時間接触水素添加を行った。反応液をろ過し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残留物をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、二炭酸ジ第三級ブチル (917 mg) とトリエチルアミン (780 μ l) を加えた後、室温にて 15 時間攪拌した。反応液にクロロホルム (50 ml) を加え、10%クエン酸 (80 ml)、水 (80 ml) で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=3:2 から 1:1 溶出部より標記化合物 809 mg (78%) を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44(9H, s), 1.48(3H, d, J=7.32Hz), 1.66-1.98(6H, m), 2.17-2.43(4H, m), 2.94-3.03(1H, m), 3.09-3.18(1H, m), 3.59-3.68(1H, m), 4.46-4.58(1H, m), 5.46(1H, q, J=7.32Hz), 7.27-7.35(5H, m).

[参考例 3-6] 3-(R)-[1-(第三級ブトキシカルボニル)アミノ-1-シクロブチル]メチル-1-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン (異性体 B1)

4-(R)-[1-(第三級ブトキシカルボニル)アミノ-1-シクロブチル]メチル-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (異性体 B1) (700 mg, 1.88 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (15 ml) に窒素雰囲気下、氷冷下にて 1M ボラン-テトラヒドロフラン錯体溶液 (5.6 m

1) を滴下した後、室温にて13時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去した後、残留物に80%含水エタノール(15ml)、トリエチルアミン(3ml)を加え、4時間加熱還流した。放冷後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物にクロロホルム(30ml)を加え、水(10ml)と飽和食塩水(10ml)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=20：1溶出部より標記化合物565mg(84%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.36(3H, d, $J=6.84\text{Hz}$), 1.45(9H, s), 1.66-1.95(7H, m), 2.05-2.22(2H, m), 2.22-2.34(1H, m), 2.34-2.45(2H, m), 3.15(1H, q, $J=6.84\text{Hz}$), 3.43-3.53(1H, m), 4.54-4.62(1H, m), 7.21-7.31(5H, m).

[参考例3-7] 3-(R)-[1-(第三級ブトキシカルボニル)アミノ-1-シクロブチル]メチルピロリジン(異性体B1)

3-(R)-[1-(第三級ブトキシカルボニル)アミノ-1-シクロブチル]メチル-1-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン(異性体B1)(516mg, 1.44mmol)のエタノール(30ml)溶液に10%パラジウム炭素触媒(水分53.8%, 500mg)を加え、外温50°C、常圧の水素雰囲気下にて5時間接触水素添加を行った。反応液をろ過し、減圧下溶媒を留去して標記化合物366mg(定量的)を無色結晶として得た。

[参考例4] 6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

1-メチルピペラジン(1.55ml, 14.0mmol)とトリエチルアミン(1.95ml, 14mmol)を乾燥ジメチルスルホキシド(18ml)に加えた後、6,7-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸- BF_2 キレート(3.61g, 10.0mmol)を加え、室温にて22時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をエタノール：水=9：1溶

液 (110 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (2 ml) を加え、2時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧濃縮した。氷冷下で残留物に濃塩酸 (20 ml) を滴下した後、室温にて30分間攪拌した。反応液に1N塩酸 (5 ml) を加え、黄色の酸性水溶液をクロロホルム (50 ml × 4) で洗浄した後、水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12.0とした。塩基性の水溶液を1N塩酸にてpH 7.4に調整後、クロロホルム (150 ml × 5) にて抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をイソプロピルアルコールより再結晶精製して、標記化合物 2.98 g (7.58 mmol, 76%) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 0.1N-NaOD) δ : 1.37-1.53(2H, m), 2.17(3H, s), 2.43-2.48(4H, m), 3.17-3.22(4H, m), 3.63-3.68(3H, m), 3.90-3.94(1H, m), 4.82(1H, dm, J=62.0Hz), 7.59(1H, d, J=12.7Hz), 8.40(1H, s).

IR(KBr disk): 2931, 2841, 2817, 2796, 1898, 1768, 1722, 1622, 1603, 1512, 1462, 1435, 1394, 1315, 1290, 1242, 1227, 1207 cm^{-1}

融点; 192 - 194 °C

元素分析値: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ として FW 393.39

理論値: C 58.01%; H 5.38%; N 10.68%

実測値: C 58.02%; H 5.42%; N 10.41%

[参考例5] 7-(3,5-シス-ジメチルピペラジン-1-イル)-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

シス-2,6-ジメチルピペラジン (1.14 g, 10.0 mmol) とトリエチルアミン (1.05 ml, 7.5 mmol) を乾燥ジメチルスルホキシド (10 ml) に加えた後、6,7-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸-BF₂キレート (1.81 g, 5.00 mmol) を加え、室温にて5日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をエタノール:水=9:1溶液 (50 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (1 ml) を加え、3時

間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧濃縮した。氷冷下で残留物に濃塩酸（10 ml）を滴下した後、室温にて30分間攪拌した。反応液に1N塩酸（5 ml）を加え、黄色の酸性水溶液をクロロホルム（50 ml × 4）で洗浄した後、水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12.0とした。塩基性の水溶液を1N塩酸にてpH 7.4に調整後、クロロホルム（150 ml × 3）にて抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をエタノールより再結晶精製して、標記化合物1.27 g（3.12 mmol, 62%）を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 0.1N-NaOD) δ : 1.06(3H, s), 1.07(3H, s), 1.50-1.68(2H, m), 2.77(1H, t, J=11.0Hz), 2.87(1H, t, 10.0Hz), 2.99-3.06(2H, m), 3.28-3.35(2H, m), 3.75(3H, s), 4.02-4.07(1H, m), 4.97(1H, dm, J=64.1Hz), 7.72(1H, d, J=12.7Hz), 8.50(1H, s).

融点; 129 - 131°C

元素分析値: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ としてFW 425.43

理論値: C 56.46%; H 5.92%; N 9.88%

実測値: C 56.72%; H 5.92%; N 9.85%

産業上の利用可能性

本発明の効果を列挙すれば、以下の通りである。

従来の方法（開放系）と比べ、本発明の製造方法は密封系内で加圧し短時間にて反応を実施するため、

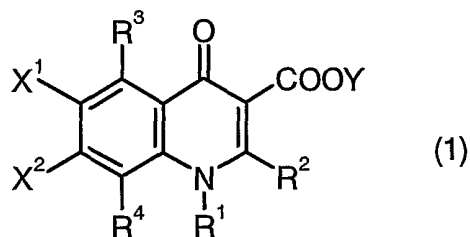
- ①副反応の進行（具体的には、原料であるキノロン化合物の分解反応や溶媒の分解反応）を抑制し、
- ②原料のキノロン化合物の分解を抑制することにより、反応の複雑化、着色の進行等を抑制して、目的物の精製がより容易となり、
- ③原料のキノロン化合物の分解を抑制することにより、残存するキノロン化合物はより短時間の反応によって、目的物のさらなる収率向上が可能となり、
- ④残存するキノロン化合物原料を回収すれば再び反応に用いることができ、これらのことから収率の向上が可能となる。

よって、本発明によりキノロンカルボン酸誘導体の7位置換基であるアミン置換

基を効率的に導入する新しい方法が提供される。

請求の範囲

1. 式 (1)



[式中、 R^1 は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6のアルキルアミノ基を表し、

R^2 は、水素原子または炭素数1から6のアルキルチオ基を表すが、

この R^2 と上記の R^1 とは、これらが結合している炭素原子および窒素原子と一緒に環状構造を形成するように一体化してもよいが、この環は、硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環は、炭素数1から6のアルキル基を置換基として有していてもよい。

R^3 は、水素原子、アミノ基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を表すが、

このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよい。

R^4 は、水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシ基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を表すが、

このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素

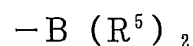
数2から5のアシル基からなる群から選ばれる1以上の基を置換基として有しているもよい。

さらにこのR⁴と上記のR¹とは、これらが結合している炭素原子および窒素原子と一緒になって環状構造を形成するように一体化してもよいが、この環は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環は、炭素数1から6のアルキル基を置換基として有しているもよい。

X¹は、水素原子またはハロゲン原子を表し、

X²は、ハロゲン原子を表し、

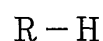
Yは、水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-アルキル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から7のアルコキシメチル基、炭素数1から6のアルキレン基とフェニル基とから構成されるフェニルアルキル基、または次式



(式中、R⁵は、フッ素原子または炭素数2から7のアシルオキシ基を表す。)

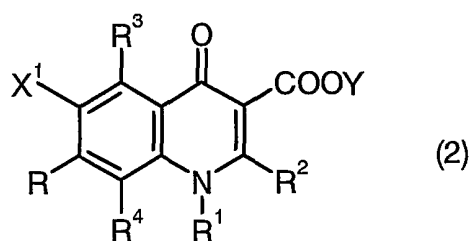
で表される基を表す。]

で表される化合物に対し、次式



(式中、Rは、窒素原子を結合部位とする含窒素塩基性置換基を表す。)

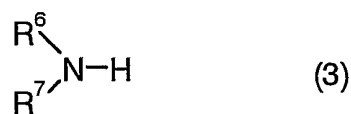
で表わされる含窒素塩基性化合物を、所望により塩基の共存下、加圧条件下で反応させることを特徴とする、式(2)



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R、X¹およびYは、先の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法。

2. 含窒素塩基性化合物 (R-H) が式 (3) で表される化合物である請求項 1 に記載の製造方法。



[式中、R⁶ および R⁷ は、同一または異なって、置換基群 (ハロゲン、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基) から選択される任意の基によって置換されていてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、炭素数 7 から 12 のアラルキル基、炭素数 1 から 6 のアシル基、炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基、または、水素原子、から選ばれる任意の置換基を示し (上記シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 以上の異原子を含みヘテロ環となってもよい) であるか、あるいは、

R⁶ および R⁷ は、これらが結合する窒素原子と一緒に環を形成してもよく、ここで形成された環は、単環式、二環式、または三環式の含窒素複素環置換基であり、

この複素環置換基は、飽和または不飽和でよく、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 以上の異原子をさらに含んでもよく、そしてビスシクロ構造もしくはスピロ環状構造であってもよい。

さらにこの複素環置換基は、置換基を有していてもよい置換基群①, ②, ③から選ばれる任意の 1 以上の基が置換してもよい。

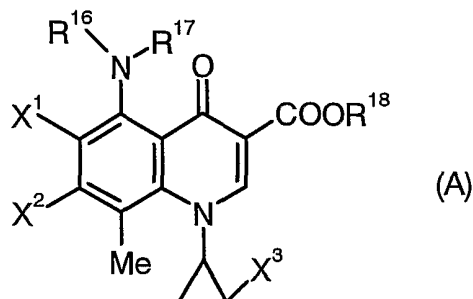
置換基群① C₆₋₁₀ アリール基、ヘテロアリール基 (5 員環または 6 員環であつて、N、O、S から任意に選ばれるヘテロ原子を 1 個から 4 個含んでよい)、C₇₋₁₂ アラルキル基、C₆₋₁₀ ヘテロアラルキル基 (N、O、S から任意に選ばれるヘテロ原子を 1 個から 4 個含んでよい)

置換基群② アミノ基、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルキルアミノ基、C₁₋₆ アルキルチオ基、C₁₋₆ ハロゲノアルキル基、C₁₋₆ アミノアルキル基

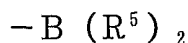
置換基群③ ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、C₁₋₆ アルコキシ基
(置換基群②のアルキル基部分は、環状構造を有していてもよい。)

3. 圧力の下限が 1×10^7 Pa で、圧力の上限が 5×10^8 Pa である請求項 1 または 2 に記載の製造方法。

4. 式 (1) の化合物が、式 (A)



[式中、 X^1 は、水素原子またはハロゲン原子を表し、 X^2 は、ハロゲン原子を表し、 X^3 は、水素原子またはハロゲン原子を表し、 R^{16} は、水素原子またはアシル基を表し、 R^{17} は、アシル基を表し、 R^{18} は、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または次式



(式中、 R^5 は、ハロゲン原子またはアシルオキシ基を表す。)

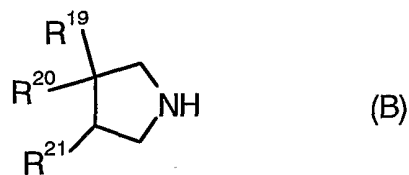
で表されるホウ素含有置換基を表す。]

で表される化合物である請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の製造方法。

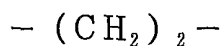
5. R^5 が、ハロゲン原子またはアルキルカルボニルオキシ基である請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の製造方法。

6. R^5 が、フッ素原子またはアセチルオキシ基である請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の製造方法。

7. 含窒素塩基性化合物 ($R-H$) が、式 (B)



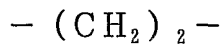
[式中、 R^{19} および R^{20} は、各々独立して、水素原子、低級アルキル基、またはアミノ置換シクロプロピル基 (このアミノ基は置換基または保護基を有していてもよい。) を表すか、あるいは R^{19} および R^{20} は、一体化して次式



で表される基となってピロリジン環と共にスピロ環状構造を形成してもよく、 R^{21} は、ハロゲン原子を表すかまたは置換基もしくは保護基を有していてもよいアミノ基を表す。]

で表される化合物である請求項1から6のいずれか一項に記載の製造方法。

8. R^{19} および R^{20} が、次式



で表される基であり、 R^{21} が、置換基もしくは保護基を有していてもよいアミノ基である請求項7に記載の製造方法。

9. アミノ基が、(S)-配位のアミノ基である請求項8に記載の製造方法。

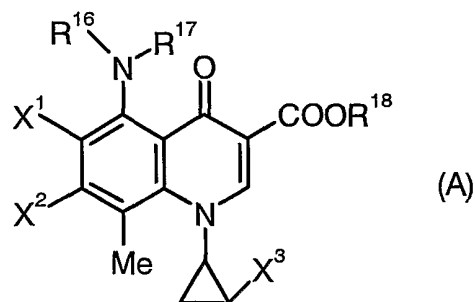
10. R^{19} が、水素原子であり、 R^{20} が、アミノ置換シクロプロピル基（このアミノ基は置換基または保護基を有していてもよい。）であり、 R^{21} が、ハロゲン原子である請求項7に記載の製造方法。

11. R^{21} が、フッ素原子である請求項10に記載の製造方法。

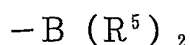
12. R^{20} および R^{21} が、シス配置である請求項10または11に記載の製造方法。

13. R^{20} が、(R)-配位であり、 R^{21} が、(S)-配位である請求項10から12のいずれか一項に記載の製造方法。

14. 式(A)で表される化合物。



[式中、 X^1 は、水素原子またはハロゲン原子を表し、 X^2 は、ハロゲン原子を表し、 X^3 は、水素原子またはハロゲン原子を表し、 R^{16} は、水素原子またはアシル基を表し、 R^{17} は、アシル基を表し、 R^{18} は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または次式



(式中、 R^5 は、ハロゲン原子またはアシルオキシ基を表す。)

で表されるホウ素含有置換基を表す。]

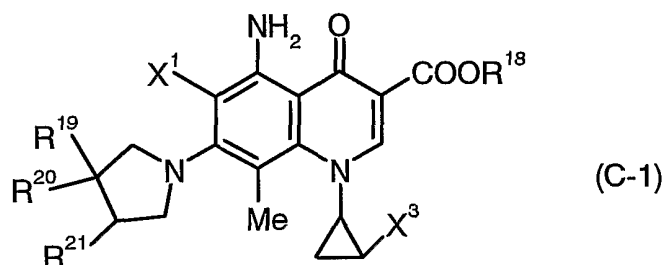
15. R^{16} が、水素原子であり、 R^{17} が、アシル基である請求項14に記載の化合物。

16. R^{17} が、アセチル基である請求項15に記載の化合物。

17. X^1 および X^3 が、フッ素原子である請求項14から16のいずれか一項に記載の化合物。

18. R^{18} が水素原子である請求項14から17のいずれか一項に記載の化合物。

19. 式(C-1)で表される化合物。

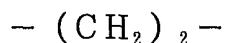


[式中、 X^1 は、水素原子またはハロゲン原子を表し、 X^3 は、水素原子またはハロゲン原子を表し、 R^{19} および R^{20} は、各々独立して、水素原子、低級アルキル基、またはアミノ置換シクロプロピル基(このアミノ基は置換基または保護基を有していてもよい。)を表すか、あるいは R^{19} および R^{20} は、一体化して次式

$$-(CH_2)_2-$$

で表される基となってピロリジン環と共にスピロ環状構造を形成してもよく、 R^{21} は、ハロゲン原子を表すかまたは置換基もしくは保護基を有していてもよいアミノ基を表す。]

20. R^{19} および R^{20} が、次式



で表される基であり、 R^{21} が、置換基もしくは保護基を有していてもよいアミノ基である請求項19に記載の化合物。

21. アミノ基が、(S)-配位のアミノ基である請求項19または20に記載の化合物。

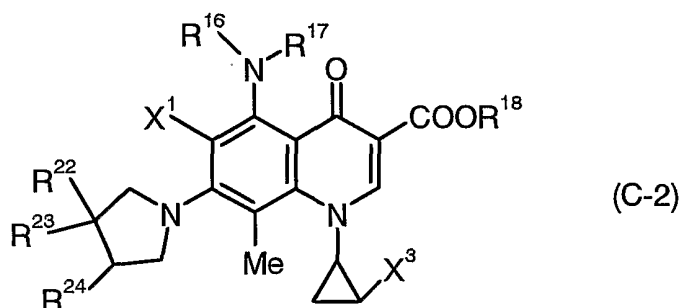
22. R^{19} が、水素原子であり、 R^{20} が、アミノ置換シクロプロピル基（このアミノ基は置換基または保護基を有していてもよい。）であり、 R^{21} が、ハロゲン原子である請求項 19 に記載の化合物。

23. R^{21} が、フッ素原子である請求項 22 に記載の化合物。

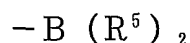
24. R^{20} および R^{21} が、シス配置である請求項 22 または 23 に記載の化合物。

25. R^{20} が、(R) - 配位であり、 R^{21} が、(S) - 配位である請求項 19 から 24 のいずれか一項に記載の化合物。

26. 式 (C-2) で表される化合物。



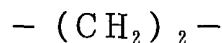
[式中、 X^1 は、水素原子またはハロゲン原子を表し、 X^3 は、水素原子またはハロゲン原子を表し、 R^{16} は、水素原子またはアシル基を表し、 R^{17} は、アシル基を表し、 R^{18} は、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または次式



(式中、 R^5 は、ハロゲン原子またはアシルオキシ基を表す。)

で表されるホウ素含有置換基を表し、

R^{22} および R^{23} は、各々独立して、水素原子、低級アルキル基、またはアミノ置換シクロプロピル基（このアミノ基は置換基を有していてもよい。）を表すか、あるいは R^{22} および R^{23} は、一体化して次式



で表される基となってピロリジン環と共にスピロ環状構造を形成してもよく、 R^{23} は、ハロゲン原子を表すかまたは置換基を有していてもよいアミノ基を表す。]

27. R^{22} および R^{23} が、次式

— (CH₂)₂ —

で表される基であり、R²⁴が、置換基を有していてもよいアミノ基である請求項26に記載の化合物。

28. アミノ基が、(S) -配位のアミノ基である請求項27に記載の化合物。

29. R²²が、水素原子であり、R²³が、アミノ置換シクロプロピル基（このアミノ基は置換基を有していてもよい。）であり、R²⁴が、ハロゲン原子である請求項26に記載の化合物。

30. R²⁴が、フッ素原子である請求項29に記載の化合物。

31. R²³およびR²⁴が、シス配置である請求項29または30に記載の化合物。

32. R²³が、(R) -配位であり、R²⁴が、(S) -配位である請求項29から31のいずれか一項に記載の化合物。

33. R¹⁶が、水素原子であり、R¹⁷が、アシル基である請求項26から32のいずれか一項に記載の化合物。

34. R¹⁷が、アセチル基である請求項33に記載の化合物。

35. X¹およびX³が、フッ素原子である請求項26から34のいずれか一項に記載の化合物。

36. R¹⁸が、水素原子である、請求項26から35のいずれか一項に記載の化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01370

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07D215/56, 401/04, A61K31/4709, 31/47, A61P31/04, A01N43/42		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07D215/56, 401/04, A61K31/4709, 31/47, A61P31/04, A01N43/42		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN), CASREACT (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 911328, A1 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 28 April, 1999 (28.04.99)	14-19, 22-25, 26, 29-36
Y	& WO, 97/19072, A1 & CA, 2238765, A & AU, 9675898, A & US, 6121285, A	1-7, 10-13
X	YOSHIDA, Toshihiko et al., "Studies on quinolone antibacterials. V. Synthesis and antibacterial activity of chiral 5-amino-7- (4-substituted- 3-amino- 1-pyrrolidinyl)-6-fluoro-1, 4-dihydro- 8-methyl- 4- oxoquinoline-3-carboxylic acids and derivatives", Chem. Pharm. Bull. (1996), Vol.44, No.7, pp.1376-1386	14-21, 25-28 1-9
X	EP, 641793, A1 (HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.), 08 March, 1995 (08.03.95)	14-21, 25-28 1-9
Y	& JP, 07-309864, A & US, 5547962, A & CA, 2126118, A & AU, 9464870, A & CN, 1117491, A & NO, 9402309, A & FI, 9402976, A	
X	EP, 806421, A1 (HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.), 12 November, 1997 (12.11.97)	14-19, 25, 26, 31-36
Y	& JP, 08-259561, A & WO, 96-22988, A1	1-7, 12, 13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 21 May, 2001 (21.05.01)		Date of mailing of the international search report 05 June, 2001 (05.06.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01370

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& CA, 2210007, A & AU, 9643143, A & US, 5859026, A	
X	JP, 11-158150, A (Ihara Chemical Industry Co., Ltd.), 15 June, 1999 (15.06.99) (Family: none)	14-18
Y	MATSUMOTO Kiyoshi et al., "High Pressure Synthesis of New Ag ⁺ Ion-specific Crown Ethers", Tetrahedron Letters (1990), Vol.31, No.27, pp.3923-3926	1-13
Y	KOTSUKI, Hiyoshizo et al., "High pressure organic chemistry. XII. A convenient synthesis of aromatic amines from activated aromatic fluoides", Synthesis (1990), No.12, pp.1147-8	1-13
Y	HASHIMOTO, Shiro et al., "Aminolysis of halogenopyridines at high pressures", Heterocycles (1988), Vol.27, No.2, pp.319-22	1-13
PX	JP, 2000-319261, A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 November, 2000 (21.11.00) (Family: none)	1-36
PX	JP, 2000-247970, A (HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.), 12 September, 2000 (12.09.00) (Family: none)	14-36

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl⁷ C07D215/56, 401/04, A61K31/4709, 31/47, A61P31/04, A01N43/42</p>		
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl⁷ C07D215/56, 401/04, A61K31/4709, 31/47, A61P31/04, A01N43/42</p>		
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>		
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN), CASREACT (STN)</p>		
<p>C. 関連すると認められる文献</p>		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 911328, A1 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 28. 4月. 1999 (28. 04. 99)	14-19, 22-25, 26, 29-36
Y	&WO, 97/19072, A1 &CA, 2238765, A &AU, 9675898, A &US, 6121285, A	1-7, 10-13
X	YOSHIDA, Toshihiko et al., "Studies on quinolone antibacterials. V. Synthesis and antibacterial activity of chiral 5-amino-7-(4-substituted-3-amino-1-pyrrolidinyl)-6- fluoro-1, 4-dihydro-8-methyl-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids and derivatives", Chem. Pharm. Bull. (1996), Vol. 44, No. 7, p. 1376-1386	14-21, 25-28 1-9
Y		
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>		
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p> <p>の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>		
国際調査を完了した日	21. 05. 01	国際調査報告の発送日
		05.06.01
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	4 P 9638
日本国特許庁 (ISA/JP)	榎本 佳予子	(印)
郵便番号100-8915	電話番号 03-3581-1101	内線 3492
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	EP, 641793, A1 (HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.) 8. 3月. 1995 (08. 03. 95) &JP, 07-309864, A &US, 5547962, A &CA, 2126118, A &AU, 9464870, A &CN, 1117491, A &NO, 9402309, A &FI, 9402976, A	14-21, 25-28 1-9
X Y	EP, 806421, A1 (HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.) 12. 11月. 1997 (12. 11. 97) &JP, 08-259561, A &WO, 96/22988, A1 &CA, 2210007, A &AU, 9643143, A &US, 5859026, A	14-19, 25, 26, 31-36 1-7, 12, 13
X	JP, 11-158150, A (イハラケミカル工業株式会社) 15. 6月. 1999 (15. 06. 99) (ファミリーなし)	14-18
Y	MATSUMOTO Kiyoshi et al., "High Pressure Synthesis of New Ag ⁺ Ion-specific Crown Ethers", Tetrahedron Letters (1990), Vol. 31, No. 27, p. 3923-3926	1-13
Y	KOTSUKI, Hiyoshizo et al., "High pressure organic chemistry. XII. A convenient synthesis of aromatic amines from activated aromatic fluorides", Synthesis (1990), No. 12, p. 1147-8	1-13
Y	HASHIMOTO, Shiro et al., "Aminolysis of halogenopyridines at high pressures", Heterocycles (1988), Vol. 27, No. 2, p. 319-22	1-13
PX	JP, 2000-319261, A (第一製薬株式会社) 21. 11月. 2000 (21. 11. 00) (ファミリーなし)	1-36
PX	JP, 2000-247970, A (北陸製薬株式会社) 12. 9月. 2000 (12. 09. 00) (ファミリーなし)	14-36