

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/04

A61K 31/47



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97195563.8

[43] 授权公告日 2003 年 7 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1116295C

[22] 申请日 1997.4.24 [21] 申请号 97195563.8

[30] 优先权

[32] 1996.4.24 [33] JP [31] 102334/1996

[86] 国际申请 PCT/JP97/01446 1997.4.24

[87] 国际公布 WO97/40037 日 1997.10.30

[85] 进入国家阶段日期 1998.12.15

[71] 专利权人 第一制药株式会社

地址 日本东京中央区

[72] 发明人 竹村真 木村阳一 川上胜浩

大木仁

[56] 参考文献

CN1037507 1989.11.29 C07D215/56

JP59-67269 1984.04.16 C07D215/56

JP61-243077 1986.10.29 C07D401/04

US4771055 1988.09.13 C07D215/56

US4780468 1988.06.25 C07D401/04

US5284842 1994.02.08 A61K31/47

审查员 吴顺华

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

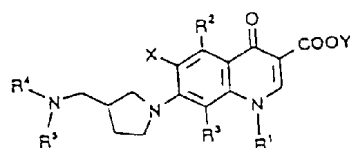
代理人 张元忠 王其灏

权利要求书 2 页 说明书 16 页

[54] 发明名称 环烷基氨基甲基吡咯烷衍生物

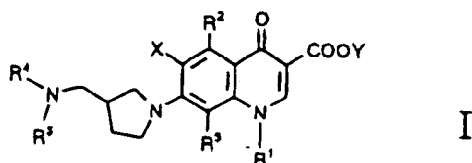
[57] 摘要

本发明涉及式(I)所示的能够提供对含耐药菌在内的各种细菌有强大抗菌作用且有很高安全性的喹诺酮衍生物的化合物及其盐。式中 R¹表示环烷基; R²表示氢原子、氨基、羟基、硫醇基、卤代甲基、烷基、烯基、炔基、烷氧基; R³表示氨基、卤代甲基、卤代甲氧基、烷基、烯基、炔基、烷氧基; R⁴表示氢原子或碳数 1 至 6 的烷基; R⁵表示碳数 3 至 6 的环烷基; X 表示卤素原子或氢原子。以上的取代基也可进一步被取代。Y 表示氢原子、苯基、乙酰氧基甲基、三甲基乙酰氧基甲基、乙氧基羰基、胆碱基、二甲基氨基乙基、5-二氢化茛基、酞嗪基、5-烷基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基甲基、3-乙酰氧基-2-氧代丁基、碳数 1 至 6 的烷基、碳数 2 至 7 的烷氧基甲基或碳数 1 至 6 的亚烷基和苯基构成的苯基烷基。



I

1. 一般式 (I) 所示化合物及其盐,



5 式中 R^1 表示可以具有取代基的碳数 3 至 6 的环烷基;

R^2 表示氢原子或氨基;

R^3 表示碳数 1 至 6 的烷基或碳数 1 至 6 的烷氧基;

R^4 表示氢原子;

R^5 表示碳数 3 至 6 的环烷基;

10 X 表示卤素原子或氢原子; 和

Y 表示氢原子。

2. 根据权利要求 1 记载的化合物及其盐, 其中通式 (I) 中的 R^1 为 2- 卤代环丙基。

3. 根据权利要求 1 记载的化合物及其盐, 其中通式 (I) 中 R^1 15 为 1, 2- 顺-2- 卤代环丙基。

4. 根据权利要求 1、2 或 3 记载的化合物及其盐, 其中通式 (I) 中 R^1 为立体化学单一的取代基。

5. 根据权利要求 4 记载的化合物及其盐, 其中通式 (I) 中 R^1 为 (1R, 2S) - 2- 卤代环丙基。

20 6. 根据权利要求 2、3、4 或 5 记载的化合物及其盐, 其中通式 (I) 中 R^1 为氟代环丙基。

7. 根据权利要求 6 记载的化合物及其盐, 其中通式 (I) 化合物为立体化学单一的化合物。

8. 根据权利要求 1 记载的化合物及其盐, 其中所述化合物是 7- 25 [3- (R) - (N- 环丙基氨基甲基) - 1- 吡咯烷基] - 6- 氟- 1- [(1R, 2S) - 2- 氟代环丙基] - 1, 4- 二氢- 8- 甲基- 4- 氧代喹啉- 3- 羧酸。

9. 根据权利要求 1 记载的化合物及其盐, 其中所述化合物是 5-

氨基-7-[3-(R)-(N-环丙基氨基甲基)-1-吡咯烷基]-6-氟-
1-[(1R, 2S)-2-氟环丙基]-1, 4-二氢-8-甲氧基-4-氧代
喹啉-3-羧酸。

10. 根据权利要求 1 记载的化合物及其盐, 其中所述化合物是 5
-氨基-7-[3-(R)-(N-环丙基氨基甲基)-1-吡咯烷基]-6-氟
-1-[(1R, 2S)-2-氟环丙基]-1, 4-二氢-8-甲基-4-氧代
喹啉-3-羧酸。

11. 一种抗菌药, 含有权利要求 1 记载的化合物或其盐作为有效
成分。

环烷基氨基甲基吡咯烷衍生物

技术领域

- 5 本发明涉及作为医药、动物药、水产用药或抗菌性防腐剂等有用的抗菌性化合物，而且也涉及含有该化合物的抗菌药或抗菌性制剂，更进一步还涉及用该化合物治疗和/或预防各种感染症的方法。

背景技术

- 10 具有 3-（环丙基氨基甲基）吡咯烷基的喹诺酮衍生物在特开昭 59-67269 号公报上有记载，但是从此环烷基氨基甲基吡咯烷化合物衍生的、7 位上有取代基、8 位上非卤素取代的、且在 5 位上有取代基的本发明所涉及的喹诺酮衍生物还不为人所知。

- 15 对于喹诺酮类合成抗菌药，近年来有许多种不仅在抗菌活性方面，而且在口服吸收性、在器官中的分布性及尿中排泄率等体内动力学方面都是很优秀的化合物被开发出来并作为对各种感染症有效的化学治疗剂供临床使用。但是，近年来临床上对此类药物低敏感性的菌株逐渐增加。此外，对喹诺酮类合成抗菌药之外的药物具有耐药性的细菌中对喹诺酮类抗菌药低敏感性的菌株也增加了，例如对 β -内酰胺类抗生素具有非敏感性的金黄色葡萄球菌（MRSA）。所以临床上
20 要求有更高效率的药物。

- 喹诺酮类合成抗菌药的抗菌活性、有效性、安全性与 7 位和 1 位的取代基有很大关系，同时也与 5 位和 8 位的取代基有很大关系。本发明的发明者们设想，通过在这些位置上对具有优选特性的各种取代基进行适当组合就能得到在抗菌活性、有效性、安全性方面优秀的化
25 合物。本发明者们进行深入研究从而寻找对包括喹诺酮耐药菌在内的广谱细菌有高抗菌活性的化合物。结果发现，从环烷基氨基甲基吡咯烷化合物衍生的、7 位上有取代基、8 位上有非卤素原子取代基的喹诺酮化合物对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌、尤其是对包含 MRSA 的革兰氏阳性菌显示出强大的抗菌活性。除了这些化合物以外，还发现除
30 8 位外 5 位上也有取代基的化合物显示出同样优秀的抗菌活性。

进一步发现，1 位上的环烷基为卤代环丙基、特别是氟代环丙基的喹诺酮衍生物同时具有优秀的抗菌活性、有效性和安全性。本发明

者们基于这些发现完成了本发明。

此外，在本发明的喹诺酮衍生物中，1位上有具有取代基的环烷基时，例如卤代环丙基，即使其它部位上的取代基没有立体异构性，只是因为1位的卤代环丙烷环也会存在一对对映体。这是由环丙烷环上的吡啶酮（ピリドン）羧酸部分和卤素原子的立体关系引起的。象这样产生的异构体为外消旋体关系时，可以将对映体的混合物作为药物应用。

另一方面，除了卤代环丙烷部分的立体异构性外，其它部位特别是7位的取代基也存在立体异构性时，喹诺酮衍生物存在非对映异构体，因此产生4种以上的立体异构体。非对映异构体的混合物为不同物理性质异构体的混合物，所以难于作为一种药物应用。

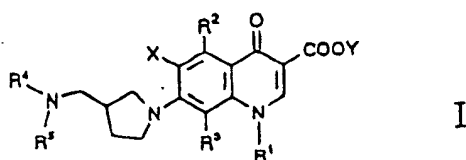
对于存在非对映异构体的喹诺酮化合物，特别是存在1-（1，2-顺-2-卤代环丙基）取代喹诺酮衍生物时，本发明者们努力获得纯立体异构体构成的喹诺酮化合物。

结果，本发明者们成功获得顺-2-氟代环丙基胺对映体的各个纯异构体。于是以此顺-氟代环丙基胺为原料，成功获得只由氟代环丙烷环立体构型所产生的喹诺酮衍生物对映体的各个纯异构体化合物。另外也成功获得具有不对称碳原子的环烷基氨基甲基吡咯烷化合物对映体的各个纯异构体。

现在得到了作为中间体有用的上述喹诺酮衍生物和环烷基氨基甲基吡咯烷化合物，于是有可能合成由纯非对映异构体构成的光学活性喹诺酮衍生物。

发明的公开

本发明涉及通式（以下有时为一般式）（I）所示的化合物及其盐，



[式中R¹表示可具有取代基的碳数3至6的环烷基；

R²表示氢原子、氨基、羟基、硫醇基、卤代甲基、碳数1至6的

烷基、碳数 2 至 6 的烯基、碳数 2 至 6 的炔基或碳数 1 至 6 的烷氧基，其中的氨基也可以从甲酰基、碳数 1 至 6 的烷基和碳数 2 至 5 的酰基的基团组中选出 1 个以上的基团进行取代；

5 R^3 表示氨基、卤代甲基、卤代甲氧基、碳数 1 至 6 的烷基、碳数 2 至 6 的烯基、碳数 2 至 6 的炔基或碳数 1 至 6 的烷氧基，其中的氨基也可以从甲酰基、碳数 1 至 6 的烷基和碳数 2 至 6 的酰基的基团组中选出 1 个以上的基团进行取代；

10 R^4 表示氢原子或碳数 1 至 6 的烷基，其中的烷基也可以从羟基、卤素原子、碳数 1 至 6 的烷基硫和碳数 1 至 6 的烷氧基的基团组中选出 1 个以上的基团进行取代；

R^5 表示碳数 3 至 6 的环烷基；

X 表示卤素原子或氢原子；

15 Y 表示氢原子、苯基、乙酰氧基甲基、三甲基乙酰氧基甲基、乙氧基羰基、胆碱基、二甲基氨基乙基、5-二氢化茚基、酞嗪基、5-烷基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4 基甲基、3-乙酰氧基-2-氧代丁基、碳数 1 至 6 的烷基、碳数 2 至 7 的烷氧基甲基或碳数 1 至 6 的亚烷基和苯基构成的苯基烷基。]

更进一步，本发明还涉及：

一般式 (I) 中 R^1 为 2-卤代环丙基的上述化合物及其盐；

20 一般式 (I) 中 R^1 为 1,2-顺-2-卤代环丙基的上述化合物及其盐；

一般式 (I) 中 R^1 为立体结构上的单一取代基的上述化合物及其盐；

25 一般式 (I) 中 R^1 为 (1R,2S)-2-卤代环丙基的上述化合物及其盐；

一般式 (I) 中 R^1 为氟代环丙基的上述化合物及其盐；

一般式 (I) 的化合物为立体结构上的单一化合物的上述化合物及其盐；

30 含有以一般式 (I) 的化合物或其盐为有效成分的抗菌药和/或抗菌性制剂；

用一般式 (I) 的化合物或其盐治疗和/或预防感染症的方法等。
发明实施的形式

下面就本发明的式 (I) 中表示的取代基进行说明。

取代基¹R¹表示也可以具有取代基的碳数 3 至 6 的环烷基。

在这里, 环烷基特别优选环丙基, 作为此环烷基的取代基优选卤素原子, 作为卤素原子特别优选氟原子。当 R¹ 为卤代环丙基时, 卤素原子和吡啶酮羧酸部分优选与环丙烷环呈顺式构型。

取代基 R² 表示氢原子、氨基、羟基、硫醇基、卤代甲基、碳数 1 至 6 的烷基、碳数 2 至 6 的烯基、碳数 2 至 6 的炔基或碳数 1 至 6 的烷氧基, 其中的氨基可以从甲酰基、碳数 1 至 6 的烷基和碳数 2 至 5 的酰基的基团群中选出 1 个以上的基团进行取代。

作为烷基可以是碳数 1 至 6 的直链或支链烷基, 优选甲基、乙基、正丙基和异丙基。作为烯基可以是碳数 2 至 6 的直链或支链烯基, 优选乙烯基。作为炔基可以是碳数 2 至 6 的直链或支链炔基, 优选乙炔基。作为卤代甲基的卤素原子特别优选氟原子, 其数目为 1 至 3。作为烷氧基可以是碳数 1 至 6 的烷氧基, 优选甲氧基。

取代基 R³ 表示氨基、卤代甲基、卤代甲氧基、碳数 1 至 6 的烷基、碳数 2 至 6 的烯基、碳数 2 至 6 的炔基或碳数 1 至 6 的烷氧基, 其中的氨基也可以从甲酰基、碳数 1 至 6 的烷基和碳数 2 至 6 的酰基的基团组中选出 1 个以上的基团进行取代。

作为烷基可以是碳数 1 至 6 的直链或支链烷基, 优选甲基和乙基。作为烯基可以是碳数 2 至 6 的直链或支链烯基, 优选乙烯基。作为炔基可以是碳数 2 至 6 的直链或支链炔基, 优选乙炔基。作为卤代甲基的卤素原子特别优选氟原子, 其数目为 1 至 3。作为烷氧基可以是碳数 1 至 6 的烷氧基, 优选甲氧基。作为卤代甲氧基的卤素原子特别优选氟原子, 其数目为 1 至 3。

R⁴ 表示氢原子或碳数 1 至 6 的烷基, 其中的烷基也可以从羟基、卤素原子、碳数 1 至 6 的烷基硫和碳数 1 至 6 的烷氧基的基团组中选出 1 个以上的基团进行取代;

作为烷基可以是碳数 1 至 6 的直链或支链烷基, 优选甲基、乙基、正丙基和异丙基。羟基取代的碳数 1 至 6 的烷基可以是直链或支链的, 优选羟基乙基、羟基丙基。

R⁵ 表示碳数 3 至 6 的环烷基, 作为环烷基可以是环丙基或环丁基。

X 表示卤素原子或氢原子。作为此卤素原子特别优选氟原子。

Y 表示氢原子、苯基、乙酰氧基甲基、三甲基乙酰氧基甲基、乙氧基羰基、胆碱基、二甲基氨基乙基、5-二氢化茛基、酞嗪基、5-烷基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基甲基、3-乙酰氧基-2-氧代丁基、碳数1至6的烷基、碳数2至7的烷氧基甲基或碳数1至6的亚烷基和苯基构成的苯基烷基。

取代基 R^2 和 R^3 为氨基、羟基、硫醇基时，也可以用通常所用的保护基团进行保护。

作为此保护基团，例如有叔丁氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基等烷氧基羰基类，苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、对硝基苄氧基羰基等芳烷氧基羰基类，乙酰基、甲氧基乙酰基、三氯乙酰基、氯乙酰基、三甲基乙酰基、甲酰基、苯甲酰基等酰基类，叔丁基、苄基、对硝基苄基、对甲氧基苄基、三苯基甲基等烷基或芳烷基类，甲氧基甲基、叔丁氧基甲基、四氢吡喃基、2,2,2-三氯乙氧基甲基等醚类，三甲基硅烷基、异丙基二甲基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、三苄基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基等甲硅烷基类。具有被这些基团保护了的取代基的化合物特别优选作为制造中间体。

作为一般式 (I) 的 R^2 和 R^3 的优选组合，当 R^3 为碳数1至6的烷基、碳数1至6的烷氧基或卤代甲氧基时， R^2 为氨基、氢原子、羟基或碳数1至6的烷基。

还有，作为优选组合，当 R^3 为甲基、甲氧基或二氟甲氧基时， R^2 为氨基、氢原子、羟基或甲基。

相对应这些 R^2 和 R^3 ，X 优选氟原子。

下面就 R^1 为卤代环丙基的时候进行详细说明。

作为取代卤素原子，可以是氟原子和氯原子，特别优选氟原子。

这部分的立体化学环境特别优选对于环丙烷环卤素原子和吡啶酮羧酸部分呈顺式构型。

不管7位取代基的立体异构性如何，1位的顺-2-卤代环丙基部分形成一对对映体，二者都显示出强大的抗菌活性和很高的安全性。

本发明的式 (I) 的化合物存在非对映异构体结构的时候，用本发明化合物对人或动物给药时，优选给予单一的非对映异构体。这里“单一的非对映异构体”并不是说完全不含有其它的非对映异构体，而要理解为达到化学纯程度的意思。也就是说，在对物理常数、生理

活性等没有影响的情况下可以含有其它的非对映异构体。

“立体化学单一的”意思是，化合物因含有不对称碳原子而存在多种异构体时只是由其中的一种构成。这种情况下的“单一”和上面“单一的非对映异构体”中的“单一”可以作相同理解。

- 5 本发明的吡啶酮羧酸衍生物可以是游离体，也可以是酸加成盐或羧酸盐。作为酸加成盐，例如有盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、磷酸盐等无机酸盐，或醋酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲

- 10 苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、乳酸盐等有机酸盐。此外作为羧基盐，例如有锂-盐、钠盐、钾盐等碱金属盐，镁盐、钙盐等碱土金属盐，铵盐，或三乙基胺盐、N-甲基葡萄糖胺盐，三-（羟基甲基）氨基甲烷盐等无机盐类和有机盐类。

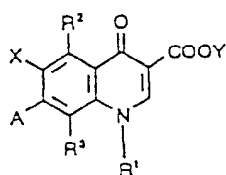
此外，这些吡啶酮羧酸衍生物的游离体、酸加成盐、羧基盐可以以水合物的形式存在。

- 15 另一方面，羧酸部分为酯的喹诺酮衍生物作为合成中间体或前体药很有用。例如，烷基酯类、苄基酯类、烷氧基烷基酯类、苯基烷基酯类和苯基酯类作为合成中间体很有用。

- 此外，作为前体药应用的酯类是在机体内容易裂解生成游离羧酸的酯类，例如有乙酰氧基甲基酯、三甲基乙酰氧基甲基酯、乙氧基羰基酯、胆碱酯、二甲氨基乙基酯、5-二氢化茚基酯、酞嗪基酯、5-
20 -烷基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基甲基酯、以及3-乙酰氧基-2-氧代丁基酯等氧代烷基酯。

式（I）所示的本发明化合物可以用多种方法制造，下面举其一个优选例，例如可以通过将式（II）

25



II

30

[式中A为例如氟原子、氯原子、溴原子、碳数1至3的烷基磺酰基、或苯磺酰基、甲苯磺酰基等芳香基磺酰基等具有作为离去基团功能的取代基；Y表示的除了和一般式（I）中的Y一样以外，还表

示式 (III)



III

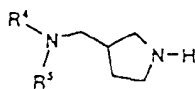
5

(式中 R^{11} 和 R^{12} 表示氟原子或低级烷基羰基氧基)

所示的取代基; R^1 、 R^2 、 R^3 及 X 表示的和式 (I) 中一样。]

所示的化合物与式 (IV)

10



IV

(式中除了 R^4 也可以是氮原子的保护基团 R_x 外, R^4 和 R^5 表示的和式 (I) 中一样。)

所示的化合物或其酸加成盐进行反应制得。

氮原子的保护基团 R_x 可以是此领域内通常所用的保护基团, 作为此保护基团的实例, 例如有叔丁氧基羰基、2, 2, 2-三氯乙氧基羰基等烷氧基羰基类, 苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、对硝基苄氧基羰基等芳烷氧基羰基类, 乙酰基、甲氧基乙酰基、三氯乙酰基、氯乙酰基、三甲基乙酰基、甲酰基、苯甲酰基等酰基类, 叔丁基、苄基、对硝基苄基、对甲氧基苄基、三苯基甲基等烷基或芳烷基类, 甲氧基甲基、叔丁氧基甲基、四氢吡喃基、2, 2, 2-三氯乙氧基甲基等醚类, 三甲基硅烷基、异丙基二甲基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、三苄基甲硅烷基、叔丁基二苄基甲硅烷基等甲硅烷基类。

Y 为碳数 1 至 6 的烷基、碳数 2 至 7 的烷氧基甲基或碳数 1 至 6 的亚烷基和苯基时, 可以在一般羧酸酯水解的酸性或碱性条件下通过水解将此时的化合物转化为相应的羧酸, 如果有保护基团则可在对保护基团适当的条件下除去保护基团, 从而得到一般式 (I) 所示的化合物。

在式 (II) 的化合物中, 当 Y 为式 (III) 所示的化合物时, 可以在它和式 (IV) 的化合物进行取代反应后用酸性或碱性化合物处理,

转化成相应的羧酸。

式(II)化合物和式(IV)化合物的取代反应可以在用溶剂或不用溶剂的情况下进行。用溶剂时,溶剂可以是在反应条件下不具活性的任何一种。作为适当的溶剂,例如有二甲基亚砜、吡啶、乙腈、乙醇、氯仿、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、水、3-甲氧基丁醇等。此外还可将这些溶剂混合使用。

反应温度通常在室温至200℃的范围内,优选25℃至150℃的范围。反应时间为30分钟至48小时,通常30分钟至2小时左右就完成了。

反应在如无机碱或有机碱的酸受体,例如碱金属或碱土金属的碳酸盐或碳酸氢盐、或者三乙基胺、吡啶等有机碱性化合物的存在下反应较为有利。

由单一异构体合成式(I)化合物的过程中,优选的由单一异构体组成的顺-2-氟代环丙基胺例如可按特开平2-23147号记载的方法合成。可以将这样所得的光学活性顺-2-氟代环丙基胺衍生物作为原料按例如特开平2-231475号记载的方法合成由单一异构体组成的式(II)化合物。

本发明化合物具有强大的抗菌作用,因此可以用作人、动物和鱼类用的药品或农药、食品防腐剂等。

本发明化合物作为人体用药品时,其给药量为成人每天50mg至1g,优选100mg至300mg。

此外作为动物用药品时的给药量因给药目的(治疗或预防)、动物的种类和大小、所感染病原菌的种类、疾病程度等的不同而不同,但一般来说每天的量是每1kg动物体重给药1mg至200mg,优选5mg至100mg。

上述每日剂量可以一天一次或分2至4次给予。此外,如果必要每日剂量可以超过上述的量。

本发明化合物对作为各种感染症起因的广大范围的微生物都有活性,能够治疗、预防或缓解这些病原体引起的疾病。

作为本发明化合物对之有效的细菌或细菌样微生物,例如有葡萄球菌属、酿脓链球菌、溶血性链球菌、肠球菌、肺炎球菌、消化链球菌属、淋球菌、大肠杆菌、柠檬酸细菌属、志贺菌属、肺炎杆菌、肠

杆菌属、沙雷氏菌属、变形杆菌属、绿脓杆菌、流感嗜血杆菌、不动杆菌属、弯曲杆菌属、沙眼衣原体等。

此外作为这些病原体引起的疾病，例如有毛囊炎、疖子、痈、丹毒、蜂窝织炎、淋巴管（节）炎、瘰疬、皮下脓肿、汗腺炎、集簇性座疮、感染性粉瘤、肛周脓肿、乳腺炎、外伤·烫伤·手术创伤后的表面性二次感染、咽喉炎、急性支气管炎、扁桃体炎、慢性支气管炎、支气管扩张症、弥散性泛细支气管炎、慢性呼吸疾病的二次感染、肺炎、肾盂肾炎、膀胱炎、前列腺炎、附睾炎、淋球菌性尿道炎、非淋球菌性尿道炎、胆囊炎、胆管炎、细菌性痢疾、肠炎、子宫附件炎、子宫内感染、前庭大腺炎、眼睑炎、麦粒肿、泪囊炎、睑板腺炎、角膜溃疡、中耳炎、鼻窦炎、牙周炎、牙冠周炎、颌炎、腹膜炎、心内膜炎、败血症、脑膜炎和皮肤感染等。

此外，本发明化合物对作为动物感染症起因的各种微生物，例如埃希氏菌属、沙门氏菌属、巴斯德氏菌属、嗜血菌属、博德特氏菌属、葡萄球菌属、枝原体属等也有效。至于具体的疾病，对鸟类来说有大肠杆菌病、鸡白痢、鸡副伤寒、家禽霍乱、传染性鼻炎、葡萄球菌病、枝原体病等；对猪来说，有大肠杆菌病、沙门氏菌病、巴斯德菌病、嗜血杆菌感染症、萎缩性鼻炎、渗出性表皮炎、枝原体病等；对牛来说，有大肠杆菌病、沙门氏菌病、出血性败血症、枝原体病、牛传染性胸膜肺炎、乳腺炎等；对犬来说，有大肠杆菌性败血症、沙门氏菌病、出血性败血症、子宫积脓、膀胱炎等；对猫来说，有渗出性胸膜炎、膀胱炎、慢性鼻炎、嗜血杆菌感染症、幼猫的细菌性腹泻和枝原体病等。

由本发明化合物制成的抗菌制剂根据给药方法选择适当的剂型，并可按通常所用的各种制剂的制造方法进行制造。作为以本发明化合物为主药的抗菌制剂的剂型，口服制剂例如有片剂、散剂、颗粒剂、胶囊、溶液剂、糖浆剂、酏剂、油性或水性混悬液等。

作为注射剂，可以在制剂中使用稳定剂、防腐剂、助溶剂等，可以将含有这些辅药的溶液装入容器后进行冷冻干燥制成固体制剂，要使用时再进行调制。此外，容器中可以装有单次给药量，也可以装有多次给药量。

此外作为外用制剂，例如有溶液剂、混悬液、乳液、软膏、凝胶、

霜、洗剂、喷雾剂等。

作为固体制剂，可以同时含有活性化合物和制剂学上允许的添加剂，例如可以根据需要选择填充剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、助溶剂、湿润剂、润滑剂等进行混合，制成制剂。

- 5 作为液体制剂，有溶液、混悬液、乳液等；作为添加剂，可含有悬浊化剂、乳化剂等。

作为本发明化合物对动物给药的方法，例如有直接或在饲料中混合的口服给药方法，或在作成溶液后，直接或在饮水、饲料中添加的口服给药方法、及注射给药方法等。

- 10 作为本发明化合物给予动物时的制剂，根据该领域通常所用的技术，可以制成散剂、细粒剂、可溶性散剂、糖浆剂、溶液剂或注射剂等。

下面显示制剂处方例。

制剂 1. (胶囊剂)：

实施例 2 的化合物	100.0mg
玉米淀粉	23.0mg
羧甲基纤维素钙	22.5mg
羟甲基纤维素	3.0mg
硬脂酸镁	1.5mg
合计	150.0mg

制剂 2. (溶液剂)：

实施例 2 的化合物	1 ~ 10g
醋酸或氢氧化钠	0.5 ~ 2g
对羟基苯甲酸乙酯	0.1g
精制水	88.9 ~ 98.4g
合计	100g

制剂 3. (饲料混合用散剂)

实施例 2 的化合物	1 ~ 10g
玉米淀粉	89.5 ~ 98.5g
轻质硅石	0.5g

合计

100g

发明实施的最佳形式

实施例

下面就实施例对本发明进行详细的说明，但本发明并不仅限于此。此外，光学活性目的化合物的抗菌活性的实验方法按日本化学治疗学会指定的标准方法进行，其结果在表1中以MIC ($\mu\text{g} / \text{ml}$)表示。

参考例1

(3R)-N-环丙基-1-[(R)-苯基乙基]-5-氧代吡咯烷-3-羧酰胺

10 往(3R)-1-[(R)-苯基乙基]-5-氧代-吡咯烷-3-羧酸(2.33g, 10mmol)的乙腈(20ml)溶液中加入1, 1'-羰基二咪唑(1.83g, 11.5mmol)，在60℃下加热1小时后，将反应液冷却，在冰冷却下加入环丙基胺(655mg, 11.5mmol)，在室温下搅拌19小时。馏去溶剂，往残留物中加入氯仿，用10%柠檬酸水溶液清洗，再用水
15 清洗后，用硫酸钠干燥。馏去溶剂，得到标题化合物2.56g(94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.45-0.51 (2H, m), 0.70-0.80 (2H, m), 1.53 (3H, d, $J=6.84\text{ Hz}$), 2.53-2.59 (1H, m), 2.67-2.83 (3H, m), 3.07-3.12 (1H, m), 3.53-3.67 (1H, m), 5.44-5.49 (1H, m)
20), 5.82 (1H, brs), 7.25-7.35 (5H, m)。

参考例2

(3R)-3-(N-环丙基氨甲基)-1-[(R)-苯基乙基]吡咯烷

25 在冰冷却下往(3R)-N-环丙基-1-[(R)-苯基乙基]-5-氧代吡咯烷-3-羧酰胺(2g, 7.35mmol)的四氢呋喃(60ml)溶液中加入甲硼烷-四氢呋喃络盐的1mmol溶液(37ml)后，在室温下搅拌17小时。馏去溶剂，往残留物中加入氯仿，用饱和食盐水清洗后，用硫酸钠干燥。馏去溶剂，往残留物中加入5N氢氧化钠水溶液，加
30 热回流5小时。冷却后往反应液中加入饱和食盐水，再用氯仿抽提。用硫酸钠干燥后，馏去溶剂，得到标题化合物1.63g(91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.27–0.31 (2H, m), 0.38–0.43 (2H, m), 1.36–1.47 (1H, m), 1.37 (3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$), 1.89–1.98 (1H, m), 2.04–2.11 (2H, m), 2.27–2.59 (3H, m), 2.65 (2H, d, $J=7.32\text{ Hz}$), 2.81–2.88 (1H, m), 3.14–3.19 (1H, m), 7.20–7.34 (5H, m).

参考例 3

10 (3R) - 3 - [(N-叔丁氧基羰基 - N-环丙基) 氨甲基] - 1 - [(1R) - 苯基乙基] 吡咯烷

往 (3R) - 3 - (N-环丙基氨甲基) - 1 - [(R) - 苯基乙基] 吡咯烷 (1.63g, 6.68mmol) 的二氯甲烷 (30ml) 溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (1.75g, 8mmol)、三乙基胺 (8ml)、4-二甲基氨基吡啶 (10mg) 后, 在室温下搅拌 20 分钟。馏去溶剂, 用硅胶柱层析提纯
15 残留物。从 3% 甲醇 - 氯仿洗脱部分得到标题化合物 2.2g (96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.53–0.58 (2H, m), 0.70–0.74 (2H, m), 1.37 (3H, d, $J=6.35\text{ Hz}$), 1.44 (9
20 H, s), 1.85–1.94 (1H, m), 2.13–2.18 (1H, m), 2.41–2.64 (4H, m), 2.78–2.82 (1H, m), 3.14–3.25 (4H, m), 7.22–7.33 (5H, m).

参考例 4

25 (3R) - 3 - (N-叔丁氧基羰基 - N-环丙基氨甲基) 吡咯烷

往 (3R) - 3 - [(N-叔丁氧基羰基 - N-环丙基) 氨甲基] - 1 - [(1R) - 苯基乙基] 吡咯烷 (1.7g, 4.9mmol) 的乙醇 (50ml) 溶液中加入 10% 的钨碳 (1.7g), 在四个大气压的氢气环境下一边用钨丝灯照射反应容器加热一边进行催化加氢 2 小时。将催化剂滤过
30 后, 馏去溶剂, 得到标题化合物 1.2g (100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.60 (2H, br s), 0.75–0.85 (2H, m), 1.96 (9H, s), 1.72–1.85 (1H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.45–2.54 (1H, m), 2.65–2.79 (1H, m), 2.94–3.03 (1H, m), 3.21–3.51 (5H, m).

实施例 1

7- [3- (R) - 环丙基氨基甲基 - 1-吡咯烷基] - 6-氟 - 1- [(1R, 2S) - 2-氟代环丙基] - 1, 4-二氢 - 8-甲基 - 4-氧代喹啉 - 3-羧酸

往 6, 7-二氟 - 1- [(1R, 2S) - 2-氟代环丙基] - 1, 4-二氢 - 8-甲基 - 4-氧代喹啉 - 3-羧酸 BF_2 加合物 (690mg, 2mmol) 的二甲基亚砜 (8ml) 溶液中加入 (3R) - 3- (N-叔丁氧基羰基 - N-环丙基氨基甲基) 吡咯烷 (960mg, 4mmol)、三乙基胺 (1ml), 在室温下搅拌 170 小时。馏去三乙基胺后, 往残留物中加入水 (10ml), 在室温下搅拌 15 分钟。析出的结晶用水洗后过滤收集, 所得结晶用乙醇: 水 = 4: 1 的混合溶剂 (100ml) 溶解, 然后往溶液中加入三乙基胺 (10ml), 加热回流 3 小时。馏去溶剂, 往残留物中加入氯仿 (100ml), 用 10% 柠檬酸水溶液 (30ml $\times$ 2) 清洗后, 用硫酸镁干燥, 馏去溶剂。往残留物中加入浓盐酸 (10ml), 在室温下搅拌混合物 5 分钟后, 用氯仿 (10ml $\times$ 2) 清洗反应液。然后用 20% 的氢氧化钠水溶液调节 pH 至 7.3, 用氯仿 (80ml $\times$ 3) 抽提。抽提液用硫酸钠干燥, 馏去溶剂。用制备性薄层色谱 (氯仿: 甲醇: 水 = 7: 3: 1 的下层, 展开) 提纯残留物, 得到粗制的标记化合物 181mg (22%)。用乙醇 - 乙醚进行重结晶, 得到标题化合物 100mg。

$^1\text{H-NMR}$ (0.1N- NaOD) δ : 0.30–0.36 (2H, m), 0.41–0.50 (2H, m), 1.04–1.20 (1H, m), 1.42–1.65 (2H, m), 2.00–2.17 (2H, m), 2.28–2.46 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.63–2.75 (2H, m), 3.19–3.35 (3H, m), 3.54–3.68 (1H, m), 3.96–4.04 (1H, m), 4.99–5.07 (0.5H, m), 7.61 (1H,

d, $J = 14.16 \text{ Hz}$), 8.42 (1H, s).

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$

计算值: C, 62.62; H, 6.09; N, 9.69.

实测值: C, 62.87; H, 6.11; N, 9.83.

5 熔点: 163–164℃

实施例 2

5-氨基-7-[3-(R)-(N-环丙基氧甲基)-1-吡咯烷基]
-6-氟-1-[(1R, 2S)-2-氟代环丙基]-1,4-二氢-8-甲
氧基-4-氧代喹啉-3-羧酸

10 往 5-氨基-6,7-二氟-1-[(2S)-氟-(1R)-环丙基]
 -1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代喹啉-3-羧酸 (328mg, 1mmol)
 的二甲基亚砜 (10ml) 溶液中加入 (3R)-3-(N-叔丁氧基羰基-
 N-环丙基氧甲基)吡咯烷 (360mg, 1.5mmol)、三乙基胺 (3ml),
 将混合物在 100℃ 下加热 15 小时。馏去溶剂, 往残留物中加入氯仿
 15 (50ml), 氯仿溶液用 10% 柠檬酸水溶液 (20ml × 2) 清洗后, 用硫
 酸钠干燥, 馏去溶剂。往残留物中加入浓盐酸 (5ml), 在室温下搅
 拌 5 分钟后, 用氯仿 (20ml × 2) 清洗反应液。盐酸溶液用 20% 的氢
 氧化钠水溶液调节 pH 至 7.3, 用氯仿 (80ml × 3) 抽提。抽提液用硫
 酸钠干燥后, 馏去溶剂。用制备性薄层色谱 (氯仿: 甲醇: 水 = 7: 3:
 20 1 的下层, 展开) 提纯残留物, 粗生成物用乙醚进行重结晶, 得到标
 题化合物 215mg (48%)。

$^1\text{H-NMR}$ (0.1N-NaOD) δ : 0.33 (2H, brs), 0.46
 -0.48 (2H, m), 1.17–1.27 (1H, m), 1.34–1.4
 7 (1H, m), 1.57–1.59 (1H, m), 2.08–2.14 (2H
 25 , m), 2.39–2.43 (1H, m), 2.72 (2H, brs), 3.3
 4–3.35 (1H, m), 3.43 (3H, 2s), 3.56–3.65 (2
 H, m), 3.86–3.89 (1H, m), 5.02 (0.5H, brs),
 8.21 (1H, 2s)。

30 元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$

计算值: C, 58.48; H, 5.86; N, 11.97.

实测值: C, 53.34; H, 5.90; N, 12.37.

熔点: 154 - 156℃

实施例 3

5-氨基-7-[(3R)-N-环丙基氨基甲基-1-吡咯烷基]-6-
 氟-1-[(1R, 2S)-2-氟代环丙基]-1, 4-二氢-8-甲基-4-
 5-氧代喹啉-3-羧酸 盐酸盐

往 5-氨基-6, 7-二氟-1-[(2S)-氟-(1R)-环丙基]-
 1, 4-二氢-8-甲基-4-氧代喹啉-3-羧酸 (2.00g, 6.4mmol)
 的二甲基亚砜 (10ml) 溶液中加入 (3R)-N-叔丁氧基羰基-N-环
 丙基氨基甲基吡咯烷 (2.32g, 9.6mmol)、三乙基胺 (30ml), 将混合
 10 物在 120℃ 下加热 5 天。馏去溶剂, 往残留物中加入浓盐酸 (10ml),
 在室温下搅拌 15 分钟后, 反应液用氯仿 (300ml × 2) 清洗。盐酸溶
 液用 20% 的氢氧化钠水溶液调节 pH 至 7.3, 用氯仿 (200ml × 3) 抽
 提。抽提液用硫酸钠干燥后, 馏去溶剂, 用制备性薄层色谱 (氯仿:
 甲醇: 水 = 7: 3: 1, 的下层展开) 提纯残留物。往残留物中加入 1N
 15 盐酸 (10ml), 馏去溶剂, 用乙醇-乙醚进行重结晶, 得到标题化合
 物 1.05g (31%)。

¹H-NMR (0.1N NaOD-D₂O) δ: 0.34 (1H, br s), 0.4
 7 (1H, br s), 1.03-1.16 (1H, m), 1.42-1.61 (
 20 2H, m), 2.04-2.80 (6H, m), 3.25-3.42 (3H, m
), 3.66-3.74 (1H, m), 3.88-3.97 (1H, m), 8.
 26 (1H, s)。

元素分析: C₂₃H₂₉F₂N₄O₃ · HCl · 2.5H₂O · 0.25EtOH

25 计算值: C, 51.82; H, 6.47; N, 10.74.

实测值: C, 51.94; H, 5.91; N, 10.20.

熔点: 145 - 149℃

表 1

细菌	化合物(实施例序号)		
	1	2	3
大肠杆菌 NIHJ	≤ 0.003	0.006	0.006
弗氏志贺菌 2A 5503	0.006	0.013	0.006
普通变形菌 08601	0.006	0.10	0.05
奇异变形菌 IF0-3849	0.025	0.20	0.10
粘质沙雷氏菌 10100	0.10	0.39	0.20
绿脓假单胞菌 32104	0.20	0.78	0.39
绿脓假单胞菌 32121	0.10	0.78	0.20
嗜麦芽假单胞菌 11D-1275	0.05	0.20	0.10
金黄色葡萄球菌 209P	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003
表皮葡萄球菌 56500	0.013	0.013	0.006
酿脓链球菌 G-36	0.013	0.025	0.013
粪链球菌 ATCC-1943	0.025	0.10	0.05
金黄色葡萄球菌 87037	0.025	0.05	0.025