



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년02월09일
(11) 등록번호 10-2213991
(24) 등록일자 2021년02월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-0060112
(22) 출원일자 2014년05월20일
심사청구일자 2019년03월28일
(65) 공개번호 10-2015-0133433
(43) 공개일자 2015년11월30일
(56) 선행기술조사문헌
US6313299 B1
US20100184795 A1
US4822801 A
US5633262 A

(73) 특허권자
동화약품주식회사
서울특별시 중구 남대문로9길 24, 6-8층(다동)
(72) 발명자
최동락
경기도 성남시 분당구 서판교로 73, 1002동 101호
(판교동, 판교원마을)
임재경
경기도 수원시 장안구 정자로 42번길 52, 733동
604호 (천천동, 비단마을베스트타운)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
노재철

전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 강영진

(54) 발명의 명칭 개선된 자보플록사신의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 자보플록사신 D-아스파르트산염의 개선된 제조방법에 관한 것이다.

본 발명은 자보플록사신 D-아스파르트산염을 제조하기 위하여 사용하는 출발물질인 8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로[3,4]옥탄-2-카르복실산 t-부틸에스테르 숙신산염(TBDCS) 또는 2-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-2,6-디아자-스피로[3,4]옥탄-8-온 O-메틸옥심 메탄설폰산염(TDMOS)의 신규한 제조방법을 제공한다.

본 발명에 따른 제조방법은 상기 출발물질을 높은 수율과 높은 품질(HPLC 순도; 99.5% 이상)로 제조할 수 있어, 대량생산에 적합하며, 치환반응시 TBDCS나 TDMOS를 1.0~1.1 당량을 사용하여 획기적으로 생산단가를 절감할 수 방법을 제공하기 때문에 자보플록사신 D-아스파르트산염의 대량생산에 유용하게 이용될 수 있다.

(72) 발명자

최정욱

경기도 수원시 권선구 동수원로 145번길 73, 314동
603호 (권선동, 수원아이파크시티아파트)

신동혁

경기도 수원시 영통구 봉영로 1517번길 30, 605동
1701호 (영통동, 신나무실 풀립아파트)

김승환

경기도 수원시 영통구 광고호수로 152번길 23,
2304동 801호 (하동, 광고 레이크파크 한양수자인
아파트)

원대연

경기도 용인시 기흥구 신촌로 73번길 29-1, 302호
(보정동)

김정환

경기도 용인시 처인구 지삼로 590번길 9, 209동
303호 (삼가동, 용인행정타운두산위브2단지)

명세서

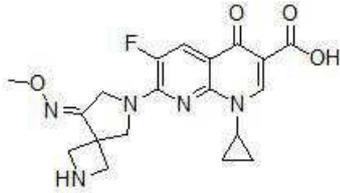
청구범위

청구항 1

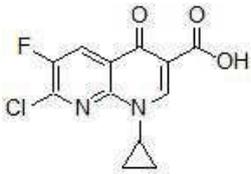
하기 화학식 5 화합물로부터 하기 화학식 2 화합물의 제조 방법에 있어서,

화학식 5 화합물은 하기 화학식 3 화합물과 하기 화학식 4 화합물을 반응시켜 제조되는 것임을 특징으로 하는 하기 화학식 2 화합물의 제조방법.

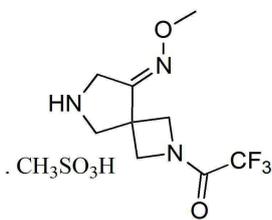
<화학식 2>



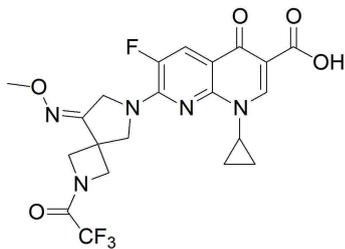
<화학식 3>



<화학식 4>



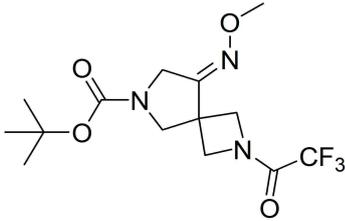
<화학식 5>



청구항 2

제 1 항에 있어서, 화학식 4 화합물은 하기 화학식 22 화합물을 메탄설폰산을 사용하여 t-부틸옥시카르보닐기를 탈보호 반응시켜 제조되는 것인 방법.

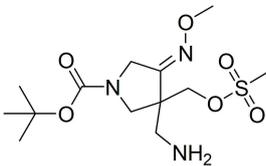
<화학식 22>



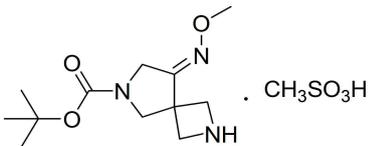
청구항 3

제 2 항에 있어서, 화학식 22 화합물은 하기 화학식 20 화합물을 에탄올에서 가열하여 고리화 반응시켜 하기 화학식 21 화합물을 제조한 후, 화학식 21 화합물을 아제티딘 고리의 아민기에 트리플루오로아세트산무수물을 사용하여 트리플루오로아세틸기로 차폐시켜 제조되는 것인 방법.

<화학식 20>



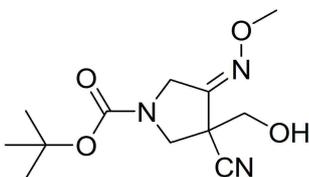
<화학식 21>



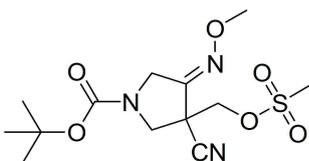
청구항 4

제 3 항에 있어서, 화학식 20 화합물은 하기 화학식 18 화합물을 메탄설폰닐클로라이드를 사용하여 메실화 반응시켜 하기 화학식 19 화합물을 제조한 후, 니트릴기를 환원반응시켜 제조되는 것인 방법.

<화학식 18>



<화학식 19>

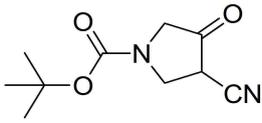


청구항 5

제 4 항에 있어서, 화학식 18 화합물은 하기 화학식 17 화합물을 메톡시아민 염산염과 반응 후 생성된 중간체를

분리하지 않고 동일한 반응기내에서 포름알데히드 수용액과 반응하여 제조되는 것인 방법.

<화학식 17>



청구항 6

제 5 항에 있어서, 환원반응은 소듐보로하이드라이드와 리튬클로라이드를 사용하여 환원반응시키는 것인 방법.

청구항 7

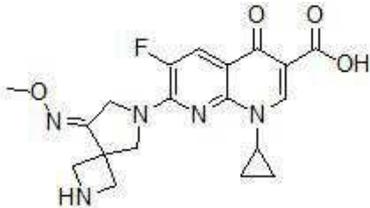
제 1 항에 있어서, 화학식 5 화합물은 화학식 4 화합물을 1.0~1.1 당량 사용하여 상기 제1항에 기재된 화학식 3 화합물과 반응시킴을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

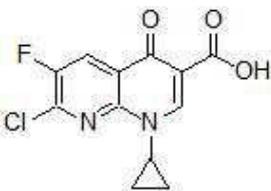
하기 화학식 7 화합물로부터 하기 화학식 2 화합물의 제조방법에 있어서,

화학식 7 화합물은 하기 화학식 3 화합물과 하기 화학식 6 화합물을 반응시켜 제조함을 특징으로 하는 하기 화학식 2 화합물의 제조방법.

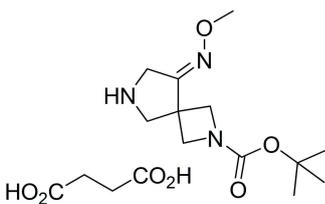
<화학식 2>



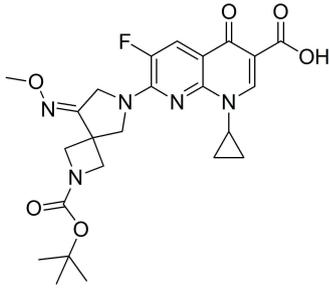
<화학식 3>



<화학식 6>



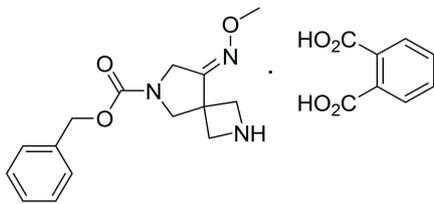
<화학식 7>



청구항 9

제 8 항에 있어서, 화학식 6 화합물은 하기 화학식 16 화합물에 무기염기 존재하에서 Di-t-부틸디카보네이트를 사용하여 아제티딘 고리의 아민기를 t-부톡시카르보닐기로 보호한 후 팔라듐-활성탄을 사용하여 수소 압력하에서 벤질옥시카르보닐기를 탈보호 반응을 시킨 다음 숙신산을 반응시켜 제조하는 방법.

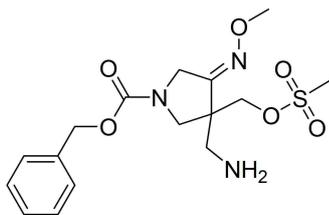
<화학식 16>



청구항 10

제 9 항에 있어서, 화학식 16 화합물은 하기 화학식 15 화합물을 알코올 용매에서 가열하여 고리화 반응을 진행 후 프탈산을 사용하여 제조되는 것인 방법.

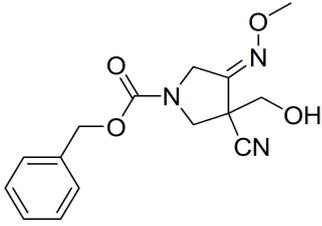
<화학식 15>



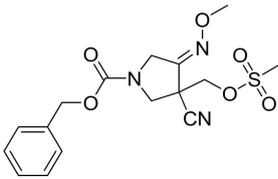
청구항 11

제 10 항에 있어서, 화학식 15 화합물은 하기 화학식 13 화합물을 메탄설포닐클로라이드를 사용하여 메실화 반응시켜 하기 화학식 14 화합물을 제조한 후 니트릴기를 환원반응하여 제조되는 것인 방법.

<화학식 13>



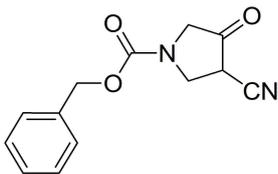
<화학식 14>



청구항 12

제 11 항에 있어서, 화학식 13 화합물은 하기 화학식 12 화합물을 메톡시아민 염산염과 반응 후 중간체를 분리하지 않고 동일한 반응기 내에서 포름알데히드 수용액과 반응하여 제조하는 것인 방법.

<화학식 12>



청구항 13

제 11 항에 있어서, 환원반응은 소듐보로하이드라이드와 리튬클로라이드를 사용하여 환원반응시키는 것인 방법.

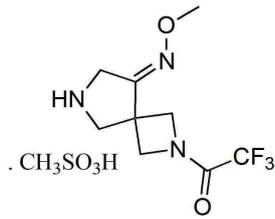
청구항 14

제 8 항에 있어서, 화학식 7 화합물은 화학식 6 화합물을 1.0~1.1 당량 사용하여 화학식 3 화합물과 반응시켜 제조함을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

하기 화학식 4 화합물.

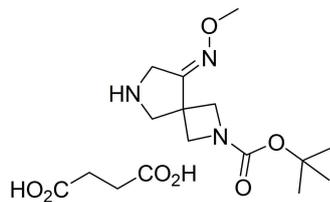
<화학식 4>



청구항 16

하기 화학식 6 화합물.

<화학식 6>



발명의 설명

기술 분야

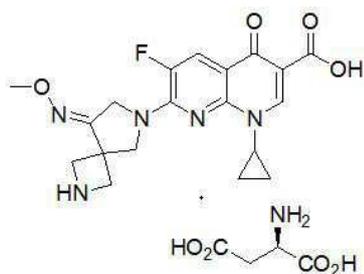
[0001] 본 발명은 자보플록사신 D-아스파르트산염의 개선된 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 자보플록사신은 그램 음성균 뿐만 아니라 그램 양성균에도 우수한 항균력을 나타내며, 특히 기존의 퀴놀론 내성균주 및 메티실린 내성균에도 탁월한 효과를 발휘하는 퀴놀론카르복실산 항균제로서, 그 화학명은 1-시클로프로필-6-플루오로-7-(8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로[3,4]옥트-6-일)-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산이고, 미국특허공보 제6,313,299호에 상기 화합물과 그의 제조방법이 개시되어 있다.

[0003] 또한, 미국특허공보 제8,324,238호에는 하기 화학식 1로 표시되는 자보플록사신 D-아스파르트산염이 개시되어 있는데, 하기 자보플록사신 D-아스파르트산염은 통상적으로 제조될 수 있는 인산염, 염산염 등에 비해 용해도가 현저히 뛰어난 뿐만 아니라, 안정성 등의 물리화학적 성질도 우수하고, 독성이 거의 없는 것으로 알려져 있다.

[0004] <화학식 1>

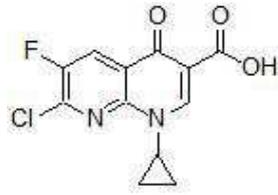


[0005]

[0006] 상기 미국특허공보 제6,313,299호 및 제8,324,238호에는 하기 화학식 3 화합물인 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로[1,8]나프티리딘-3- 카르복실산의 염소 위치에서 치환반응 시켜 자보플록사신을 제

조하는 방법이 개시되어 있다.

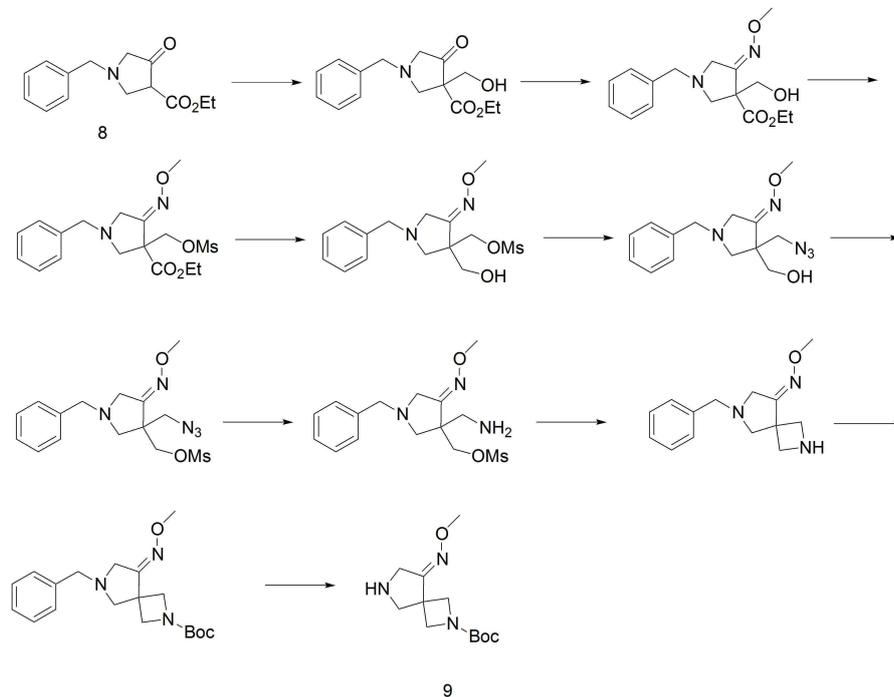
[0007] <화학식 3>



[0008]

[0009] 상기 미국특허공보에는 상기 화학식 3 화합물의 염소 위치에서 치환되는 물질의 제조방법이 개시되어 있는데, 그 반응식을 도시하면 하기 <반응식 1>과 같다.

[0010] <반응식 1>



[0011]

[0012] 상기 반응식 1에서 화합물 8인 1-벤질-4-에톡시카르보닐-피롤리딘-3-온 화합물을 사용하여 화합물 9인 t-부틸-8-(메톡시이미노)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트(TBDC)를 제조하는 것인데, 상기 반응식 1은 아자이드기를 환원반응 하기 위하여 라니니켈과 수소 압력하에서 반응을 진행하여야 하며, 벤질 보호기를 제거하기 위하여 팔라듐과 수소 압력하에서 반응시켜야 하기 때문에, 반응 공정이 길며, 두 단계의 공정에서 고가의 라니니켈과 팔라듐을 사용하고 수소압력 하에서 반응을 진행하기 때문에 상업적으로 생산하는데 위험성이 있고 적절치 않다. 또한 상기 반응식 1에서 제조되는 화합물 9는 액체상태로 안정하지 않아 취급 및 보관이 어려움이 있으며, 상기 화학식 3 화합물과 염소 위치에서 치환반응시에 2.3 당량 사용하여야 하는데, 매우 고가라는 점이 단점이다.

[0013] 본 발명자들은 자보플록사신 D-아스파르트산염의 제조방법을 연구한 끝에 종래 출발물질로 사용된 화학식 9 화합물 대신 신규의 출발물질로부터 상기 화학식 3 화합물의 염소 위치를 치환시켜 목적 화합물을 높은 수율과 높은 품질(HPLC 순도; 99.5% 이상)로 상업적으로 생산할 수 있는 제조방법을 발견하고 연구한 끝에 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

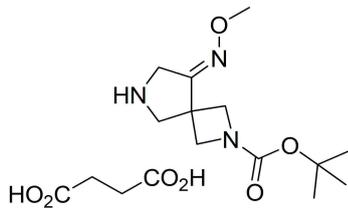
[0014] 본 발명은 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산(화학식 3 화합물)의 염소 위치를 치환시켜 목적화합물인 자보플록사신 D-아스파르트산염을 높은 수율과 높은 품질(HPLC 순도; 99.5% 이상)로 상업적으로 생산할 수 있는 신규의 출발물질을 제공하고자 한다.

[0015] 또한, 본 발명은 상기 출발물질의 신규한 제조방법을 이용한 자보플록사신 또는 자보플록사신 D-아스파르트산염의 제조방법을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0016] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 자보플록사신 D-아스파르트산염을 제조하기 위하여 사용되는 하기 화학식 6 화합물인 8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로 [3,4]옥탄-2-카르복실산 t-부틸에스테르 숙신산염(TBDCS) 및 이의 신규한 제조방법을 제공한다.

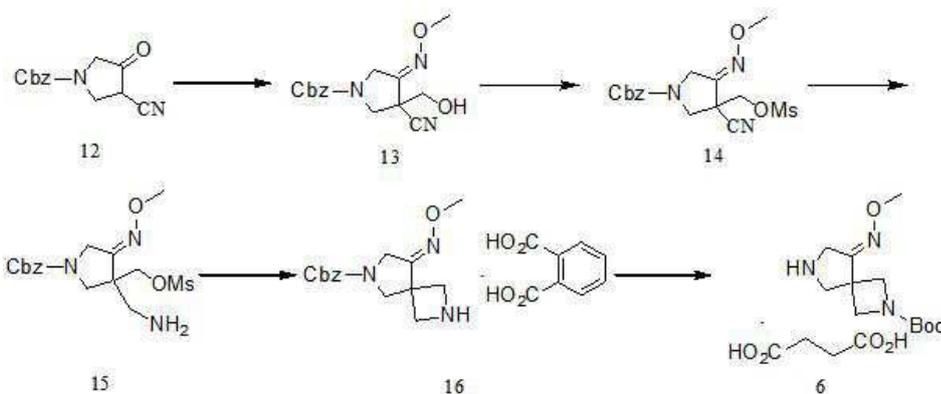
[0017] <화학식 6>



[0019] 상기 본 발명에 따른 화학식 6 화합물을 상기 화학식 3 화합물의 염소 위치를 치환시키는데 사용하는 경우, 상기 화학식 6 화합물은 고체상태로 안정하고 취급 및 보관이 용이할 뿐만 아니라, 목적화합물인 자보플록사신 D-아스파르트산염을 높은 수율과 높은 품질(HPLC 순도; 99.5% 이상)로 상업적으로 생산할 수 있다.

[0020] 상기 본 발명에 따른 화학식 6 화합물의 신규한 제조방법을 도식화하면 하기 <반응식 2>로 표시할 수 있다.

[0021] <반응식 2>

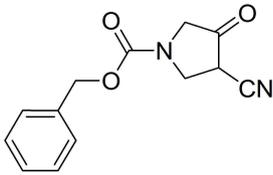


[0023] 상기 반응식 2에서 Cbz-는 벤질옥시카르보닐기, Boc-는 t-부틸옥시카르보닐기, Ms-는 메탄설폰닐기를 나타낸다.

[0024] 상기 반응식 2를 구체적으로 설명하면 하기와 같다.

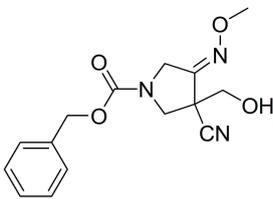
[0025] i) 하기 화학식 12 화합물인 3-시아노-4-옥소-피롤리딘-1-카르복실산 벤질에스테르 화합물을 사용하여 메톡시아민염산염과 반응 후 중간체를 분리하지 않고 동일한 반응기 내에서 포름알데히드수용액과 반응하여 하기 화학식 13 화합물인 3-시아노-3-히드록시메틸-4-메톡시이미노-피롤리딘-1-카르복실산벤질에스테르 화합물을 제조한다.

[0026] <화학식 12>



[0027]

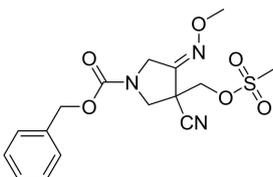
[0028] <화학식 13>



[0029]

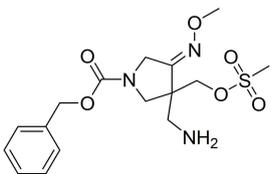
[0030] ii) 상기 화학식 13 화합물을 메탄설포닐클로라이드를 사용하여 메실화반응을 진행하여 하기 화학식 14 화합물인 3-시아노-3-(메탄설포닐옥시메틸)-4-메톡시이미노-피롤리딘-1-카르복실산벤질에스테르 화합물을 제조한 후 소듐보로하이드라이드와 리튬클로라이드를 사용하여 질소기류하에서 니트릴기를 환원반응하여 하기 화학식 15 화합물인 3-아미노메틸-3-(메탄설포닐옥시메틸)-4-메톡시이미노-피롤리딘-1-카르복실산벤질에스테르 화합물을 제조한다.

[0031] <화학식 14>



[0032]

[0033] <화학식 15>

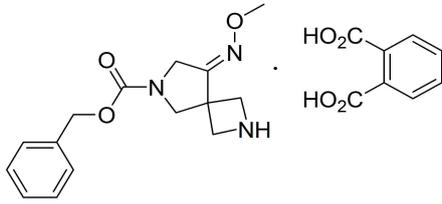


[0034]

[0035] 이 때, 니트릴기를 환원시키기 위한 환원제로는 소듐보로하이드라이드-리튬클로라이드 혼합체(NaBH₄-LiCl), 소듐보로하이드라이드-코발트클로라이드 혼합체(NaBH₄-CoCl₂), 소듐보로하이드라이드-니켈클로라이드 혼합체(NaBH₄-NiCl₂)를 사용할 수 있으며, 바람직하게는 소듐보로하이드라이드-리튬클로라이드 혼합체(NaBH₄-LiCl)를 사용하여 질소기류 하에서 반응할 때 비교적 높은 수율로 제조할 수 있다.

[0036] iii) 상기 화학식 15 화합물을 에탄올에서 가열하여 고리화 반응을 진행 후 프탈산을 사용하여 하기 화학식 16 화합물인 8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로[3.4]옥탄-6-카르복실산벤질에스테르프탈산을 제조한다.

[0037] <화학식 16>



[0038]

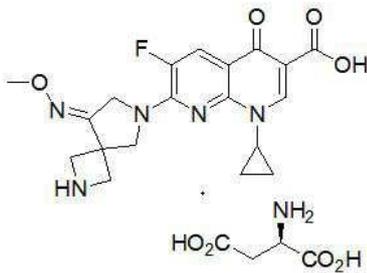
[0039] iv) 상기 화학식 16 화합물의 자유염기에 인산, 황산 등의 무기산과 메탄설폰산, *p*-톨루엔설폰산, 옥살산, 말레인산, 타르타르산, 푸마르산, 만데르산, 벤조산, 프탈산 등의 유기산을 사용하여 염을 제조할 수 있으며, 특히 프탈산이 안정한 상태로 양호한 결과를 얻을 수 있다.

[0040] 상기 화학식 16 화합물에 Di-*t*-부틸디카보네이트를 사용하여 아제티딘고리의 아민기를 *t*-부톡시카르보닐기로 보호한 후 벤질옥시카르보닐기는 팔라듐-활성탄을 사용하여 수소 압력하에서 반응하여 탈보호 반응을 시킨 다음 숙신산을 사용하여 상기 화학식 6 화합물인 8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로[3.4]옥탄-2-카르복실산 *t*-부틸에스테르 숙신산염(TBDCS)을 얻을 수 있다.

[0041] 또한, 화학식 6 화합물은 자유염기 형태로 제조될 수 있으며, 또는 메탄설폰산, *p*-톨루엔설폰산, 아세트산, 시트르산, 말레인산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 글루쿠론산의 유기산과 반응하여 유기산염의 형태로 제조될 수 있는데, 특히 화학식 6 화합물인 숙신산염이 안정한 상태로 양호한 결과를 얻을 수 있다.

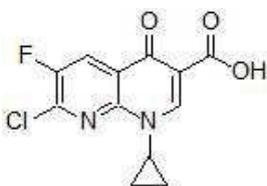
[0042] 상기와 같이, 신규한 방법에 의해 제조된 화학식 6 화합물(TBDCS)은 하기 화학식 3 화합물인 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산과 반응을 진행하여 최종 목적 화합물인 화학식 1의 자보플록사신 D-아스파르트산염을 제조할 수 있다.

[0043] <화학식 1>



[0044]

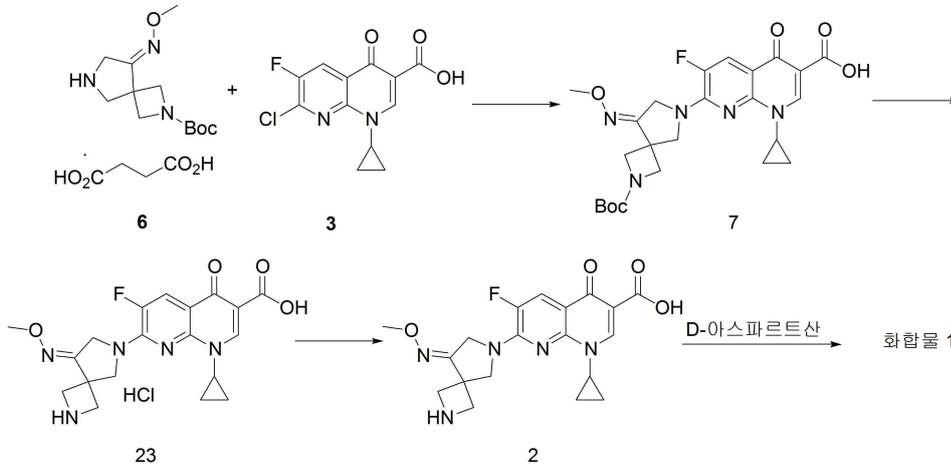
[0045] <화학식 3>



[0046]

[0047] 상기 화학식 6 화합물과 화학식 3 화합물을 반응시켜 목적화합물인 자보플록사신 D-아스파르트산염을 제조하는 반응도식을 <반응식 3>으로 나타내었다.

[0048] <반응식 3>

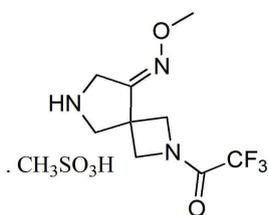


[0049]

[0050] v) 상기 iv) 단계에서 제조된 화학식 6 화합물인 8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로[3.4]옥탄-2-카르복실산 t-부틸에스테르 숙신산(TBDCS)과 상기 화학식 3 화합물인 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산을 사용하여 치환반응 시켜 화학식 7 화합물인 7-(2-t-부톡시카르보닐-8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로[3,4]옥트-6-일)-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산을 제조하고, 이 화합물을 트리플루오로아세트산을 사용하여 t-부틸옥시카르보닐기를 탈보호 반응 시킨 후 염산염으로 치환하여 자보플록사신 염산염인 화학식 23 화합물을 제조한 다음 수산화나트륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산칼륨, 탄산수소칼륨, 수산화칼륨, 수산화리튬과 같은 무기염기를 사용하여 중화반응 시켜 화학식 2 화합물인 1-시클로프로필-6-플루오로-7-(8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로[3,4]옥트-6-일)-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산(자보플록사신)을 제조하고, D-아스파르트산을 사용하여 최종 목적 화합물인 화학식 1 화합물을 제조할 수 있다.

[0051] 또한, 본 발명은 자보플록사신 D-아스파르트산염을 제조하기 위하여 사용되는 다른 형태의 출발물질로 하기 화학식 4 화합물인 2-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-2,6-디아자-스피로[3.4]옥탄-8-온 O-메틸옥심 메탄설포산염 (TDMOS) 화합물 및 이의 제조방법을 제공한다.

[0052] <화학식 4>

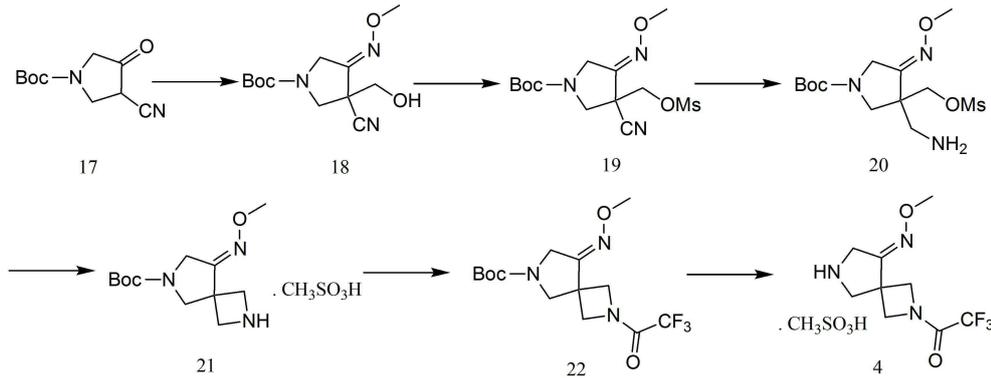


[0053]

[0054] 상기 본 발명에 따른 화학식 4 화합물을 사용하여 상기 화학식 3 화합물의 염소 위치를 치환시켜 목적화합물인 자보플록사신 D-아스파르트산염을 제조하는 경우, 높은 수율과 높은 품질(HPLC 순도; 99.5% 이상)로 제조할 수 있으며, 대량생산에 적합하다.

[0055] 상기 본 발명에 따른 화학식 4 화합물의 신규한 제조방법을 도식화하면 하기 <반응식 4>로 표시할 수 있다.

[0056] <반응식 4>



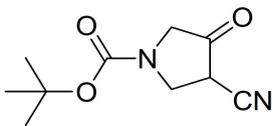
[0057]

[0058] 상기 반응식 4에서 Boc-는 t-부틸옥시카르보닐기, Ms-는 메탄설포닐기를 나타낸다.

[0059] 상기 반응식 4를 구체적으로 설명하면 하기와 같다.

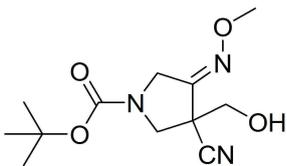
[0060] i) 하기 화학식 17 화합물인 3-시아노-4-옥소-피롤리딘-1-카르복실산 t-부틸에스테르 화합물을 사용하여 메톡시아민염산염과 반응 후 중간체를 분리하지 않고 동일한 반응기내에서 포름알데히드수용액과 반응하여 하기 화학식 18 화합물인 3-시아노-3-히드록시메틸-4-메톡시이미노-피롤리딘-1-카르복실산 t-부틸에스테르 화합물을 제조한다.

[0061] <화학식 17>



[0062]

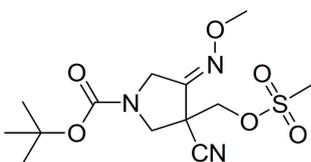
[0063] <화학식 18>



[0064]

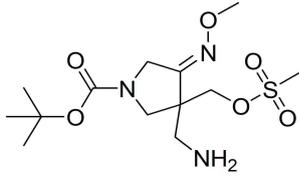
[0065] ii) 상기 화학식 18 화합물을 메탄설포닐클로라이드를 사용하여 메실화 반응을 진행하여 하기 화학식 19 화합물인 3-시아노-3-메탄설포닐옥시메틸-4-메톡시이미노-피롤리딘-1-카르복실산 t-부틸에스테르 화합물을 제조한 후, 소듐보로하이드라이드와 리튬클로라이드를 사용하여 질소기류하에서 니트릴기를 환원반응하여 하기 화학식 20 화합물인 3-아미노메틸-3-메탄설포닐옥시메틸-4-메톡시이미노-피롤리딘-1-카르복실산 t-부틸에스테르 화합물을 제조한다.

[0066] <화학식 19>



[0067]

[0068] <화학식 20>

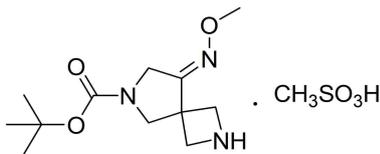


[0069]

[0070] 이 때, 니트릴기를 환원시키기 위한 환원제로는 소듐보로하이드라이드-리튬클로라이드 혼합체(NaBH₄-LiCl), 소듐보로하이드라이드-코발트클로라이드 혼합체(NaBH₄-CoCl₂), 소듐보로하이드라이드-니켈클로라이드 혼합체(NaBH₄-NiCl₂)를 사용할 수 있으며, 바람직하게는 소듐보로하이드라이드-리튬클로라이드 혼합체(NaBH₄-LiCl)를 사용하여 질소기류 하에서 반응할 때 비교적 높은 수율로 제조할 수 있다.

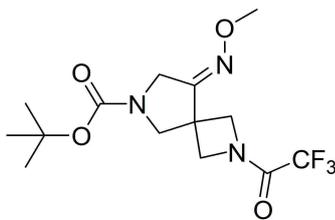
[0071] iii) 상기 화학식 20 화합물을 에탄올에서 가열하여 고리화 반응을 진행하여 하기 화학식 21 화합물인 8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로[3.4]옥탄-6-카르복실산 t-부틸 에스테르 메탄설폰산염을 제조한 다음 화학식 21 화합물을 아제티딘 고리의 아민기에 트리플루오로아세트산무수물을 사용하여 트리플루오로아세틸기로 차폐시켜 하기 화학식 22 화합물인 8-메톡시이미노-2-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-2,6-디아자-스피로[3.4]옥탄-6-카르복실산 t-부틸에스테르 화합물을 제조한다.

[0072] <화학식 21>



[0073]

[0074] <화학식 22>



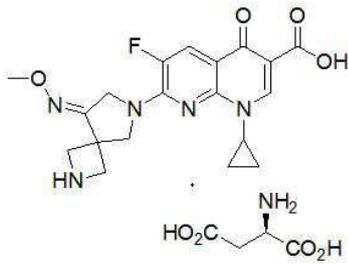
[0075]

[0076] iv) 상기 화학식 22 화합물을 메탄설폰산을 사용하여 t-부틸옥시카르보닐기를 탈보호 반응을 진행하여 상기 화학식 4 화합물인 2-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-2,6-디아자-스피로[3.4]옥탄-8-온 O-메틸옥심 메탄설폰산염(TDMOS)을 제조할 수 있다.

[0077] 화학식 4 화합물은 자유염기 형태로 제조될 수 있으며, 또는 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 아세트산, 시트르산, 말레인산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 글루쿠론산의 유기산과 반응하여 유기산염의 형태로 제조될 수 있는데, 특히 화학식 4 화합물인 메탄설폰산염이 안정한 상태로 양호한 결과를 얻을 수 있다.

[0078] 상기와 같이, 신규한 방법에 의해 제조된 화학식 4 화합물(TDMOS)은 하기 화학식 3 화합물인 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산과 반응을 진행하여 최종 목적 화합물인 화학식 1의 자보플록사신 D-아스파르트산염을 제조할 수 있다.

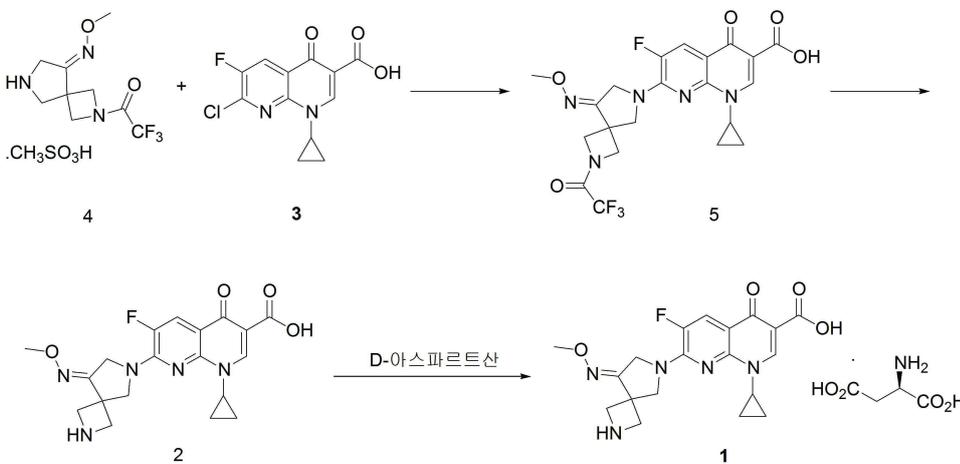
[0079] <화학식 1>



[0080]

[0081] 상기 화학식 4 화합물과 화학식 3 화합물을 반응시켜 목적화합물인 자보플록사신 D-아스파르트산염의 제조방법을 <반응식 5>로 나타내었다.

[0082] <반응식 5>



[0083]

[0084] v) 상기 iv) 단계에서 제조된 상기 화학식 4 화합물인 2-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-2,6-디아자-스피로[3.4]옥탄-8-온 O-메틸옥심 메탄설폰산염(TDMOS)과 화학식 3 화합물인 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산을 사용하여 치환반응 시켜 화학식 5 화합물인 1-시클로프로필-6-플루오로-7-[8-메톡시이미노-2-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-2,6-디아자-스피로[3.4]옥트-6-일]-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산을 제조한 다음 화학식 5 화합물의 트리플루오로아세틸기를 탈보호하기 위해 수산화나트륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산칼륨, 탄산수소칼륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 등과 같은 무기염기를 사용하여 탈보호 반응 후 중화반응 시켜 화학식 2 화합물인 1-시클로프로필-6-플루오로-7-(8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로[3,4]옥트-6-일)-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산(자보플록사신)을 제조하고, D-아스파르트산을 사용하여 최종 목적 화합물인 자보플록사신 D-아스파르트산염을 제조할 수 있다.

발명의 효과

[0085] 본 발명은 자보플록사신 D-아스파르트산염을 제조하기 위해 사용되는 출발물질인 8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로[3,4]옥탄-2-카르복실산 t-부틸에스테르 숙신산염(TBDCS)을 신규한 제조방법에 의해서 높은 수율과 높은 품질(HPLC 순도; 99.5% 이상)로 대량생산에 적합한 방법으로 제조할 수 있다.

[0086] 또한, 본 발명은 자보플록사신 D-아스파르트산염을 제조하기 위해 사용하는 다른 형태의 출발물질인 2-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-2,6-디아자-스피로[3.4]옥탄-8-온 O-메틸옥심 메탄설폰산염(TDMOS)을 신규한 제조방법에 의해서 높은 수율과 높은 품질(HPLC 순도; 99.5% 이상)로 대량생산에 적합한 방법으로 제조할 수 있다.

[0087] 특히, 본 발명은 치환반응시 TBDCS나 TDMOS를 1.0~1.1 당량을 사용하여 획기적으로 생산단가를 절감할 수 방법

을 제공하기 때문에 자보플록사신 D-아스파르트산염의 대량생산에 유용하게 이용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0088] 상기한 바와 같은 본 발명의 제조방법은 다음의 실시예에 의거하여 더욱 상세히 설명하는 바, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0089] **<실시예 1> 3-시아노-3-히드록시메틸-4-메톡시이미노-피롤리딘-1-카르복실산 벤질에스테르(화학식 13)의 제조**

[0090] 메탄올 14L에 메톡시아민염산염 1.44kg과 피롤리딘 1.16L을 넣고 23~28℃에서 30분 동안 교반하였다. 여기에 메탄올 3.5L에 3-시아노-4-옥소- 피롤리딘-1-카르복실산 벤질에스테르 3.5kg을 녹인 용액을 천천히 첨가하여 23~28℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 10~15℃로 냉각한 후 탄산칼륨수용액(정제수 7L에 탄산칼륨 1.98kg을 녹인 수용액)을 첨가하였다. 이 반응혼합물에 35% 포름알데히드수용액 1.84kg을 넣고 23~28℃에서 2시간 교반한 후 10~15℃로 냉각하였다. 4N 염산을 사용하여 상기 용액을 pH 7 정도로 조절 후 감압농축하였다. 잔사에 에틸아세테이트 17.5L와 정제수 17.5L를 첨가하여 10~15℃로 냉각하였다. 20% 염산을 사용하여 상기 용액을 pH 4 정도로 조절 후 층 분리하여 수층을 제거하였다. 유기층(에틸아세테이트층)에 정제수 17.5L를 첨가한 후 교반하면서 pH 4 정도로 조절 후 층 분리하여 수층을 제거하였다. 유기층에 정제수 17.5L를 첨가한 후 중탄산나트륨수용액을 사용하여 pH 7 정도로 조절하여 수층을 제거하였다. 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조 후 감압농축하여 상기 표제화합물 3.91kg을 얻었다(수율: 90%).

[0091] ¹H-NMR(CDC13, ppm) : 3.73~3.75(m, 1H), 3.85~3.88(m, 2H), 3.91(s, 3H), 3.98~4.03(m, 1H), 4.19(bs, 2H), 5.11(s, 2H), 7.33~7.34(m, 5H)

[0092] **<실시예 2> 3-시아노-3-메탄설포닐옥시메틸-4-메톡시이미노-피롤리딘-1-카르복실산 벤질에스테르(화학식 14)의 제조**

[0093] 디클로로메탄 20L에 3-시아노-3-히드록시메틸-4-메톡시이미노-피롤리딘-1-카르복실산 벤질에스테르 3.91kg을 가하여 0~5℃로 냉각하였다. 이 용액에 트리에틸아민 1.83kg과 메탄설포닐클로라이드 1.62kg을 0~10℃에서 천천히 첨가하여 20~25℃에서 18시간 동안 교반하며 반응시켰다. 이 반응혼합물에 정제수 20L를 첨가하여 교반 후 수층을 제거한 다음 유기층에 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 pH 9 정도로 조절 후 수층을 제거하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 건조 후 감압농축하여 상기 표제화합물 4.5kg을 얻었다(수율: 90.9%).

[0094] ¹H-NMR(CDC13, ppm) : 3.09(3H, s), 3.93~3.99(m, 4H), 4.03~4.05(d, 1H, J=11.75Hz), 4.24(d, 2H, J=8.6Hz), 4.29(d, 1H, J=10.3Hz), 4.48(d, 1H, J=10.6Hz), 5.15(s, 2H), 7.35~7.36(m, 5H)

[0095] **<실시예 3> 3-아미노메틸-3-메탄설포닐옥시메틸-4-메톡시이미노-피롤리딘-1-카르복실산 벤질에스테르(화학식 15)의 제조**

[0096] 3-아미노메틸-3-메탄설포닐옥시메틸-4-메톡시이미노-피롤리딘-1-카르복실산 벤질에스테르 4.5kg에 에틸아세테이트 11.3L와 무수에탄올 11.3L를 가하여 질소기류하에서 0~5℃로 냉각하여 리튬클로라이드 50g과 소듐보로하이드라이드 0.98kg을 첨가하고, 0~5℃에서 30분 동안 교반한 후 20~25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 0~10℃로 냉각하여 에틸아세테이트 18L와 정제수 18L를 첨가한 후 20% 염산을 사용하여 pH 3.5로 조절하였다. 층 분리한 후 유기층으로부터 정제수를 사용하여 추가로 추출한 다음 수층을 합하여 디클로로메탄 22.5L를 첨가하였다. 중탄산나트륨수용액을 사용하여 pH 7.3으로 조절 후 층 분리하여 무수황산나트륨으로 건조한 다음 감압농축하여 상기 표제화합물 3.74kg을 얻었다(수율: 82.3%).

[0097] **<실시예 4> 8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로[3.4]옥탄-6-카르복실산 벤질에스테르 프탈산염(화학식 16)의 제조**

[0098] 3-아미노메틸-3-메탄설포닐옥시메틸-4-메톡시이미노-피롤리딘-1-카르복실산 벤질에스테르 2.7kg에 무수에탄올

5.4L를 첨가하여 75~78℃에서 4시간 동안 가열 후 냉각한 다음 감압농축하였다. 잔사에 에틸아세테이트 13.5L와 정제수 13.5L를 첨가하여 층 분리하였다. 수층(product층)에 10% 수산화나트륨수용액을 사용하여 pH 10.2로 조절 후 수층에 디클로로메탄 13.5L를 첨가하였다. 층 분리 후 유기층을 무수황산나트륨으로 건조 후 감압농축하여 잔사를 얻었고, 이 잔사는 에탄올에 녹여 용액 A를 제조한 후 메탄올 7.9L에 프탈산 0.77kg을 녹인 용액에 천천히 첨가하였다. 20~25℃에서 2시간 동안 교반 후 여과, 세척(무수에탄올 3L) 및 건조하여 상기 표제화합물 2.69kg(수율: 84.3%)을 얻었다.

[0099] ¹H-NMR(DMSO-d₆, ppm) : 3.85~3.91(m, 5H), 4.00~4.04(m, 4H), 4.08~4.11(m, 2H), 5.04(s, 2H), 7.27~7.31(m, 1H), 7.34(d, 4H, J=5.0Hz), 7.46~7.49(m, 2H), 8.13~8.16(m, 2H)

[0100] <실시예 5> 8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로[3.4]옥탄-2-카르복실산 t-부틸 에스테르 숙신산염(화학식 6, TBDCS)의 제조

[0101] 에틸아세테이트 2.44L에 8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로[3.4]옥탄-6- 카르복실산 벤질에스테르 프탈산염 0.61kg과 정제수 2.44L를 넣고 0~5℃로 냉각하였다. 0~10℃에서 수산화나트륨 0.11kg과 Di-t-부틸디카보네이트 0.29kg을 첨가하여 20~25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 수층을 제거한 후 유기층에 정제수 2.4L를 첨가한 다음 교반하여 수층을 제거하였다. 유기층을 무수황산나트륨을 사용하여 건조한 후 감압농축하여 잔사 A를 얻었다. 잔사 A에 메탄올 3.05L, 10% 팔라듐/활성탄 24.4g 첨가하여 수소가스 압력하에서 20~30℃의 온도에서 4시간 동안 교반한 후 여액을 감압농축하여 잔사 B를 얻었다. 반응조에 메탄올 996ml와 숙신산 158.16g을 넣고 교반하면서 이소프로판올 1.49L에 잔사 B를 녹인 용액을 첨가하여 20~25℃에서 2시간 동안 교반한 후 0~5℃에서 2시간 동안 교반한 다음 여과 및 세척(이소프로판올 0.43L), 건조하여 상기 표제화합물 462g(수율: 92.4%)을 얻었다.

[0102] ¹HNMR(D₂O, ppm): 1.34(s, 9H), 2.42(s, 4H), 3.74(s, 2H), 3.86(s, 3H), 4.03(m, 2H), 4.06(s, 4H)

[0103] <실시예 6> 3-시아노-3-히드록시메틸-4-메톡시이미노-피롤리딘-1-카르복실산 t-부틸에스테르(화학식 18)의 제조

[0104] 메탄올 21.8L에 3-시아노-4-옥소-피롤리딘-1-카르복실산 t-부틸에스테르 4.36kg, 염산메톡시아민 2.08kg과 피롤리딘 1.64kg을 가한 후 20~30℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합액을 10~15℃로 냉각하고 무수탄산칼륨 3.15kg과 정제수 8.72L 및 35% 포름알데히드 2.67kg을 가한 후 20~30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합액을 감압농축한 후 정제수 30.5L를 가하여 20~30℃에서 1시간 동안 교반한 다음 석출된 고체를 여과 및 건조하여 상기 표제화합물 4.99kg을 얻었다(수율: 89.3%).

[0105] ¹H-NMR(DMSO-d₆, ppm): 1.38(s, 9H), 3.59(d, 2H, J=4.87Hz), 3.64~3.72(m, 1H) 3.81~3.87(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.98~4.09(m, 2H), 5.93(t, 1H, J=5.88Hz)

[0106] <실시예 7> 3-시아노-3-메탄설포닐옥시메틸-4-메톡시이미노-피롤리딘-1- 카르복실산 t-부틸에스테르(화학식 19)의 제조

[0107] 디클로로메탄 21.6L에 3-시아노-3-히드록시메틸-4-메톡시이미노-피롤리딘 -1-카르복실산 t-부틸에스테르 4.31kg, 트리에틸아민 3.12L를 넣고 0℃로 냉각한 다음 메탄설포닐클로라이드 1.36L를 서서히 가한 후 20~25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응혼합액에 정제수 21.6L를 넣고 중탄산나트륨수용액으로 pH 9.0~9.5로 조절한 후 유기층을 추출한 다음 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과 및 감압농축하여 상기 표제화합물 5.56kg을 얻었다(수율: 100%).

[0108] <실시예 8> 3-아미노메틸-3-메탄설포닐옥시메틸-4-메톡시이미노-피롤리딘-1- 카르복실산 t-부틸에스테르(화학식 20)의 제조

[0109] 에틸아세테이트 13.9L와 에탄올 13.9L에 3-시아노-3-메탄설포닐옥시 메틸-4-메톡시이미노-피롤리딘-1-카르복실산 t-부틸에스테르 5.56kg을 첨가한 후 질소기류하에서 5~10℃로 냉각하여 리튬클로라이드 70g과 소듐보로 하이드라이드 1.21kg을 가한 다음 25~30℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응혼합액에 에틸아세테이트 22.24L와

정제수 22.24L를 넣고 20% 염산으로 pH 3.5~4.5로 조절한 후 교반하여 층 분리하였다. 유기층에 남아있는 목적 화합물은 추가로 정제수를 사용하여 추출하였다. 얻어진 수층은 중탄산나트륨수용액으로 pH 7.0~7.5로 조절하고 디클로로메탄 22.24L로 추출한 다음 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과 및 감압농축하여 상기 표제화합물 4.67kg을 얻었다(수율: 83.1%).

[0110] <실시예 9> 8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로[3.4]옥탄-6-카르복실산 t-부틸 에스테르 메탄설폰산염(화학식 21)의 제조

[0111] 3-아미노메틸-3-메탄설폰닐옥시메틸-4-메톡시이미노-피롤리딘-1-카르복실산 t-부틸에스테르 4.65kg에 에탄올 9.3L를 가하여 75~78℃에서 4시간 동안 교반 하였다. 반응혼합액을 20~25℃로 냉각하고 n-헥산 18.6L를 가한 후 0~5℃에서 2시간 동안 교반한 다음 생성된 고체를 여과, 세척 및 건조하여 상기 표제화합물 3.92kg을 얻었다(수율: 84.3%).

[0112] ¹H-NMR(DMSO-d₆, ppm): 1.37(s, 9H), 2.37(s, 3H), 3.78(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.00(d, 2H, J=11.17Hz), 4.08(d, 2H, J=11.46Hz), 8.89(bs, 1H)

[0113] <실시예 10> 8-메톡시이미노-2-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-2,6-디아자-

[0114] 스피로 [3.4]옥탄-6-카르복실산 t-부틸에스테르(화학식 22)의 제조

[0115] 디클로로메탄 8.8L에 8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로[3.4]옥탄-6- 카르복실산 t-부틸에스테르 메탄설폰산 1.76kg과 트리에틸아민 1.54L를 넣고 0℃로 냉각한 후 트리플루오로아세트산무수물 0.84L를 서서히 가한 다음 15~20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응혼합액에 정제수 8.8L를 넣고 유기층을 분리 한 후 정제수 8.8L로 한 번 더 세척한 다음 감압농축하였다. 잔사에 에탄올을 넣고 교반하면서 정제수를 14.08L를 넣고 10~15℃에서 2시간 동안 교반한 후 생성된 고체를 여과 및 건조하여 상기 표제화합물 1.66kg을 얻었다(수율: 94.5%).

[0116] ¹H-NMR(DMSO-d₆, ppm): 1.37(s, 9H), 3.76(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.96(s, 2H), 4.10(d, 1H, J=10.31Hz), 4.16(d, 1H, J=10.31Hz), 4.41(d, 1H, J=9.45Hz), 4.52(d, 1H, J=9.74Hz)

[0117] <실시예 11> 2-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-2,6-디아자-스피로[3.4]옥탄-8-

[0118] 은 O- 메틸-옥심 메탄설폰산염(화학식 4, TDMOS)의 제조

[0119] 에틸아세테이트 5.3L에 8-메톡시이미노-2-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)- 2,6-디아자-스피로[3.4]옥탄-6-카르복실산 t-부틸에스테르 1.06kg을 가하여 교반하면서 메탄설폰산 0.22L를 서서히 가한 후 40~45℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 20~25℃로 냉각하여 0.5시간 교반한 다음 침전된 고체를 여과, 세척 및 건조하여 상기 표제화합물 979g을 얻었다(수율: 93.4%).

[0120] ¹H-NMR(DMSO-d₆, ppm): 2.38(s, 3H), 3.75(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.95(s, 2H), 4.06(d, 1H, J=10.60Hz), 4.23(d, 1H, J=10.60Hz), 4.37(d, 1H, J=10.02Hz), 4.58(d, 1H, J=9.74Hz), 9.28(bs, 1H)

[0121] <실시예 12> 7-(2-t-부톡시카르보닐-8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로[3,4]옥트- 6-일)-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산(화학식 7)의 제조

[0122] 반응조에 질소기류하에서 아세트니트릴 134.0kg, 7-클로로-1-시클로프로필 -6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로 [1,8]나프티리딘-3-카르복실산 13.2kg, 트리 에틸아민 11.8kg과 8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로[3.4]옥탄-2-카르복실산 t-부틸에스테르 숙신산염 19.2kg을 첨가하고 내부온도를 55~60℃까지 가열한 후 5시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후 반응물을 내부온도 20~25℃로 냉각하여 무수에탄올 105.1kg을 첨가하고 20~25℃에서 1시간 동안 교반한 후 생성된 고체를 여과, 세척 및 건조하여 상기 표제화합물 22.2kg를 얻었다(수율: 94.8%).

[0123] ¹H-NMR(CDC1₃, ppm): 1.07(m, 2H), 1.29(m, 2H), 1.46(s, 9H), 3.65(m, 1H), 3.98(m, 4H), 3.99(s, 1H), 4.27(m, 4H), 4.58(s,

2H), 8.05(d, 1H, J=9.6Hz), 8.68(s, 1H)

[0124] <실시예 13> 1-시클로프로필-6-플루오로-7-(8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로 [3,4]옥트-6-일)-4-옥소-1,4-디히드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 염산염 (화학식 23)의 제조

[0125] 반응조에 디클로로메탄 102.3kg과 7-(2-t-부톡시카르보닐-8-메톡시이미 노-2,6-디아자-스피로[3,4]옥트-6-일)-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4- 디히드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 22.2kg을 첨가하고 반응물에 트리플루 오로아세트산 68.1kg을 0~20℃에서 천천히 적가한 다음 0~5℃에서 5시간 동안 교반한 후 -30~-20℃로 냉각하였다(용액 A). 반응조에 무수에탄올 140.5kg을 첨가하고 -10~0℃로 냉각한 다음 아세틸클로라이드 27.8kg을 적가하여 -15~-10℃에서 교반하였다(용액 B). 용액 A에 용액 B를 -30~-15℃를 유지하면서 천천히 적가한 다음 -25~-15℃에서 에틸아세테이트 98.9kg을 첨가하였다. -15~-5℃에서 2시간 동안 교반하여 생성된 고체를 여과한 후 얻어진 습체를 반응조에 무수에탄올 122.9kg과 함께 첨가한 다음 20~25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과, 세척 및 건조하여 상기 표제화합물 18.06kg을 얻었다(수율: 93.2%).

[0126] ¹H-NMR(DMSO, ppm) : 1.1~1.11(m, 2H), 1.28~1.29(m, 2H), 3.71(dd, 1H, J=8.88, 17.60Hz), 4.09(s, 3H), 4.12~4.20(m, 4H), 4.45(s, 2H), 4.55(s, 2H), 8.05(d, 1H, J=9.48Hz), 8.58(s, 1H)

[0127] <실시예 14> 1-시클로프로필-6-플루오로-7-(8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로 [3,4]옥트-6-일)-4-옥소-1,4-디히드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산(화학식 2)의 제조

[0128] 반응조에 정제수 51.5kg, 무수에탄올 68.3kg 및 1-시클로프로필-6- 플루오로-7-(8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로[3,4]옥트-6-일)-4-옥소-1,4-디 히드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 염산염 17.0kg을 첨가하고 20~25℃에서 30분 동안 교반한 후 5% 수산화나트륨수용액을 사용하여 pH 6.5~8.0으로 조절하였다. 반응물을 2시간 동안 교반한 다음 무수에탄올 47.8kg을 첨가하고 20~25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과한 다음 정제수 85.3kg과 무수에탄올 13.7kg으로 세척한 후 진공 건조하여 목적화합물인 자보플록사신 15.04kg을 얻었다(수율: 96.5%).

[0129] ¹H-NMR(DMSO, ppm) : 1.06(m, 2H), 1.2(m, 2H), 3.67(m, 1H), 2.72(m 2H), 3.80(s, 3H), 3.99(m, 2H), 3.9(s, 2H), 4.50(bs, 2H), 7.94(dd, 1H, J=10.0Hz), 8.50(s, 1H)

[0130] <실시예 15> 1-시클로프로필-6-플루오로-7-[8-메톡시이미노-2-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-2,6-디아자-스피로 [3,4]옥트-6-일]-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산(화학식 5)의 제조

[0131] 디메틸포름아미드 900mL에 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소- 1,4-디히드로[1,8]나프티리딘-3-카르복 실산 100.0g과 2-(2,2,2-트리플루오로- 아세틸)-2,6-디아자-스피로[3,4]옥탄-8-온 O-메틸옥심 메탄설포산염 129.02g를 주입하고 5~10℃에서 트리에틸아민 106.0mL를 서서히 가한 후 55~60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 20~25℃로 냉각하여 메탄올 400mL를 첨가한 후 20~25℃에서 1시간 동안 교반한 다음 여과, 세척 및 건조하여 상기 표제화합물 171.2g을 얻었다(수율: 97.3%).

[0132] ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) : 1.06~1.09(m,1H), 1.12~1.15(m, 2H), 1.18~1.24(2H, m), 3.68~3.73(m, 1H), 3.90(s, 3H), 4.21(d, 1H, J=10.60Hz), 4.31(d, 1H, J=10.60Hz) 4.35(m, 1H), 4.51(d, 1H, J=9.74Hz), 4.58(s, 2H), 4.66(d, 1H, J=9.45Hz), 8.05 (d, 1H, J=12.60Hz), 8.58(s,1H)

[0133] <실시예 16> 1-시클로프로필-6-플루오로-7-(8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로 [3,4]옥트-6-일)-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산(화학식 2)의 제조

[0134] 무수에탄올 105mL와 정제수 105mL의 혼합용매에 1-시클로프로필-6- 플루오로-7-[8-메톡시이미노-2-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-2,6-디아자-스피로 [3,4]옥트-6-일]-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 21.0g과 무수탄산칼륨 11.67g을 첨가한 후 40~45℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 20~25℃로 냉각하여 20% 염산을 사용하여 pH 7.0~8.0으로 조절한 후 1시간 동안 교반한 다음 석출된 고체를 여과, 세척 및 건조

하여 목적화합물인 자보플록사신 16.34g을 얻었다(수율: 96.4%).

[0135] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, ppm) : 1.06(m, 2H), 1.2(m, 2H), 3.67(m, 1H), 2.72(m 2H), 3.80(s, 3H), 3.99(m, 2H), 3.9(s, 2H), 4.50(bs, 2H), 7.94(dd, 1H, J=10.0Hz), 8.50(s, 1H)

[0136] <실시예 17> 1-시클로프로필-6-플루오로-7-[(8Z)-8-(메톡시이미노-2,6-디아자-스피로[3,4]옥트-6-일)]-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 D-아스 파르트산염(화학식 1)의 제조

[0137] 무수에탄올 406ml와 정제수 595ml에 1-시클로프로필-6-플루오로-7-(8-메톡시이미노-2,6-디아자-스피로[3,4]옥트-6일)-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 85g과 D-아스파르트산 32.4g을 넣고 서서히 가열하여 55~60°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 활성탄 3.8g을 넣고 55~60°C에서 30분 동안 교반 후 뜨거운 상태에서 여과하여 20~30°C로 냉각하였다. 석출된 반응 혼합물에 무수에탄올 406ml를 넣고 5~25°C에서 1~2시간 교반 후 여과, 세척(무수에탄올)한 다음 건조하여 목적화합물인 자보플록사신 D-아스파르트산염 101.1g을 얻었다(KF=4.9%).

[0138] 녹는점(m.p.): 209.1°C (DSC)

[0139] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, ppm) : 0.95(m, 2H), 1.23(m, 2H), 2.60(dd, 1H, J=8.8Hz, J=17.7Hz), 2.73(dd, 1H, J=3.9Hz, 17.7Hz), 3.53(m, 1H), 3.81(dd, 1H, J=3.7Hz, 8.9Hz), 3.97(s, 3H), 4.29(bs, 2H), 4.32~4.39(m, 4H), 4.45(bs, 2H), 7.50(d, 1H, J=12.4Hz), 8.44(s, 1H)