



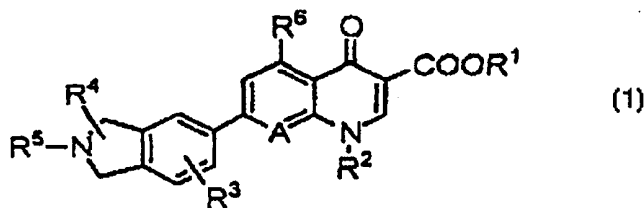
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 401/04, 209/44, 215/32, C07C 217/48, 311/04, 311/17, C07F 5/02, A61K 31/47, B01J 23/44, 31/24</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/21849</p> <p>(43) 国際公開日 1999年5月6日(06.05.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04854</p> <p>(22) 国際出願日 1998年10月27日(27.10.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/311376 1997年10月27日(27.10.97) 特願平10/92807 1998年3月20日(20.03.98) 特願平10/140586 1998年5月7日(07.05.98) 特願平10/244828 1998年8月31日(31.08.98) 特願平10/253656 1998年9月8日(08.09.98)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 富山化学工業株式会社 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒160-0023東京都新宿区西新宿三丁目2番5号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 山田 稔(YAMADA, Minoru)(JP/JP) 〒930-0835 富山県富山市上富居94-10 Toyama, (JP) 濱元昭一(HAMAMOTO, Shoichi)(JP/JP) 〒930-0817 富山県富山市下奥井1-6-27-301 Toyama, (JP) 林 一也(HAYASHI, Kazuya)(JP/JP) 〒937-0851 富山県魚津市住吉2764-4 Toyama, (JP) 高岡和子(TAKAOKA, Kazuko)(JP/JP) 〒933-0065 富山県高岡市江尻白山町45 Toyama, (JP) 松倉浩子(MATSUKURA, Hiroko)(JP/JP) 〒930-0138 富山県富山市呉羽町7233-8 Toyama, (JP)</p>	<p>四辻美奈子(YOTSUJI, Minako)(JP/JP) 〒939-0322 富山県射水郡小杉町上野30 Toyama, (JP) 米澤健治(YONEZAWA, Kenji)(JP/JP) 〒939-1275 富山県高岡市中田4728 Toyama, (JP) 尾島克二(OJIMA, Katsuji)(JP/JP) 〒939-8094 富山県富山市大泉本町2-1-22 Toyama, (JP) 高松 保(TAKAMATSU, Tamotsu)(JP/JP) 〒939-8015 富山県富山市中川原29-19 Toyama, (JP) 田谷恭子(TAYA, Kyoko)(JP/JP) 〒930-2201 富山県富山市草島100-45 Toyama, (JP) 山本博彦(YAMAMOTO, Hirohiko)(JP/JP) 〒931-8345 富山県富山市西宮261-22 Toyama, (JP) 清都太郎(KIYOTO, Taro)(JP/JP) 〒939-1104 富山県高岡市戸出町3-8-7 Toyama, (JP) 小坪弘典(KOTSUBO, Hironori)(JP/JP) 〒930-0224 富山県中新川郡立山町西芦原44-7 Toyama, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 浅村 皓, 外(ASAMURA, Kiyoshi et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, HU, IL, KR, NO, NZ, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54)Title: PROCESSES FOR PRODUCING 7-ISOINDOLINEQUINOLONECARBOXYLIC DERIVATIVES AND INTERMEDIATES THEREFOR, SALTS OF 7-ISOINDOLINEQUINOLONECARBOXYLIC ACIDS, HYDRATES THEREOF, AND COMPOSITION CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(54)発明の名称 7-イソインドリン-キノロンカルボン酸誘導体およびその中間体の製造法並びに7-イソインドリン-キノロンカルボン酸誘導体の塩、その水和物およびそれらを活性成分とする組成物

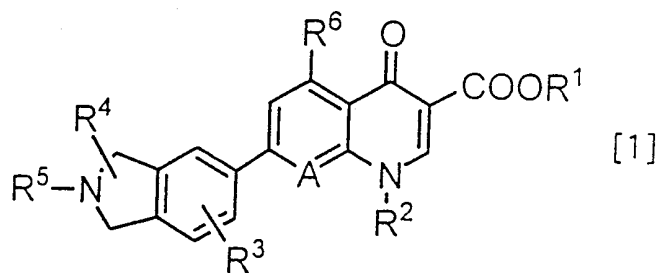


(57) Abstract

Processes for producing 7-isolinequinolonecarboxylic derivatives useful as antibacterials and represented by general formula (1) and intermediates therefor; salts of 7-isolinequinolonecarboxylic derivatives represented by formula (1) and hydrates thereof; and compositions containing the same as the active ingredient; (1) wherein R¹ represents hydrogen or a carboxyl-protecting group; R² represents cycloalkyl etc.; R³ represents at least one member selected among hydrogen, halogen, and the like; R⁴ represents at least one member selected among hydrogen, optionally substituted alkyl, and the like; R⁵ represents hydrogen, optionally substituted alkyl, etc.; R⁶ represents hydrogen etc.; and A represents CH or C-R⁷, wherein R⁷ represents alkoxy etc.

(57)要約

本発明は、抗菌剤として有用な一般式 [1]



「式中、R¹は、水素原子またはカルボキシル保護基を；R²は、シクロアルキル等を；R³は、水素原子、ハロゲン原子等から選ばれる1つ以上の基を；R⁴は、水素原子、置換されていてもよいアルキル等から選ばれる1つ以上の基を；R⁵は、水素原子、置換されていてもよいアルキル等を；R⁶は、水素原子等を；Aは、CHまたはC-R⁷（R⁷は、アルコキシ等を示す。）を、それぞれ示す。」で表される7-イソインドリン-キノロンカルボン酸誘導体およびそれらの中間体の製造法並びに一般式 [1] で表される7-イソインドリン-キノロンカルボン酸誘導体の塩、その水和物およびそれらを活性成分とする組成物に関するものである。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BG ブルガリア	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BH ブルネイ	GW ギニア・ビサオ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェッコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	

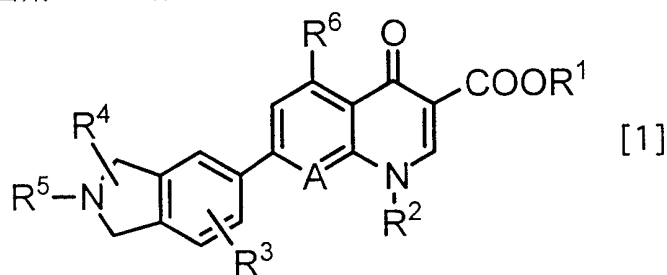
明細書

7-イソインドリン-キノロンカルボン酸誘導体およびその中間体の製造法並びに7-イソインドリン-キノロンカルボン酸誘導体の塩、その水和物およびそれらを活性成分とする組成物

5

技術分野

本発明は、抗菌剤として有用な一般式 [1]

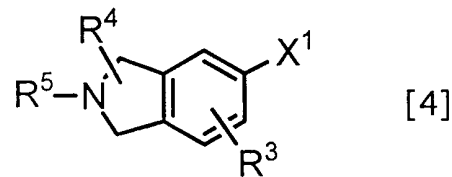


- 「式中、R¹は、水素原子またはカルボキシル保護基を；R²は、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリアルまたは複素環式基を；
- 10 R³は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリアル、アルコキシまたはアルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護または置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1つ以上の基を；R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルアルキル、アリアル、アルコキシまたはアルキルチオ基、保護されていてもよいヒドロキシルまたはイミノ基、保護または置換されていてもよいアミノ基、アルキリデン基、オキソ基、R⁴が結合する炭素原子と共にシクロアルカン環を形成する基から選ばれる1つ以上の基を；R⁵は、水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アシルまたはアリアル基を；R⁶は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アルコキシもしくはアルキルチオ基、保護されていてもよいヒドロキシルもしくはアミノ基またはニトロ基を；Aは、CHまたはC-R⁷（R⁷は、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アルコキシもしくはアルキルチオ基または保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。）を、それぞれ示す。」
- 15
- 20
- 25
- で表される7-イソインドリン-キノロンカルボン酸誘導体およびそれらの中間

体の製造法並びに一般式 [1] で表される 7-イソインドリン-キノロンカルボン酸誘導体の塩、その水和物およびそれらを活性成分とする組成物に関するものである。

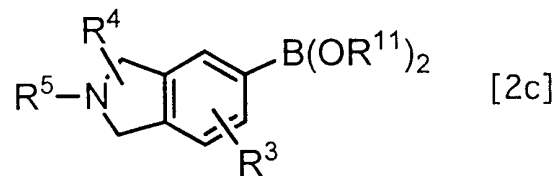
背景技術

- 5 一般式 [1] の化合物の製造法としては、WO 97/29102 に記載の方法が知られている。すなわち、該公報には、つぎの一般式 [4]



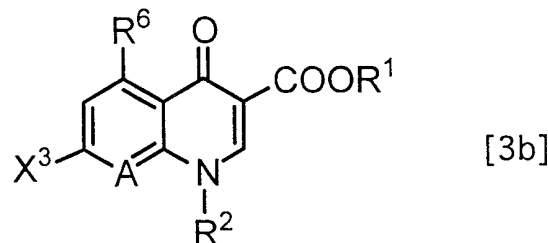
- 10 「式中、R³、R⁴およびR⁵は、上記と同様の意味を；X¹は、ハロゲン原子を示す。」

で表される 5-ハロゲノイソインドリン誘導体またはその塩を、リチオ化あるいはグリニャール反応に付した後、ホウ酸トリアルキルと反応させ、つぎの一般式 [2c]



- 15 「式中、R³、R⁴およびR⁵は、上記と同様の意味を；R¹¹は、水素原子またはアルキル基を示す。」

で表されるイソインドリン-5-ボロン酸誘導体またはその塩とし、ついで、つぎの一般式 [3b]

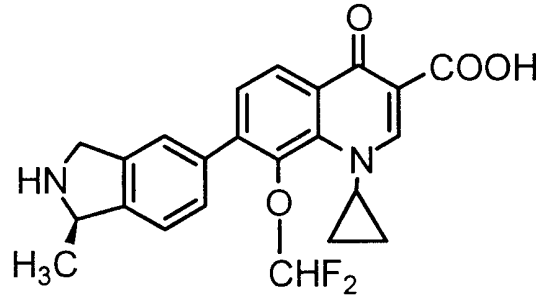


- 20 「式中、R¹、R²、R⁶およびAは、上記と同様の意味を；X³は、ハロゲン原子を示す。」

で表される 7-ハロゲノキノロンカルボン酸と、ビス(トリフェニルホスフィン)

パラジウム (II) クロリド、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) などのパラジウム錯体の存在下に反応させ、一般式 [1] の化合物が製造できることが記載されている。

一般式 [1] の化合物の中で、



5

で示される (R) - 1 - シクロプロピル - 8 - ジフルオロメトキシ - 7 - (1 - メチル - 2,3 - ジヒドロ - 1H - 5 - イソインドリル) - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸 (以下、T - 3811 と称する。) は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対して極めて優れた抗菌活性を示す化合物であり、この

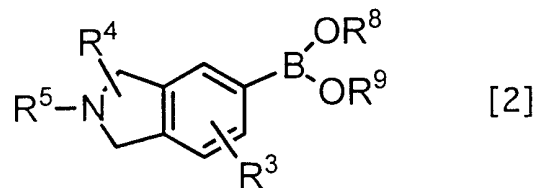
10

ものの工業的製造法の開発が求められている。
また、T - 3811 は、中性付近での溶解性が低いため、生理的に許容される pH での溶解性の向上が求められている。

発明の開示

T - 3811 を含む一般式 [1] の 7 - イソインドリン - キノロンカルボン酸誘導体の工業的製造法を開発するため、本発明者らは鋭意研究を行った結果、つぎの一般式 [2]

15

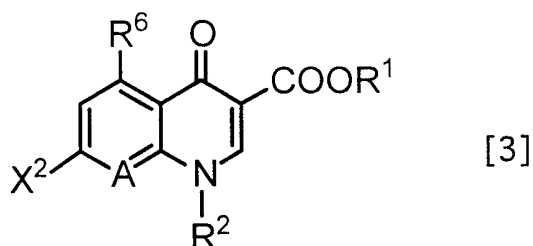


[2]

「式中、R³、R⁴およびR⁵は、上記と同様の意味を；R⁸およびR⁹は、水素原子もしくは低級アルキル基または一緒になって形成されるホウ素原子を含有する環を示す。」

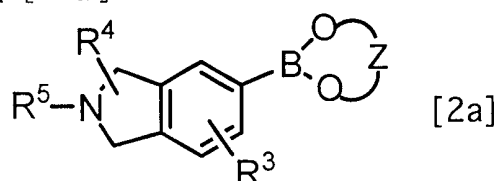
20

で表されるイソインドリン - 5 - ボロン酸誘導体と、つぎの一般式 [3]



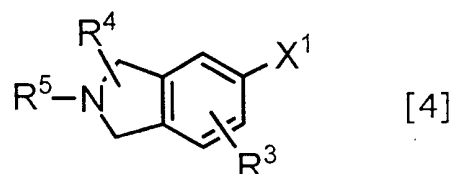
「式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 およびAは、上記と同様の意味を； X^2 は、脱離基を示す。」
 で表される7-脱離基置換-キノロンカルボン酸のカップリング反応が金属パラジウムの存在下で容易に行えることを見出した。

5 また、つぎの一般式 [2 a]



「式中、 R^3 、 R^4 および R^5 は、上記と同様の意味を；Zは、アルキレン基を示す。」

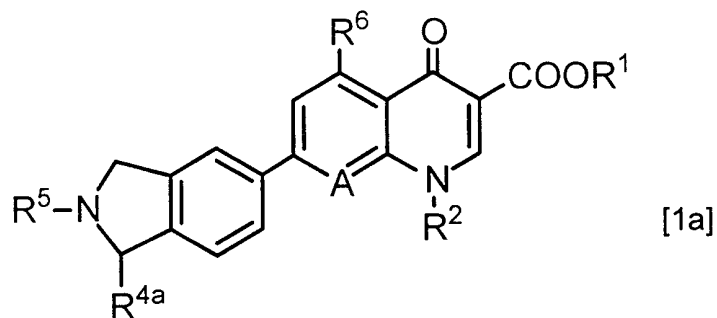
10 で表されるイソインドリン-5-ボロン酸誘導体が、従来のリチオ化あるいはグリニャール反応を経由したホウ素化でなく、パラジウム触媒の存在下、つぎの一般式 [4]



「 R^3 、 R^4 、 R^5 および X^1 は、上記と同様の意味を示す。」

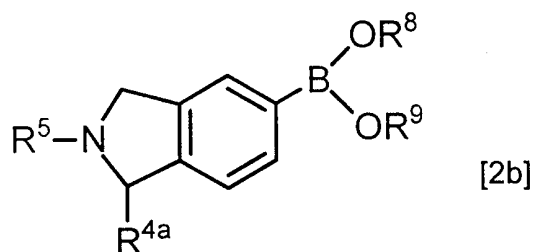
15 で表される5-ハロゲノイソインドリン誘導体に、ジアルコキシボランまたはアルコキシジボランを反応させて容易に得られることを見出し、さらに一般式 [2 a] の化合物は、このものを単離せず、一般式 [3] の化合物を反応させ、一般式 [1] で表される7-イソインドリン-キノロンカルボン酸誘導体を製造する、いわゆるワンポット反応が行えることを見出した。

また、本発明者らは、一般式 [1] の化合物の中で、つぎの一般式 [1 a]



「式中、 R^{4a} は、アルキル基を； R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 およびAは、上記と同様の意味を示す。」

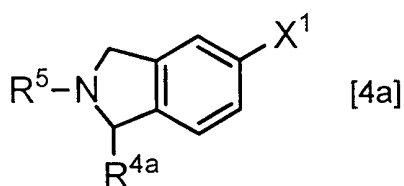
5 で表される7-イソインドリン-キノロンカルボン酸誘導体を製造するため、つぎの一般式 [2 b]



「式中、 R^{4a} 、 R^5 、 R^8 および R^9 は、上記と同じ意味を有する。」

で表される1-アルキルイソインドリン-5-ボロン酸誘導体が優れた中間体であることを見出した。

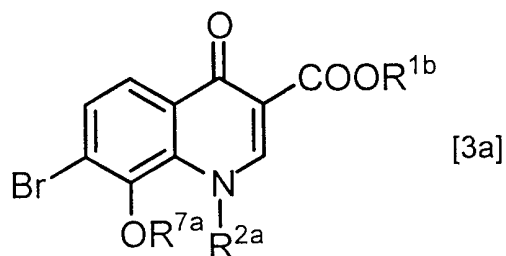
10 また、4-ハロゲノベンジルアミン誘導体を出発物質として、つぎの一般式 [4 a]



「式中、 R^{4a} 、 R^5 および X^1 は、上記と同じ意味を有する。」

15 で表される1-アルキル-5-ハロゲノイソインドリン誘導体が製造できることを見出した。

また、T-3811を製造するための有用な中間体であるつぎの一般式 [3 a]



「式中、R^{1b}は、カルボキシル保護基を；R^{7a}は、置換されていてもよいアルキル基を；R^{2a}は、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アリールまたは複素環式基を、それぞれ示す。」

5 で表される7-ブロモキノロンカルボン酸誘導体を製造する方法として、2,4-ジブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸エステルを原料とした後述する各種中間体を経由する方法が、工業的製造法として優れた方法であることを見出した。

以上、本発明者らは、T-3811を含む一般式[1]で表される7-イソインドリンキノロンカルボン酸誘導体およびその製造中間体について鋭意検討を行い本発明を完成した。

10 また、本発明者らは、これまでに知られていないT-3811の各種塩について検討を行い、その中でT-3811のメタンスルホン酸塩が、生理的に許容されるpHにおいて、他のT-3811の塩に比べ、著しく溶解度が高いこと、さらに、T-3811のメタンスルホン酸塩・一水和物が、結晶多形がなく湿度に対する安定性もよいことから、組成物、特に製剤の原料として極めて有用性が高いことを見出し、本発明を完成した。

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書において特に断らない限り、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を；アルキル基とは、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルなどの直鎖状または分枝鎖状C₁₋₁₀アルキル基を；アルケニル基とは、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニルおよびオクテニルなどの直鎖状または分枝鎖状C₂₋₁₀アルケニル基を；アルキリデン基とは、例えば、メチレン、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、ブチリデン、ヘキシリデンおよびオクチリデンなどの直鎖状または分枝鎖状C₁₋₁₀アルキリデン基を；シクロアルキル基とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどのC₃₋₆シクロアルキル基を；シクロアルカン環とは、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタンおよびシクロヘキサンなどのC₃₋₆シクロアルカン環を；アルキレン基とは、例えば、エチレン、トリメチ

レン、テトラメチレン、1,2-ジメチルエチレン、1,3-ジメチルトリメチレン、
1,1,2,2-テトラメチルエチレンなどの直鎖状または分枝鎖状C₁₋₁₀アルキ
レン基を；アルコキシ基とは、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イ
ソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチ
5 ルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシおよびオクチルオキシなどの直鎖状
または分枝鎖状C₁₋₁₀アルコキシ基を；アルコキシカルボニル基とは、例えば、
メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロ
ポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキ
シカルボニル、tert-ブトキシカルボニルおよびペンチルオキシカルボニルなどのア
10 ルコキシ-CO-基（アルコキシは、上記した直鎖状または分枝鎖状C₁₋₁₀アル
コキシ基を示す。）を；アルキルアミノ基とは、例えば、メチルアミノ、エチル
アミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジ
メチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブ
チルアミノおよびジペンチルアミノなどの直鎖状または分枝鎖状C₁₋₁₀アルキル
15 基で置換されたアミノ基を；アルキルチオ基とは、例えば、メチルチオ、エチル
チオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-
ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオおよび
オクチルチオなどの直鎖状または分枝鎖状C₁₋₁₀アルキルチオ基を；アルキルス
ルホニル基とは、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルス
20 ルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニ
ル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシ
ルスルホニル、ヘプチルスルホニルおよびオクチルスルホニルなどの直鎖状また
は分枝鎖状C₁₋₁₀アルキルスルホニル基を；アシル基とは、例えば、ホルミル基、
アセチルおよびエチルカルボニルなどの直鎖状または分枝鎖状C₂₋₅アルカノイ
25 ル基並びにベンゾイルおよびナフチルカルボニルなどのアロイル基を；アリー
ル基とは、例えば、フェニルおよびナフチル基を；アリールスルホニル基とは、例
えば、フェニルスルホニルおよびナフチルスルホニル基を；アルアルキル基とは、
例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチルおよびトリフェニルメチル基
を；複素環式基とは、該環を形成する異項原子として酸素原子、窒素原子および

硫黄原子から選ばれる1つ以上の異項原子を含む4員、5員もしくは6員環またはそれらの縮合環、例えば、オキセタニル、チエタニル、アゼチジニル、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピロリジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ピ
5 リジル、キノリル、ピリミジニルおよびモルホリニル基を、それぞれ意味する。

また、本明細書において、低級とは炭素数1～5を意味する。ただし、低級アルケニルにおける低級とは炭素数2～5を意味する。

アミノ基、低級アルキルアミノ基およびイミノ基の保護基としては、通常のア
ミノ基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、トリクロロエトキ
10 シカルボニル、トリブromoエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-
ニトロベンジルオキシカルボニル、o-ブromoベンジルオキシカルボニル、(モノ-
ー、ジ-、トリ-)クロロアセチル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、
ホルミル、アセチル、ベンゾイル、tert-アミルオキシカルボニル、tert-ブトキシカ
15 ルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオ
キシカルボニル、4-(フェニルアゾ)ベンジルオキシカルボニル、2-フルフ
リルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポ
キシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、フタロイル、スクシニル、アラニ
ル、ロイシル、1-アダマンチルオキシカルボニル、8-キノリルオキシカルボ
20 ニルおよびピバロイルなどのアシル基；ベンジル、ジフェニルメチルおよびトリ
チルなどのアル-低級アルキル基；2-ニトロフェニルチオおよび2,4-ジニト
ロフェニルチオなどのアリールチオ基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスル
ホニルなどのアルキル-もしくはアリール-スルホニル基；N,N-ジメチルアミ
ノメチレンなどのジ-低級アルキルアミノ-低級アルキリデン基；ベンジリデン、
2-ヒドロキシベンジリデン、2-ヒドロキシ-5-クロロベンジリデンおよび
25 2-ヒドロキシ-1-ナフチルメチレンなどのアル-低級アルキリデン基；3-
ヒドロキシ-4-ピリジルメチレンなどの含窒素複素環式アルキリデン基；シク
ロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロヘキシリデン、2-エトキシカ
ルボニルシクロペンチリデン、2-アセチルシクロヘキシリデンおよび3,3-ジ
メチル-5-オキシシクロヘキシリデンなどのシクロアルキリデン基；ジフェニ

ルホスホリルおよびジベンジルホスホリルなどのジアリールもしくはジアルール低級アルキルホスホリル基；5-メチル-2-オキソ-2H-1,3-ジオキサール-4-イル-メチルなどの含酸素複素環式アルキル基；並びにトリメチルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

- 5 カルボキシル保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、1,1-ジメチルプロピル、n-ブチルおよびtert-ブチルなどの低級アルキル基；フェニルおよびナフチルなどのアリール基；ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジルおよびビス(p-メトキシフェニル)メチル
- 10 などのアル低級アルキル基；アセチルメチル、ベンゾイルメチル、p-ニトロベンゾイルメチル、p-プロモベンゾイルメチルおよびp-メタンスルホニルベンゾイルメチルなどのアシル-低級アルキル基；2-テトラヒドロピラニルおよび2-テトラヒドロフラニルなどの含酸素複素環式基；2,2,2-トリクロロエチルなどのハロゲン-低級アルキル基；2-(トリメチルシリル)エチルなどの低級アルキル
- 15 シリル-低級アルキル基；アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチルおよびピバロイルオキシメチルなどのアシルオキシ-低級アルキル基；フタルイミドメチルおよびスクシンイミドメチルなどの含窒素複素環式-低級アルキル基；シクロヘキシルなどのシクロアルキル基；メトキシメチル、メトキシエトキシメチルおよび2-(トリメチルシリル)エトキシメチルなどの低級アルコキシ-低級アル
- 20 ルキル基；ベンジルオキシメチルなどのアル-低級アルコキシ-低級アルキル基；メチルチオメチルおよび2-メチルチオエチルなどの低級アルキルチオ-低級アルキル基；フェニルチオメチルなどのアリールチオ-低級アルキル基；1,1-ジメチル-2-プロペニル、3-メチル-3-ブテニルおよびアリルなどの低級アルケニル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

ヒドロキシル基の保護基としては、通常の水酸基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベン

ジルオキシカルボニル、4-ブロモベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、
5 ジフェニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2,2,2-トリブromoエトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2-(フェニルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスホニオ)エトキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、
10 S-ベンジルチオカルボニル、4-エトキシ-1-ナフチルオキシカルボニル、8-キノリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ピバロイルおよびベンゾイルなどのアシル基；メチル、*tert*-ブチル、2,2,2-トリクロロエチルおよび2-トリメチルシリルエチルなどの
15 低級アルキル基；アリルなどの低級アルケニル基；ベンジル、*p*-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル-低級アルキル基；テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロチオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基；メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、1-エトキシエチルおよび1-メチル-1-メトキシエチルなどの低級アルコキシ-および低級アルキルチオ-低級アルキル基；メタンスルホニルおよび*p*-トルエン
20 スルホニルなどの低級アルキル-およびアリール-スルホニル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよび*tert*-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

R^2 におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールまたは複素環式基； R^3 におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルコキ

シ、アルキルチオまたはアミノ基； R^4 におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルアルキル、アリール、アルコキシ、アルキルチオまたはアミノ基； R^5 におけるアルキル、シクロアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アシルまたはアリール基； R^6 におけるアルキル、アルコキシまたはアルキルチオ基； R^7 におけるアルキル、アルコキシまたはアルキルチオ基並びに R^{7a} におけるアルキルの置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリール基、シクロアルキル基、低級アルケニル基、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基が挙げられ、これらの一種または二種以上の基で置換されていてもよい。

また、 R^{7a} におけるアルキルの置換基としては、ハロゲン原子が好ましい

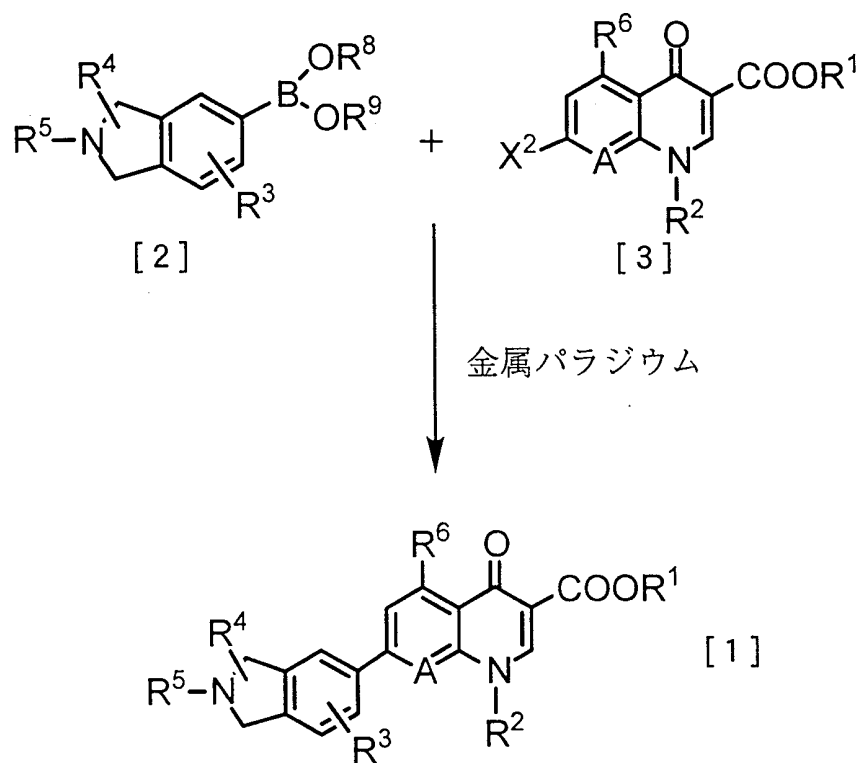
R^8 および R^9 が一緒になって形成されるホウ素原子を含有する環としては、該環を形成する異項原子として酸素原子および窒素原子から選ばれる1つ以上の異項原子を含む5員～8員環またはそれらの縮合環、例えば、1,3,2-ジオキサボロラン、1,3,2-ジオキサボリナン、1,3,5,2-ジオキサアザボリナン、1,3,5,2-トリオキサボリナン、1,3,6,2-トリオキサボロカン、1,3,6,2-ジオキサアザボロカンなどが挙げられる。

X^2 の脱離基としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシなどのハロゲン原子で置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ基；p-フルオロフェニルスルホニルオキシなどのアリールスルホニルオキシ基が挙げられる。

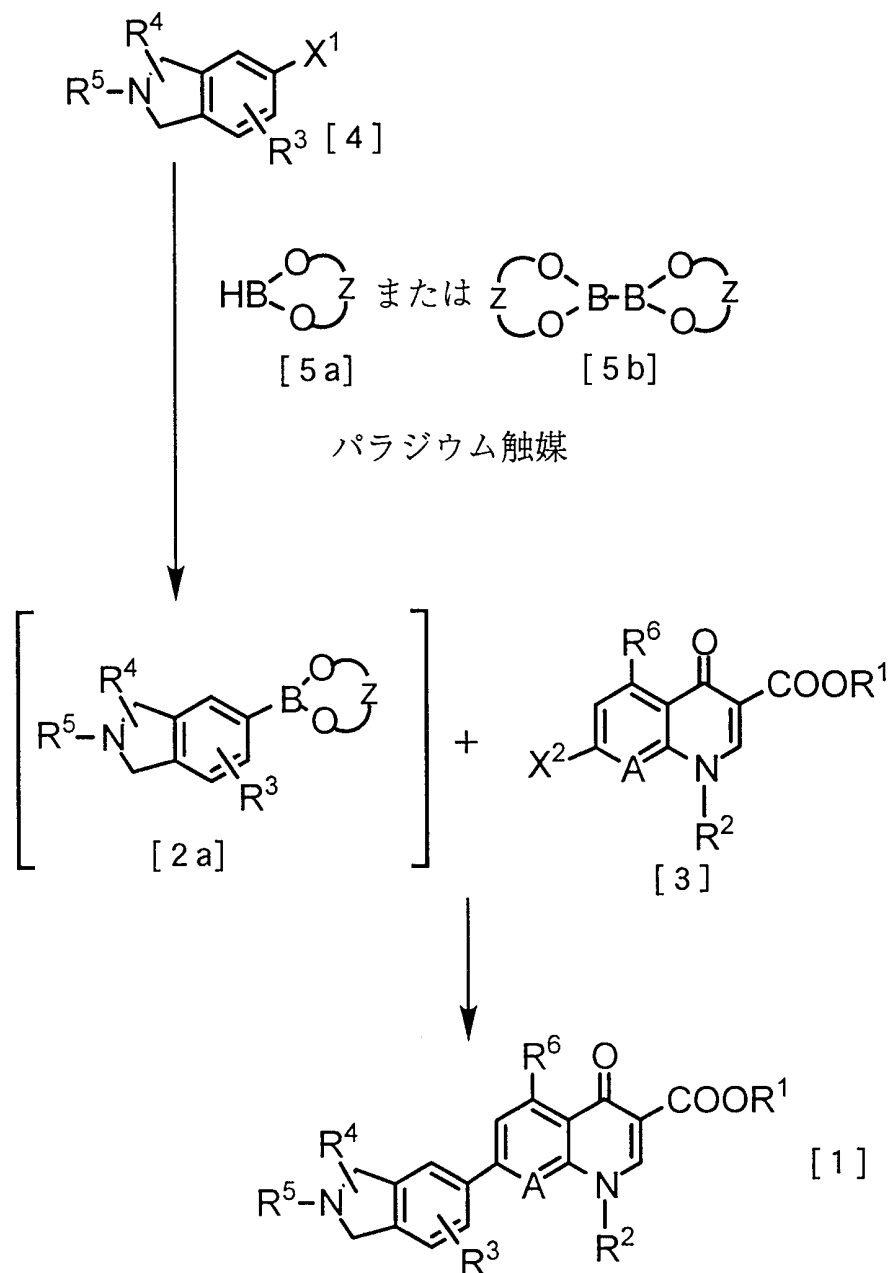
R^{4a} のアルキル基としては、低級アルキル基が好ましい。

I. 一般式 [1] の化合物の製造方法および一般式 [2 a] の化合物の製造法

製造法IA



製造法 IB



「式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 X^1 、 X^2 、 A および Z は、上記と同じ意味を有する。」

- 5 一般式 [1]、[2]、[2a]、[3]、[4]、[5a] および [5b] の化合物は、塩とすることもでき、それらの塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。塩基性基における塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸および硫酸などの鉱酸との塩；酒石酸、ギ酸、乳酸、クエン酸、トリ

クロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；並びにメタン
スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン
酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また、酸性基におけ
る塩としては、例えば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；
5 カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム
塩；並びにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、
N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエ
チルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベ
ンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミンおよびN,N'-ジベンジリエチ
10 レンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などを挙げるができる。

製造法 IA

(1) 一般式 [1] の化合物またはその塩の製法

一般式 [1] の化合物またはその塩は、塩基の存在下または不存在下、金属パ
ラジウムを用いて、一般式 [2] の化合物またはその塩と一般式 [3] の化合物
15 またはその塩をカップリング反応に付すことによって製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば
特に限定されないが、例えば、水；メタノール、エタノールおよびプロパノール
などのアルコール類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素
類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水
20 素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジ
エチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；酢酸エチルおよび
酢酸ブチルなどのエステル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン
類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,
N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどの
25 スルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

この反応で所望に応じて用いられる塩基としては、例えば、酢酸カリウム、炭
酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミンなどが挙
げられる。塩基の使用量は、一般式 [3] の化合物またはその塩に対して、等モ
ル以上、好ましくは、1～3倍モルである。

この反応で用いられる金属パラジウムは、例えば、パラジウム-活性炭素、パラジウム黒などが挙げられる。金属パラジウムの使用量は、一般式 [3] の化合物またはその塩に対して、0.00001倍モル以上であればよく、好ましくは、0.001~0.05倍モルである。

- 5 一般式 [2] の化合物またはその塩の使用量は、一般式 [3] の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1.0~1.5倍モルである。

このカップリング反応は、通常、不活性気体（例えば、アルゴン、窒素）雰囲気下、50~170℃で、1分~24時間実施すればよい。

- 10 なお、一般式 [3] の化合物またはその塩は、例えば、WO 97/29102 に記載の方法で製造することができる。

製造法 IIA

(2.1)一般式 [2 a] の化合物またはその塩の製法

- 15 一般式 [2 a] の化合物またはその塩は、塩基の存在下または不存在下、金属パラジウム、パラジウム塩またはパラジウム錯体から選ばれるパラジウム触媒を用いて、一般式 [4] の化合物またはその塩に一般式 [5 a] のジアルコキシボランまたは一般式 [5 b] のアルコキシジボランを反応させることによって製造することができる。

- 20 この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；酢酸エチルおよび酢酸ブチルなどのエステル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；
- 25 N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

この反応で所望に応じて用いられる塩基としては、例えば、酢酸カリウム、カリウム tert-ブトキシド、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザ

ビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、トリブチルアミンおよびトリエチルアミンなどが挙げられる。その使用量は、一般式[4]の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは1~3倍モルである。

この反応で用いられる金属パラジウムとしては、例えば、パラジウム-活性炭素、
5 パラジウム黒などの金属パラジウムが、パラジウム塩としては、例えば、塩化パラジウムなどの無機パラジウム塩、酢酸パラジウムなどの有機パラジウム塩が、パラジウム錯体としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリドなどの
10 有機パラジウム錯体が挙げられる。金属パラジウム、パラジウム塩およびパラジウム錯体から選ばれるパラジウム触媒の使用量は、一般式[4]の化合物またはその塩に対して、0.00001倍モル以上であればよく、好ましくは、0.001~0.05倍モルである。

この反応に使用されるジアルコキシボランとしては、例えば、4,4,5,5-テ
15 トラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン、カテコールボランなどが挙げられ、アルコキシジボランとしては、例えば、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル-4',4',5',5'-テトラメチル-1',3',2'-ジオキサボロランなどが挙げられる。

その使用量は、一般式[4]の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好
20 ましくは1.0~1.5倍モルである。

この反応は通常、不活性気体(例えば、アルゴン、窒素)雰囲気下、0~150℃、好ましくは、80~110℃で、1~24時間実施すればよい。

(2.2) 一般式[1]の化合物またはその塩の製法

一般式[1]の化合物またはその塩は、上記の(2.1)で製造される一般式[2
25 a]の化合物またはその塩を、単離することなく、反応液中に、必要に応じて、パラジウム触媒を追加添加し、塩基の存在下または不存在下、不活性気体(例えば、アルゴン、窒素)雰囲気下、一般式[3]の化合物またはその塩を加え、さらに反応させることによって製造することができる。

上述した製造法における一般式[2]、[2a]、[3]および[4]の化合

物またはそれらの塩において、異性体（例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらの異性体を使用することができ、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶を使用することができる。

また、一般式 [2]、[2 a]、[3] および [4] の化合物またはそれらの塩におけるアミノ基は、あらかじめ通常の保護基で保護しておき、反応後、自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することもできる。

このようにして製造された一般式 [1] の化合物またはその塩は、抽出、晶出およびカラムクロマトグラフィーなど1種またはそれ以上の常法に従って単離精製することができる。

10 本発明の方法で製造される一般式 [1] の化合物において好ましい化合物としては、 R^2 が、置換されていてもよいシクロアルキル基； R^3 が、水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基； R^4 が、水素原子またはアルキル基； R^5 が、水素原子またはアルキル基；Aが、CHまたはC- R^7 （ R^7 は、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルもしくは低級アルコキシ基を示す。）である化合物を挙げることができ、代表的化合物としては、例えば、以下の化合物が挙げられる。

- ・ 1-シクロプロピル-7-(イソインドリン-5-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- ・ 8-クロロ-1-シクロプロピル-7-(イソインドリン-5-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- 20 ・ 1-シクロプロピル-8-フルオロ-7-(イソインドリン-5-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- ・ 1-シクロプロピル-7-(イソインドリン-5-イル)-8-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- 25 ・ 1-シクロプロピル-7-(イソインドリン-5-イル)-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- ・ 1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(イソインドリン-5-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- ・ 1-シクロプロピル-7-(イソインドリン-5-イル)-8-トリフルオロ

- メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- ・ 7-(7-クロロイソインドリン-5-イル)-1-シクロプロピル-8-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - ・ 1-シクロプロピル-7-(7-フルオロイソインドリン-5-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - 5
 - ・ 1-シクロプロピル-7-(7-フルオロイソインドリン-5-イル)-8-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - ・ 1-シクロプロピル-7-(7-フルオロイソインドリン-5-イル)-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - 10
 - ・ 1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(7-フルオロイソインドリン-5-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - ・ 1-シクロプロピル-7-(7-フルオロイソインドリン-5-イル)-8-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - 15
 - ・ 1-シクロプロピル-8-メトキシ-7-(7-メチルイソインドリン-5-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - ・ 1-シクロプロピル-7-(2-メチルイソインドリン-5-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - ・ 1-シクロプロピル-8-メチル-7-(2-メチルイソインドリン-5-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - 20
 - ・ 1-シクロプロピル-8-メトキシ-7-(2-メチルイソインドリン-5-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - ・ 1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(2-メチルイソインドリン-5-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - 25
 - ・ 1-シクロプロピル-7-(2-メチルイソインドリン-5-イル)-8-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - ・ (±)-1-シクロプロピル-7-(1-メチルイソインドリン-5-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - ・ (±)-1-シクロプロピル-8-メチル-7-(1-メチルイソインドリン

- 5-イル) -1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - ・ (+) -1-シクロプロピル-8-メチル-7- (1-メチルイソインドリン-5-イル) -1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - ・ (-) -1-シクロプロピル-8-メチル-7- (1-メチルイソインドリン-5-イル) -1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- 5
 - ・ (±) -1-シクロプロピル-8-メトキシ-7- (1-メチルイソインドリン-5-イル) -1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - ・ (+) -1-シクロプロピル-8-メトキシ-7- (1-メチルイソインドリン-5-イル) -1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- 10
 - ・ (-) -1-シクロプロピル-8-メトキシ-7- (1-メチルイソインドリン-5-イル) -1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - ・ (±) -1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7- (1-メチルイソインドリン-5-イル) -1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- 15
 - ・ (+) -1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7- (1-メチルイソインドリン-5-イル) -1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - ・ (-) -1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7- (1-メチルイソインドリン-5-イル) -1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- 20
 - ・ 1-シクロプロピル-7- (4-フルオロイソインドリン-5-イル) -1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - ・ 1-シクロプロピル-7- (4-フルオロイソインドリン-5-イル) -8-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- 25
 - ・ 1-シクロプロピル-7- (4-フルオロイソインドリン-5-イル) -8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - ・ 1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7- (4-フルオロイソインドリン-5-イル) -1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - ・ 1-シクロプロピル-7- (4-フルオロイソインドリン-5-イル) -8-

- トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- ・ 1-シクロプロピル-7-(6-フルオロイソインドリン-5-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - 5 ・ 1-シクロプロピル-7-(6-フルオロイソインドリン-5-イル)-8-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - ・ 1-シクロプロピル-7-(6-フルオロイソインドリン-5-イル)-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - ・ 1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(6-フルオロイソインドリン-5-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - 10 ・ 1-シクロプロピル-7-(6-フルオロイソインドリン-5-イル)-8-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - ・ 1-シクロプロピル-7-(4,7-ジフルオロイソインドリン-5-イル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - 15 ・ 1-シクロプロピル-7-(4,7-ジフルオロイソインドリン-5-イル)-8-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - ・ 1-シクロプロピル-7-(4,7-ジフルオロイソインドリン-5-イル)-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - 20 ・ 1-シクロプロピル-7-(4,7-ジフルオロイソインドリン-5-イル)-8-ジフルオロメトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - ・ 1-シクロプロピル-7-(4,7-ジフルオロイソインドリン-5-イル)-8-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
 - 25

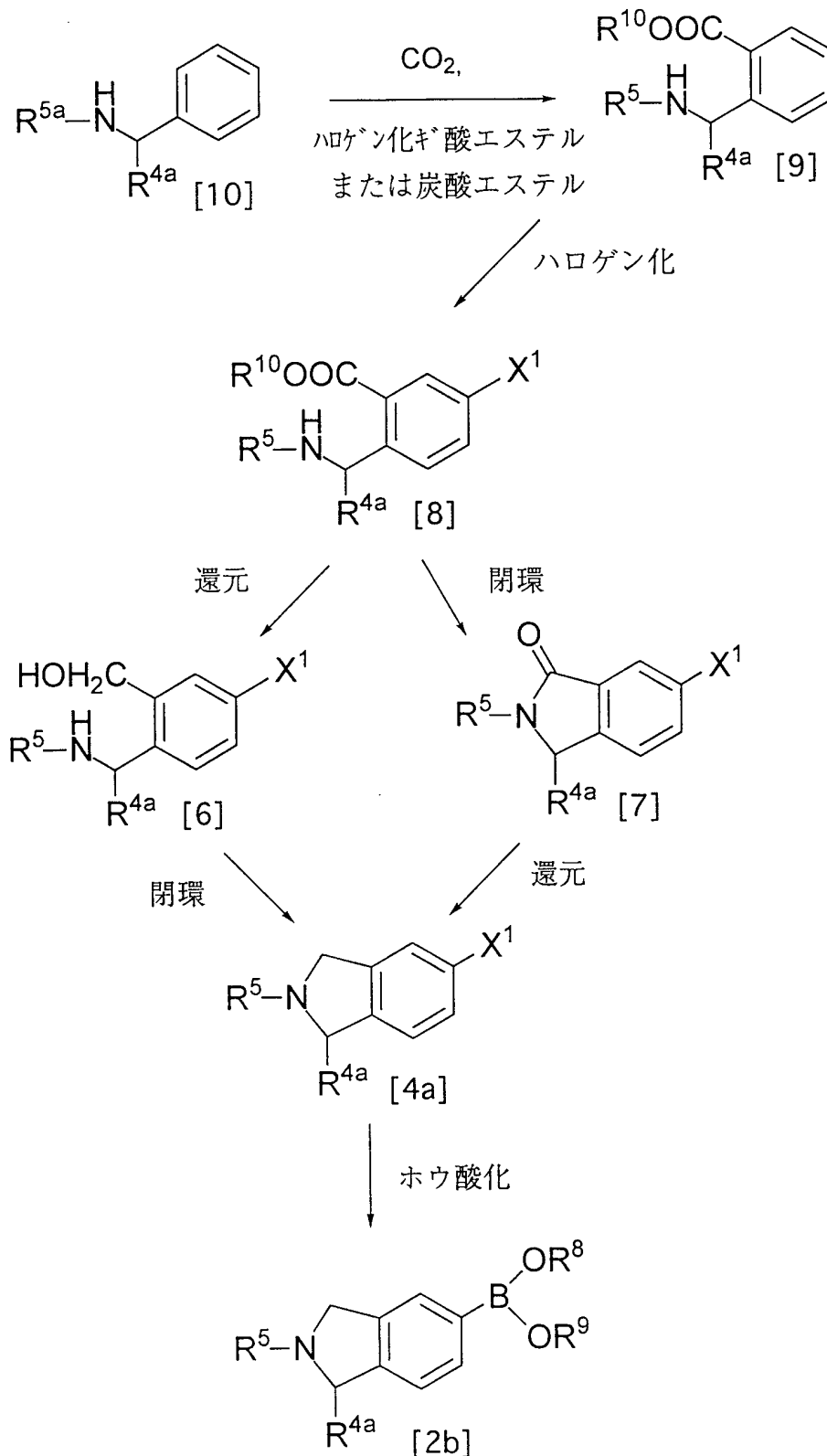
また、本発明の方法で製造される一般式 [2 a] の化合物において好ましい化合物としては、 R^3 が、水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基； R^4 が、水素原子またはアルキル基； R^5 が、水素原子またはアルキル基；Zが、1,1,2,2-テトラメチルエチレンである化合物を挙げることができ、代表的化合物としては、

例えば、以下の化合物が挙げられる。

- ・ 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) イソインドリン
- ・ 7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) イソインドリン
- 5 ・ 7-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) イソインドリン
- ・ 7-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) イソインドリン
- 10 ・ 2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) イソインドリン
- ・ 1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) イソインドリン
- ・ (±)-1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) イソインドリン
- 15 ・ (+)-1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) イソインドリン
- ・ (-)-1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) イソインドリン
- 20 ・ 4-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) イソインドリン
- ・ 6-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) イソインドリン
- ・ 4,7-ジフルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) イソインドリン
- 25

II. 1-アルキルイソインドリン-5-ボロン酸誘導体の製造法

製造法 IIA



「式中、 R^{4a} 、 R^5 、 R^8 、 R^9 および X^1 は、上記と同じ意味を有し、 R^{5a} は、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アシルまたはアリール基を； R^{10} は、水素原子またはカルボキシル保

護基を、それぞれ示す。]

一般式 [2 b]、[4 a]、[6]、[7]、[8]、[9] および [10] の化合物は、塩とすることもでき、それらの塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げるができる。塩基性基における塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸および硫酸などの鉱酸との塩；酒石酸、ギ酸、乳酸、クエン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；並びにメタン

5 スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また、酸性基における塩としては、例えば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；

10 カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；並びにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベン

15 ンジルーβ-フェネチルアミン、1-エフェナミンおよびN,N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などを挙げるができる。

(1) 一般式 [9] の化合物またはその塩の製法

一般式 [10] の化合物またはその塩に、塩基の存在下、二酸化炭素、ハロゲン化ギ酸エステルまたは炭酸エステルを反応することにより、一般式 [9] の化合物またはその塩を製造することができる。

20

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類などが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

この反応に使用される塩基としては、例えば、n-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウムおよびメチルリチウムなどのアルキル金属もしくはア

25

リール金属試薬、またはリチウムジイソプロピルアミドおよびリチウムビストリメチルシリルアミドなどのアミド塩基が挙げられる。

ハロゲン化ギ酸エステルとしては、例えば、クロルギ酸メチルおよびクロルギ

酸エチルなどが挙げられる。

炭酸エステルとしては、例えば、炭酸ジメチル、炭酸ジエチルおよび炭酸ジフェニルなどが挙げられる。

塩基並びに二酸化炭素、ハロゲン化ギ酸エステルまたは炭酸エステルの使用量は、一般式 [10] の化合物またはその塩に対して、2モル以上、好ましくは、2~3モルである。

この反応は通常、 $-70\sim 20^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-50\sim 0^{\circ}\text{C}$ で、10分~24時間実施すればよい。

得られた一般式 [9] の化合物またはその塩は、単離せずにそのままの反応に用いてもよい。

(2) 一般式 [8] の化合物またはその塩の製法

一般式 [9] の化合物またはその塩をハロゲン化反応に付すことにより、一般式 [8] の化合物またはその塩を製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、酢酸などのカルボン酸類；四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素；硫酸および塩酸などの無機酸並びに水などが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

この反応に使用されるハロゲン化剤としては、例えば、塩素、臭素およびヨウ素などのハロゲン、またはN-ブロモコハク酸イミドおよびN-ブロモイソシアヌル酸ナトリウムなどのイソシアヌル酸のハロゲン体などの有機ハロゲン化合物が挙げられる。

ハロゲン化剤の使用量は、一般式 [9] の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1~1.5モルである。

この反応は通常、 $-10\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ で、10分~24時間実施すればよい。

得られた一般式 [8] の化合物またはその塩は、単離せずにそのままの反応に用いてもよい。

(3) 一般式 [4 a] の化合物またはその塩の製法

一般式 [8] の化合物またはその塩を、還元することによって一般式 [6] の

化合物またはその塩とした後、閉環反応に付すか、または閉環することによって一般式 [7] の化合物またはその塩とした後、還元反応に付すことにより、一般式 [4 a] の化合物またはその塩を製造することができる。

この還元反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、メタノール、エタノールおよびイソプロパノールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンおよびジエチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、並びに水などが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

この反応に使用される還元剤としては、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属；マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属；亜鉛、アルミニウム、クロム、チタン、鉄、サマリウム、セレン、ヒドロサルファイトナトリウムなどの金属およびそれらの金属塩；水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリアルキルアルミニウム、水素化スズ化合物、ヒドロシランなどの金属水素化物；水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素カルシウムなどの水素化ホウ素錯化合物；水素化アルミニウムリチウムなどの水素化アルミニウム錯化合物；ボラン、アルキルボランなどが挙げられる。

この反応に用いられる還元剤の使用量は、還元剤の種類により異なるが、0.25モル以上必要であり、例えば、水素化ホウ素錯化合物の場合、一般式 [8] の化合物もしくは一般式 [7] の化合物またはそれらの塩に対して、0.25モル以上、好ましくは0.25~2モルである。

この反応は、通常、-20~100℃、好ましくは、0~50℃で、10分~24時間実施すればよい。

この閉環反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンおよびジエチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスル

ホキシドなどのスルホキシド類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；並びに水などが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

一般式 [8] の化合物またはその塩を閉環反応に付し一般式 [7] の化合物またはその塩に導く場合、または一般式 [6] の化合物またはその塩のヒドロキシル基を活性化した後、閉環反応に付し一般式 [4 a] の化合物またはその塩に導く場合、所望に応じて用いられる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドおよび水素化ナトリウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式 [8] の化合物もしくは一般式 [6] の化合物またはそれらの塩に対して、等モル以上、好ましくは、1~1.5モルである。

さらに、必要に応じて使用される触媒としては、通常知られた四級アンモニウム塩の相間移動触媒が用いられるが、好ましくは、臭化テトラ*n*-ブチルアンモニウムおよび硫酸水素テトラ*n*-ブチルアンモニウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式 [8] の化合物もしくは一般式 [6] の化合物またはそれらの塩に対して、0.01~0.2倍モルである。

この反応は通常、0~100℃、好ましくは、0~30℃で、10分~24時間実施すればよい。

このようにして得られた一般式 [4 a] の化合物またはその塩は、単離せずにそのままつぎの反応に用いてもよい。

(4) 一般式 [2 b] の化合物またはその塩の製法

一般式 [4 a] の化合物またはその塩をホウ酸化反応に付すことにより、一般式 [2 b] の化合物またはその塩を製造することができる。

具体的には、例えば、第4版実験化学講座24巻、第61~90頁（1992年）に記載の方法に準じて、一般式 [4 b] の化合物またはその塩をリチオ化あるいはグリニャール反応に付した後、ホウ酸トリアルキルと反応させることによって得ることができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、*n*-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；ジエ

チルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類などが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

この反応に使用されるリチオ化剤としては、例えば、n-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウムおよびメチルリチウムなどのアルキル金属試薬、またはリチウムジイソプロピルアミドおよびリチウムビストリメチルシリルアミドなどのアミド塩基が挙げられ、また、グリニヤール試薬は金属マグネシウムと一般式 [4 a] で表される化合物またはその塩を反応させることにより得ることができる。

この反応に使用されるホウ酸トリアルキルとしては、例えば、ホウ酸トリメチル、ホウ酸トリエチル、ホウ酸トリイソプロピルおよびホウ酸トリブチルなどが挙げられる。

リチオ化剤、金属マグネシウムおよびホウ酸トリアルキルの使用量は、一般式 [4 a] の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1~2モルである。

この反応は通常、-70~50℃、好ましくは、-60~0℃で、10分~24時間実施すればよい。

得られた一般式 [2 b] の化合物またはその塩は、単離せずにそのままの反応に用いてもよい。

このようにして得られた一般式 [2 b] の化合物またはその塩を、例えば、保護、脱保護することによって、他の一般式 [2 b] の化合物またはその塩に誘導することができる。

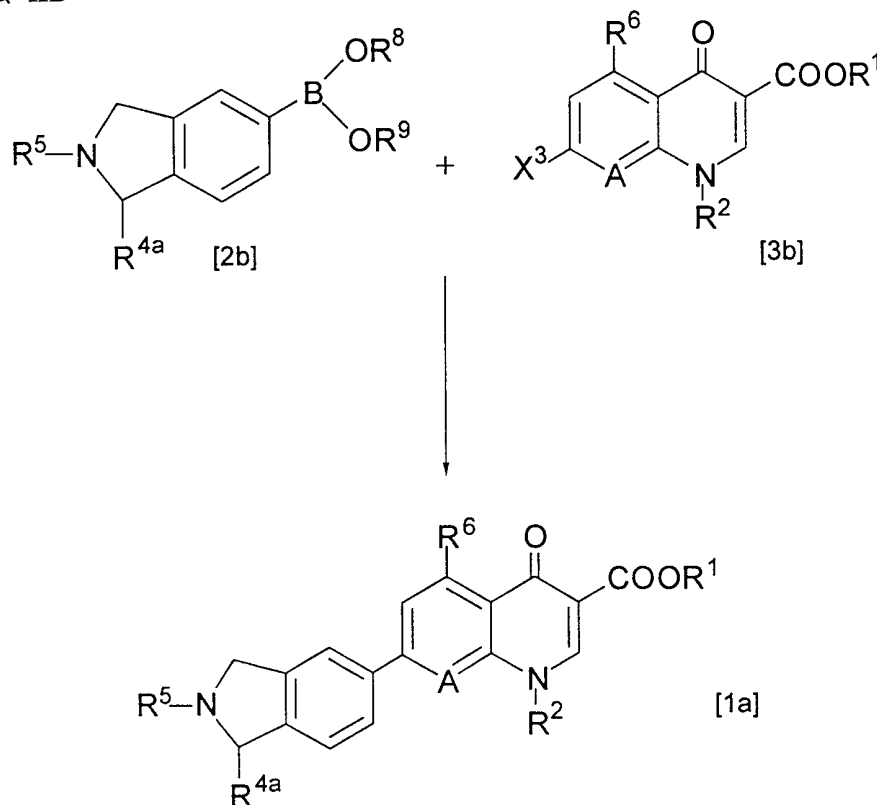
上述した製造法における一般式 [2 b]、[4 a]、[6]、[7]、[8]、[9] および [10] の化合物またはそれらの塩において、異性体（例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらの異性体を使用することができ、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶を使用することができる。

また、一般式 [4 a]、[6]、[7]、[8]、[9] および [10] の化合物またはそれらの塩において、アミノ基、ヒドロキシル基またはカルボキシル基を有する化合物は、あらかじめこれらの基を通常の保護基で保護しておき、反

応後、自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することもできる。

つぎに、一般式 [2 b] の化合物またはその塩を原料とした一般式 [1 a] の化合物またはその塩の製造法について説明する。

製造法 IIB



5

「式中、 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 X^3 およびAは、上記と同じ意味を有する。」

一般式 [1 a] の化合物またはその塩は、塩基の存在下または不存在下、パラジウム錯体触媒を用いて、一般式 [3 b] の化合物またはその塩と一般式 [2 b] の化合物またはその塩をカップリング反応に付すことによって得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、水；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；酢酸エチルおよび酢酸ブチルなどのエステル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン

15

類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

この反応で所望に応じて用いられる塩基としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミンなどが挙げられる。

この反応で用いられるパラジウム錯体触媒としては、例えば、塩化パラジウムなどの無機パラジウム塩；酢酸パラジウムなどの有機パラジウム塩；テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）クロリドなどの有機パラジウム錯体が挙げられる。

一般式 [2 b] の化合物またはその塩の使用量は、一般式 [3 b] の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1.0~1.5倍モルである。

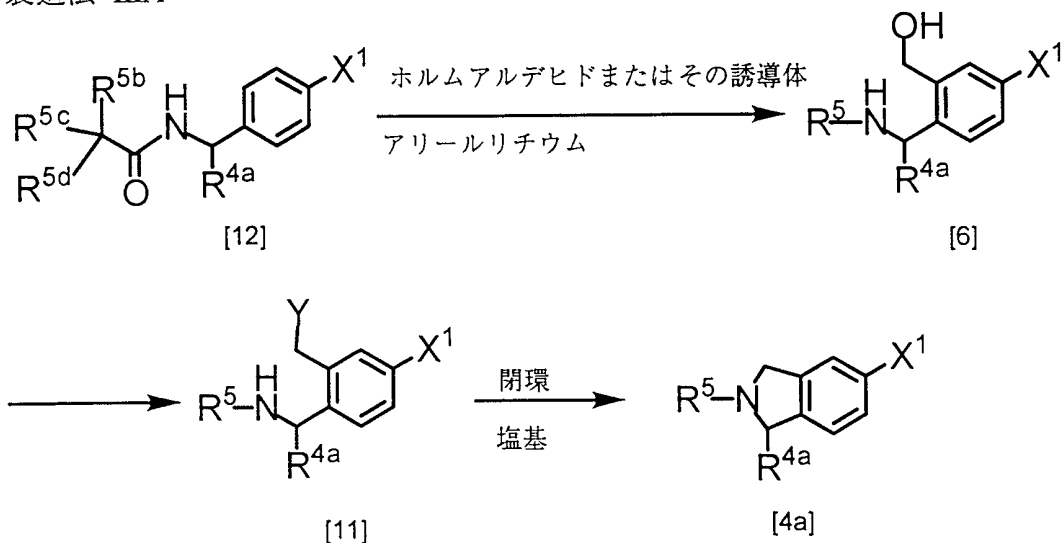
このカップリング反応は、通常、不活性気体（例えば、アルゴン、窒素）雰囲気下、50~170℃で、1分~24時間実施すればよい。

一般式 [1 a] の化合物の塩としては、一般式 [2 b]、[4 a]、[6]、[7]、[8]、[9] および [10] の化合物の塩と同様の塩が挙げられる。

一般式 [3 b] の化合物またはその塩は、例えば、WO 97/29102に記載の方法で製造することができる。

III. 1-アルキル-5-ハロゲノイソインドリン誘導体の製造法

20 製造法 IIIA



「式中、 R^{4a} 、 R^5 および X^1 は、上記したと同様の意味を有し、 R^{5b} 、 R^{5c} および R^{5d} は、同一または異なってアルキル基を； Y は、脱離基を示す。」

Y の脱離基としては、例えば、ハロゲン原子；メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシおよびイソプロピルスルホニルオキシなどの低級アルキルスルホニルオキシ基；フェニルスルホニルオキシおよびナフチルスルホニルオキシなどのアリールスルホニルオキシ基などが挙げられる。

また、 R^{5b} 、 R^{5c} および R^{5d} のアルキル基としては、メチル基などの低級アルキル基が好ましい。

一般式 [1 2] および [1 1] の化合物は、塩とすることもでき、それらの塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基における塩を挙げることができる。塩基性基における塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸および硫酸などの鉱酸との塩；酒石酸、ギ酸、乳酸、クエン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；並びにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩などを挙げることができる。

また、本製造法における一般式 [6] および [4 a] の化合物の塩は製造法II Aで説明したと同様の塩が挙げられる。

(1) 一般式[6]の化合物またはその塩の製法

一般式[1 2]の化合物またはその塩をアリールリチウムの存在下に、ホルムアルデヒドまたはその誘導体と反応させることにより、一般式[6]の化合物またはその塩を製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、*n*-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、*n*-ジブチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類などが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

この反応に使用されるアリールリチウムとしては、例えば、フェニルリチウム、ジフェニルリチウムおよびナフチルリチウムなどが挙げられる。

ホルムアルデヒドまたはその誘導体としては、例えば、ホルムアルデヒド、パ

ラホルムアルデヒドおよびトリオキサンなどが挙げられる。

アリールリチウムおよびホルムアルデヒドまたはその誘導体の使用量は、一般式[1 2]の化合物またはその塩に対して、2倍モル以上、好ましくは、2~5倍モルである。

- 5 この反応は通常、 $-70\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-30\sim 30^{\circ}\text{C}$ で、10分~24時間実施すればよい。

得られた一般式[6]の化合物またはその塩は、単離せずにそのままつぎの反応に用いてもよい。

- 10 また、反応後にアミノ保護基の脱離反応を行い、新たなアミノ保護基の導入を行ってもよい。

(2) 一般式[1 1]の化合物またはその塩の製法

一般式[6]の化合物またはその塩に、ハロゲン化剤またはスルホニル化剤などを、塩基の存在下または不存在下で反応させることにより、一般式[1 1]の化合物またはその塩を製造することができる。

- 15 この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響及ぼさないものであればよく、例えば、n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；並びにアセトニトリルなどのニトリル類などが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

- 25 また、必要に応じて用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、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]ウンデカ-7-エン(DBU)、ピリジン、カリウム tert-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび水素化ナトリウムなどの有機または無機塩基が挙げられる。

ハロゲン化剤としては、例えば、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、三塩化リン、五塩化リンおよび塩化チオニルなどが挙げられる。

スルホニル化剤としては、例えば、メタンスルホニルクロリドおよびp-トルエ

ンスルホニルクロリドなどが挙げられる。

ハロゲン化剤またはスルホニル化剤および必要に応じて用いられる塩基の使用量は、一般式 [6] の化合物またはその塩に対して、それぞれ、等モル以上、好ましくは、1~5倍モルである。

- 5 この反応は、通常、 $-10\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ で、10分~24時間実施すればよい。

得られた一般式 [1 1] の化合物またはその塩は、単離せずにそのままの反応に用いてもよい。

(3) 一般式[4 a]の化合物またはその塩の製法

- 10 一般式[1 1]の化合物またはその塩を、塩基の存在下および触媒の存在下または不存在下、閉環反応させることにより、一般式[4 a]の化合物またはその塩を製造することができる。

- この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、*n*-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；ベンゼンおよびトルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテルおよびジ*n*-ブチルエーテルなどのエーテル類；塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；*N,N*-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；並びに水などが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。
- 15
20

この反応に使用される塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウム *tert*-ブトキシドおよび水素化ナトリウムなどが挙げられる。

- 必要に応じて使用される触媒としては、通常知られた四級アンモニウム塩の相間移動触媒が用いられるが、好ましくは、臭化テトラ*n*-ブチルアンモニウムおよび硫酸水素テトラ*n*-ブチルアンモニウムなどが挙げられる。
- 25

塩基の使用量は、一般式[1 1]の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1~10倍モルであり、必要に応じて使用される触媒の使用量は、一般式[1 1]の化合物またはその塩に対して、0.01~0.2倍モルである。

この反応は通常、 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で、10分~24時間実施すれば

よい。

一般式 [4 a] の化合物またはその塩は、単離せずにそのままの反応に用いてもよい。

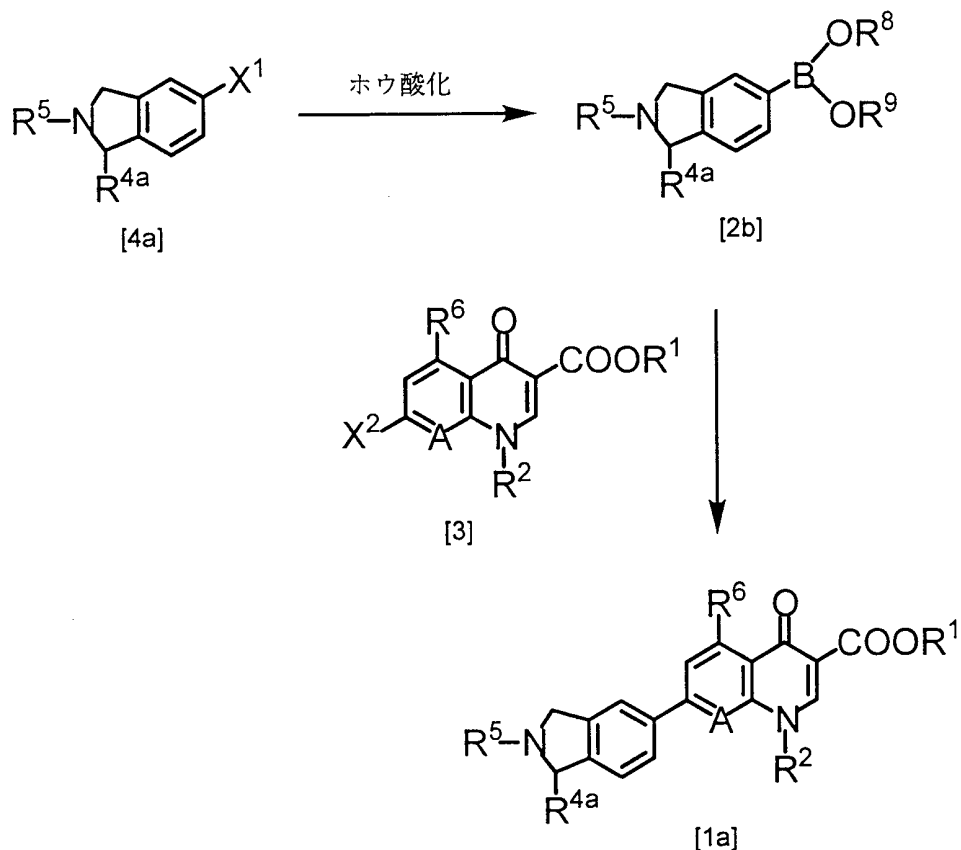
さらに、一般式 [4 a] の化合物またはその塩は、必要に応じて、R⁵の保護基を脱保護した後、以後の製造ルートを考慮した新たな保護基を導入してもよい。

上述した製造法における一般式 [4 a]、[6]、[11] および [12] の化合物またはそれらの塩において、異性体（例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらの異性体を使用することができ、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶を使用することができる。

また、一般式 [4 a]、[6]、[11] および [12] の化合物またはそれらの塩において、アミノ基、ヒドロキシル基またはカルボキシル基を有する化合物は、あらかじめこれらの基を通常の前置基で保護しておき、反応後、公知の方法でこれらの前置基を脱離することもできる。

つぎに、一般式 [4 a] の化合物またはその塩を原料とした一般式 [1 a] の化合物またはその塩の製造法について説明する。

製造法 IIIB



「式中、 R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 A 、 X^1 および X^2 は、上記と同じ意味を有する。」

(1) 一般式[2 b]の化合物またはその塩の製法

- 5 一般式[4 a]の化合物またはその塩をホウ酸化反応に付すことにより、一般式[2 b]の化合物またはその塩を製造することができる。

具体的には、例えば、第4版実験化学講座、24巻、第61～90頁(1992年)に記載の方法に準じて、一般式[4 a]の化合物またはその塩をリチオ化あるいはグリニャール反応に付した後、ホウ酸トリアルキルと反応させることによって得る

- 10 ことができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、*n*-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類などが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

- 15 この反応に使用されるリチオ化剤としては、例えば、*n*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、フェニルリチウムおよびメチルリチウムなどのアルキル金属も

しくはアリアル金属試薬、またはリチウムジイソプロピルアミドおよびリチウムビストリメチルシリルアミドなどのアミド塩基が挙げられ、また、グリニャール試薬は金属マグネシウムと一般式 [4 a] で表される化合物またはその塩を反応させることにより得ることができる。

- 5 この反応に使用されるホウ酸トリアルキルとしては、例えば、ホウ酸トリメチル、ホウ酸トリエチル、ホウ酸トリエチルおよびホウ酸トリブチルなどが挙げられる。

リチオ化剤、金属マグネシウムおよびホウ酸トリアルキルの使用量は、一般式 [4 a] の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1~2倍モル
10 である。

この反応は通常、 $-70\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-60\sim 0^{\circ}\text{C}$ で、10分~24時間実施すればよい。

得られた一般式 [2 b] の化合物またはその塩は、単離せずにそのままの反応に用いてもよい。

- 15 (2) 一般式 [1 a] の化合物またはその塩の製法

一般式 [1 a] の化合物またはその塩は、塩基の存在下または不存在下、パラジウム触媒を用いて、一般式 [2 b] の化合物またはその塩と一般式 [3] の化合物またはその塩をカップリング反応に付すことによって得ることができる。

- この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば
20 特に限定されないが、例えば、水；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリ
25 コールジメチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチルおよび酢酸ブチルなどのエステル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

この反応で所望に応じて用いられる塩基としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミンなどが挙げられ、塩基の使用量は、一般式 [3] の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、2~5倍モルである。

- 5 また、この反応で用いられるパラジウム触媒としては、例えば、パラジウム-活性炭素、パラジウム黒などの金属パラジウム；塩化パラジウムなどの無機パラジウム塩；酢酸パラジウムなどの有機パラジウム塩；テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム (0)、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム (II) クロリド、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィン）フェロセンパラジウム (II) クロリドなどの有機パラジウム錯体が挙げられる。

パラジウム触媒の使用量は、一般式 [3] の化合物またはその塩に対して、0.0001倍モル以上、好ましくは、0.001~0.05倍モルである。

一般式 [2 b] の化合物またはその塩の使用量は、一般式 [3] の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1.0~1.5倍モルである。

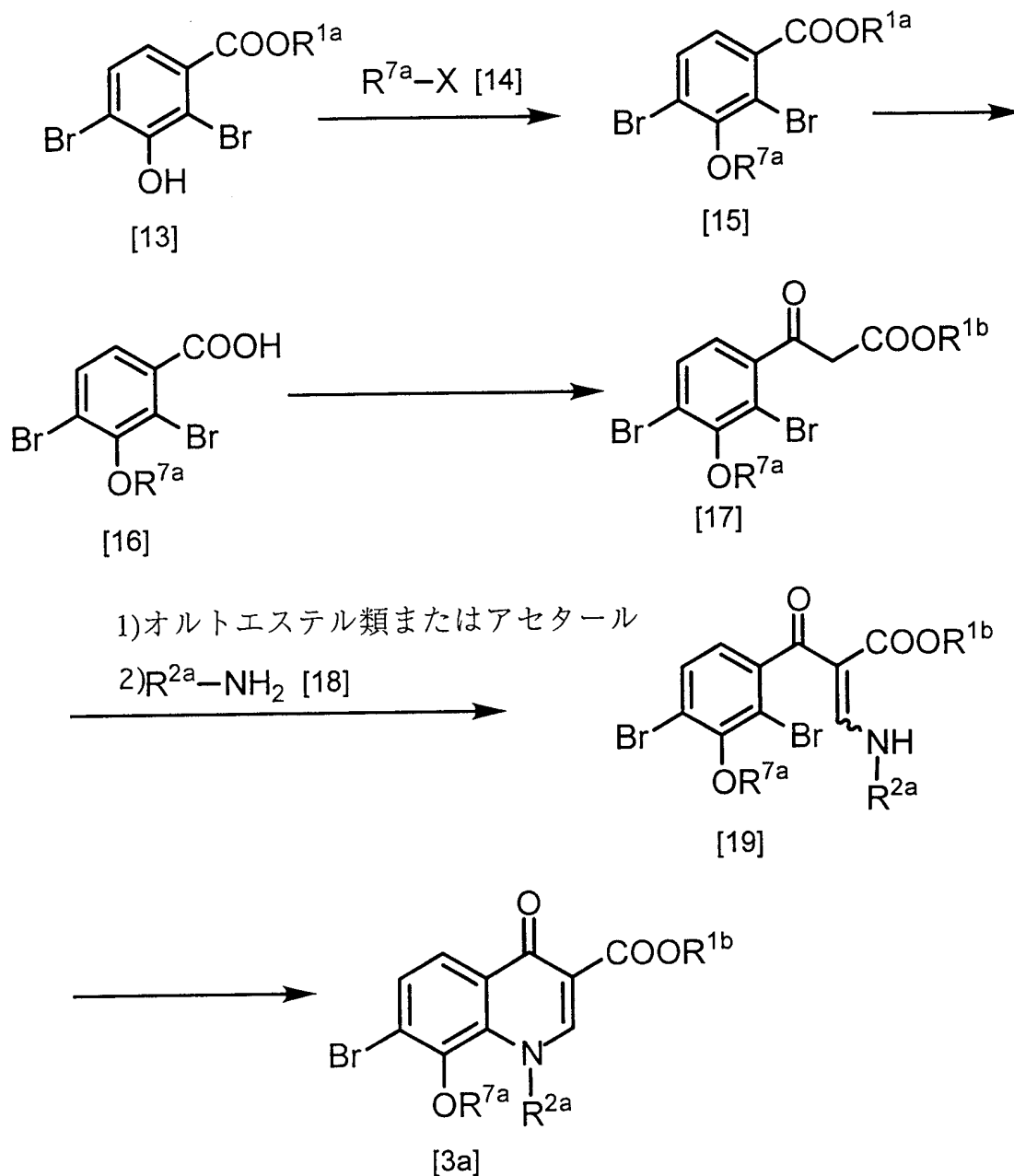
- 15 このカップリング反応は、通常、不活性気体（例えば、アルゴン、窒素）雰囲気下、50~170℃で、1分~24時間実施すればよい。

製造法 IIIBにおける一般式 [1 a]、[2 b]および [3] の化合物の塩としては、上記で説明したと同様の塩が挙げられる。

- 20 一般式 [3] の化合物またはその塩は、例えば、WO 97/29102に記載の方法で製造することができる。

IV. 7-ブロモキノロンカルボン酸誘導体の製造法

製造法 IVA



「式中、 R^{1b} 、 R^{2a} および R^{7a} は、上記と同じ意味を有し、 R^{1a} は、カルボキシル保護基を； X は、ハロゲン原子を、それぞれ示す。」

一般式 [3 a]、[13] ~ [19] の化合物は、塩とすることもでき、それらの塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。塩基性基における塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸および硫酸などの鉱酸との塩；酒石酸、ギ酸、乳酸、クエン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；並びにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トル

5

10 エンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスル

ホン酸との塩を、また、酸性基における塩としては、例えば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；並びにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル- β -フェネチルアミン、1-エフェナミンおよびN,N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などを挙げるができる。

(1) 一般式 [15] の化合物またはその塩の製法

10 一般式 [13] の化合物またはその塩に、塩基の存在下または不存在下、一般式 [14] の化合物を反応させることにより、一般式 [15] の化合物またはその塩を製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；アセトニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；並びに水などが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。また、反応溶媒として水を使用する場合は、通常知られている相間移動触媒を用いると効果的である。

使用する相間移動触媒としては、例えば、臭化テトラメチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、塩化テトラブチルアンモニウムおよびテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩などの第四級アンモニウム塩が挙げられる。相間移動触媒を用いる場合、その使用量は、一般式 [13] の化合物またはその塩に対して、0.1 倍モル以上、好ましくは、0.3~1.0 倍モルである。

25 所望に応じて用いられる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、カリウム tert-ブトキシドおよび水

素化ナトリウムなどが挙げられる。

塩基および一般式 [14] の化合物の使用量は、一般式 [13] の化合物またはその塩に対して、それぞれ、等モル以上、好ましくは、1~10 倍モルである。

この反応は、通常、0~180℃で、5分~30時間実施すればよい。

- 5 得られた一般式 [15] の化合物またはその塩は、単離せずにそのままの反応に用いてもよい。

(2) 一般式 [16] の化合物またはその塩の製法

一般式 [15] の化合物またはその塩を、通常のカルボキシル保護基の脱離反応に付すことにより、一般式 [16] の化合物またはその塩を得ることができる。

- 10 (3) 一般式 [17] の化合物またはその塩の製法

一般式 [17] の化合物またはその塩は、一般式 [16] の化合物またはその塩を通常、当該分野で知られているケトエステル化反応に付すことによって得ることができる。

- 15 (3-a) アンゲバンテ・ヘミ・インターナショナル・エディション・イン・イングリッシュ (Angew. Chem. Int. Ed. Engl.) 第18巻、第72頁 (1979年) に記載の方法に準じて、一般式 [16] の化合物またはその塩のカルボキシル基を活性化、例えば、N,N'-カルボニルジイミダゾールで活性酸アミド体などに誘導した後、マロン酸モノエステルのマグネシウム塩と反応させ、一般式 [17] の化合物またはその塩を得ることができる。

- 20 この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフランおよびジエチルエーテルなどのエーテル類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；並びにN,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類が挙げられ、また、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

- 25 マロン酸モノエステルのマグネシウム塩の使用量は、一般式 [16] の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1~2 倍モルである。

この反応は、通常、0~100℃、好ましくは、10~80℃で、5分~30時間実施すればよい。

(3-b) 別法として、例えば、一般式 [16] の化合物またはその塩のカルボキシル基を塩化チオニルなどのハロゲン化剤で酸ハライドに誘導した後、マロン酸ジエステルのナトリウムまたはエトキシマグネシウムなどの金属塩と反応させ、含水溶媒中、p-トルエンスルホン酸またはトリフルオロ酢酸を用いて部分的にカルボキシル保護基を脱離および脱炭酸反応に付すことによって、一般式 [17] の化合物またはその塩を得ることができる。

酸ハライドおよびマロン酸ジエステルの金属塩との反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、具体的には、前述の (3-a) と同様の溶媒が挙げられる。

10 マロン酸ジエステルの金属塩の使用量は、一般式 [16] の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1~3 倍モルである。

この反応は、通常、-50~100℃で、5分~30時間実施すればよい。

(4) 一般式 [19] の化合物またはその塩の製法

15 (4-a) 一般式 [19] の化合物またはその塩は、一般式 [17] の化合物またはその塩に、無水酢酸中、オルトギ酸メチルまたはオルトギ酸エチルなどのオルトエステル類を反応させた後、一般式 [18] の化合物またはその塩を反応させることによって得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、また、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

25 オルトエステル類の使用量は、一般式 [17] の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1~10 倍モルである。これらの反応は、通常、0~150℃、好ましくは、50~150℃で、20分~50時間実施すればよい。

ついで、一般式 [18] の化合物またはその塩を反応させるには、この一般式 [18] の化合物またはその塩を、一般式 [17] の化合物またはその塩に対して、等モル以上使用すればよく、通常、0~100℃、好ましくは、10~60℃で、20分~30時間実施すればよい。

- 5 (4-b) 別法として、一般式 [17] の化合物またはその塩に、無水酢酸などの酸無水物の存在下または不存在下に、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールまたはN,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタールなどのアセタール類を反応させた後、一般式 [18] の化合物またはその塩を反応させて、一般式 [19] の化合物またはその塩へ誘導することもできる。
- 10 酸無水物を用いる場合、その使用量は、一般式 [17] の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1~5倍モルである。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、具体的には前述の(4-a)と同様の溶媒が挙げられる。アセタール類の使用量は、一般式 [17] の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、約1~5倍モルである。

15

これらの反応は、通常、0~100℃、好ましくは、20~85℃で、20分~50時間実施すればよい。

ついで、一般式 [18] の化合物またはその塩を反応させるには、この一般式 [18] の化合物またはその塩を、一般式 [17] の化合物またはその塩に対して、等モル以上使用すればよく、通常、0~100℃、好ましくは、10~60℃で、20分~30時間実施すればよい。

20

(5) 一般式 [3a] の化合物またはその塩の製造

一般式 [3a] の化合物またはその塩は、一般式 [19] の化合物またはその塩を、フッ化塩もしくは塩基の存在下または不存在下に閉環反応に付すことによつて得ることができる。

25

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ジオキサン、アニソール、ジエチレングリコールジメチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；ジメチルスル

ホキシドなどのスルホキシド類；並びに水などが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

この反応で所望に応じて用いられるフッ化塩としては、例えば、フッ化ナトリウムおよびフッ化カリウムなどが挙げられる。

- 5 この反応で所望に応じて用いられる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、カリウム tert-ブトキシドおよび水素化ナトリウムなどが挙げられる。

- フッ化塩および塩基の使用量は、一般式 [19] の化合物またはその塩に対して、それぞれ、等モル以上、好ましくは、1.0~3.0 倍モルである。この反応は、
10 通常、0~180℃で、5分~30時間実施すればよい。

得られた一般式 [3a] の化合物またはその塩は、単離せずにそのままの反応に用いてもよい。

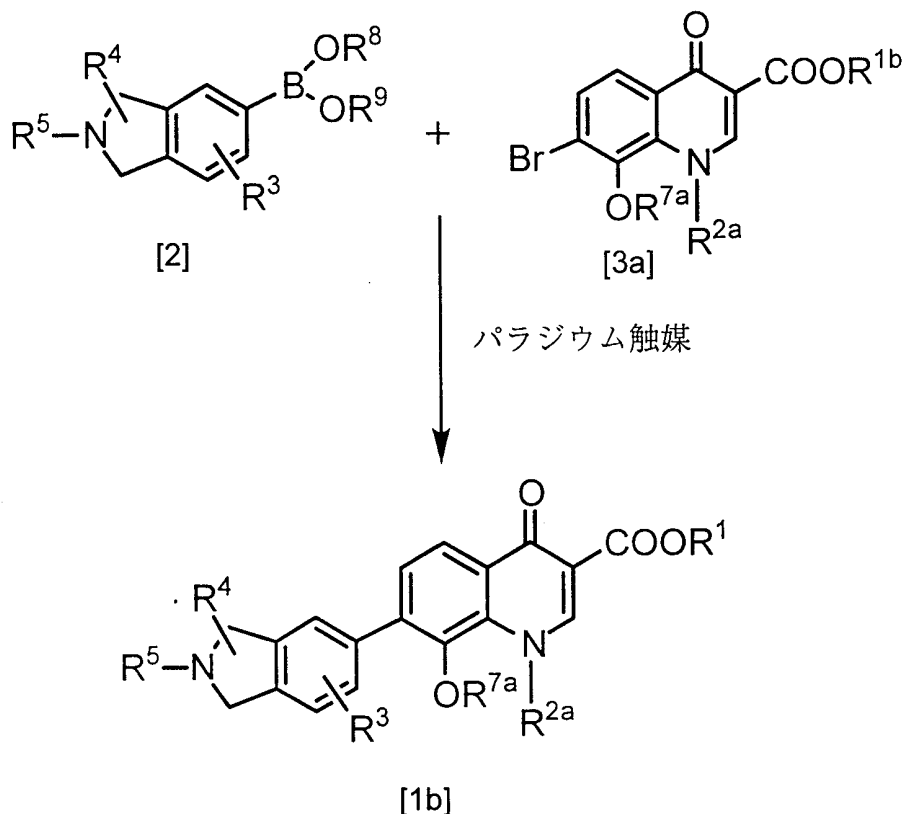
- このようにして得られた一般式 [3a] の化合物またはその塩を、例えば、保護反応または／および脱保護反応に付すことによって、他の一般式 [3a] の化合物またはその塩に誘導することができる。
15

上述した製造法における一般式 [3a]、[13]~[19] の化合物またはそれらの塩において、異性体（例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらの異性体を使用することができ、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶を使用することができる。

- 20 また、一般式 [3a]、[13]~[19] の化合物またはそれらの塩において、アミノ基、ヒドロキシル基またはカルボキシル基を有する化合物は、あらかじめこれらの基を通常のプロテクト基で保護しておき、反応後、自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することもできる。

- つぎに、一般式 [3a] の化合物またはその塩を原料とした一般式 [1b] の
25 化合物またはその塩の製造法について説明する。

製造法 IVB



[式中、 R^1 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{7a} 、 R^8 および R^9 は、上記と同じ意味を有する。]

一般式 [1 b] の化合物またはその塩は、塩基の存在下または不存在下、パラジウム触媒を用いて、一般式 [2] の化合物またはその塩と一般式 [3 a] の化合物またはその塩をカップリング反応に付すことによって得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、水；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；酢酸エチルおよび酢酸ブチルなどのエステル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

この反応で所望に応じて用いられる塩基としては、例えば、炭酸水素ナトリウム

ム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよびトリエチルアミンなどが挙げられる。

この反応で用いられるパラジウム触媒としては、例えば、パラジウム-活性炭素およびパラジウム黒などの金属パラジウム；塩化パラジウムなどの無機パラジウム塩；酢酸パラジウムなどの有機パラジウム塩；テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリドおよび1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）クロリドなどの有機パラジウム錯体が挙げられる。

パラジウム触媒の使用量は、一般式 [3 a] の化合物またはその塩に対して、0.01%モル以上、好ましくは、0.1~1.0%モルである。

10 一般式 [2] の化合物またはその塩の使用量は、一般式 [3 a] の化合物またはその塩に対して、等モル以上、好ましくは、1.0~1.5 倍モルである。

このカップリング反応は、通常、不活性気体（例えば、アルゴン、窒素）雰囲気下、50~170℃で、1分~24時間実施すればよい。

15 一般式 [1 b] の化合物の塩としては、上記した一般式 [3 a]、[1 3] ~ [1 9] の化合物の塩と同様の塩が挙げられる。

一般式 [2] の化合物またはその塩は、例えば、WO 97/29102に記載の方法、上記製造法 IBおよびIIAで製造することができる。

一般式 [2] の化合物の塩としては、上記した一般式 [3 a]、[1 3] ~ [1 9] の化合物の塩と同様の塩が挙げられる。

20 v. 7-イソインドリン-3-キノリンカルボン酸の塩、その水和物およびそれらを活性成分とする組成物

(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸 (T-3811) のメタンスルホン酸塩を製造するためには、通常知られた、化合物の塩の製造法で製造すればよい。具体的には、T-3811のメタンスルホン酸塩は、T-3811を、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびメタノール-エーテル混合溶媒中などに懸濁または溶解させ、メタンスルホン酸を加え、反応させることにより得ることができる。

また、T-3811のメタンスルホン酸塩は、T-3811のメタンスルホン酸塩・一水和物を、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびメタノール-エーテル混合溶媒などの溶媒中で脱水することにより製造することもできる。

- 5 T-3811のメタンスルホン酸塩・一水和物を製造するためには、通常知られた、化合物の塩の水和物の製造法で製造すればよい。具体的には、例えば、T-3811を含水エタノール、含水イソプロパノールなどの含水アルコール類；含水アセトニトリル、含水アセトン、含水テトラヒドロフラン、含水酢酸、含水N,N-ジメチルホルムアミドおよび水などに懸濁または溶解させ、メタンスルホン酸を加えて反応させることにより、T-3811のメタンスルホン酸塩・一水
10 和物を製造することができる。

T-3811のメタンスルホン酸塩またはその一水和物を活性成分とし、不活性成分との組成物とする場合、不活性成分が製剤として許容される担体である製剤組成物とすることが好ましい。

- 15 本発明で使用される製剤として許容される担体としては、具体的には、例えば、乳糖、コーンスターチ、結晶セルロース、マンニトール、エリスリトール、精製白糖などの賦形剤；カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、
20 クロスポビドンなどの崩壊剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、メチルセルロースなどの結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸などの滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニールアルコール、メタアクリル酸コポリマー、
25 ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートなどのコーティング剤；マクロゴール、グリセリルトリアセタート、クエン酸トリエチルなどの可塑剤；三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、食用黄色5号、酸化チタンなどの着色剤；
サッカリンナトリウム、アスパルテーム、還元麦芽糖水アメなどの甘味剤；ゼラチン、アルギン酸ナトリウムなどの粘稠剤；マンニトール、ブドウ糖、キシリトールなどの等張化剤；メタンスルホン酸、乳酸ナトリウム液などのpH調節剤；注射用水などの溶剤；ポリソルベート80、ソルビタン脂肪酸エステル、マクロゴー

ル400などの界面活性剤；白色ワセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セタノールなどの軟膏基剤などが挙げられる。

また、組成物におけるT-3811のメタンスルホン酸塩またはその一水和物の配合量は、通常、組成物の0.05～70重量%、好ましくは0.5～20重量%である。

- 5 本発明組成物は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、細粒剤、散剤またはシロップ剤などの内用固形剤および内用液剤；注射剤、点眼剤などの液剤；軟膏、クリーム、ゲル、ゼリーなどの半固形剤などの剤形に製剤化することができる。

本発明組成物の投与方法、投与量および投与回数は患者の症状に応じて適宜選択することができ、通常、成人に対してはT-3811換算で1日、0.1～100mg/kg

- 10 を1回～数回に分割して投与すればよい。

つぎに、T-3811の各種塩の溶解度について説明する。

[試験法]

T-3811の各種塩溶解度は、つぎの方法により測定した。

- 15 T-3811各種塩約50mgに蒸留水2mlを添加し混合攪拌する。この試料液につき、冷水中で超音波照射（SOLID STATE 1200;超音波工業）を3時間行い、0.45 μ m（MILLEX-HV13；MILLIPORE）で濾過を行う。この濾液中のT-3811含量を液体クロマトグラフィー法により測定する。

その結果を表1に示す。

【表1】

20

T-3811の塩	pH	溶解度 (μ g/ml)
メタンスルホン酸塩	3.66	16510
リン酸塩	3.29	8520
25 L-乳酸塩	4.40	1980
ナトリウム塩	10.11	2340
クエン酸塩	3.90	420
酢酸塩	4.22	6230
塩酸塩	3.99	5450

マグネシウム塩	7.58	60
硫酸塩	3.46	1170

発明を実施するための最良の方法

5 つぎに、本発明を具体的に実施例、参考例、製造例および製剤例を挙げて説明するが本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、溶離液における混合比は、全て容量比であり、また、カラムクロマトグラフィにおける担体は、シリカゲル60、70~230メッシュ（メルク社製）またはBW-127ZH（富士シリシア化学社製）を用いた。

10 また、略号は、以下の意味を示す。

TFA:トリフルオロ酢酸

実施例 I-1

(R)-5-ブロモ-2-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1-メチル-イソ
 インドリン500mgをトルエン5mlに溶解させ、これにトリエチルアミン510mg、ピ
 15 ス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド35mgおよび4,4,5,5-
 -テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン330mgを順次加えた後、窒素雰囲気
 下、5時間加熱還流する。ついで、反応液に7-ブロモ-1-シクロプロピル-8-
 ジフルオロメトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン
 酸エチルエステル480mg、炭酸ナトリウム360mgおよびピ
 20 ス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド35mgを加えた後、窒素雰
 囲気下、3時間加熱還流する。反応液を酢酸エチル20mlおよび水10mlの混合溶媒に
 加え、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
 マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカ
 ゲルカラムクロマトグラフィ（溶離液；ヘキサン：酢酸エチル=1:2）で精製
 25 すれば、(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-[2-(2,2-ジメチル
 プロパノイル)-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリン-5-イル]-4-
 オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチルエステル470mgを得る。

IR(KBr) cm^{-1} : 1730,1610

NMR(CDCl_3) δ 値: 0.85~1.45(4H,m), 1.37(9H,s), 1.40(3H,d,J=6.0Hz), 1.50(3H,t,J

=7.0Hz), 4.12(1H, m), 4.41(2H, q, J=7.0Hz), 4.95(1H, d, J=12.0Hz), 5.08(1H, d, J=12.0 Hz), 5.50(1H, q, J=6.0Hz), 5.90(1H, t, J=76.0Hz), 7.39(1H, d, J=8.0Hz), 7.41(1H, d, J=8.0Hz), 7.49(1H, s), 7.54(1H, d, J=8.0Hz), 8.45(1H, d, J=8.0Hz), 8.69(1H, s)

実施例 I-2

- 5 (R)-5-ブロモ-2-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1-メチル-イソ
インドリン1gをジオキサン10mlに溶解させ、これにトリエチルアミン1.02g、1,
1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリドおよび
4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン650mgを順次加えた後、
窒素雰囲気下、2時間加熱還流する。反応液を酢酸エチル30mlおよび水20mlの混合
10 溶媒に加え、2mol/L塩酸でpH2に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層
を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留
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(溶離液;ヘキサン
:酢酸エチル=5:1)で精製すれば、(R)-2-(2,2-ジメチルプロパノイ
ル)-1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラ
15 ン-2-イル)イソインドリン400mgを得る。

IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1620, 1360, 1145

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.33(9H, s), 1.35(12H, s), 1.46(3H, d, J=6.0Hz), 4.93(1H, d, J=12.0 Hz), 5.00(1H, d, J=12.0Hz), 5.46(1H, q, J=6.0Hz), 7.25(1H, d, J=7.0Hz), 7.71(1H, s), 7.75(1H, d, J=7.0Hz)

20 実施例 I-3

- (R)-5-ブロモ-2-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1-メチル-イソ
インドリン200mgをジメチルスルホキシド3mlに溶解させ、これに酢酸カリウム20
0mg、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド14mgおよび4,
4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル-4',4',5',
25 5'-テトラメチル-1',3',2'-ジオキサボロラン170mgを順次加えた後、窒素
雰囲気下、5時間加熱還流する。反応液を酢酸エチル10mlおよび水10mlの混合溶媒
に加え、2mol/L塩酸でpH2に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を飽
和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、
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(溶離液;ヘキサン:酢

酸エチル=5:1)で精製すれば、(R)-2-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン140mgを得る。

実施例 I-4

- 5 (R)-2-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン2.5gをエタノール15mlに溶解させ、これに7-ブロモ-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル2.8gおよび炭酸ナトリウム1.1gを加える。ついで、窒素雰囲気下、10%パラジウム-活性炭素150mgを加えた後、同雰囲気下で3時間加熱還流する。反応液を冷却後、水15mlおよびアセトン30mlの混合溶媒に加え、得られた析出晶を濾取すれば、(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-[2-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリン-5-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチルエステル3.6gを得る。

参考例 I-1

- 1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-[2-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリン-5-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチルエステル34gを濃塩酸68mlに懸濁し、3時間加熱還流した後、水340mlを加え、常圧下に溶媒170mlを3時間を要して留去する。反応液を冷却後、エタノール17mlを加え、得られた析出晶を濾取する。得られた(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリン-5-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸・塩酸塩を水340mlに懸濁させ、氷冷下、2mol/L水酸化ナトリウムでpH7.5とし、得られた析出晶を濾取すれば、(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリン-5-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸・一水和物25.55gを得る。

参考例 I-2

- (R) - 1 - シクロプロピル - 8 - ジフルオロメトキシ - 7 - (1 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドリン - 5 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸・一水和物 24g を 50% エタノール 192ml に懸濁させ、40°C に加温した後、メタンスルホン酸 5.71g を加え均一溶液とする。ついで活性炭 2.4g を加え、同温度で 10 分間攪拌した後濾過し、濾液を濃縮し、得られた析出晶を濾取すれば、(R) - 1 - シクロプロピル - 8 - ジフルオロメトキシ - 7 - (1 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドリン - 5 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸のメタンスルホン酸塩・一水和物 26.64g を得る。
- 10 参考例 II - 1
水酸化ナトリウム 130g を水 1300ml に溶解し、これに (1R) - 1 - フェニルエチルアミン 188g を懸濁させた後、ピバロイルクロリド 287ml を 20°C で 40 分間を要して滴下する。同温度で 1 時間 30 分攪拌し、析出結晶を濾取すれば、N - [(1R) - 1 - フェニルエチル] - 2, 2 - ジメチルプロパンアミド 289g を得る。
- 15 $[\alpha]_D = 97 (29^\circ\text{C}, c = 1.0, \text{CHCl}_3)$
IR (KBr) cm^{-1} : ν_{∞} 1637
NMR (CDCl_3) δ 値: 1.20 (9H, s), 1.48 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 5.11 (1H, m), 5.8 (1H, brs), 7.31 (5H, s)
- 実施例 II - 1
- 20 N - [(1R) - 1 - フェニルエチル] - 2, 2 - ジメチルプロパンアミド 77.7g をテトラヒドロフラン 466ml に溶解し、この溶液に -30°C で n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 (1.6 モル溶液) 500ml を 30 分間を要して滴下する。滴下後 0°C に昇温し同温度で 1 時間 30 分攪拌後、再び -30°C まで冷却した後、二酸化炭素を導入する。導入後反応混合物を酢酸エチル 500ml および水 932ml の混合溶媒に加え、水層を分取する。
- 25 水層に塩化メチレン 200ml を加えた後 6N 塩酸で pH3 に調整し、有機層を分取する。有機層から減圧下に溶媒を留去して得られた残留物をメタノール 310ml に溶解し、この溶液にメタンスルホン酸 72.6g を加え、3 時間加熱還流する。40°C に冷却後水 777ml を滴下して晶出した結晶を濾取すれば、無色結晶の 2 - {(1R) - 1 - [(2, 2 - ジメチルプロパノイル) アミノ]エチル} 安息香酸メチル 77.2g を得る。

$[\alpha]_D = 52 (29^\circ\text{C}, c=1.0, \text{CHCl}_3)$

IR(KBr) cm^{-1} : ν_{∞} 1722, 1639

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.17(9H, s), 1.47(3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 3.93(3H, s), 5.4-5.6(1H, m), 7.1-7.6(4H, m), 7.86(1H, dd, $J=7.1, 1.2\text{Hz}$)

5 実施例 II-2

2- { (1R) - 1 - [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ]エチル } 安息香酸メチル70gを硫酸560mlに溶解し、この溶液に0°CでN-ブロモイソシアヌル酸ナトリウム64.2gを加え、氷冷下で3時間攪拌する。反応混合物を塩化メチレン420mlおよび水1050mlの混合溶媒に加え、不溶物を濾過した後有機層を分取する。得られた有機層を0.5N水酸化ナトリウム水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシクロヘキサンの再結晶すれば、無色結晶の5-ブロモ-2- { (1R) - 1 - [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ]エチル } 安息香酸メチル74.2gを得る。

$[\alpha]_D = 53 (29^\circ\text{C}, c=1.0, \text{CHCl}_3)$

15 IR(KBr) cm^{-1} : ν_{∞} 1726, 1709, 1637

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.16(9H, s), 1.45(3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 3.93(3H, s), 5.3-5.7(1H, m), 6.8-7.0(1H, m), 7.28(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.59(1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)

実施例 II-3

エタノール420mlに、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム13.4gおよび5-ブロモ-2- { (1R) - 1 - [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ]エチル } 安息香酸メチル70.0gを懸濁させ、0°Cで塩化カルシウム19.6gを加えた後、氷冷下で4時間攪拌する。反応液を1N塩酸359mlに滴下した後、塩化メチレン840mlおよび水231mlを加え、有機層を分取する。得られた有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をジエチレングリコールモノメチルエーテル250mlに溶解し、トリエチルアミン32.4mlを添加した後、氷冷下で塩化メタンスルホニル16.7mlを30分間を要して滴下し、さらに氷冷下30分攪拌する。反応液を水1120mlに滴下して晶出した結晶を濾取すれば、無色結晶の5-ブロモ-2- { (1R) - 1 - [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ]エチル } ベンジルメタンスルホネート70gを得る。

$[\alpha]_D = 26 (26^\circ\text{C}, c=1.0, \text{CHCl}_3)$

IR(KBr) cm^{-1} : ν_{∞} 1646

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.16(9H,s), 1.47(3H,d, J=6.8Hz), 3.04(3H,s), 5.0-5.3(1H,m), 5.22(1H,d, J=11.8Hz), 5.60(1H,d, J=11.8Hz), 5.8-6.0(1H,m), 7.20(1H,d, J=9.0Hz), 7.5-7.

5 6(2H,m)

実施例 II-4

5-ブロモ-2-[(1R)-1-[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]エチル]ベンジルメタンスルホネート25gをジエチレングリコールジメチルエーテル200mlに溶解し、この溶液に0°Cでナトリウム tert-ブトキシド6.73gを加え、5°Cで
10 2時間攪拌する。反応混合物に水150mlを滴下して晶出した結晶を濾取すれば、無色結晶の1-[(1R)-5-ブロモ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-2-イソインドリル]-2,2-ジメチル-1-プロパノン16.9gを得る。

$[\alpha]_D = 3 (29^\circ\text{C}, c=1.0, \text{CHCl}_3)$

IR(KBr) cm^{-1} : ν_{∞} 1616

15 NMR(CDCl_3) δ 値: 1.32(9H,s), 1.44(3H,d, J=6.4Hz), 4.83(1H,d, J=14.5Hz), 5.04(1H,d, J=14.5Hz), 5.38(1H,q, J=6.4Hz), 7.0-7.5(3H,m)

実施例 II-5

1-[(1R)-5-ブロモ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-2-イソインドリル]-2,2-ジメチル-1-プロパノン16.5gを6mol/L塩酸130ml中、5時間加熱還流する。反応混合物を室温まで冷却後、反応液をトルエンで洗浄した後、5mol/L水酸化ナトリウム水で中和し、塩化メチレン81mlで抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、トリエチルアミン8mlを加え、さらに塩化トリチル15.25g添加して室温で1時間攪拌する。反応混合物を水で洗浄した後、減圧下に溶媒を留去して得られた残留物をイソプロピルアルコールで再結晶すれば、淡紫色
25 結晶の(1R)-5-ブロモ-1-メチル-2-トリチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール16.7gを得る。

$[\alpha]_D = 92 (29^\circ\text{C}, c=1.0, \text{CHCl}_3)$

IR(KBr) cm^{-1} : ν_{∞} 1596

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.37(3H,d, J=6.4Hz), 3.99(1H,d, J=16.8Hz), 4.3-4.6(2H,m), 6.5-7.

6(18H,m)

実施例 II-6

5-ブロモ-2-[(1R)-1-[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]エチル]安息香酸メチル10.0gをトルエン100mlに溶解させ、ナトリウム tert-ブトキシド3.1gを加えた後、氷冷下で15分間攪拌する。反応液を水150mlおよび酢酸エチル100mlの混合溶媒に加え、2N塩酸で中和した後、有機層を分取する。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をイソプロピルアルコールで再結晶すれば、無色結晶の(3R)-6-ブロモ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-1-イソインドロン5.7gを得る。

$[\alpha]_D^{25} = 17.7 (29^\circ\text{C}, c=1.0, \text{CHCl}_3)$

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1702, 1655

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.51(3H, d, J=6.8Hz), 4.68(1H, q, J=6.8Hz), 7.31(1H, d, J=7.8Hz), 7.69(1H, dd, J=7.8, 1.7Hz), 7.95(1H, d, J=1.7Hz)

15 実施例 II-7

テトラヒドロフラン1200mlに、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム60.3gおよび(3R)-6-ブロモ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-1-イソインドロン40.0gを懸濁させ、0°Cで三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体301gを加えた後、3時間加熱還流する。反応液を冷却後、水2000mlおよび塩化メチレン700mlの混合溶媒に加え、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水で洗浄後、減圧下に溶媒を留去してその残留物を6mol/L塩酸200mlに溶解し、トルエン100mlを加えて5分間加熱還流する。反応液を冷却後、水層を5N水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整して、塩化メチレン200mlで抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去すれば、赤色油状物の(1R)-5-ブロモ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール30gを得る。

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.41(3H, d, J=6.3Hz), 2.27(1H, s), 3.8-4.6(3H, m), 7.0-7.6(3H, m)

実施例 II-8

(1R)-5-ブロモ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール30

gをエタノール120mlに溶解し、濃塩酸12mlを加え減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をイソプロピルアルコールで再結晶すれば、赤色結晶の(1R)-5-ブromo-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール・塩酸塩27.7gを得る。

5 $[\alpha]_D = 12.8(27^\circ\text{C}, c=1.00, \text{CHCl}_3)$

IR(KBr) cm^{-1} : 1602, 1593

実施例 II-9

(1R)-5-ブromo-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール・塩酸塩3.2gを塩化メチレン32mlに懸濁させ、トリエチルアミン3.94mlを加えた後、
10 塩化トリチル3.95gを塩化メチレン10mlに溶解して添加し室温で2時間攪拌する。反応混合物を水で洗浄した後、減圧下に溶媒を留去して得られた残留物をイソプロピルアルコールで再結晶すれば、淡紫色結晶の(1R)-5-ブromo-1-メチル-2-トリチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール4.83gを得る。本化合物の物性値は、先の実施例II-5で得られた化合物の物性値と一致した。

15 実施例 II-10

(1R)-5-ブromo-1-メチル-2-トリチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール13.5gをテトラヒドロフラン67.5mlに溶解し、この溶液に -50°C でn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(1.66モル溶液)19.7mlを10分間を要して滴下する。同温度で45分攪拌後ホウ酸トリイソプロピル5.87gを15分間を要して滴下し、さら
20 に同温度で1時間攪拌する。反応液を水67.5mlに加え 10°C で1時間攪拌後、酢酸でpH7に調整し有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシクロヘキサンで再結晶すれば、茶灰色結晶の(1R)-1-メチル-2-トリチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリルボロン酸8.6gを得る。

25 $[\alpha]_D = 59(28^\circ\text{C}, c=1.0, \text{CHCl}_3)$

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{B-O}}$ 1356

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.40(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 4.1-4.8(3H, m), 6.6-7.8(18H, m)

実施例 II-11

(1R)-1-メチル-2-トリチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインド

リルボロン酸1gを、テトラヒドロフラン4mlおよびヘキサン1.5mlの混合溶媒に懸濁させ、ジエタノールアミン0.24gを加えて20分間攪拌する。晶出した結晶を濾取すれば、無色結晶の2-[(1R)-1-メチル-2-トリチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル]-1,3,6,2-ジオキサアザボロカン0.88gを得る。

5 $[\alpha]_D = 57.2 (25^\circ\text{C}, c=0.33, \text{CHCl}_3)$

IR(KBr) cm^{-1} : 1490, 1446

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.18(3H, d, J=6.1Hz), 2.4-4.6(12H, m), 6.5-7.8(18H, m)

製造例 II-1

2-[(1R)-1-メチル-2-トリチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソ
10 インドリル]-1,3,6,2-ジオキサアザボロカン1.34gを水2mlおよび酢酸エチル5
mlの混合溶媒に懸濁し、これに7-ブロモ-1-シクロプロピル-8-ジフルオ
ロメトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルエ
ステル1.0g、炭酸ナトリウム0.55gおよびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウ
ム(II)クロリド0.05gを加えた後、窒素雰囲気下、3時間加熱還流する。反応混合
15 物を塩化メチレン10mlおよび水10mlの混合溶媒に加え、有機層を分取する。得ら
れた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下
に溶媒を留去する。得られた残留物をエタノールで再結晶すれば、1-シクロプ
ロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-[(1R)-1-メチル-2-トリチル-2,
3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3
20 -キノリンカルボン酸エチルエステル1.55gを得る。

$[\alpha]_D = 32 (27^\circ\text{C}, c=1.0, \text{CHCl}_3)$

IR(KBr) cm^{-1} : ν_{∞} 1734, 1690

NMR(CDCl_3) δ 値: 0.8-1.9(10H, m), 3.9-4.9(6H, m), 5.51(1H, t, J=75Hz), 6.7-8.0(19H,
m), 8.35(1H, d, J=8.0Hz), 8.66(1H, s)

25 製造例 II-2

2-[(1R)-1-メチル-2-トリチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソ
インドリル]-1,3,6,2-ジオキサアザボロカン13.5gを水50.6mlおよびジエチレ
ングリコールジメチルエーテル50.6mlの混合溶媒に懸濁し、これに酢酸1.58mlを加
えて30分間攪拌する。さらに7-ブロモ-1-シクロプロピル-8-ジフルオロ

メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル10.1g、炭酸ナトリウム5.59gおよびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド0.088gを加えた後、窒素雰囲気下、2時間加熱還流する。反応混合物を40℃に冷却後、有機層を分取する。得られた有機層にエタノール30mlを加え、晶出する結晶を濾過すれば、1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-[(1R) 1-メチル-2-トリチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチルエステル17.3gを得る。本化合物の物性値は、製造例 II-1 で得られた化合物の物性値と一致した。

10 実施例 III-1

水酸化ナトリウム83.7gを水495mlに溶解させ、この溶液にR-(+)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミン・塩酸塩165gおよびイソプロパノール495mlを添加した後、20℃でピバロイルクロリド92.5gを1時間30分間を要して滴下する。同温度で30分間攪拌した後、水660mlを30分間を要して滴下し、10℃まで冷却する。同温度で1時間攪拌した後、析出物を濾取すれば、無色結晶のN-[(1R) -1-(4-ブロモフェニル)エチル]-2,2-ジメチルプロパンアミド193.5g(収率97.6%)を得る。

融点：132~134℃

$[\alpha]_D^{25} +92^\circ$ (25℃, c=1.0, CHCl₃)

20 IR(KBr)cm⁻¹ : ν_{∞} 1636

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.19(9H,s), 1.45(3H,d, J=6.8Hz), 4.90-5.20(1H,m), 5.70-6.00(1H,m), 7.16(2H,d, J=8.5Hz), 7.45(2H,d, J=8.5Hz)

実施例 III-2

N-[(1R) -1-(4-ブロモフェニル)エチル]-2,2-ジメチルプロパンアミド2gをテトラヒドロフラン10mlに溶解させ、この溶液に-10℃でフェニルリチウム14.3ml(1.48M、シクロヘキサレンジエチルエーテル溶液)を滴下後、-5℃に昇温し同温度で4時間攪拌する。ついで、パラホルムアルデヒド1.06gを添加し、5℃で1時間攪拌した後、反応混合液に水6mlを添加し、有機層を分取する。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。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（溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1）で精製すれば、5-ブロモ-2- { (1R) - 1 - [(2,2-ジメチルプロパノイル) アミノ] エチル } ベンジルアルコール1.48g（収率66.9%）を得る。

- 5 IR(KBr)cm⁻¹ : ν_{∞} 1639,1610
NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.14(9H,s), 1.46(3H,d,J=6.8Hz), 4.3-5.4(4H,m), 6.0-6.4(1H,m), 7.0-7.6(3H,m)

実施例 III-3

- 5-ブロモ-2- { (1R) - 1 - [(2,2-ジメチルプロパノイル) アミノ]
10 エチル } ベンジルアルコール13.50gを塩化メチレン135mlに溶解させ、この溶液に氷冷下、トリエチルアミン6.59mlおよびメタンスルホニルクロリド3.66mlを加え、氷冷下1時間攪拌する。ついで、反応混合液に水50mlを加え、2 mol/L塩酸でpH2.0に調整した後、有機層を分取する。得られた有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にトルエン50mlお
15 よびシクロヘキサン50mlを加え、析出物を濾取すれば、無色結晶の5-ブロモ-2- { (1R) - 1 - [(2,2-ジメチルプロパノイル) アミノ] エチル } ベンジルメタンスルホネート11.5g（収率68.2%）を得る。

$[\alpha]_D +26^\circ$ (25°C,c=1.0,CHCl₃)

- 20 IR(KBr)cm⁻¹ : ν_{∞} 1646
NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.16(9H,s), 1.47(3H,d,J=6.8Hz), 3.04(3H,s), 5.0-5.3(1H,m), 5.22(1H,d,J=11.8Hz), 5.60(1H,d,J=11.8Hz), 5.8-6.0(1H,m), 7.20(1H,d,J=9.0Hz), 7.5-7.6(2H,m)

実施例 III-4

- N- [(1R) - 1 - (4-ブロモフェニル) エチル] - 2,2-ジメチルプロパ
25 ンアミド45gをテトラヒドロフラン225mlに溶解させ、この溶液に-30°Cでフェニルリチウム505ml(0.94M、シクロヘキサノールジエチルエーテル溶液)を滴下した後、-5°Cに昇温し同温度で3時間攪拌する。ついで、パラホルムアルデヒド23.77gを添加し、5°Cで1時間攪拌した後、反応混合液に水180mlを添加し、有機層を分取する。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、ゼオラム4A（東ソー製）で乾燥

した後、ゼオラム 4 A を濾去する。得られた濾液にトリエチルアミン 43.26g を加え、10℃ に冷却後、アセチルクロリド 31.07g を 30 分間を要して滴下し、同温度で 2 5 分間攪拌する。ついで、反応混合液に水 180ml を添加し、2mol/L 塩酸で pH 2.0 に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を 5% (w/w) 炭酸水素ナトリウムおよび水で順次洗浄後、常圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にシクロヘキサン 113ml および n-ヘキサン 135ml を加え析出物を濾取すれば、無色結晶の 5-ブromo-2-[(1R)-1-[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]エチル]ベンジルアセテート 33.93g (収率 60.1%) を得る。

融点：109~112.5℃

10 IR(KBr)cm⁻¹ : $\nu_{\text{C=O}}$ 1750, 1734, 1635

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.17(9H,s), 1.45(3H,d,J=6.8Hz), 2.10(3H,s), 4.90-5.50(3H,m), 5.70-6.10(1H,m), 7.10-7.60(3H,m)

実施例 III-5

N-[(1R)-1-(4-ブromoフェニル)エチル]-2,2-ジメチルプロパ
ンアミド 4.0g をテトラヒドロフラン 20ml に溶解させ、この溶液に -30℃ でフェニ
ルリチウム 45ml (0.94M、シクロヘキサノジエチルエーテル溶液) を滴下した後、
-5℃ に昇温し同温度で 2 時間攪拌する。ついで、パラホルムアルデヒド 1.69g を添
加し、5℃ で 1 時間攪拌した後、反応混合液に水 160ml を添加し、有機層を分取する。
得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、ゼオラム 4 A で乾燥した後、ゼオラム 4 A
20 を濾去する。得られた濾液を -15℃ に冷却後、塩化チオニル 2.10ml を加え室温ま
で昇温させ、同温度で 1 時間攪拌する。ついで、反応混合液に水 8ml を加え、5mol/
L 水酸化ナトリウムで pH 5.5 に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を
常圧下に溶媒を留去し、得られた残留物にシクロヘキサン 12ml および n-ヘキサン 1
25 2ml を加え析出物を濾取すれば、無色結晶の 5-ブromo-2-[(1R)-1-[(2,
2-ジメチルプロパノイル)アミノ]エチル]ベンジルクロリド 2.43g (収率 52.0%)
を得る。

IR(KBr)cm⁻¹ : $\nu_{\text{C=O}}$ 1634

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.16(9H,s), 1.49(3H,d,J=6.8Hz), 4.48(1H,d,J=11.7Hz), 5.07(1H,
d,J=11.7Hz), 5.00-5.40(1H,m), 5.70-6.10(1H,m), 7.10-7.60(3H,m)

実施例 III-6

50%(w/w)水酸化ナトリウム水溶液30gおよびトルエン40mlの混合液に、室温で5
-ブromo-2- { (1R) -1- [(2,2-ジメチルプロパノイル) アミノ] エ
チル} ベンジルアセテート10gおよび臭化テトラn-ブチルアンモニウム0.27gを加
え、35℃に昇温し1時間攪拌する。室温まで冷却した後、反応混合液に水30mlを加
え、有機層を分取する。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、
無水硫酸マグネシウムを濾去する。得られた濾液にトリエチルアミン3.98gを加
え、10℃に冷却後、塩化メタンスルホニル3.86gを10分間を要して滴下する。同温度で
30分間攪拌後、反応混合液に水30mlを加え有機層を分取する。分取した有機層に5
10 0%(w/w)水酸化ナトリウム水溶液30gを加え、35℃に昇温した後、臭化テトラn-ブ
チルアンモニウム0.27gを加える。同温度で1時間35分攪拌した後、室温まで冷却
し反応混合液に水30mlを加え有機層を分取する。分取した有機層を水で洗浄した
後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物にエチレングリコール10mlおよび濃
塩酸20mlを加え4時間加熱還流する。冷却後、反応混合液に水40mlおよびトルエン
15 20mlを加え、水層を分取する。分取した水層を活性炭処理した後、塩化メチレン4
0mlを加え20%(w/w)水酸化ナトリウム水溶液でpH11に調整する。ついで、有機層
を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、有機層にトリエチルアミン2.9
8gを加え、-15℃に冷却しトリチルクロリド7.43gを加える。反応混合液を室温ま
で昇温し、室温で30分間攪拌した後、水20mlを加え有機層を分取する。分取した
20 有機層を常圧下に溶媒を留去し、得られた残留物にイソプロパノール45mlを加え
析出物を濾取すれば、淡紫色結晶の(1R)-5-ブromo-1-メチル-2-トリ
チル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール10.11g (収率79.0%) を得る。

$[\alpha]_D^{25} +92^\circ$ (25℃, c=1.0, CHCl₃)

IR(KBr)cm⁻¹: 1596

25 NMR(CDCl₃) δ 値: 1.37(3H, d, J=6.4Hz), 3.99(1H, d, J=16.8Hz), 4.3-4.6(2H, m), 6.5-7.
6(18H, m)

実施例 III-7

5-ブromo-2- { (1R) -1- [(2,2-ジメチルプロパノイル) アミノ] エ
チル} ベンジルアセテートの代わりに5-ブromo-2- { (1R) -1- [(2,

2-ジメチルプロパノイル) アミノ] エチル] ベンジルクロリドを用い、実施例 III-6 と同様な閉環反応に付し、(1R)-5-ブロモ-1-メチル-2-トリチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを得る。

実施例 III-8

- 5 N- [(1R)-1-(4-ブロモフェニル) エチル] -2,2-ジメチルプロパノアミド46gをテトラヒドロフラン230mlに溶解させ、この溶液に-35°Cでフェニルリチウム300ml (1.62M、シクロヘキサノージエチルエーテル溶液) を滴下し、-5°Cに昇温し同温度で2時間攪拌する。ついで、パラホルムアルデヒド19.46gを添加し、5°Cで1時間攪拌した後、反応混合液に水138mlを添加し、有機層を分取す
- 10 る。得られた有機層をゼオラム4Aで乾燥した後、ゼオラム4Aを濾去する。得られた濾液に、10°Cでトリエチルアミン40.95gおよび塩化メタンスルホニル37.10gを加え、同温度で30分間攪拌する。ついで、反応混合液に水92mlを加え、6mol/L塩酸でpH2.5に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層に50%(w/w)水酸化ナトリウム水溶液138gおよび臭化テトラn-ブチルアンモニウム4.6gを加え20°C
- 15 で2時間攪拌した後、反応混合液に水92mlを加え有機層を分取する。得られた有機層に水92mlを加え6mol/L塩酸でpH3.0に調整した後、常圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にエチレングリコール46mlおよび濃塩酸92mlを加え、6時間加熱還流する。冷却後、反応混合液に水138mlおよびトルエン92mlを加え、水層を分取する。得られた水層を活性炭処理した後、塩化メチレン138mlを加え、5 mol/L水酸化ナ
- 20 トリウム水溶液でpH11に調整する。ついで、有機層を分取し、ゼオラム4Aで乾燥する。得られた有機層にトリエチルアミン13.10gを加え-15°Cに冷却しトリチルクロリド31.59gを加える。反応混合液を室温まで昇温し、室温で30分間攪拌した後、水138mlを加え有機層を分取する。分取した有機層を常圧下に溶媒を留去し、得られた残留物にイソプロパノール207mlを加え析出物を濾取すれば、淡紫色
- 25 結晶の(1R)-5-ブロモ-1-メチル-2-トリチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール42.5g (収率57.7%) を得る。本化合物の物性値は、実施例 II I-6 で得られた化合物の物性値と一致した。

製造例 III-1

(1R)-5-ブロモ-1-メチル-2-トリチル-2,3-ジヒドロ-1H-イ

ソインドール13.5gをテトラヒドロフラン67.5mlに溶解し、この溶液に -50°C でn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(1.66モル溶液)19.7mlを10分間を要して滴下する。同温度で45分攪拌後、ホウ酸トリイソプロピル5.87gを15分間を要して滴下し、さらに同温度で1時間攪拌する。反応混合物を水67.5mlに加え、 10°C で1時間攪拌後、酢酸でpH7に調整し、有機層を分取する。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシクロヘキサンで再結晶すれば、茶灰色結晶の(1R)-1-メチル-2-トリチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリルボロン酸8.6gを得る。

$[\alpha]_{\text{D}} +59^{\circ}$ (28°C , $c=1.0$, CHCl_3)

10 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{B-O}}$ 1356

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.40(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 4.1-4.8(3H, m), 6.6-7.8(18H, m)

製造例 III-2

(1R)-1-メチル-2-トリチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリルボロン酸1gをテトラヒドロフラン4mlおよびヘキサン1.5mlの混合溶媒に懸濁させ、ジエタノールアミン0.24gを加えて20分間攪拌する。析出物を濾取すれば、無色結晶の2-[(1R)-1-メチル-2-トリチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル]-1,3,6,2-ジオキサアザボロカン0.88gを得る。

$[\alpha]_{\text{D}} +57.2^{\circ}$ (25°C , $c=0.33$, CHCl_3)

IR(KBr) cm^{-1} : 1490, 1446

20 NMR(CDCl_3) δ 値: 1.18(3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 2.4-4.6(12H, m), 6.5-7.8(18H, m)

製造例 III-3

2-[(1R)-1-メチル-2-トリチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル]-1,3,6,2-ジオキサアザボロカン1.34gを水2mlおよび酢酸エチル5mlの混合溶媒に懸濁し、これに7-ブロモ-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル1.0g、炭酸ナトリウム0.55gおよびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド0.05gを加えた後、窒素雰囲気下、3時間加熱還流する。反応混合物を塩化メチレン10mlおよび水10mlの混合溶媒に加え、有機層を分取する。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下

に溶媒を留去する。得られた残留物をエタノールで再結晶すれば、1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-[(1R)-1-メチル-2-トリチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチルエステル1.55gを得る。

5 $[\alpha]_D +32^\circ$ (27°C, c=1.0, CHCl₃)

IR(KBr)cm⁻¹: ν_{∞} 1734, 1690

NMR(CDCl₃) δ 値: 0.8-1.9(10H, m), 3.9-4.9(6H, m), 5.51(1H, t, J=75Hz), 6.7-8.0(19H, m), 8.35(1H, d, J=8.0Hz), 8.66(1H, s)

参考例 IV-1

10 臭素 193.3g および塩化メチレン 600ml の混合液に-20°Cで、tert-ブチルアミン 176.1g を1時間を要して滴下する。同温度で1時間攪拌した後、m-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル 100.0g を5回に分けて添加し、同温度で2時間、0°Cで1時間、更に室温で10時間攪拌する。析出物を濾取し、得られた析出物に酢酸エチル 500ml および6 mol/L 塩酸 300ml を加え、有機層を分取する。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。

15 得られた残留物を減圧蒸留(135~142°C/0.5mmHg)で精製すれば、無色油状物の2,4-ジブromo-3-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル 121.0g を得る。

IR(KBr)cm⁻¹: ν_{∞} 1722

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 4.40(2H, q, J=7.1Hz), 6.39(1H, brs), 7.26(1H,

20 d, J=8.3Hz), 7.52(1H, d, J=8.3Hz)

実施例 IV-1

35%水酸化ナトリウム水溶液 400ml および臭化テトラブチルアンモニウム 49.8g の混合液に2,4-ジブromo-3-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル 100.0g のトルエン 400ml の溶液を加えた後、室温でクロロジフルオロメタン 53.4g を1時間

25 間を要して吹き込む。反応混合物に水 400ml を加え、有機層を分取する。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー[溶離液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=10:1]で精製すれば、無色結晶の2,4-ジブromo-3-ジフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル 110.8g を得る。

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1727

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.41(3H,t,J=7.1Hz), 4.41(2H,q,J=7.1Hz), 6.65(1H,t,J=74.0Hz),
7.48(1H,d,J=8.3Hz), 7.66(1H,d,J=8.3Hz)

実施例 IV-2

- 5 2,4-ジブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル 10.0g をN,N-ジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、これに炭酸カリウム 4.5g、ついでクロロジフルオロメタンのN,N-ジメチルホルムアミド溶液(10 モル溶液)100ml を加え、封管中、120-130°Cで3時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチル 100ml および水 100ml の混合溶媒に加え、6 mol/L 塩酸で pH 2 に調整した後、有機層を分取する。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー[溶離液;n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1]で精製すれば、無色結晶の2,4-ジブロモ-3-ジフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル 10.8g を得る。

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1717

- 15 NMR(CDCl_3) δ 値: 6.68(1H,t,J=74.0Hz), 7.60-7.90(2H,m), 8.83(1H,brs)

実施例 IV-3

- 2,4-ジブロモ-3-ジフルオロメトキシ安息香酸 100.0g を塩化メチレン 600ml に溶解し、イミダゾール 21.6g およびトリエチルアミン 96.5g を加えた後、氷冷下、塩化チオニル 37.8g を加え、同温度で30分攪拌し更に室温で1時間攪拌する。ついで、塩化マグネシウム 27.5g、トリエチルアミン 29.3g、マロン酸モノエチルエステルカリウム塩 98.4g およびN,N-ジメチルホルムアミド 100ml を順次加え、6時間加熱還流する。反応混合物に水 600ml を加え、6 mol/L 塩酸で pH 1 に調整した後、有機層を分取する。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液; n-ヘキサン:酢酸エチル=20:1] で精製すれば、無色結晶の2,4-ジブロモ-3-ジフルオロメトキシベンゾイル酢酸エチルエステル 108.2g を得る。

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1670

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.25(1.8H,t,J=7.1Hz), 1.34(1.2H,t,J=7.1Hz), 3.98(1.2H,s), 4.19(1.

2H,q,J=7.1Hz),4.29(0.8H,q,J=7.1Hz),5.40(0.4H,s),6.65(1H,t,J=73.7Hz),7.25(1H,d,J=8.3Hz),7.65(0.6H,d,J=8.3Hz),7.69(0.4H,d,J=8.3Hz),12.41(0.4H,s)

実施例 IV-4

2,4-ジブロモ-3-ジフルオロメトキシベンゾイル酢酸エチルエステル 100.0
 5 gを塩化メチレン 600mlに溶解し、無水酢酸 31.9g およびN,N-ジメチルホルム
 アミドジメチルアセタール 37.2g を加え、室温で1時間攪拌し、減圧下に溶媒を
 留去する。得られた残留物をイソプロパノール 500mlに溶解し、シクロプロピル
 アミン 14.8g を加え、室温で1時間攪拌し、析出晶を濾取すれば、無色結晶の2-
 10 ルアミノアクリル酸エチルエステル 95.2gを得る。

IR(KBr) cm^{-1} : ν_{∞} 1675,1621

NMR(CDCl_3) δ 値: 0.60-1.20(7H,m),2.80-3.20(1H,m),3.96(2H,q,J=7.1Hz),6.61(1
 H,t,J=74.0Hz),6.92(1H,d,J=8.3Hz),7.58(1H,d,J=8.3Hz),8.28(0.8H,d,J=13.9Hz),8.
 37(0.2H,d,J=13.9Hz),9.60-9.90(0.2H,m),10.80-11.30(0.8H,m)

15 実施例 IV-5

2-(2,4-ジブロモ-3-ジフルオロメトキシベンゾイル)-3-シクロプロ
 ピルアミノアクリル酸エチルエステル 100.0gをジメチルスルホキシド 400mlに溶
 解し、炭酸カリウム 34.3g を加え、90°Cで2時間攪拌する。反応混合物を室温ま
 20 で冷却後、水 800mlに加え、析出晶を濾取すれば、無色結晶の7-ブロモ-1-
 シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノ
 リン-3-カルボン酸エチルエステル 78.3gを得る。

IR(KBr) cm^{-1} : ν_{∞} 1687,1640

NMR(CDCl_3) δ 値: 0.70-1.70(7H,m),3.70-4.70(3H,m),6.52(1H,t,J=74.5Hz),7.58(1
 H,d,J=8.5Hz),8.24(1H,d,J=8.5Hz),8.59(1H,s)

25 製造例 IV-1

(R)-2-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1-メチル-5-(4,4,5,5-
 テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン 2.5g
 をエタノール 15mlに溶解させ、これに7-ブロモ-1-シクロプロピル-8-ジ
 フルオロメトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エ

チルエステル 2.8g および炭酸ナトリウム 1.1g を加える。ついで、窒素雰囲気下、10%パラジウム-活性炭素 150mg を加えた後、同雰囲気下で 3 時間加熱還流する。反応液を冷却後、水 15ml およびアセトン 30ml の混合溶媒に加え、得られた析出晶を濾取すれば、(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-[2-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチルエステル 3.6g を得る。

製造例 IV-2

(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-[2-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチルエステル 3.4g を濃塩酸 68ml に懸濁し、3 時間加熱還流した後、水 340ml を加え、常圧下に溶媒 170ml を 3 時間を要して留去する。反応液を冷却後、エタノール 17ml を加え、得られた析出晶を濾取する。得られた (R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸・塩酸塩を水 340ml に懸濁させ、氷冷下、2 mol/L 水酸化ナトリウムで pH7.5 とし、得られた析出晶を濾取すれば、(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸・一水和物 25.55g を得る。

製造例 IV-3

(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸・一水和物 24g を 50%エタノール 192ml に懸濁させ、40°C に加温した後、メタンスルホン酸 5.71g を加え均一溶液とする。ついで、活性炭 2.4g を加え、同温度で 10 分間攪拌した後、不溶物を濾去する。濾液を濃縮し、得られた析出晶を濾取すれば、(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸のメタンスルホン酸塩・一水

和物 26.64g を得る。

実施例 V-1

- (R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸24gを50%含水エタノール192mlに懸濁させ、40℃に加温した後、メタンスルホン酸5.71gを加え均一溶液とする。ついで、同温度で10分間攪拌した後濾過し、濾液を濃縮し得られた析出晶を濾取すれば、(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸の
- 10 メタンスルホン酸塩・一水和物26.64gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹: $\nu_{\text{C=O}}$ 1724,1615

NMR(TFA-d) δ 値: 1.2-2.1(7H,m),3.16(3H,s),4.7-5.7(4H,m),6.21(1H,t,J=72Hz),7.5-8.0(3H,m),8.14(1H,d,J=10Hz),8.78(1H,d,J=10Hz),9.66(1H,s)

水分: 3.31%

15 実施例 V-2

- (R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸0.2gをエタノール4mlに懸濁させ、70℃に加温した後、メタンスルホン酸45mgを加え均一溶液とする。ついで同温度で1時間攪拌した後、室温
- 20 まで冷却し、得られた析出晶を濾取すれば、(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸のメタンスルホン酸塩0.20gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹: $\nu_{\text{C=O}}$ 1716,1613

- 25 NMR(TFA-d) δ 値: 1.2-2.1(7H,m),3.16(3H,s),4.6-5.6(4H,m),6.21(1H,t,J=73Hz),7.4-8.0(3H,m),8.17(1H,d,J=10Hz),8.80(1H,d,J=10Hz),9.66(1H,s)

水分: 0.1%

実施例 V-3

(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-

5 (R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸のメタンスルホン酸塩・一水和物0.2gをエタノール2mlに懸濁させ、室温下で15時間攪拌後、濾取すれば、(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸のメタンスルホン酸塩0.14gを得る。

ここで得られた化合物の物性値は、実施例 V-2 で得られた化合物の物性値と一致した。

水分：0.33%

10 参考例 V-1

(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸0.5gを50%含水エタノール10mlに懸濁させ、50℃に加温した後、リン酸0.14gを加え均一溶液とする。ついで、同温度で10分間攪拌した後濾過する。
 15 濾液を室温まで冷却後、得られた析出晶を濾取すれば、(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸のリン酸塩0.32gが得られる。

IR(KBr)cm⁻¹ : ν_{∞} 1722,1616

20 NMR(TFA-d) δ 値 : 1.1-2.1(7H,m),4.5-5.6(4H,m),6.20(1H,t,J=75Hz),7.4-8.0(3H,m),8.14(1H,d,J=10Hz),8.80(1H,d,J=10Hz),9.65(1H,s)

参考例 V-2

(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸0.7gを40%含水エタノール8.2mlに懸濁させ、L-乳酸0.16gを加えた後、50℃に加温し均一溶液とする。ついで、同温度で濾過後、濾液を濃縮し得られた析出晶を濾取すれば、(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸のL-乳酸塩0.57gを得る。
 25

IR(KBr)cm⁻¹ : $\nu_{\text{C=O}}$ 1723,1616

NMR(TFA-d) δ 値 : 1.2-2.1(10H,m),4.4-5.6(5H,m),6.19(1H,t,J=72Hz),7.5-8.0(3H,m),8.14(1H,d,J=10Hz),8.79(1H,d,J=10Hz),9.64(1H,s)

参考例 V-3

5 (R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸1.2gを25%含水エタノール9.4mlに懸濁させ、1mol/L水酸化ナトリウム溶液2.57mlを加えた後、1時間超音波をかけることにより均一溶液とする。ついで、反応液をクロロホルムで2回洗浄後、濃縮し得られた析出晶を濾取すれば、

10 (R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸のナトリウム塩0.49gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹ : $\nu_{\text{C=O}}$ 1636

15 NMR(TFA-d) δ 値 : 1.2-2.1(7H,m),4.6-5.6(4H,m),6.20(1H,t,J=72Hz),7.5-8.0(3H,m),8.17(1H,d,J=10Hz),8.79(1H,d,J=10Hz),9.66(1H,s)

参考例 V-4

(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸0.2gを50%含水エタノール42mlに懸濁させ、クエン酸0.11gを加えた後、65℃に加温し均一溶液とする。ついで、同温度で濾過後、濾液を濃縮し得られた析出晶を濾取すれば、(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸のクエン酸塩0.24gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹ : $\nu_{\text{C=O}}$ 1724,1616

25 参考例 V-5

(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸0.5gを酢酸0.75mlに懸濁させ、80℃に加温し均一溶液とする。ついで、同温度で濾過後、濾液にエタノール2.5mlを加え、得られた析出晶を濾取

すれば、(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸の酢酸塩0.24gを得る。

IR(KBr) cm^{-1} : ν_{∞} 1723,1622

- 5 NMR(TFA-d) δ 値: 1.2-2.1(7H,m), 2.28(3H,s), 4.7-5.6(4H,m), 6.20(1H,t, J=74Hz), 7.5-8.0(3H,m), 8.14(1H,d, J=10Hz), 8.80(1H,d, J=10Hz), 9.64(1H,s)

参考例 V-6

- (R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸1.0gを50%含水エタノール20mlに懸濁させ、50°Cに加温した後、6mol/L塩酸0.41mlを加え均一溶液とする。ついで、同温度で10分間攪拌した後濾過する。濾液を室温まで冷却後、得られた析出晶を濾取すれば、(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸の塩酸塩0.56gを得る。
- 10
- 15

IR(KBr) cm^{-1} : ν_{∞} 1722,1616

NMR(TFA-d) δ 値: 1.2-2.1(7H,m), 4.5-5.6(4H,m), 6.21(1H,t, J=73Hz), 7.5-8.0(3H,m), 8.15(1H,d, J=10Hz), 8.78(1H,d, J=10Hz), 9.65(1H,s)

参考例 V-7

- (R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸0.6gを20%含水エタノール12mlに懸濁させ、マグネシウムエトキシド74mgを加えた後、2時間加熱環流する。ついで、反応液を室温まで冷却後、結晶を濾取すれば、(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸のマグネシウム塩0.55gを得る。
- 20
- 25

IR(KBr) cm^{-1} : ν_{∞} 1612

NMR(TFA-d) δ 値: 1.1-2.1(7H,m), 4.5-5.6(4H,m), 6.20(1H,t, J=73Hz), 7.5-8.0(3H,m), 8.12(1H,d, J=10Hz), 8.78(1H,d, J=10Hz), 9.65(1H,s)

参考例 V-8

(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸0.5gを50%含水エタノール10mlに懸濁させ、50℃に加温した後、
5 硫酸0.12gを加え均一溶液とする。ついで、同温度で10分間攪拌した後濾過する。濾液を室温まで冷却後、得られた析出晶を濾取すれば、(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸の硫酸塩0.34gを得る。

10 IR(KBr)cm⁻¹: ν_{∞} 1724,1615

NMR(TFA-d) δ 値: 1.2-2.1(7H,m), 4.6-5.6(4H,m), 6.20(1H,t,J=73Hz), 7.5-8.0(3H,m),
8.12(1H,d,J=10Hz), 8.80(1H,d,J=10Hz), 9.65(1H,s)

製剤例 V-1

(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸のメタンスルホン酸塩・一水和物380.4g、乳糖83.1g、コーン
15 スターチ36gおよびカルボキシメチルスターチナトリウム（プリモジェル；松谷科学）27gを混合した後、練合機（小型卓上ニーダー：小池鉄工）に投入し、6%ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L；日本曹達）水溶液180gを徐々に加えながら練合する。練合物をパワーミル（PS-04S：Dalton；2mmヘリンボーンスクリーン）にて整粒し、40℃で一夜送風乾燥する。乾燥後、パワーミル（20メッシュ角スクリーン）にて整粒した後、ステアリン酸マグネシウム2.7gを添加混合し、打錠用
20 粉末を得る。この粉末を直径7.5mmの杵によりロータリー式打錠機（HP-18；畑鉄工）にて、1錠重量180mgになるように打錠し、1錠あたり(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸(遊離塩基として) 100mgを含有する錠剤を得る。この錠剤に常法に従い水系にてフィルムコーティング（1錠あたり；ヒドロキシプロピルメチルセルロース（TC-5）4mg、マクロゴール6000 0.8mg、酸化チタン0.4mg、タルク0.4mg）を施し、ファイ

ルムコーティング錠を得る。

製剤例 V-2

注射用水958gに攪拌しながら(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸のメタンスルホン酸塩・一水和物 6.338gを投入し溶解する。溶解液に0.1mol/Lメタンスルホン酸0.62ml、D-マンニトール50gを添加しさらに攪拌する。完全に溶解後、0.22 μ mのメンブランフィルターで濾過を行う。この濾液を100mlずつバイアル瓶に分注し、ゴム栓、アルミキャップにより閉塞した後、蒸気滅菌(121 $^{\circ}$ C-20分間)を行い、1瓶中(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸(遊離塩基として)500mgを含有する注射剤を得る。

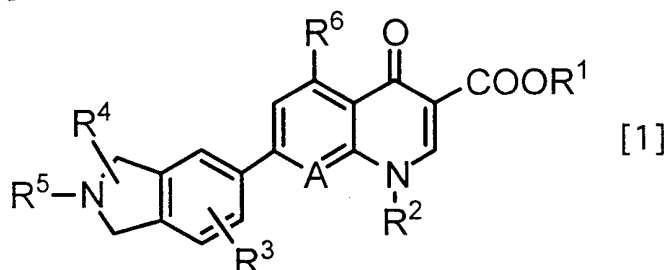
産業上の利用可能性

本発明の製造法は、抗菌剤として有用な7-イソインドリン-キノロンカルボン酸誘導体、とりわけ、T-3811およびその中間体であるイソインドリン-5-ボロン酸誘導体、1-アルキルイソインドリン-5-ボロン酸誘導体、1-アルキル-5-ハロゲノイソインドリン誘導体並びに7-ブロモ-キノロンカルボン酸誘導体の工業的製造法として有用である。

また、T-3811のメタンスルホン酸塩は、生理的に許容されるpHにおいて、著しく溶解度が高く、さらにまた、T-3811のメタンスルホン酸塩・一水和物は、結晶多形がなく湿度に対する安定性もよいことから、T-3811を活性成分とする組成物、特にT-3811製剤の原料として有用である。

請求の範囲

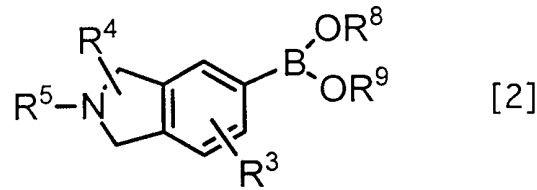
1. 一般式 [1]



「式中、R¹は、水素原子またはカルボキシル保護基を；R²は、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールまたは複素環式基を；R³は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルコキシまたはアルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護または置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1つ以上の基を；R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルアルキル、アリール、アルコキシまたはアルキルチオ基、保護されていてもよいヒドロキシルまたはイミノ基、保護または置換されていてもよいアミノ基、アルキリデン基、オキソ基、R⁴が結合する炭素原子と共にシクロアルカン環を形成する基から選ばれる1つ以上の基を；R⁵は、水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アシルまたはアリール基を；R⁶は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アルコキシもしくはアルキルチオ基、保護されていてもよいヒドロキシルもしくはアミノ基またはニトロ基を；Aは、CHまたはC-R⁷（R⁷は、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アルコキシもしくはアルキルチオ基または保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。）を、それぞれ示す。」

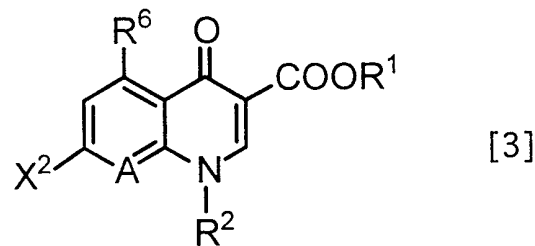
で表される化合物を製造する方法が、つぎの(i)または(ii)のいずれかであることを特徴とする7-イソインドリン-キノロンカルボン酸誘導体またはその塩の製造法。

(i)金属パラジウムの存在下、つぎの一般式 [2]



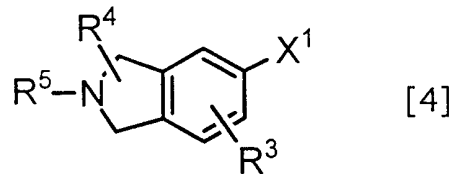
「式中、 R^3 、 R^4 および R^5 は、上記と同様の意味を； R^8 および R^9 は、水素原子もしくは低級アルキル基または一緒になって形成される、ホウ素原子を含有する環を示す。」

- 5 で表されるイソインドリン-5-ボロン酸誘導体またはその塩に、つぎの一般式 [3]



- 「式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 およびAは、上記と同様の意味を； X^2 は、脱離基を示す。」
 10 で表される7-脱離基置換-キノロンカルボン酸またはその塩を反応させることを特徴とする方法。

(ii)金属パラジウム、パラジウム塩またはパラジウム錯体から選ばれるパラジウム触媒の存在下、つぎの一般式 [4]



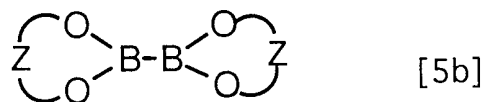
- 「式中、 R^3 、 R^4 および R^5 は、上記と同様の意味を； X^1 は、ハロゲン原子を示す。」
 15

で表される5-ハロゲノイソインドリン誘導体またはその塩に、一般式 [5 a]



「式中、Zは、アルキレン基を示す。」

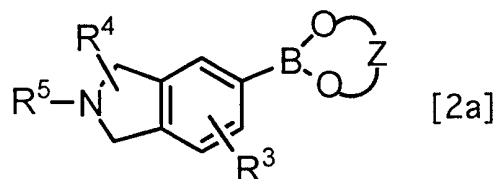
で表されるジアルコキシボランまたは一般式 [5 b]



20

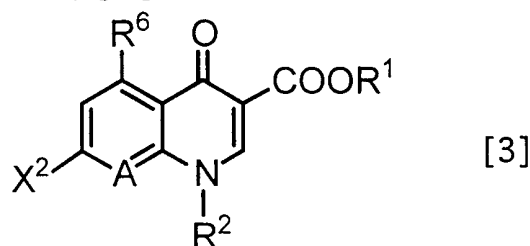
「式中、Zは、上記と同様の意味を示す。」

で表されるアルコキシジボランを反応させ、つぎの一般式 [2 a]



「式中、R³、R⁴、R⁵およびZは、上記と同様の意味を示す。」

5 で表されるイソインドリン-5-ボロン酸誘導体またはその塩とした後、それらを単離せず、つぎの一般式 [3]

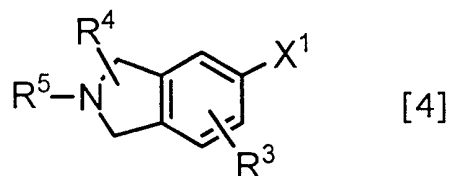


「式中、R¹、R²、R⁶、AおよびX²は、上記と同様の意味を示す。」

で表される7-脱離基置換-キノロンカルボン酸またはその塩を反応させることを特徴とする方法。

10 2. R⁵が、水素原子、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アシルまたはアリール基である請求項1記載の7-イソインドリン-キノロンカルボン酸誘導体またはその塩の製造法。

3. 金属パラジウム、パラジウム塩またはパラジウム錯体から選ばれるパラジウム触媒の存在下、つぎの一般式 [4]



15 「式中、R³は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルコキシまたはアルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護または置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1つ以上の基を；R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルアルキル、アリール、アルコキシまたはアルキルチオ基、保護されていてもよいヒドロキシルまたはイミノ基、保護または置換されていてもよいアミノ基、ア

20

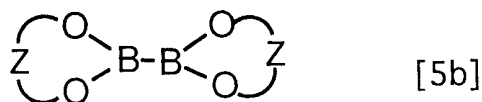
ルキリデン基、オキソ基、 R^4 が結合する炭素原子と共にシクロアルカン環を形成する基から選ばれる1つ以上の基を； R^5 は、水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アシルまたはアリール基を； X^1 は、ハロゲン原子を示す。」

- 5 で表される5-ハロゲノイソインドリン誘導体またはその塩に、一般式 [5 a]



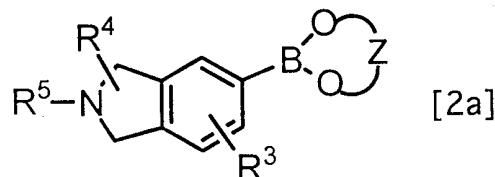
「式中、Zは、アルキレン基を示す。」

で表されるジアルコキシボランまたは一般式 [5 b]



- 10 「式中、Zは、上記と同様の意味を示す。」

で表されるアルコキシジボランを反応させることを特徴とする、つぎの一般式 [2 a]

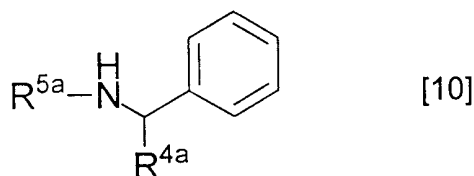


「式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 およびZは、上記と同様の意味を示す。」

- 15 で表されるイソインドリン-5-ボロン酸誘導体またはその塩の製造法。

4. R^5 が、水素原子、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アシルまたはアリール基である請求項3記載のイソインドリン-5-ボロン酸誘導体またはその塩の製造法。

5. 一般式 [10]



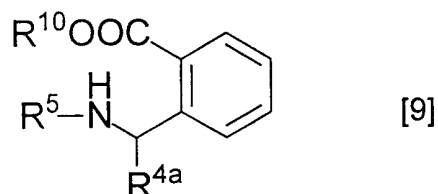
20

「式中、 R^{4a} は、アルキル基を； R^{5a} は、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アシルまたはアリール基を、それぞれ示す。」

で表されるフェニルアルキルアミン誘導体またはその塩に、塩基の存在下、二酸

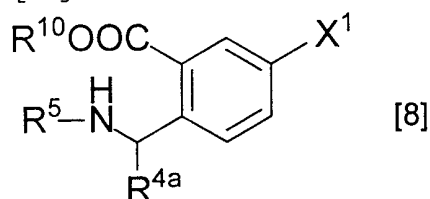
化炭素、ハロゲン化ギ酸エステルまたは炭酸エステルを反応させ、

一般式 [9]



5 「式中、R^{4a}は、上記と同じ意味を有し、R⁵は、水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アシルまたはアリアル基を；R¹⁰は、水素原子またはカルボキシル保護基を、それぞれ示す。」

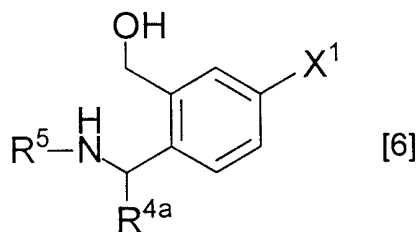
で表される 2-アミノアルキル安息香酸誘導体またはその塩を得、ついでハロゲン化反応に付し、一般式 [8]



10

「式中、R^{4a}、R⁵およびR¹⁰は、上記と同じ意味を有し、X¹は、ハロゲン原子を示す。」

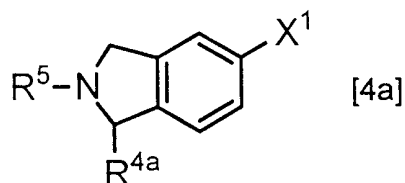
で表される 2-アミノアルキル-5-ハロゲノ安息香酸誘導体またはその塩を得、ついで、還元反応に付し、つぎの一般式 [6]



15

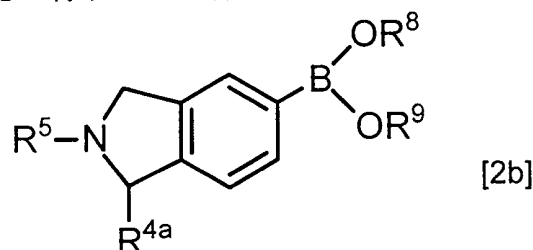
「式中、R^{4a}、R⁵およびX¹は、上記と同じ意味を有する。」

で表される 2-アミノアルキル-5-ハロゲノベンジルアルコール誘導体またはその塩を得た後、閉環反応に付し、一般式 [4a]



20 「式中、R^{4a}、R⁵およびX¹は、上記と同じ意味を有する。」

で表される 1-アルキル-5-ハロゲノイソインドリン誘導体またはその塩を得、
 ついで、ホウ酸化反応に付すことを特徴とする一般式 [2b]

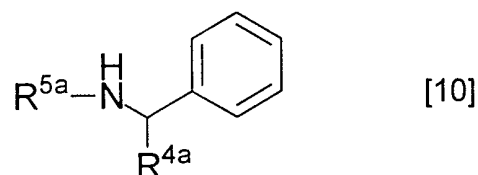


「式中、R^{4a}およびR⁵は、上記と同じ意味を有し、R⁸およびR⁹は、水素原子もし
 5 くは低級アルキル基または一緒になって形成されるホウ素原子を含有する環を示
 す。」

で表される 1-アルキルイソインドリン-5-ボロン酸誘導体またはその塩の製
 造法。

6. R^{4a}が、低級アルキル基； R^{5a}が、アミノ保護基； R⁵が、水素原子または
 10 アミノ保護基である請求項5記載の1-アルキルイソインドリン-5-ボロン酸
 誘導体またはその塩の製造法。

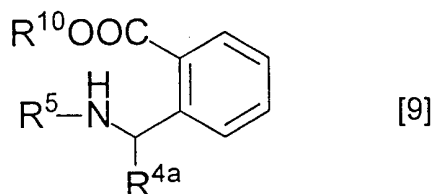
7. 一般式 [10]



「式中、R^{4a}は、アルキル基を； R^{5a}は、アミノ保護基、置換されていてもよいア
 15 ルキル、シクロアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アシルま
 たはアリール基を、それぞれ示す。」

で表されるフェニルアルキルアミン誘導体またはその塩に、塩基の存在下、二酸
 化炭素、ハロゲン化ギ酸エステルまたは炭酸エステルを反応させ、

一般式 [9]

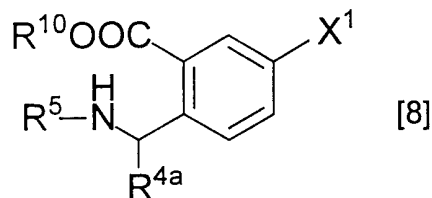


20

「式中、R^{4a}は、上記と同じ意味を有し、R⁵は、水素原子、アミノ保護基、置換
 されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルキルスルホニル、アリールス

ルホニル、アシルまたはアリアル基を； R^{10} は、水素原子またはカルボキシル保護基を、それぞれ示す。」

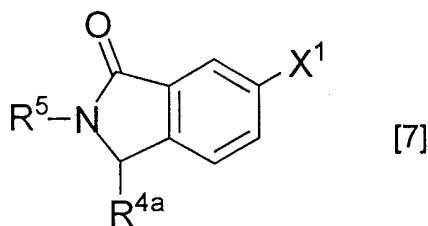
で表される 2-アミノアルキル安息香酸誘導体またはその塩を得、ついでハロゲン化反応に付し、一般式 [8]



5

「式中、 R^{4a} 、 R^5 および R^{10} は、上記と同じ意味を有し、 X^1 は、ハロゲン原子を示す。」

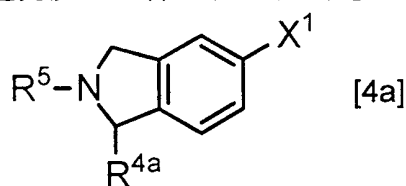
で表される 2-アミノアルキル-5-ハロゲノ安息香酸誘導体またはその塩を得、ついで、閉環反応に付し、一般式 [7]



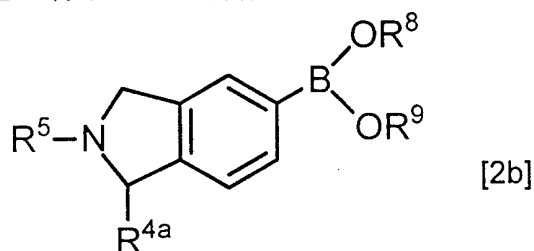
10

「式中、 R^{4a} 、 R^5 および X^1 は、上記と同じ意味を有する。」

で表される 1-アルキル-3-オキソ-5-ハロゲノイソインドリン誘導体またはその塩を得、ついで、還元反応に付し、一般式 [4 a]

15 「式中、 R^{4a} 、 R^5 および X^1 は、上記と同じ意味を有する。」

で表される 1-アルキル-5-ハロゲノイソインドリン誘導体またはその塩を得、ついで、ホウ酸化反応に付すことを特徴とする一般式 [2 b]



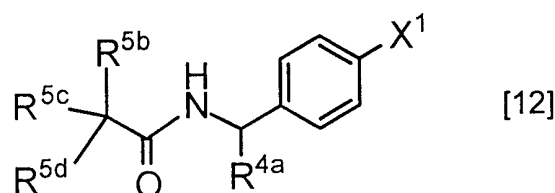
「式中、 R^{4a} および R^5 は、上記と同じ意味を有し、 R^8 および R^9 は、水素原子もし

くは低級アルキル基または一緒になって形成されるホウ素原子を含有する環を示す。」

で表される 1-アルキルイソインドリン-5-ボロン酸誘導体またはその塩の製造法。

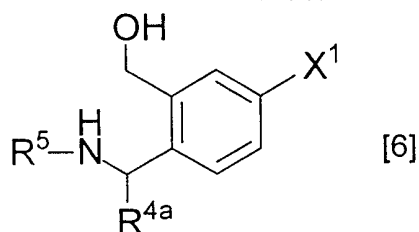
- 5 8. R^{4a} が、低級アルキル基； R^{5a} が、アミノ保護基； R^5 が、水素原子またはアミノ保護基である請求項7記載の 1-アルキルイソインドリン-5-ボロン酸誘導体またはその塩の製造法。

9. 一般式 [12]



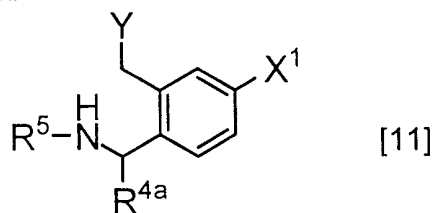
- 10 「式中、 R^{4a} は、アルキル基を； R^{5b} 、 R^{5c} および R^{5d} は、同一または異なってアルキル基を； X^1 は、ハロゲン原子を、それぞれ示す。」

で表される 4-ハロゲノベンジルアミン誘導体またはその塩に、アリアルリチウムの存在下、ホルムアルデヒドまたはその誘導体を反応させ、一般式 [6]



- 15 「式中、 R^{4a} および X^1 は、上記と同じ意味を有し、 R^5 は、水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アシルまたはアリアル基を示す。」

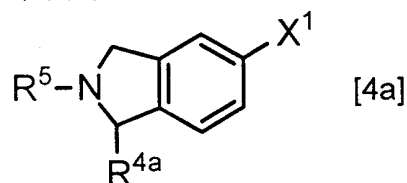
で表される 2-アミノアルキル-5-ハロゲノベンジルアルコール誘導体またはその塩を得、ついで、脱離基を導入し、一般式 [11]



20

「式中、 R^{4a} 、 R^5 および X^1 は、上記と同じ意味を有し、 Y は、脱離基を示す。」

で表される 2-アミノアルキル-5-ハロゲンベンジル誘導体またはその塩を得、ついで、塩基の存在下、閉環反応に付することを特徴とする、一般式 [4 a]

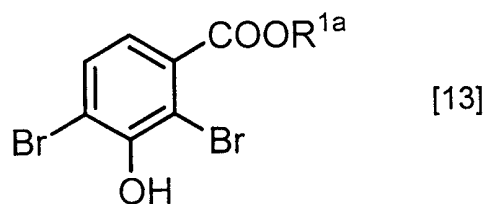


「式中、R¹、R²およびX¹は、上記と同じ意味を有する。」

5 で表される 1-アルキル-5-ハロゲンイソインドリン誘導体またはその塩の製造法。

10. R⁵が、水素原子またはアミノ保護基である請求項9記載の1-アルキル-5-ハロゲンイソインドリン誘導体またはその塩の製造法。

11. 一般式 [13]



10

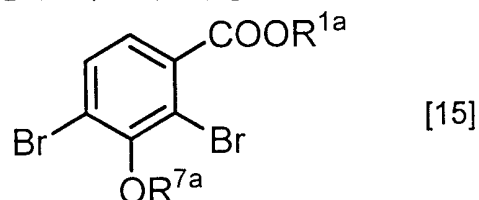
「式中、R^{1a}は、カルボキシル保護基を示す。」

で表される 2,4-ジブromo-3-ヒドロキシ安息香酸エステルまたはその塩に、一般式 [14]



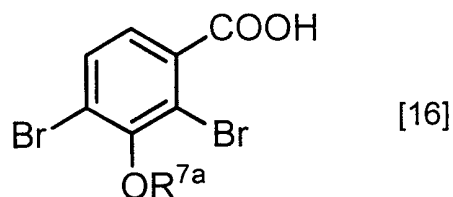
15 「式中、R^{7a}は、置換されていてもよいアルキル基を；Xは、ハロゲン原子を、それぞれ示す。」

で表される化合物を反応させ、一般式 [15]



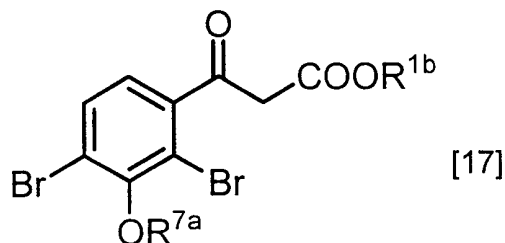
「式中、R^{1a}およびR^{7a}は、上記と同じ意味を有する。」

20 で表される 3-アルコキシ-2,4-ジブromo安息香酸エステルまたはその塩を得、ついで、カルボキシル保護基の脱離反応に付し、一般式 [16]



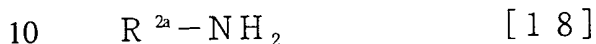
「式中、R^{7a}は、上記と同じ意味を有する。」

で表される3-アルコキシ-2,4-ジブロモ安息香酸またはその塩を得、ついで、
ケトエステル化反応に付し、一般式 [17]



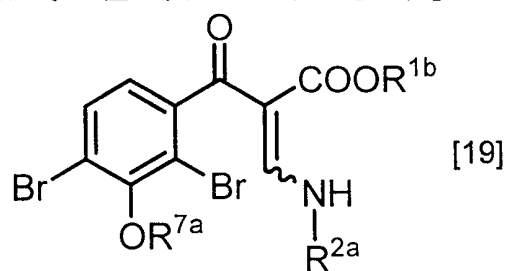
5

「式中、R^{1b}は、カルボキシル保護基を示し、R^{7a}は、上記と同じ意味を有する。」
で表される3-アルコキシ-2,4-ジブロモベンゾイル酢酸エステルまたはそ
の塩を得、ついで、オルトエステル類またはアセタールを反応させた後、
一般式 [18]



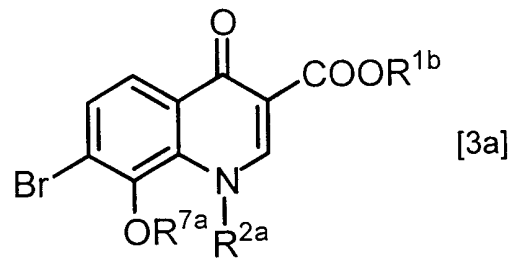
「式中、R^{2a}は、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アリアルま
たは複素環式基を示す。」

で表される化合物またはその塩を反応させ、一般式 [19]



15 「式中、R^{1b}、R^{2a}およびR^{7a}は、上記と同じ意味を有する。」

で表される2-(3-アルコキシ-2,4-ジブロモベンゾイル)-3-置換アミ
ノアクリル酸エステルまたはその塩を得、ついで、閉環反応に付すことを特徴と
する一般式 [3a]



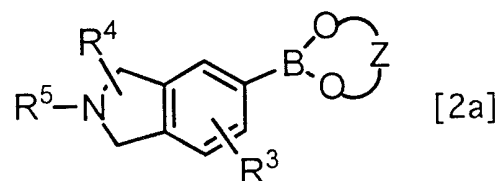
「式中、R^{1b}、R^{2a}およびR^{7a}は、上記と同じ意味を有する。」

で表される7-ブロモキノロンカルボン酸誘導体またはその塩の製造法。

- 1 2. (R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸のメタンスルホン酸塩。
- 1 3. (R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸のメタンスルホン酸塩・一水和物。
- 10 1 4. (R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸のメタンスルホン酸塩または(R)-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸
- 15 のメタンスルホン酸塩・一水和物のいずれかの活性成分と不活性成分からなる組成物。

1 5. 不活性成分が製剤として許容される担体である請求項14の組成物。

1 6. 一般式 [2a]

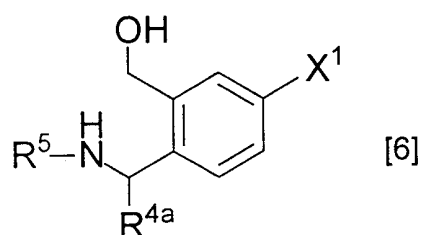


- 20 「式中、R³は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルコキシまたはアルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護または置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1つ以上の基を；R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ア

ルアルキル、アリアル、アルコキシまたはアルキルチオ基、保護されていてもよいヒドロキシルまたはイミノ基、保護または置換されていてもよいアミノ基、アルキリデン基、オキソ基、 R^4 が結合する炭素原子と共にシクロアルカン環を形成する基から選ばれる1つ以上の基を； R^5 は、水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アシルまたはアリアル基を； Z は、アルキレン基を、それぞれ示す。」

5 で表されるイソインドリン-5-イルボロン酸誘導体またはその塩。

17. 一般式 [6]



10 「式中、 R^{4a} は、アルキル基を； R^5 は、水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アシルまたはアリアル基を； X^1 は、ハロゲン原子を、それぞれ示す。」

で表される2-アミノアルキル-5-ハロゲノベンジルアルコール誘導体またはその塩。

15 18. 請求項1記載の7-イソインドリン-キノロンカルボン酸誘導体またはその塩の製造法であって、

一般式 [2] で表される化合物またはその塩が、請求項5に記載の方法によって得られる一般式 [2 b] で表される化合物またはその塩であり、

20 一般式 [3] で表される化合物またはその塩が一般式 [3 b] で表される化合物またはその塩であり、

一般式 [1] で表される化合物またはその塩が一般式 [1 a] で表される化合物またはその塩である、

上記製造法。

25 19. 請求項1記載の7-イソインドリン-キノロンカルボン酸誘導体またはその塩の製造法であって、

一般式 [2] で表される化合物またはその塩が、請求項7に記載の方法によっ

て得られる一般式 [2 b] で表される化合物またはその塩であり、

一般式 [3] で表される化合物またはその塩が一般式 [3 b] で表される化合物またはその塩であり、

5 一般式 [1] で表される化合物またはその塩が一般式 [1 a] で表される化合物またはその塩である、

上記製造法。

20. 請求項1記載の7-イソインドリン-キノロンカルボン酸誘導体またはその塩の製造法であって、

10 一般式 [2] で表される化合物またはその塩が、請求項9に記載の方法によって得られる一般式 [4 a] で表される化合物またはその塩をホウ酸化反応に付すことにより得られる一般式 [2 b] で表される化合物またはその塩であり、

一般式 [1] で表される化合物またはその塩が一般式 [1 a] で表される化合物またはその塩である、

上記製造法。

15 21. 請求項1記載の7-イソインドリン-キノロンカルボン酸誘導体またはその塩の製造法であって、

一般式 [3] で表される化合物またはその塩が、請求項11に記載の方法によって得られる一般式 [3 a] で表される化合物またはその塩であり、

20 一般式 [1] で表される化合物またはその塩が一般式 [1 b] で表される化合物またはその塩である、

上記製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04854

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁶ C07D401/04, 209/44, 215/32, C07C217/48, 311/04, C07C311/17, C07F5/02, A61K31/47, B01J23/44, 31/24 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. ⁶ C07D401/04, 209/44, 215/32, C07C217/48, 311/04, C07C311/17, C07F5/02, A61K31/47, B01J23/44, 31/24 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) CA, REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 97/29102, A1 (Toyama Chemical Co., Ltd.), 14 August, 1997 (14. 08. 97), Full text & AU, 9716701, A & ZA, 9701023, A & NO, 9803625, A	1, 2, 5-6, 11-15, 17-21
A		3, 4, 7-10, 16
X	WO, 96/05192, A1 (Toyama Chemical Co., Ltd.), 22 February, 1996 (22. 02. 96), Full text & AU, 9531906, A & JP, 8-507180, A & NO, 9700622, A & EP, 775702, A1 & FI, 9700578, A & NZ, 290946, A & KR, 97704728, A	5, 6, 11-15, 17-21
<input 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 "E" earlier document but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"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 "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 "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 "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 11 January, 1999 (11. 01. 99)		Date of mailing of the international search report 19 January, 1999 (19. 01. 99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl⁶ C07D401/04, 209/44, 215/32, C07C217/48, 311/04,
 C07C311/17, C07F5/02, A61K31/47, B01J23/44, 31/24

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl⁶ C07D401/04, 209/44, 215/32, C07C217/48, 311/04,
 C07C311/17, C07F5/02, A61K31/47, B01J23/44, 31/24

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

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CA, REGISTRY (STN)

C. 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 A	WO, 97/29102, A1 (富山化学工業株式会社), 14. 8月. 1997 (14. 08. 97), 全文& AU, 9716701, A&ZA, 9701023, A& NO, 9803625, A 1, 2, 5-6, 11-15, 17-21 3, 4, 7-10, 16

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献
「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	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 11. 01. 99	国際調査報告の発送日 19.01.99
--------------------------	------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 印	4 C 9 1 5 9
	電話番号 03-3581-1101 内線 3454	

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	WO, 96/05192, A1 (富山化学工業株式会社), 22. 2月. 1996 (22. 02. 96), 全文& AU, 9531906, A&JP, 8-507180, A& NO, 9700622, A&EP, 775702, A1& FI, 9700578, A&NZ, 290946, A& KR, 97704728, A	5, 6, 11-15, 17-21