

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4208463号
(P4208463)

(45) 発行日 平成21年1月14日(2009.1.14)

(24) 登録日 平成20年10月31日(2008.10.31)

(51) Int.Cl.

C07D 207/22 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

F 1

C07D 207/22
C07D 471/04 114 N

請求項の数 13 (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2001-521708 (P2001-521708)
 (86) (22) 出願日 平成12年9月1日 (2000.9.1)
 (65) 公表番号 特表2003-508517 (P2003-508517A)
 (43) 公表日 平成15年3月4日 (2003.3.4)
 (86) 國際出願番号 PCT/GB2000/003358
 (87) 國際公開番号 WO2001/017961
 (87) 國際公開日 平成13年3月15日 (2001.3.15)
 審査請求日 平成16年9月15日 (2004.9.15)
 (31) 優先権主張番号 9920919.9
 (32) 優先日 平成11年9月3日 (1999.9.3)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者 502078239
 エスビー・ファルムコ・プエルト・リコ・
 インコーポレイテッド
 S B Ph a r m c o P u e r t o R
 i c o I n c
 米国領プエルトリコ、00918サン・フ
 ァン、ムノス・リベラ・アベニュー254
 番、ビービーブイ・タワー、8フロア、
 エフジー・アール・コーポレイイト・サービ
 ーズ・インコーポレイテッド内、ザ・プレ
 ンティス・ホール・コーポレイション・シ
 ステム
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 葵

最終頁に続く

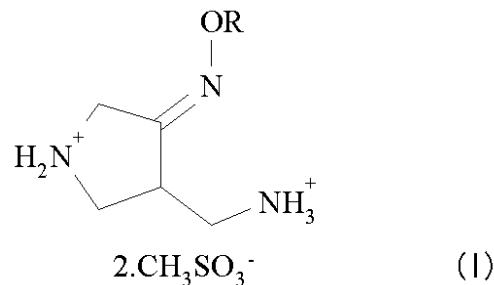
(54) 【発明の名称】キノロンカルボン酸誘導体の製造に関する中間体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



[式中、Rは、C₁~₄アルキルまたはC₁~₄ハロアルキルである]
 で示される化合物。

【請求項2】

4-アミノメチル-3-メトキシイミノピロリジニウムジメタンスルホネート。

【請求項3】

4-アミノメチル-3-メトキシイミノピロリジニウムジメタンスルホネートである、
 請求項1記載の式(I)で示される化合物。

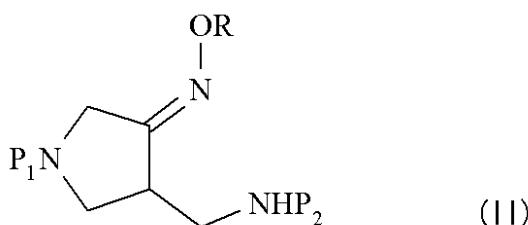
【請求項4】

10

20

式(II) :

【化2】



[式中、Rは、式(I)の記載と同意義であり、P₁およびP₂は、同一または異なって10
いてもよく、t - プチルオキシカルボニルであるアミノ保護基である]

で示される化合物をメタンスルホン酸と反応させることを含む、請求項1または3に記載
の式(I)で示される化合物の製造法。

【請求項5】

P₁およびP₂が共にt - プチルオキシカルボニルである、請求項4記載の方法。

【請求項6】

式(II)で示される化合物の脱保護を行うのに使用されるメタンスルホン酸の量が、
2~4当量である請求項4または5記載の方法。

【請求項7】

反応を10 ~ 50 の温度で行う、請求項4~6いずれか1項記載の方法。20

【請求項8】

反応が、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n - プロパノール、ジクロロメ
タン、アセトニトリル、アセトン、メチルイソ - プチルケトン、DME、THF、tert
- プチルメチルエーテル、ジオキサン、酢酸エチルまたはその混合物である溶媒中で行
われる、請求項4~7いずれか1項記載の方法。

【請求項9】

反応が、メタノールである溶媒中で行われる、請求項4~7いずれか1項記載の方法。

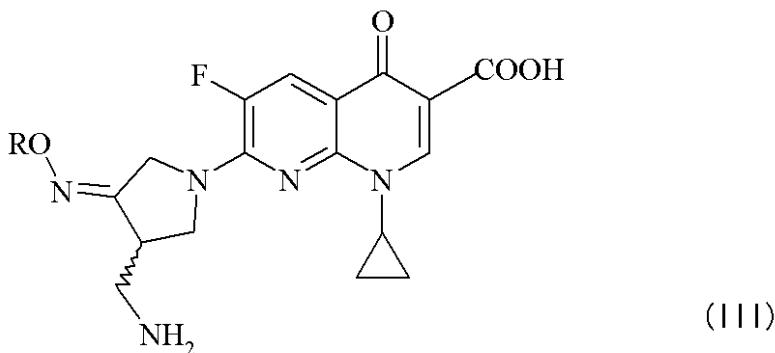
【請求項10】

反応が溶媒中で行われ、式(II)で示される化合物に対して4当量~10当量の量の
溶媒が用いられる、請求項4~9いずれか1項記載の方法。30

【請求項11】

式(III) :

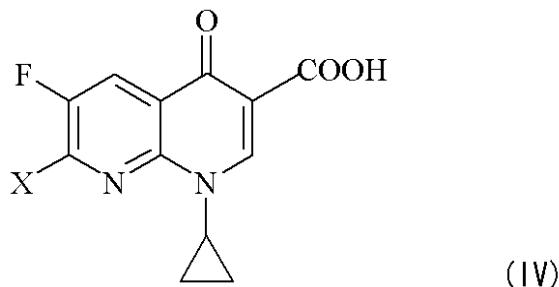
【化3】



[式中、Rは請求項1または3の式(I)の記載と同意義である]

で示される化合物、またはその医薬上許容される塩および/または水和物の製造法であっ
て、請求項1または3に記載の式(I)で示される化合物を、式(IV) :

【化4】



[式中、Xはハロゲンから選択される脱離基である]

10

で示される化合物と反応させ、その医薬上許容される塩および／または水和物を形成してもよいことを含む製造法。

【請求項12】

式(I)で示される化合物および式(IV)で示される化合物の反応が、トリエチルアミンである塩基が存在する溶媒中で行われる請求項11記載の方法。

【請求項13】

式(III)で示される化合物が、(R,S)-7-(3-アミノメチル-4-syn-メトキシイミノ-ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸メタンスルホネートまたはその水和物である、請求項11または12記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

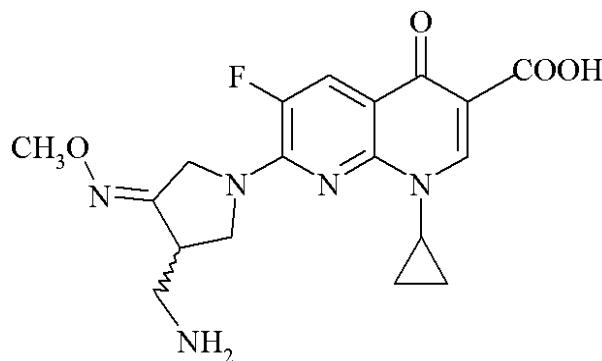
【0001】

本発明は、医薬上活性な化合物、例えば、抗菌活性を有するキノロンカルボン酸誘導体の製造で使用する新規化合物に関する。

【0002】

E P 6 8 8 7 7 2 は、式：

【化5】



で示される無水(R,S)-7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸を含む、抗菌活性を有する新規ナフチリジンカルボン酸誘導体を開示している。

30

【0003】

W O 9 8 / 4 2 7 0 5 は、(R,S)-7-(3-アミノメチル-4-syn-メトキシイミノ-ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸メタンスルホネートおよびそのセスキ水和物を含む水和物を開示している。

P C T / K R 9 9 / 0 0 0 9 9 (本出願の優先日後に公開された)は、アミノメチルピロリジン-3-オンおよび対応するアルコキシアミンからの4-アミノメチル-3-アルコキシイミノピロリジンおよびその塩の製造法を開示している。4-アミノメチル-3-アルコキシイミノピロリジンの適当な塩は、塩酸塩、トリフルオロ酢酸および硫酸塩として

40

50

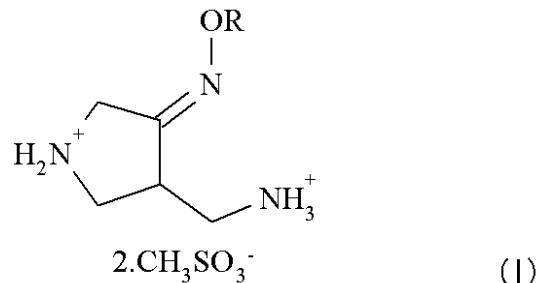
記載されている。

【0004】

本発明は、医薬活性化合物の合成に使用する新規4-アミノメチル-3-アルコキシイミノピロリジン塩に関する。

本発明により、式(I)：

【化6】



10

[式中、Rは、C₁～₄アルキルまたはC₁～₄ハロアルキルである]
で示される化合物を提供する。

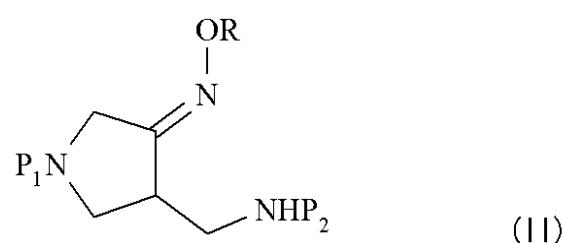
好ましくは、式(I)で示される化合物は、4-アミノメチル-3-メトキシイミノピロリジニウムジメタンスルホネートである。

【0005】

本発明のさらなる態様により、式(II)：

20

【化7】



[Rは、式(I)の記載と同意義であり、P₁およびP₂は、同一または異なっていてもよく、アミノ保護基である]

30

で示される化合物とメタンスルホン酸との反応を特徴とする、式(I)で示される化合物の製造法を提供する。

【0006】

適当な保護基P₁およびP₂は、メタンスルホン酸での処理により除去可能な適当なアミノ保護基を包含する。好ましい保護基は、P₁およびP₂両方が、t-ブトキシカルボニルである。

式(II)で示される化合物およびメタンスルホン酸の反応は、適当には、約10～約50、より好ましくは40～45の温度で行われる。

式(II)で示される化合物の脱保護を行うのに使用されるメタンスルホン酸の量は、適当には、2～4当量である。例えば、2.4当量を、適当には、35～40の温度で使用するか；3当量を、適当には外界温度で使用する。より好ましくは、2.5当量を40～45の温度で使用する。

40

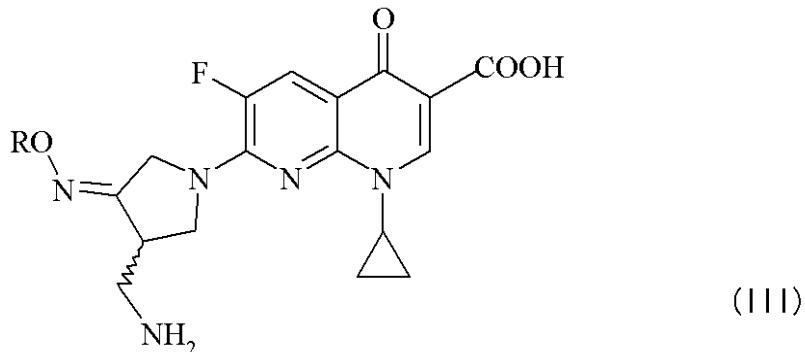
適当には、反応は、溶媒、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールまたはn-ブロパノールなどのアルコール、ジクロロメタン、アセトニトリル、アセトン、メチルイソ-ブチルケトン、DME、THF、tert-ブチルメチルエーテル、ジオキサンまたは酢酸エチルまたはそれらのいずれかの混合物中で行われる。適当な溶媒はメタノールである。適当には、10容量当量までの溶媒が使用され、例えば約4当量が使用される。式(II)で示される化合物は、米国特許第5,633,262号、EP688772およびPCT/KR99/00099に記載の方法により製造できる。

【0007】

50

式(I)で示される化合物は、キノロン抗菌の製造、特に、米国特許第5,633,262号およびEP688772に記載の製造のための中間体として役に立つ。したがって、本発明のさらなる態様により、式(III)：

【化8】

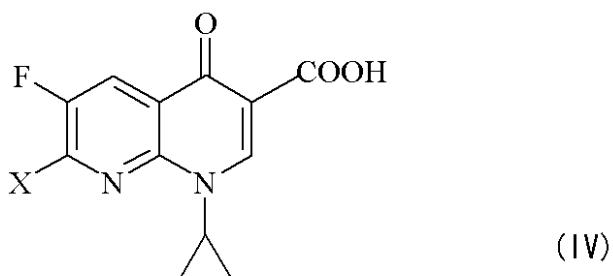


[式中、Rは、式(I)の記載と同意義である]

で示される化合物、またはその医薬上許容される塩および/または水和物の製造法であつて、式(I)で示される化合物と式(IV)：

【0008】

【化9】



[式中、Xは、脱離基、例えば、ハロゲン原子、好ましくは塩素である]

で示される化合物とを反応させ、所望により、その医薬上許容される塩および/または水和物を形成させてもよいことを特徴とする製造法を提供する。

他の好ましい脱離基Xは、当業者には明らかである。

【0009】

式(I)および(IV)で示される化合物の反応は、好ましくは、塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下で行われる。式(I)および(IV)で示される化合物の反応は、好ましくは、溶媒、例えば、アセトニトリル、水性アセトニトリルまたは水性アルコールのような水性溶媒、より好ましくは、水中で行われる。水が本方法の溶媒として使用される場合、得られた式(III)で示される化合物は、他の溶媒を使用して得られるものに対して高品質である。これは、より環境的に許容される方法だけでなく、得られる薬剤成分の質の向上も導く。さらなる式(I)および(IV)で示される化合物の反応に関する詳細は、米国特許第5,633,262号およびEP688772中に見出せる。式(IV)で示される化合物は、米国特許第5,633,262およびEP688772に記載のように合成できる。

【0010】

本発明のこの態様に従って生成される式(III)で示される化合物は、好ましくは、WO98/42705に記載のような(R,S)-7-(3-アミノメチル-4-syn-メトキシイミノ-ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸メタンスルホネートまたはその水和物、好ましくは、セスキ水和物である。メタンスルホン酸およびその水和物は、WO98/42705およびWO00/17199に記載のように、遊離酸から合成できる。

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、安定である、すなわち非吸湿性である利点を有する。これらは、反応から対応する二塩酸塩または遊離塩基よりも高い収率および純度で単離できる。ジメシレート塩は、必要とする場合再結晶すことができ、対応する二塩酸塩または遊離塩基は、うまく再結晶できない。ジメシレート塩は、高純度のキノロン抗菌物質の生成に使用でき、この中間体を使用した結果として、いくつかの利点が得られる。例えば、得られた薬剤成分が、(R, S)-7-(3-アミノメチル-4-syn-メトキシイミノ-ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸メタンスルホネートまたはその水和物である場合、中間体として対応する二塩酸塩または遊離塩基を使用して生成される薬剤成分と比較して、色および高分子量の不純物の量が著しく低下するように改善する。

10

本明細書で引用された全ての出版物は、特許および特許出願に限定するものではないが、各々の出版物は、出典を明示することにより本明細書に組み入れる。

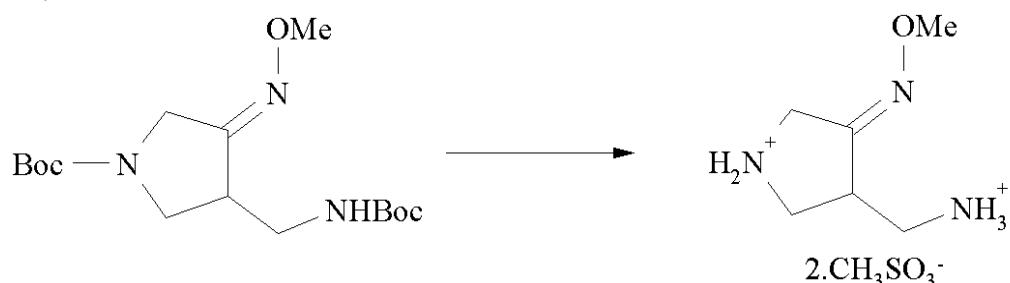
本発明を以下の実施例により説明する。しかし、実施例は、本発明の範囲を例示するものであって、何ら制限するものではない。

【0011】

実施例 1

4-アミノメチル-3-メトキシイミノピロリジニウムジメタンスルホネートの合成

【化10】



メタノール(660mL)中の1-(N-t-ブトキシカルボニル)-4-(t-ブトキシカルボニルアミノメチル)ピロリジン-3-メトキシム(100mg)の溶液を、15～20で、窒素下で、温度を30より下に維持しながら、メタンスルホン酸(56.4mL)で5分間処理した。溶液を、20～25で、16～20時間攪拌した。この間に、生成物は、濃い懸濁液を形成して、沈殿した。生成物を濾過により単離し、メタノール(165mL)で洗浄し、減圧下25で乾燥し、標題化合物84g(86%)を得た。融点189～193；

20

m/z: 144(M+H)⁺；

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

元素分析: C₈H₂₁N₃O₇S₂として

実測値: C, 28.64%、H, 6.25%、N, 12.46%

計算値: C, 28.65%、H, 6.31%、N, 12.53%

30

【0012】

実施例 2

4-アミノメチル-3-メトキシイミノピロリジニウムジメタンスルホネートの合成

メタノール(400mL)中の1-(N-t-ブトキシカルボニル)-4-(t-ブトキシカルボニルアミノメチル)ピロリジン-3-メトキシン(100g)の溶液を、20で、窒素下で、温度を25より下に維持しながらメタンスルホン酸(47mL、70g、2.5当量)で15分間にわたって処理した。溶液を、30分間にわたって、40～45に加熱し、この温度を4～5時間維持した。この間に、生成物は、濃い懸濁液を形成し、沈殿した。粗生成物を窒素下での濾過により単離し、メタノール(200mL)で洗浄した。粗生成物をメタノール(4倍容量、約360mL)中に懸濁し、1時間加熱還流

40

50

した。20に冷却後、懸濁液を1時間攪拌した。生成物を濾過し、メタノール(2倍容量、約180ml)で洗浄し、減圧下40で乾燥し、標題化合物73.8g(78%)を得た。特性データは、標題化合物の標準試料に一致した。

【0013】

実施例3

(R,S)-7-(3-アミノメチル-4-syn-メトキシイミノ-ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の合成

トリエチルアミン(5.1ml)を、水(25ml)中の7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(3.05g)に、15~20で加え、混合物を20分間攪拌した。4-アミノメチル-3-メトキシイミノ-ピロリジニウムジメタンスルホネート(3.86g)を、ついで、水(5ml)を加え、混合物を20~25で、17と3/4時間攪拌した。得られた生成物を濾過し、固体を水(30ml)ついでエタノール(30ml)で洗浄し、減圧下50で乾燥し、標題化合物を白色固体(4.23g)として得た。(現状は102%、アッセイして86%)。特性データは、標題化合物の標準試料に一致した。

【0014】

実施例4

(R,S)-7-(3-アミノメチル-4-syn-メトキシイミノ-ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸メタンスルホネートの合成

ジクロロメタン(1ml)中のメタンスルホン酸(0.33g、3.43mmol)の溶液を、ジクロロメタン(23.2ml)およびエタノール(2.7ml)の混合物中の(R,S)-7-(3-アミノメチル-4-syn-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(純度89.9%で1.5g、3.46mmol)の懸濁液に、30で加えた。混合物を30で3時間攪拌し、ついで、20に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタン(20ml)で洗浄し、減圧下50で乾燥し、標題化合物(1.71g)(現状で102%、アッセイして91%)を得た。特性データは、標題化合物の標準試料に一致した。

【0015】

実施例5

(R,S)-7-(3-アミノメチル-4-syn-メトキシイミノ-ピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸メタンスルホネートセスキ水和物の合成

イソプロパノール(120ml)および水(60ml)中の(R,S)-7-(3-アミノメチル-4-syn-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(20.00g、51.4mmol)の懸濁液に、メタンスルホン酸(3.300ml、50.9mmol)を、38~40で加えた。活性炭(6.00gのDarcog-60)を加えた後、得られた暗茶色の溶液を15分間攪拌した。懸濁液を38~40で4時間攪拌し、ついで、濾過した。濾液を30に冷却するため放置し、(R,S)-7-(3-アミノメチル-4-syn-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸メタンスルホネートセスキ水和物の結晶種(15ml)を加えた。15分以内に沈殿の形成がはじまった。懸濁液を20~23に、90分かけて冷却し、36時間攪拌した。スラリーを、60分かけて0~5に冷却し、ついで濾過し、イソプロパノール(50mlおよび44ml)で洗浄した。生成物を、30分間吸引乾燥し、ついで50~55で、減圧下で乾燥した。乾燥した生成物を18時間外気に曝し、メタンスルホネートセスキ水和物21.29g(85%)、HPLCによる純度>99.5%を得た。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(74)代理人 100081422

弁理士 田中 光雄

(72)発明者 トレバー・ジョン・グリンター

イギリス、ティエヌ11・9エイエヌ、ケント、トンブリッジ、ニア・リー、オールド・パウダー
・ミルズ、スミスクライン・ビーチャム・ファーマシューティカルズ

(72)発明者 サイモン・ハウイー

イギリス、ティエヌ11・9エイエヌ、ケント、トンブリッジ、ニア・リー、オールド・パウダー
・ミルズ、スミスクライン・ビーチャム・ファーマシューティカルズ

審査官 畠麻 博文

(56)参考文献 特表2003-508532(JP,A)

特開平08-041050(JP,A)

米国特許第05869670(US,A)

国際公開第98/042705(WO,A1)

特開平03-188074(JP,A)

国際公開第97/031001(WO,A1)

HONG, C.Y. et al., J. Med. Chem., 1997年, Vol.40/No.22, p.3584-3593

KIELY, J.S. et al., J. Med. Chem., 1991年, Vol.34/No.2, p.656-663

KIM, K.S. et al., Heterocycles, 1990年, Vol.31/No.1, p.79-86

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 207/22

C07D 471/04

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)

CASREACT(STN)