

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5087394号
(P5087394)

(45) 発行日 平成24年12月5日(2012.12.5)

(24) 登録日 平成24年9月14日(2012.9.14)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04 C S P
C O 7 D 498/06 (2006.01)	C O 7 D 498/06

請求項の数 18 (全 142 頁)

(21) 出願番号	特願2007-516357 (P2007-516357)	(73) 特許権者	307010166
(86) (22) 出願日	平成18年5月19日 (2006.5.19)		第一三株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2006/310069		東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
(87) 国際公開番号	W02006/123792	(74) 代理人	110000084
(87) 国際公開日	平成18年11月23日 (2006.11.23)		特許業務法人アルガ特許事務所
審査請求日	平成21年4月20日 (2009.4.20)	(74) 代理人	100068700
(31) 優先権主張番号	特願2005-146386 (P2005-146386)		弁理士 有賀 三幸
(32) 優先日	平成17年5月19日 (2005.5.19)	(74) 代理人	100077562
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 高野 登志雄
(31) 優先権主張番号	特願2005-344514 (P2005-344514)	(74) 代理人	100096736
(32) 優先日	平成17年11月29日 (2005.11.29)		弁理士 中嶋 俊夫
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100117156
(31) 優先権主張番号	特願2006-80629 (P2006-80629)		弁理士 村田 正樹
(32) 優先日	平成18年3月23日 (2006.3.23)	(74) 代理人	100111028
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 山本 博人

最終頁に続く

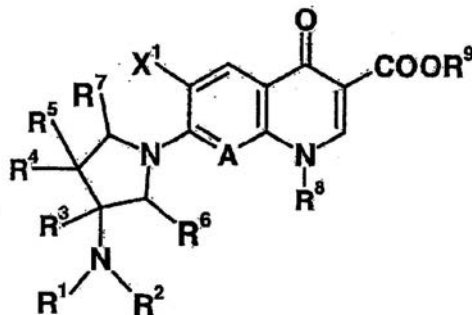
(54) 【発明の名称】 トリー、テトラ置換-3-アミノピロリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の式(I)で表わされる化合物、その塩、またはそれらの水和物を有効成分とすることを特徴とする医薬。

【化1】



I

10

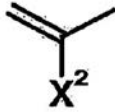
[式中、R¹およびR²は、水素原子を示し；

R³は、ハロゲン原子を置換基として有していてもよい炭素数1から6のアルキル基を示し；

R⁴およびR⁵は、一体化して、これらが結合する炭素原子を含んでピロリジン環と共にスピロ環状構造を形成するようにしてシクロプロパン環を形成し；

20

R^6 および R^7 は、水素原子を示し；
 R^8 は、炭素数3から6のハロゲン置換シクロアルキル基を示し；
 R^9 は、水素原子または炭素数1から6のアルキル基を示し；
 X^1 は、水素原子またはハロゲン原子を示し；
 Aは、式(I I)
 【化2】



II

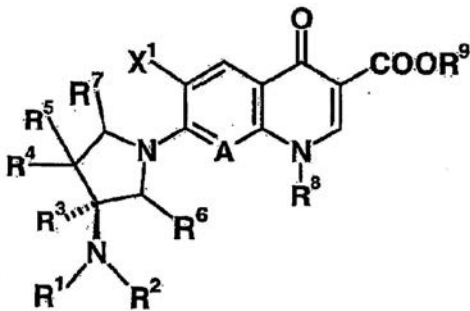
(式中、 X^2 は、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のアルコキシ基を示す。)

で表わされる部分構造を示す。]

【請求項2】

式(I)で表わされる化合物が、下記式で表わされる化合物である請求項1に記載の医薬。

【化3】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 X^1 、およびAは請求項1に記載の定義と同じ。]

【請求項3】

式(I)において、 R^3 が、メチル基またはエチル基である請求項1または2に記載の医薬。

【請求項4】

式(I)において、 X^1 が、フッ素原子である請求項1から3のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項5】

式(II)における X^2 が、メチル基、エチル基またはメトキシ基である請求項1から4のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項6】

式(II)における X^2 が、メチル基またはメトキシ基である請求項1から5のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項7】

式(I)において、 R^8 が、1,2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基である請求項1から6のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項8】

式(I)において、 R^8 が、立体化学的に単一の1,2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基である請求項1から6のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項9】

式(I)において、 R^8 である1,2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基が、(1R,2S)-2-ハロゲノシクロプロピル基である請求項8に記載の医薬。

【請求項10】

10

20

30

40

50

式 (I) において、 R^8 である (1 R , 2 S) - 2 - ハロゲノシクロプロピル基が、 (1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル基である請求項 9 に記載の医薬。

【請求項 1 1】

式 (I) において、 R^9 が、水素原子である請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 2】

式 (I) の化合物が、立体化学的に単一な化合物である請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 3】

7 - [7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メチル - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；
および

7 - [7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物；
から選ばれる化合物を有効成分とすることを特徴とする医薬。

【請求項 1 4】

7 - [7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物を有効成分とすることを特徴とする医薬。

【請求項 1 5】

スピロ二環性置換基上にアミノ基が置換した部位の絶対配置が、(S) である請求項 1 4 に記載の医薬。

【請求項 1 6】

7 - [(7 S) - 7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物を有効成分とすることを特徴とする医薬。

【請求項 1 7】

抗菌薬である請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 1 8】

感染症の治療薬である請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願発明は、医薬、動物薬、水産用薬、または抗菌性の保存剤として有用なキノロン系化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

キノロン系合成抗菌薬 (ピリドベンズオキサジン骨格のものを含む。) は、ノルフロキサシンの発見以来、抗菌活性や体内動態が改善され、ほぼ全身の感染症に有効な化学療法薬に発展して多くが臨床の場に供されている (特許文献 1 または 2 参照) 。

【0003】

しかしながら、近年、臨床の場ではキノロン系合成抗菌薬に対する低感受性菌が増加しつつある。例えば、 β -ラクタム系抗生物質に非感受性の黄色ブドウ球菌 (M R S A) や肺炎球菌 (P R S P) 、そしてアミノ配糖体系抗菌薬に非感受性の腸球菌 (V R E) などのグラム陽性球菌の如く、キノロン系合成抗菌薬以外の薬剤に耐性の菌であって、かつキノロン系合成抗菌薬にも低感受性となった菌も増加している。したがって臨床の場では、

10

20

30

40

50

とりわけ、グラム陽性球菌に対する有効性がさらに高い薬剤が望まれている。

【0004】

一方、近年創出されたキノロン系合成抗菌化合物は従来のものとは比べて遥かに高い抗菌活性を備えるようになっている（特許文献3又は4参照）。しかしながらこの様な高抗菌活性のキノロン化合物の中には、従来キノロン系合成抗菌薬では認められなかった生理作用・薬理作用に基づいた副作用を発現してしまうものが多く認められるようになっている。例えば血糖値異常や、心毒性、遅延型アレルギーの発現、あるいは痙攣の発現などの副作用が発現し、投与に制限が設けられる事例や、さらには医薬としての開発や使用が放棄される事態も発生している。すなわち、抗菌作用は強くとも副作用面からは医薬としての適性が十分でなかったりする事例が認められるようになってきた。したがって、高い抗菌活性を備えていても副作用が発現して医薬とはなりえない事態を防ぐため、従来とは異なるコンセプトの化合物のデザインが求められている。すなわち、抗菌活性は従来化合物に比べて必ずしも最も強くなくともそれに近い高レベルにあればよしとし、副作用が発現せず高い安全性を確保する等、医薬として使用できる十分な特性を備えた化合物を得るためのデザインが求められている。

10

【0005】

キノロン系合成抗菌薬の副作用としては、例えば、非ステロイド性の抗炎症剤との併用による痙攣の誘発、中枢作用（ふらつき、頭痛、不眠などの軽度な中枢神経障害、さらには致死性の痙攣発現などの重篤な副作用）、光毒性（光線過敏症）、肝毒性、心毒性（致死的不整脈を誘発する心電図異常として観察される異常）、遅延型アレルギー、そして血糖値異常等が明らかとなっている（非特許文献1～3参照）。

20

【0006】

この様な副作用のうち、最近、臨床での発症が報告されている特徴的なものが心毒性（致死的不整脈を誘発する心臓の異常で、QTもしくはQTc延長作用の心電図異常として観察される。）であり、上市済のキノロン系抗菌薬の一部では、明確なQTもしくはQTc延長作用が報告されており、一部には重篤な症例（致死的不整脈を誘発する心電図異常）も報告された（非特許文献1～3参照）。この他、遅延型のアレルギーである発疹の発生や、血糖異常等の副作用も報告されるようになっている。

【0007】

したがって、キノロン系抗菌薬を医薬、または動物薬として使用するためには、従来からの副作用として知られている、非ステロイド性の抗炎症剤との併用による痙攣の誘発、中枢作用、光毒性（光線過敏症）、肝毒性などに加え、心毒性、遅延型アレルギー、血糖値異常等の副作用が弱い、より高い安全性のキノロン系合成抗菌剤が求められており、強い抗菌活性と高い選択毒性を兼ね備えた特性を有するキノロン化合物が求められている。

30

【特許文献1】特開昭61-282382号公報

【特許文献2】特開昭63-45261号公報

【特許文献3】特開平2-231475号公報

【特許文献4】特開平3-95176号公報

【非特許文献1】小林 宏行 編、ニューキノロン剤の臨床応用、医薬ジャーナル社（2001年）

40

【非特許文献2】ドラッグス，第62巻，1号，13頁（2002年）

【非特許文献3】トキシコロジー レターズ，第127巻，269頁（2002年）

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

従って本発明は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範で、且つ、強力な抗菌活性を示し、しかも高い安全性を有するキノロン系合成抗菌薬および感染症治療薬を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

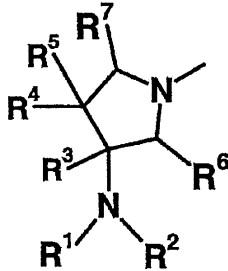
【0009】

50

本発明者は、キノロン化合物の7位または相当位に3-アミノピロリジニル基を有する化合物に着目して研究を行ってきた。そして、3-アミノピロリジニル基において、この3位の炭素原子に脂肪族置換基に代表される置換基を有し、さらに4位の炭素原子に、同じく脂肪族置換基に代表される置換基を1個または2個を有する次式：

【0010】

【化1】



10

【0011】

で表わされる3、4位がトリ-またはテトラ-置換の3-アミノピロリジニル基を有するキノロン化合物であれば、キノロン耐性を含む多剤耐性肺炎球菌などの耐性グラム陽性球菌をはじめとするグラム陽性菌からグラム陰性菌に対して幅広く、且つ、強力な抗菌力を示すことを見出した。さらにこのキノロン化合物はこの高い抗菌活性だけでなく、キノロン系抗菌剤の副作用として臨床で最近報告されている心毒性が、これが発生しているキノロン類と比較して遥かに弱いことを見出した。また、遅延型アレルギーの発現、血糖値異常等の副作用を発現する可能性も低いことも明らかとなった。そして、経口吸収性、臓器移行性にも優れ、また尿中排泄率の面でも優れていることも明らかとなった。かくして、本発明者は後記式(I)で表わされるキノロン化合物が優れた抗菌活性と優れた安全性を有し、そしてそれだけではなくさらに優れた体内動態をも兼ね備えた、医薬として優れた特性のキノロン系合成抗菌薬であることを見出して本発明を完成させたのである。

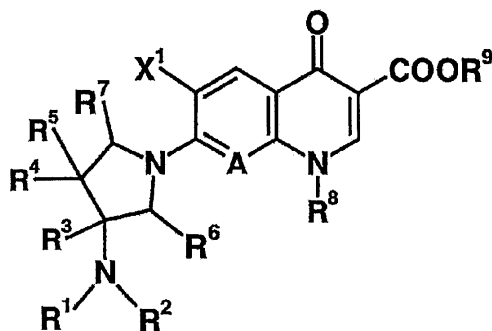
20

【0012】

すなわち、本発明は、下記の式(I)で表わされる化合物、その塩、またはそれらの水和物を提供するものである。

【0013】

【化2】



I

40

【0014】

[式中、R¹は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基もしくは炭素数3から6のシクロアルキル基を示すか、または、アミノ酸、ジペプチド、もしくはトリペプチド由来の置換カルボニル基を示すが、このうち、アルキル基の場合は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基、および炭素数1から6のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる基を置換基として有していてもよく；

R²は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数3から6のシクロアルキル基を示すが、このうち、アルキル基の場合は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基、および炭素数1から6のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる基を置換基として有していてもよく；

50

R³ は、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、または炭素数 2 から 6 のアルキニル基を示すが、このうち、アルキル基の場合は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、および炭素数 1 から 6 のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる基を置換基として有していてもよく；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基、または置換基を有していてもよい炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基を示すが、このうち、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、およびアルキニル基は、直鎖状または分岐枝状のいずれでもよく、さらに、アルキル基の場合は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、および炭素数 1 から 6 のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる基を置換基として有していてもよく、ただし、R⁴ および R⁵ は、同時に水素原子となることはなく、

さらに、これらの置換基 R⁴ および R⁵ は一体化して、

(a) これらが結合する炭素原子を含んで、3 員環から 6 員環の環状構造を形成してピロリジン環と共にスピロ環状構造を形成してもよく、このようにして形成されたスピロ環は、酸素原子もしくは硫黄原子を環の構成原子として含んでいてもよく、さらにこの環には、置換基を有していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基もしくはハロゲン原子が置換していてもよく、または、

(b) ピロリジン環に二重結合によって結合するエキソメチレン基を形成してもよく、さらにこのエキソメチレン基は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、および炭素数 1 から 6 のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる基を 1 もしくは 2 個有していてもよく；

R⁶ および R⁷ は、それぞれ独立に、水素原子または炭素数 1 から 6 のアルキル基を示し；

R⁸ は、炭素数 1 から 6 のハロゲン置換アルキル基、炭素数 3 から 6 のハロゲン置換シクロアルキル基、ハロゲン置換フェニル基、またはハロゲン置換ヘテロアリール基を示し；

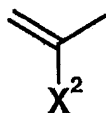
R⁹ は、水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5 - インダニル基、フタリジニル基、5 - アルキル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソール - 4 - イルメチル基、3 - アセトキシ - 2 - オキソブチル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 7 のアルコキシメチル基、または炭素数 1 から 6 のアルキレン基とフェニル基とから構成されるフェニルアルキル基を示し；

X¹ は、水素原子またはハロゲン原子を示し；

A は、窒素原子または式 (I I)

【 0 0 1 5 】

【 化 3 】



II

【 0 0 1 6 】

(式中、X² は、水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、シアノ基、ハロゲン原子、ハロゲン置換メチル基、またはハロゲンノメトキシ基を示すが、この X² と上記の R⁸ は一体化して母核の一部を含んで環状構造を形成してもよく、このようにして形成された環は、酸素原子、窒素原子、もしくは硫黄原子を環の構成原子として含んでいてもよく、さらにこの環には、置換基を有していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基が置換していてもよい。)

で表わされる部分構造を示す。]

【 0 0 1 7 】

また、本発明は、上記式 (I) で表わされる化合物、その塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬を提供するものである。

【0018】

また本発明は、上記式 (I) で表わされる化合物を投与することを特徴とする疾病の治療方法を提供するものである。さらに本発明は、上記 (I) で表わされる化合物の、医薬製造のための使用を提供するものである。

【発明の効果】

【0019】

本発明によれば、グラム陰性菌だけでなく、キノロン系抗菌薬にも低感受性となったグラム陽性球菌に対しても強い抗菌活性を有し、優れた安全性および体内動態を有する医薬として優れた特性を有するキノロン系合成抗菌薬が提供できる。

10

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】比較化合物1と実施例9の化合物のCYP3A4に対するMBI作用を示す図である。

【図2】比較化合物1と実施例9の化合物のPRSPマウス肺局所感染モデルにおける治療効果を示す図である。

【図3】参考例107で得られた化合物のX線構造解析の結果を示す図である。

【図4】大腸菌によるラット単純性膀胱炎モデルにおける実施例9の化合物および比較化合物1の治療効果を示す図である。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

先ず式 (I) の各置換基について説明する。

【0022】

R^1 は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基もしくは炭素数3から6のシクロアルキル基を示すか、または、アミノ酸、ジペプチド、トリペプチド由来の置換カルボニル基を示す。このうち、 R^1 がアルキル基の場合は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基、および炭素数1から6のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる基を置換基として有していてもよい。

また R^2 は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数3から6のシクロアルキル基を示すが、このうち、アルキル基の場合は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基、および炭素数1から6のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる基を置換基として有していてもよい。

30

【0023】

R^1 または R^2 がアルキル基であるとき、これらは直鎖状または分枝状のいずれでもよいが、メチル基、エチル基、プロピル基、またはイソプロピル基であることが好ましく、これらのうちではメチル基またはエチル基が好ましく、さらにメチル基が好ましい。

R^1 または R^2 がアルキル基であって水酸基またはアミノ基を置換基として有する場合、アルキル基は、炭素数1から6の直鎖状または分枝状のいずれでもよく、またこれらの置換基はアルキル基の末端の炭素原子上に置換するのがより好ましい。水酸基を有するアルキル基としては炭素数3までのものがよく、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基が好ましい。また、アミノ基を有するアルキル基としては炭素数3までのものがよく、アミノメチル基、2-アミノエチル基、2-アミノプロピル基、3-アミノプロピル基が好ましい。

40

【0024】

R^1 または R^2 がアルキル基であってハロゲン原子を置換基として有する場合、アルキル基は、炭素数1から6の直鎖状または分枝状のいずれでもよく、ハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。またフッ素原子の数は、モノ置換からパーフルオロ置換までのいずれでもよい。モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基をハロゲン置換アルキル基の好適なものとして例示する

50

ことができる。

【0025】

R¹ または R² がアルキル基であってアルキルチオ基またはアルコキシ基を置換基として有する場合、アルキル基は直鎖状または分枝状のいずれでもよく、アルキルチオ基またはアルコキシ基もアルキル部分は直鎖状または分枝状のいずれでもよい。アルキルチオ基を有するアルキル基としてはアルキルチオメチル基、アルキルチオエチル基、アルキルチオプロピル基が好ましく、さらにはアルキルチオ基も炭素数1から3までのものが好ましい。さらに好ましいものとして、メチルチオメチル基、エチルチオメチル基、メチルチオエチル基を挙げることができる。また、アルコキシ基を有するアルキル基としてはアルコキシメチル基、アルコキシエチル基、アルコキシプロピル基が好ましく、さらにはアルコキシ基も炭素数1から3までのものが好ましい。さらに好ましいものとして、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基を挙げることができる。

10

【0026】

R¹ または R² がシクロアルキル基であるときは、シクロプロピル基、シクロブチル基が好ましく、シクロプロピル基がより好ましい。シクロアルキル基の置換基としては、炭素数1から6のアルキル基、ハロゲン原子、アミノ基、および水酸基からなる群の基から選ばれる1または2以上の基であればよい。具体的には、メチル基、エチル基、フッ素原子、塩素原子、アミノ基、または水酸基が置換基として好ましい。

【0027】

R¹ および R² の好ましい組み合わせとしては、R¹ が水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、またはアミノ酸、ジペプチド、もしくはトリペプチド由来の置換カルボニル基であって、R² が水素原子である場合が好ましい。これらのうちより好ましい組み合わせとしては、R¹ が水素原子、アルキル基、またはシクロアルキル基であって、R² が水素原子である場合である。このアルキル基としては、メチル基またはエチル基が好ましく、特にメチル基が好ましい。シクロアルキル基としては、シクロプロピル基またはシクロブチル基が好ましく、特にシクロプロピル基が好ましい。さらに、R¹ および R² のより好ましい組み合わせとしては、R¹ および R² がいずれも水素原子であるか、R¹ および R² のいずれか一方が水素原子であり、他方がメチル基、エチル基、フルオロエチル基、またはシクロプロピル基となる場合である。

20

【0028】

R¹ がアミノ酸、ジペプチド、またはトリペプチド由来の置換カルボニル基であって、R² が水素原子であるキノロン誘導体はプロドラッグとして有用である。この様なプロドラッグを得るために用いられるアミノ酸、ジペプチド、およびトリペプチドとしては、これらのカルボキシル基と R¹ および R² が結合したアミノ基との間に形成されるペプチド結合が生体内で切断されて遊離のアミン化合物を生成するものである。このようなプロドラッグを得るための置換カルボニル基としては、例えば、グリシン、アラニン、またはアスパラギン酸等のアミノ酸類；グリシン-グリシン、グリシン-アラニン、アラニン-アラニン等の、グリシン、アラニン、またはアスパラギンで構成されるジペプチド類；さらには、グリシン-グリシン-アラニン、グリシン-アラニン-アラニン等の、グリシン、アラニン、またはアスパラギンから構成されたトリペプチド類から導かれる置換カルボニル基を挙げることができる。

30

40

【0029】

R³ は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、または炭素数2から6のアルキニル基を示す。このうち、R³ がアルキル基の場合は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基、または炭素数1から6のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる基を置換基として有していてもよい。

【0030】

R³ がアルキル基であるとき、これらは直鎖状または分枝状のいずれでもよいが、メチル基、エチル基、プロピル基、またはイソプロピル基であることが好ましい。これらのう

50

ちではメチル基およびエチル基が好ましく、さらにメチル基が好ましい。

炭素数3から6のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基が好ましく、シクロプロピル基がより好ましい。

炭素数2から6のアルケニル基は、二重結合を1個を含むものがよく、二重結合の位置は特に限定はないが、例えば、ビニル基、プロペニル基類、ブテニル基類が好ましい。炭素数2から6のアルキニル基も、同様に、三重結合を1個を含むものがよく、三重結合の位置はいずれの位置にあってもよく、エチニル基、プロピニル基類、ブチニル基類が好ましい。これらのうちではビニル基、エチニル基がより好ましい。

【0031】

R^3 がアルキル基であるときには、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基、および炭素数1から6のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる基を置換基として有していてもよい。

10

水酸基またはアミノ基がアルキル基の置換基のとき、これらはアルキル基の末端の炭素原子上に置換したものがより好ましい。水酸基を有するアルキル基としてヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基が好ましい。また、アミノ基を有するアルキル基としては、アミノメチル基、2-アミノエチル基、2-アミノプロピル基、3-アミノプロピル基が好ましい。水酸基またはアミノ基を有するアルキル基としてはメチル基またはエチル基が好ましく、より好ましくは、メチル基上にこれらを有するヒドロキシメチル基またはアミノメチル基である。

ハロゲン原子をアルキル基の置換基として有する場合、アルキル基は、炭素数1から6の直鎖状または分枝状のいずれでもよいが、より好ましくはメチル基またはエチル基上にハロゲン原子を有するものであり、特にメチル基が好ましい。ハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。またフッ素原子の数は、モノ置換からパーフルオロ置換までのいずれでもよい。モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、および2,2,2-トリフルオロエチル基を例示することができる。モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、およびトリフルオロメチル基が好ましい。

20

アルキルチオ基またはアルコキシ基がアルキル基の置換基のとき、アルキル基は直鎖状または分枝状のいずれでもよく、アルキルチオ基またはアルコキシ基もアルキル部分は直鎖状または分枝状のいずれでもよい。アルキルチオ基を有するアルキル基としてはアルキルチオメチル基、またはアルキルチオエチル基が好ましく、さらにはアルキルチオ基も炭素数1から2までのものが好ましい。好ましいものとして、メチルチオメチル基、エチルチオメチル基、メチルチオエチル基を挙げることができる。また、アルコキシ基を有するアルキル基としてはアルコキシメチル基、アルコキシエチル基が好ましく、さらにはアルコキシ基も炭素数1または2のものが好ましい。好ましいものとして、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基を挙げることができる。これらのうちでさらに好ましいのはメチルチオメチル基およびメトキシメチル基である。

30

【0032】

R^3 がシクロアルキル基であるときの置換基としては、炭素数1から6のアルキル基、ハロゲン原子、アミノ基、および水酸基からなる群の基から選ばれる1または2以上の基であればよい。具体的には、メチル基、エチル基、フッ素原子、または塩素原子が好ましい。

40

【0033】

R^3 として好ましいものは炭素数1または2のものが好ましく、メチル基、エチル基、ビニル基、フッ素置換されたメチル基もしくはエチル基、アミノ基もしくは水酸基を有するメチル基もしくはエチル基、チオメチル基もしくはメトキシ基を有するメチル基が好ましい。 R^3 としてはメチル基、またはエチル基が特に好ましい。

【0034】

R^4 および R^5 は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、または置換基を有していてもよい炭素数3から6のシクロアルキル基

50

を示すが、アルキル基の場合は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、または炭素数 1 から 6 のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる基を置換基として有していてもよい。ただし、 R^4 および R^5 は、同時に水素原子となることはない。

さらに、 R^4 および R^5 は一体化して、

(a) これらが結合する炭素原子を含んで、3員環から6員環の環状構造を形成してピロリジン環と共にスピロ環状構造を形成してもよく、このようにして形成されたスピロ環は、酸素原子もしくは硫黄原子を環の構成原子として含んでいてもよく、さらにこの環には、置換基を有していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基もしくはハロゲン原子が置換していてもよく、または、

(b) ピロリジン環に二重結合によって結合するエキソメチレン基を形成してもよく、さらにこのエキソメチレン基は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、および炭素数 1 から 6 のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる基を 1 もしくは 2 個有していてもよい。

【0035】

R^4 または R^5 がアルキル基であるときには、直鎖状または分枝状のいずれでもよいが、メチル基、エチル基、プロピル基、またはイソプロピル基であることが好ましく、これらのうちではメチル基およびエチル基が好ましく、さらにメチル基が好ましい。

R^4 または R^5 がアルキル基であるときに水酸基またはアミノ基を置換基として有する場合、これらはアルキル基の末端の炭素原子上に置換したものがより好ましい。水酸基を有するアルキル基としては炭素数 3 までのものがよく、ヒドロキシメチル基、2 - ヒドロキシエチル基、2 - ヒドロキシプロピル基、3 - ヒドロキシプロピル基が好ましい。また、アミノ基を有するアルキル基としては炭素数 3 までのものがよく、アミノメチル基、2 - アミノエチル基、2 - アミノプロピル基、3 - アミノプロピル基等が好ましい。

R^4 または R^5 がアルキル基であるときにハロゲン原子を置換基として有する場合、アルキル基は、炭素数 1 から 6 の直鎖状または分枝状のいずれでもよく、ハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。またフッ素原子の数は、モノ置換からパーフルオロ置換までのいずれでもよい。モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2 - トリフルオロエチル基を好適なものとして例示することができる。

【0036】

R^4 または R^5 においてアルキルチオ基またはアルコキシ基がアルキル基の置換基であるとき、アルキル基は直鎖状または分枝状のいずれでもよく、アルキルチオ基またはアルコキシ基もアルキル部分は直鎖状または分枝状のいずれでもよい。アルキルチオ基を有するアルキル基としてはアルキルチオメチル基、アルキルチオエチル基、アルキルチオプロピル基が好ましく、さらにはアルキルチオ基も炭素数 1 から 3 までのものが好ましい。さらに好ましいものとして、メチルチオメチル基、エチルチオメチル基、メチルチオエチル基を挙げることができる。また、アルコキシ基を有するアルキル基としてはアルコキシメチル基、アルコキシエチル基、アルコキシプロピル基が好ましく、さらにはアルコキシ基も炭素数 1 から 3 までのものが好ましい。さらに好ましいものとして、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基を挙げることができる。

R^4 または R^5 がシクロアルキル基であるときは、シクロプロピル基、シクロブチル基が好ましく、シクロプロピル基がより好ましい。 R^3 がシクロアルキル基であるときの置換基と同じでよく、炭素数 1 から 6 のアルキル基、ハロゲン原子、アミノ基、および水酸基からなる群から選ばれる 1 または 2 以上の基であればよい。具体的には、メチル基、エチル基、フッ素原子、または塩素原子が好ましい。

【0037】

R^4 または R^5 がハロゲン原子であるときは、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子を挙げることができるが、フッ素原子が好ましい。

【0038】

R^4 または R^5 がアルコキシ基であるときは、前記アルキル基から導かれるアルコキシ

10

20

30

40

50

基であればよく、炭素数 1 から 3 のアルコキシ基が好ましく、具体的には、メトキシ基、エトキシ基が好ましい。

【 0 0 3 9 】

R^4 または R^5 がアルケニル基、あるいはアルキニル基であるときは、 R^3 と同義である。

【 0 0 4 0 】

R^4 および R^5 が一体化してスピロ環状構造を形成する場合は、 R^4 および R^5 が一体化して炭素数 2 から 5 のポリメチレン鎖を形成し、そのポリメチレン鎖の両端が R^4 および R^5 が結合する炭素原子に結合して環状構造を形成する。このようにして形成される環の大きさは 3 員環から 6 員環までがよく、このうちでは 3 員環または 4 員環が好ましく、より好ましくは 3 員環である。また、ポリメチレン鎖のメチレン基が酸素原子または硫黄原子に置き換わって飽和の複素環となってもよい。 R^4 および R^5 が一体化して形成する環は、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基を置換基として有していてもよい。ハロゲン原子としては、フッ素原子または塩素原子を挙げることができる。アルキル基としては、直鎖状または分枝状のいずれでもよいが、メチル基、エチル基、プロピル基、またはイソプロピル基であることが好ましく、メチル基またはエチル基が好ましい。このアルキル基はさらに置換基を有していてもよく、置換基としてはハロゲン原子が好ましい。

10

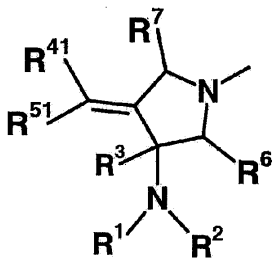
【 0 0 4 1 】

R^4 および R^5 が一体化してピロリジン環に二重結合によって結合するエキソメチレン基を形成する場合は、 R^4 および R^5 が結合しているピロリジニル基の 4 位の炭素原子を一方の炭素原子として炭素 - 炭素二重結合が形成される。この場合のピロリジニル置換基部分の構造は、下記

20

【 0 0 4 2 】

【 化 4 】



30

【 0 0 4 3 】

(式中、 R^{41} および R^{51} は、いずれも水素原子であるか、あるいは、一方が水素原子で、他方が水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、または炭素数 1 から 6 のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる基を示す。)
で表わされる構造となる。

このエキソメチレン基の置換基がアルキルチオ基またはアルコキシ基である場合に、これらのアルキル部分はさらに置換基を有していてもよく、この様な置換基としては、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、および炭素数 1 から 6 のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる基であればよい。このうち、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基または炭素数 1 から 6 のアルコキシ基としては、炭素数 1 から 3 までのアルキルチオ基またはアルコキシ基が好ましく、より好ましくは、メチルチオ基、エチルチオ基、メトキシ基、またはエトキシ基である。さらに好ましくは、メチルチオ基またはメトキシ基である。

40

エキソメチレン基は水素原子以外の置換基を有しない場合が好ましいが、水素原子以外の置換基としては、水酸基、アミノ基、フッ素原子、塩素原子、メチルチオ基およびメトキシ基が好ましい。

【 0 0 4 4 】

50

R⁴ および R⁵ の組み合わせとしては、R⁴ および R⁵ のいずれか一方が水素原子であり、もう一方がフッ素原子、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、シクロプロピル基、フルオロメチル基、メトキシ基、ビニル基、またはエチニル基であるのが好ましい。また、R⁴ および R⁵ が一体化して、これらが結合する炭素原子を含んでシクロプロパン環、またはシクロブタン環を形成してスピロ環状構造を形成したのもまた好ましい。さらに、R⁴ および R⁵ が一体化して炭素数 2 から 5 のエキソメチレン基を形成する場合も好ましい。

R⁴ または R⁵ としては、フルオロアルキル基またはフッ素原子であるか、あるいは一体化してスピロ環状構造を形成するかまたはエキソメチレン基を形成するのが好ましい。

【0045】

R⁶ および R⁷ は、それぞれ独立に、水素原子または炭素数 1 から 6 のアルキル基を表わす。アルキル基としては、直鎖状または分枝状のいずれでもよいが、メチル基、エチル基、プロピル基、またはイソプロピル基であることが好ましく、これらのうちではメチル基およびエチル基が好ましく、さらにメチル基が好ましい。R⁶ および R⁷ はいずれも水素原子であるのが好ましい。

【0046】

R⁸ は、炭素数 1 から 6 のハロゲン置換アルキル基、炭素数 3 から 6 のハロゲン置換シクロアルキル基、ハロゲン置換フェニル基、またはハロゲン置換ヘテロアリール基を示す。

【0047】

R⁸ が、炭素数 1 から 6 のハロゲン置換アルキル基であるときは、アルキル基部分は直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよいが、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等を挙げることができ、これらのうちではエチル基が好ましい。アルキル基に置換するハロゲン原子としてはフッ素原子および塩素原子が好ましく、より好ましくはフッ素原子である。このようなハロゲン置換アルキル基としてはフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基等を挙げることができるが、これらのうちでは2-フルオロエチル基が好ましい。

炭素数 3 から 6 のハロゲン置換シクロアルキル基において、環状アルキル基は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等を挙げることができるが、これらのうちではシクロプロピル基が好ましい。ここに置換するハロゲン原子としては、フッ素原子または塩素原子を挙げることができるが、好ましくはフッ素原子である。置換するハロゲン原子の数は 1 でよい。すなわちモノフルオロシクロプロピル基が好ましく、シス-モノフルオロシクロプロピル基が好ましい。

ハロゲン置換フェニル基のハロゲン原子は、フッ素原子または塩素原子が好ましく、より好ましくはフッ素原子である。ハロゲン原子の置換数は 1 または 2 が好ましい。ハロゲン置換フェニル基としては 2-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、または 2,4-ジフルオロフェニル基が好ましい。

ハロゲン置換ヘテロアリール基のヘテロアリール基としては、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる複素原子を 1 または 2 以上を含む、5 員環または 6 員環の芳香族複素環基であればよい。このようなヘテロアリール基のうち好ましいものは、窒素原子 1 または 2 を含む 5 員環または 6 員環の含窒素芳香族複素環基が好ましい。具体的には、ピリジル基、ピリミジル基、ペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ペリジニル基、ペラジニル基を挙げることができ、これらのうちではピリジル基が好ましい。ハロゲン原子としては、フッ素原子または塩素原子が好ましく、より好ましくはフッ素原子である。ハロゲン原子の置換数は 1 または 2 が好ましい。

【0048】

R⁸ としては、ハロゲン置換された炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基が好ましい。し

10

20

30

40

50

たがって、2 - ハロゲノシクロプロピル基が好ましく、さらに1, 2 - シス - 2 - ハロゲノプロピル基、特に(1R, 2S) - 2 - ハロゲノシクロプロピル基が特に好ましい。さらに、モノフルオロシクロプロピル基が好ましく、シス - モノフルオロシクロプロピル基が好ましい。より具体的には1, 2 - シス - 2 - フルオロシクロプロピル基、特に(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル基が好ましい。

【0049】

R⁹は、水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5 - インダニル基、フタリジニル基、5 - アルキル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イルメチル基、3 - アセトキシ - 2 - オキソブチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から7のアルコキシメチル基、または炭素数1から6のアルキレン基とフェニル基とから構成されるフェニルアルキル基を示す。

R⁹としては水素原子が好ましい。

【0050】

X¹は、水素原子またはハロゲン原子を示す。ハロゲン原子としては、フッ素原子または塩素原子が好ましく、より好ましくはフッ素原子である。X¹としてはフッ素原子または水素原子が好ましい。

【0051】

Aは、窒素原子または式(II)

【0052】

【化5】



II

【0053】

(式中、X²は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、ハロゲン置換メチル基、またはハロゲノメトキシ基を表わすが、このX²と上記のR⁸は一体化して母核の一部を含んで環状構造を形成してもよく、このようにして形成された環は、酸素原子、窒素原子、もしくは硫黄原子を環の構成原子として含んでいてもよく、さらにこの環には、置換基を有していてもよい炭素数1から6のアルキル基が置換していてもよい。)

で表わされる部分構造を示す。

【0054】

Aが式(II)で示される部分構造であって、X²が炭素数1から6のアルキル基のとき、直鎖状または分枝状のいずれのアルキル基でもよいが、メチル基、エチル基、プロピル基、またはイソプロピル基であることが好ましく、これらのうちではメチル基およびエチル基が好ましく、さらにメチル基が好ましい。炭素数1から6のアルコキシ基としては前記アルキル基から導かれるアルコキシ基であればよい。これらのうちで、炭素数1から3のアルキル基または炭素数1から3のアルコキシ基が好ましく、特にメチル基またはメトキシ基が好ましい。

ハロゲン原子は、フッ素原子または塩素原子が好ましく、より好ましくはフッ素原子である。ハロゲン置換メチル基のハロゲン原子はフッ素原子または塩素原子が好ましく、より好ましくはフッ素原子である。ハロゲン置換メチル基としてはフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、およびトリフルオロメチル基を挙げることができる。ハロゲノメトキシ基も同様にして、ハロゲン原子は、フッ素原子または塩素原子が好ましく、より好ましくはフッ素原子であり、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、およびトリフルオロメトキシ基を挙げることができる。

【0055】

Aが式(II)で示される部分構造であるとき、X²とR⁸とがキノロン骨格の一部(

X^2 が結合している炭素原子、 R^8 が結合している窒素原子、この両者が結合している核間の炭素原子の3個。)を含んで環状構造を形成してもよい。ここで形成される環は、5から7員環の大きさが好ましく、環は飽和でも不飽和でもよい。この環状構造は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を環の構成原子として含んでいてもよく、さらに X^2 で説明した炭素数1から6のアルキル基で置換されていてもよい。環状構造としては、酸素原子を含み、さらにメチル基で置換されていることが好ましい。この様な部分構造としては、式： $-O-CH_2-CH(-CH_3)-$ の構造(右端の炭素原子が窒素原子に結合する)のものが好ましい。

【0056】

Aが式(II)で表わされる部分構造であって、置換基 X^2 が環状構造を形成しないときに X^2 として好ましいのは、メチル基、エチル基、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基、および塩素原子であり、特に、好ましいのは、メチル基、メトキシ基、およびジフルオロメトキシ基である。

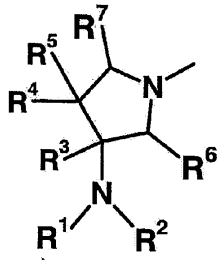
Aが式(II)で表わされる部分構造であって、置換基 X^2 が環状構造を形成するときに好ましいのは、2,3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾオキサジン-6-カルボン酸骨格を形成する場合である。このうち、特に3-(S)-メチルピリドベンゾオキサジン骨格が好ましい。

【0057】

本発明化合物は、キノリン骨格の7位(またはその相当位)に次式：

【0058】

【化6】



【0059】

で表わされる構造の置換基を有することが特徴である。

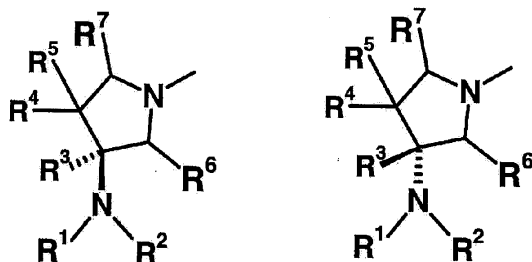
すなわち、ピロリジニル基の3位にアミノ基を有し、このアミノ基が置換する炭素原子上に水素原子ではない置換基 R^3 が置換し、さらに4位の炭素原子がモノまたはジ置換となっていることが特徴である。すなわち、1-ピロリジニル基の3位が3-アミノ基を含んでジ置換であり、かつ4位が、モノ-またはジ-置換で、この3,4位でトリ-またはテトラ-置換となっていることが特徴である。

【0060】

このピロリジニル基は不斉炭素原子を含んでおり立体異性が生ずるが、この立体性について述べる。まず3位に注目すると次の2種：

【0061】

【化7】



【0062】

10

20

30

40

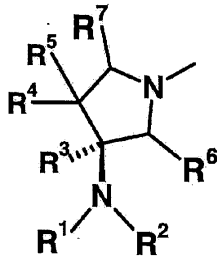
50

が存在する。

ここで、 R^4 および R^5 がいずれも水素原子（これらが一体化するときを含む。）でないときはアミノ基が π -配位である次の構造：

【0063】

【化8】



10

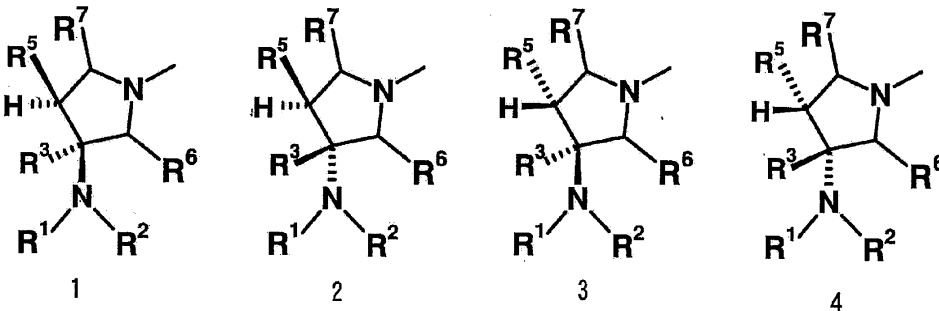
【0064】

が好ましい。

R^4 および R^5 のいずれか一方が水素原子であるときは、次の4種類：

【0065】

【化9】



20

【0066】

が存在するが、通常は1の構造のものが4よりも好ましいが、置換基である R^5 がどのような構造の置換基であるかによってもいずれが好ましいかは変化する。本願発明にはいずれのものも含まれる。

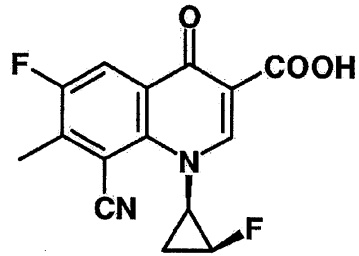
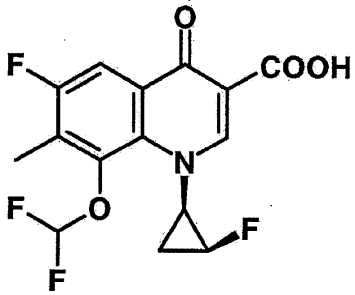
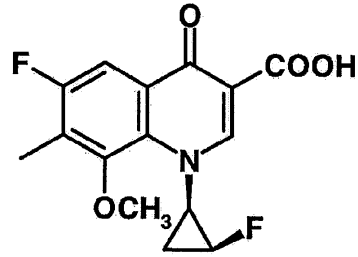
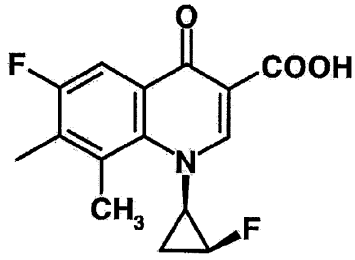
30

【0067】

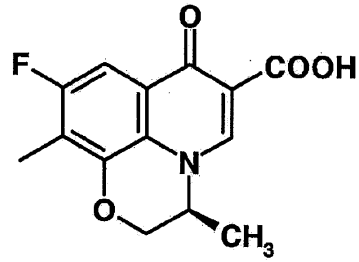
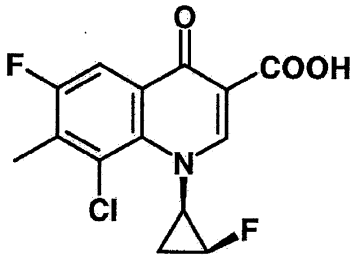
さらに、上記の7位置換基を有するキノロンカルボン酸基本骨格として、下記に好ましい母核の例を列挙する。

【0068】

【化10】



10



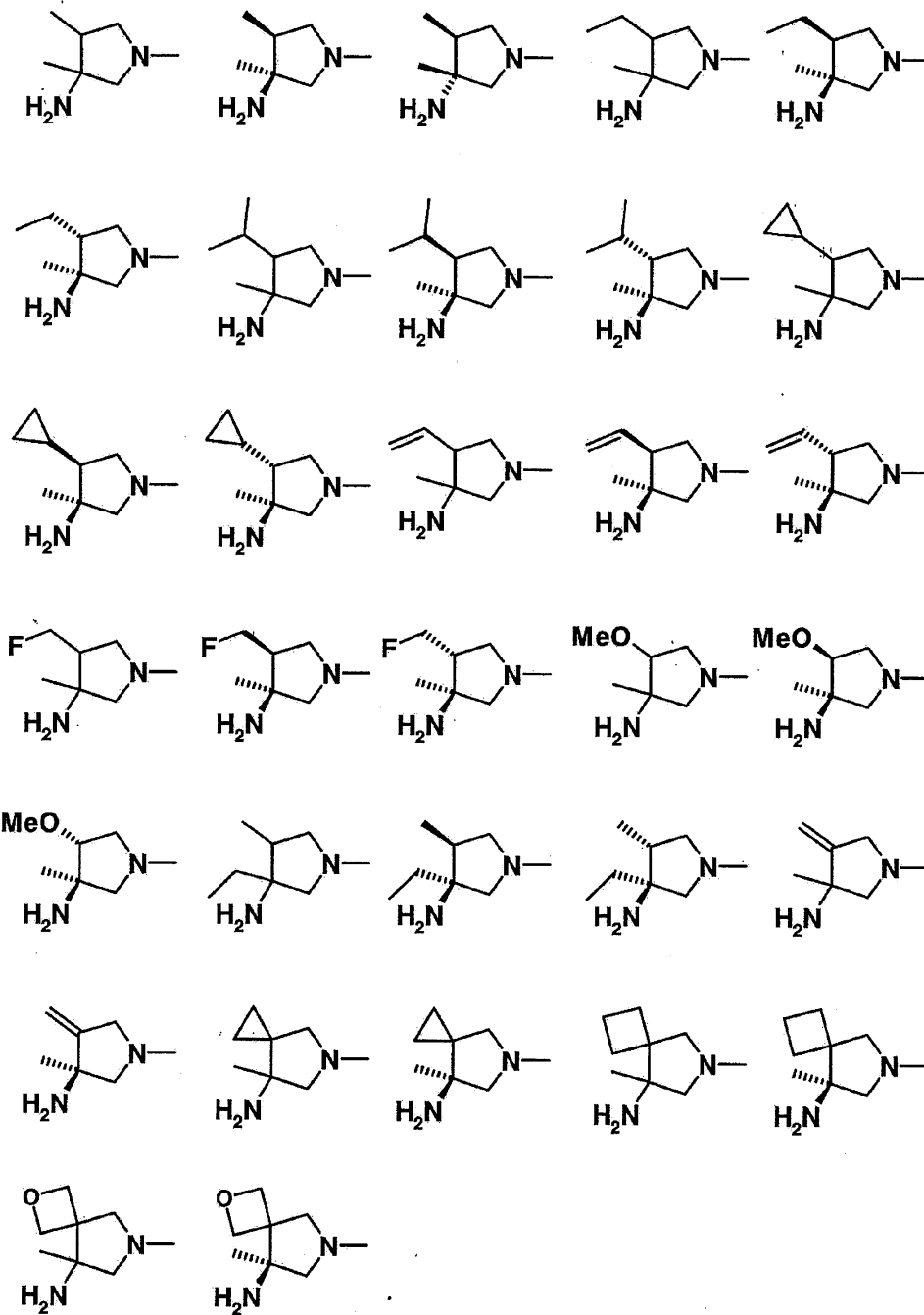
20

【0069】

また、下記に好ましい7位置換基の例を列挙する。

【0070】

【化 1 1】



10

20

30

【0071】

したがって、本発明化合物において、好ましい化合物類は、前に例示したキノロンカルボン酸基本骨格の前に例示した7位置換基が置換された化合物類（例示した母核と置換基の組み合わせ）である。上記式中、ピロリジン環上のアミノ基が置換した3位の絶対配置は3Rまたは3Sのいずれかである。また、本発明化合物は立体化学的に単一であるのが好ましい。

40

【0072】

本発明化合物の好ましい例は次のとおりである。

7 - [3 - アミノ - 3 , 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メチル - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、

7 - [3 - アミノ - 3 , 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 -

50

オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 (3S) - 10 - [3 - アミノ - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル] - 9 - フルオ
 ロ - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 7 - オキソ - 7H - ピリド [1.2.3 - de] [1, 4] ベンズオキサジン - 6 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 7 - [3 - アミノ - 4 - エチル - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1
 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メチル -
 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 7 - [3 - アミノ - 4 - エチル - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1
 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ
 - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 (3S) - 10 - [3 - アミノ - 4 - エチル - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 9 -
 フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 7 - オキソ - 7H - ピリド [1.2.3 - d
 e] [1, 4] ベンズオキサジン - 6 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 7 - [3 - アミノ - 3 - メチル - 4 - イソプロピルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオ
 ロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メ
 チル - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 7 - [3 - アミノ - 3 - メチル - 4 - イソプロピルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオ
 ロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メ
 トキシ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 (3S) - 10 - [3 - アミノ - 3 - メチル - 4 - イソプロピルピロリジン - 1 - イル] 20
 - 9 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 7 - オキソ - 7H - ピリド [1.2.
 3 - de] [1, 4] ベンズオキサジン - 6 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和
 物、
 7 - [3 - アミノ - 4 - シクロプロピル - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フル
 オロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 8 -
 メチル - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 7 - [3 - アミノ - 4 - シクロプロピル - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フル
 オロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 8 -
 メトキシ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 (3S) - 10 - [3 - アミノ - 4 - シクロプロピル - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] 30
] - 9 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 7 - オキソ - 7H - ピリド [1.2.
 3 - de] [1, 4] ベンズオキサジン - 6 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水
 和物、
 7 - [3 - アミノ - 3 - メチル - 4 - ビニルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1
 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メチル -
 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 7 - [3 - アミノ - 3 - メチル - 4 - ビニルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1
 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ
 - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 (3S) - 10 - [3 - アミノ - 3 - メチル - 4 - ビニルピロリジン - 1 - イル] - 9 - 40
 フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 7 - オキソ - 7H - ピリド [1.2.3 - d
 e] [1, 4] ベンズオキサジン - 6 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 7 - [3 - アミノ - 4 - メチレン - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ -
 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メチル
 - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 7 - [3 - アミノ - 4 - メチレン - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ -
 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ
 シ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 (3S) - 10 - [3 - アミノ - 4 - メチレン - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 9
 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 7 - オキソ - 7H - ピリド [1.2.3 - 50

- d e] [1 , 4] ベンズオキサジン - 6 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 7 - [3 - アミノ - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フル
 オロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 -
 メチル - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 7 - [3 - アミノ - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フル
 オロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 -
 メトキシ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 (3 S) - 1 0 - [3 - アミノ - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル
] - 9 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 7 - オキソ - 7 H - ピリド [1 . 2
 . 3 - d e] [1 , 4] ベンズオキサジン - 6 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水
 和物、
 7 - [(3 R) - 3 - アミノ - 3 - メチル - 4 - メチレンピロリジン - 1 - イル] - 6 -
 フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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、その塩、またはそれらの水和物、
 7 - (3 - アミノ - 4 - メトキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ -
 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 8 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ
 - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 7 - (3 - アミノ - 4 - メトキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ -
 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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、その塩、またはそれらの水和物、
 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン - 1 -
 イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロ - 1 - シクロプロピル] -
 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、その塩、また
 はそれらの水和物、
 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン - 1 -
 イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 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、その塩、またはそれらの水和物、
 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン - 1 -
 イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロ - 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、その塩、または
 それらの水和物、
 7 - [(3 S , 4 S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン - 1 -
 イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキ
 ソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 7 - [(3 R) - 3 - アミノ - 4 - フルオロ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 -
 フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロ - 1 - シクロプロピル] - 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、その塩、またはそれらの水
 和物、
 7 - [(3 R) - 3 - アミノ - 4 - フルオロ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 -
 フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロ - 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、その塩、またはそれらの水和
 物、
 7 - [(3 S) - 3 - アミノ - 3 - フルオロメチル - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル]
 - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロ - 1 - シクロプロピル] - 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、その塩、またはそれ
 らの水和物、
 7 - [(3 S) - 3 - アミノ - 3 - フルオロメチル - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル]
 - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロ - 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、その塩、またはそれら
 の塩、

10

20

30

40

50

7 - [7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メチル - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 7 - [7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 (3 S) - 10 - [7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル] - 9 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 7 - オキソ - 7 H - ピリド [1 . 2 . 3 - d e] [1 , 4] ベンズオキサジン - 6 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、

10

7 - [8 - アミノ - 8 - メチル - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メチル - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 7 - [8 - アミノ - 8 - メチル - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 (3 S) - 10 - [8 - アミノ - 8 - メチル - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - イル] - 9 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 7 - オキソ - 7 H - ピリド [1 . 2 . 3 - d e] [1 , 4] ベンズオキサジン - 6 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、

20

7 - [(7 S) - 7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル] - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 8 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、その塩、またはそれらの水和物、
 7 - [(7 S) - 7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 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、その塩、またはそれらの水和物、
 7 - [(7 S) - 7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル] - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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、その塩、またはそれらの水和物、
 7 - [(7 S) - 7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル] - 1 - シクロプロピル - 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、その塩、またはそれらの水和物。

30

【 0 0 7 3 】

本発明化合物に関わる 3 - アミノ - 3 - 脂肪族炭化水素置換 - 4 - 脂肪族炭化水素置換ピロリジン - 1 - イル基、具体的には、3 - アミノ - 3 - メチル - 4 - アルキル置換ピロリジン - 1 - イル基を代表とする、3 - アミノ - 3 - 脂肪族炭化水素置換 - 4 - 脂肪族炭化水素置換ピロリジン誘導体の合成法について説明する。

【 0 0 7 4 】

本発明の代表的置換基化合物である 3 - アミノ - 3 - メチル - 4 - アルキル置換ピロリジン誘導体 (8) は、3 - 置換クロトン酸エステル (1) とアゾメチンイリド (2) を反応素子とする 1 , 3 - 双極子環化付加反応を用いて重要合成中間体を合成し、エステル部分を加水分解後にアミンへ変換する方法により製造できる。本発明者は、3 位のアミン部分の保護基として第三級ブトキシカルボニル基を選択したが、3 位のアミノ基の保護基が第三級ブトキシカルボニル基以外の基であっても、各反応工程を阻害するなど、影響を与えず、後に容易に脱保護が可能である保護基であればよく、また、1 位と同一の保護基であってもよい。また、光学活性体の合成は、例えば、適宜な中間体での光学分割を用いて実施することができる。その具体例としては、適宜な中間体でのキラルカラムを用いた H P L C 分割法およびジアステレオマー塩優先晶析法、または、適宜な中間体へキラル素子を結合させてジアステレオマーに誘導後、シリカゲルクロマトグラフィーなど適宜な分離技術を用いてジアステレオマーを分離し、キラル素子を除去して光学活性体へ導く方法な

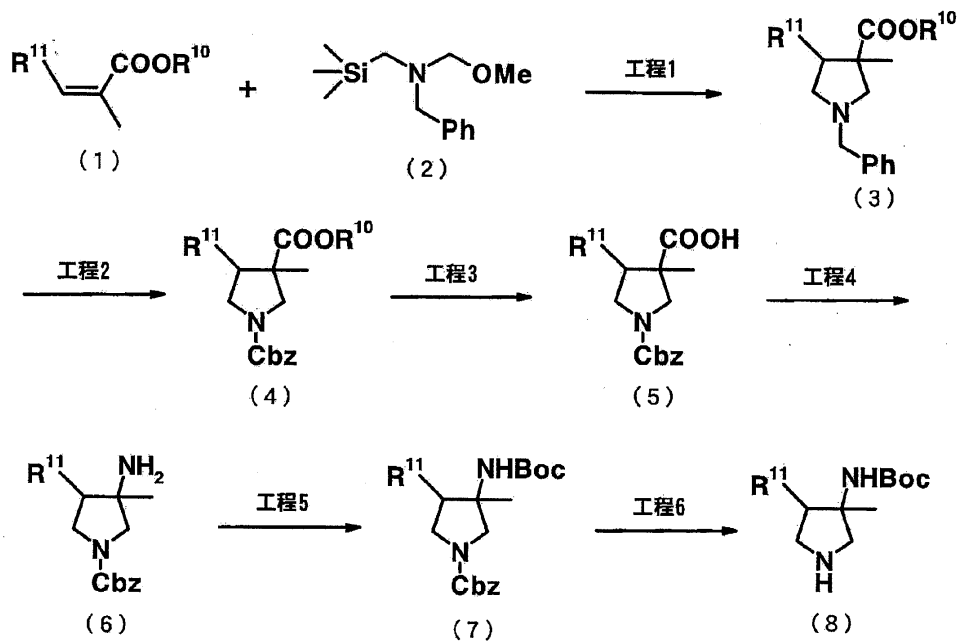
40

50

どを用いることができる。さらに、キラルビルディングブロックを出発原料として合成することもできる。

【0075】

【化12】



【0076】

(式中、Bocは、第三級ブトキシカルボニル基を示し、Cbzは、ベンジルオキシカルボニル基を示し、R¹⁰は、炭素数1から6のアルキル基を示し、R¹¹は、式(I)中に記載したR⁴もしくはR⁵のうち、水素原子を除いた置換基を示す。)

【0077】

工程1は、3-置換クロトン酸エステル(1)とアゾメチンイリド(2)を反応素子とする1,3-双極子環化付加反応を用いて3-アルコキシカルボニル-3-メチル-4-置換ピロリジン誘導体(3)を合成する工程である。反応活性素子であるアゾメチンイリドを生成させる試薬および方法は、例えば、N-ベンジル-N-(メトキシメチル)トリメチルシリルメチルアミンに触媒量のトリフルオロ酢酸もしくは触媒量のフッ化銀を添加して生成させる[ジャーナル オブ オーガニックケミストリー, 第52巻, 2号, 235頁(1987年)参照]。反応溶媒は、アゾメチンイリドを生成および1,3-双極子環化付加反応を阻害しないものであれば、如何なる溶媒も用いることができるが、好ましくは、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンである。反応は-20 から溶媒が還流する温度で実施できるが、好ましくは、室温から溶媒が還流する温度である。

30

【0078】

工程2は、ピロリジン環1位の保護基を変換する工程である。3位エステルの加水分解後に生成するカルボン酸誘導体を容易に抽出、単離、精製するためにこの工程を実施するのがよい。1位の保護基としては、一般に、引き続き変換後に生成する3位のアミノ基の保護基と、脱保護工程で区別されるものが好ましいが、同一であってもよい。1位の保護基として好ましいものは、ベンジルオキシカルボニル基である。このベンジルオキシカルボニル化反応は、通常、ジクロロメタンなどの溶媒中、ベンジルクロロホルメートを使用するvon Braun反応により直接変換する方法で行うか、パラジウム-炭素などの触媒を用いる接触加水素分解後、適宜な溶媒中、塩基存在下にてベンジルクロロホルメートを作用させる方法で行うことができる。

40

【0079】

工程3は、ピロリジン環3位のエステルの加水分解工程である。エステルとしては炭素数1から6のアルキルエステルであり、好ましくは、メチルエステル、エチルエステル、

50

第三級ブチルエステルである。加水分解反応は、通常の方法でよく、1位の保護基に影響しない条件であればよく、塩基もしくは酸による加水分解を行う。メチルエステルおよびエチルエステルの加水分解は、エタノールもしくは水中にて水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化バリウム水溶液などのアルカリ水溶液を用いて反応後、1位の保護基に影響しない適宜な酸にて酸性にして単離精製する。第三級ブチルエステルの加水分解の場合は、エステルが溶解する適宜な溶媒中、酸性条件下もしくは酸触媒存在下にて行う。好ましい酸としては、塩酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、パラトルエンスルホン酸などである。

【0080】

工程4は、ピロリジン環3位のカルボキシ基をアミノ基に変換する工程である。この工程は、通常、カルボン酸からアミンへの転位反応を用いて行う。例えば、転位反応としてクルチウス転位反応を行う場合、アジ化ナトリウム、トリメチルシリルアジド、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)などの試薬を用い、トルエンなどの適宜な溶媒中にてカルボン酸を酸アジドとした後、反応液を加熱することでイソシアネートとし、塩酸などを用いた加水分解によりアミンへ変換させる。

10

【0081】

工程5は、ピロリジン環3位のアミノ基を保護する工程であるが、保護をせず、次工程以降を実施することも可能である。3位アミノ基の保護基としては、通常に使用されるアミノ基の保護基を用いることができるが、好ましくは、1位の保護基と脱保護工程で区別されるものが好ましい。具体的な例として、第三級ブトキシカルボニル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基であるが、第三級ブトキシカルボニル基がよい。

20

【0082】

尚、工程4と工程5は、転位反応を適宜な溶媒を用いて行うことで、1工程で実施できる。例えば、クルチウス転位反応を第三級ブチルアルコール中、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)を用いて行うことで、3-(第三級ブトキシカルボニル)アミノピロリジン誘導体とすることができる。

【0083】

工程6は、ピロリジン環1位の脱保護の工程であるが、脱保護の反応は、他の官能基や立体配置が変化しない条件にて行えば、如何なる条件でもよい。したがって、本願発明の化合物類に関わる場合、代表的な1位の保護基はベンジルオキシカルボニル基であるので、通常用いられる脱保護条件、例えば、パラジウム-炭素などの触媒条件下、もしくはプロトン性極性溶媒中にてギ酸アンモニウムを用いる接触加水素分解反応により行う。また、ピロリジン環4位がビニル基、メチレン基などの炭素-炭素不飽和結合を置換基として有する場合、炭素-炭素不飽和結合を保持しつつ脱保護しなくてはならない。したがって、本願発明の化合物類に関わる場合、1位の保護基はベンジルオキシカルボニル基であるので、ピロリジン環4位のビニル基、メチレン基などの炭素-炭素不飽和結合を保持しつつ脱保護する条件としては、例えば、強酸条件下(例えば、臭化水素酸-酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸-トリフルオロ酢酸)、ナトリウム-液体アンモニア(バーチ還元条件)を用いる方法、水酸化バリウムを用いる方法などを挙げることができる。

30

40

【0084】

さらに、7-アミノ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル基を代表とするピロリジン誘導体の合成について説明する。

本発明の別の代表化合物である7-アミノ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン誘導体(17)の合成は、アセト酢酸エステル誘導体のケトン部分のストレッカー反応を用いてアミノニトリル誘導体とした後、シアノ基をアミノメチル基へ還元変換し、エステル部分(カルボン酸ユニット)と縮合させて重要中間体であるピロリドン誘導体を經由する方法により製造できる。

【0085】

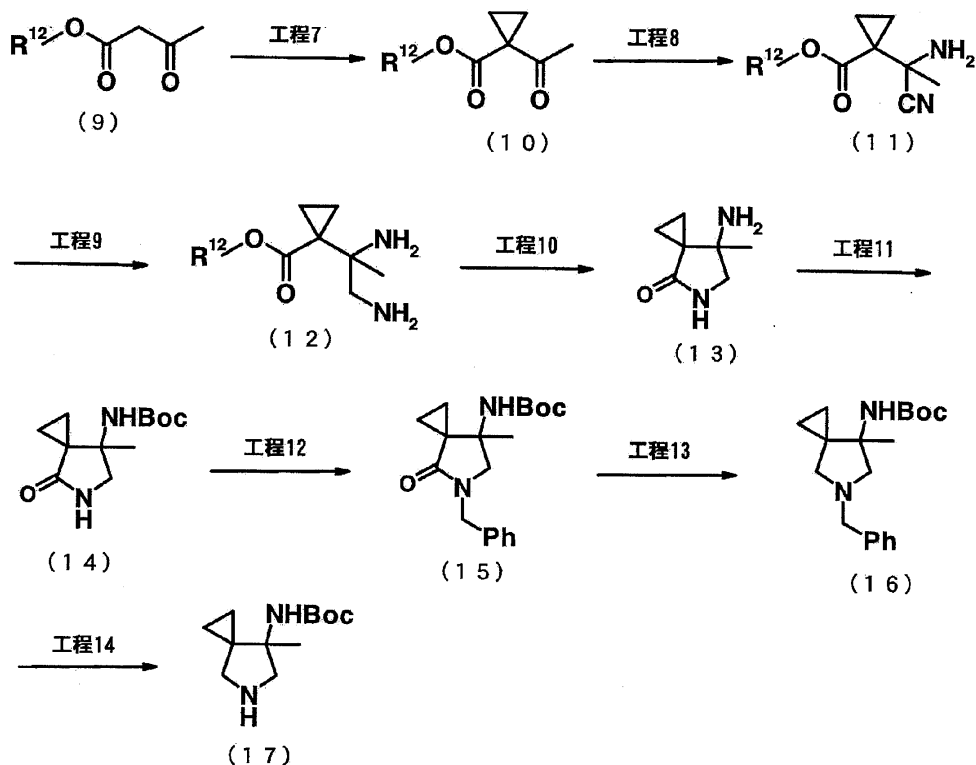
本発明者は、3位のアミン部分の保護基として第三級ブトキシカルボニル基を選択した

50

が、3位のアミノ基の保護基が第三級ブトキシカルボニル基以外の基であっても、各反応工程を阻害するなど、悪影響を与えず、後に容易に脱保護が可能である保護基であればよく、また、1位と同一の保護基であってもよい。また、光学活性体の合成は、例えば、適宜な中間体での光学分割を用いて実施することができる。その具体例としては、適宜な中間体でのキラルカラムを用いたHPLC分割法およびジアステレオマー塩優先晶析法、または、適宜な中間体へキラル素子を結合させてジアステレオマーに誘導後、シリカゲルクロマトグラフィーなど適宜な分離技術を用いてジアステレオマーを分離し、キラル素子を除去して光学活性体へ導く方法などを用いることができる。さらに、キラルビルディングブロックを出発原料として合成することもできる。

【0086】

【化13】



【0087】

(式中、Bocは、第三級ブトキシカルボニル基を表わし、 $R^{1,2}$ は、炭素数1から6のアルキル基を表わす。)

【0088】

工程7は、アセト酢酸エステル誘導体のメチレン部分に環状構造を構築する工程である。通常、ジプロモエタンなどの1,2-ジハロゲノエタンをアルキル化剤として用い、塩基存在下にて行えばよい。塩基としては、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、金属ナトリウムなどを用い、反応溶媒としては、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミドを挙げることができる。反応終了後、シクロ化合物は減圧蒸留などにより分離精製することができる。

【0089】

工程8は、メチルケトン部分のストレッカー反応によるアミノニトリル誘導体へ変換する工程である。このストレッカー反応は、アンモニアとシアン化カリウムなどのシアノ化剤を作用させ、適宜、塩化アンモニウム共存下にて行う。反応条件は、アミノ酸合成でよく用いられるストレッカー法を参考に、適宜、選択すればよい。

【0090】

工程9は、シアノ基を還元してメチルアミンに変換する工程である。このニトリルの還元は、通常、エタノールなどの適宜な溶媒中、触媒存在下の接触還元により行えばよい。

10

20

30

40

50

触媒の具体例としては、パラジウム - 炭素触媒、ラネーニッケル、ラネーコバルト、酸化白金を挙げることができる。ニトリルを接触還元するときに第二級アミンが副生する場合には、アンモニアを共存させて行うのがよい。さらに、基質の他の官能基、例えば、本願発明化合物の具体例であるエステル基を還元しないものであれば、金属水素化合物による還元も用いることができる。代表例としては、水素化ホウ素ナトリウム - 塩化コバルト (II) などの試剤を使用すればよいが、エステル部分が還元される場合は、第三級ブチルエステルなど、還元を受けない嵩高いエステルに変換して行えばよい。

【0091】

工程10は、エステル部分(カルボン酸ユニット)とメチルアミンを分子内で縮合させてピロリドン誘導体を得る工程である。通常、エステル部分がメチルエステルおよびエチルエステルの場合は、適宜な溶媒中で反応液を室温から加熱することで完結する。また、メチルエステルおよびエチルエステルの場合、上記の工程9の反応を経てピロリドン誘導体に直接導くこともできる。一方、第三級ブチルエステルなどの嵩高いエステルの場合は、エステルを通常知られている方法で加水分解後、DCCなどの縮合剤を用いてピロリドン誘導体への変換を行う。

10

【0092】

工程11は、ピロリジン環上3位のアミノ基を保護する工程であるが、保護をせず、次工程以降を実施することも可能である。3位アミノ基の保護基としては、後述の工程13の反応条件下にて安定である通常使用されるアミノ基の保護基を用いることができるが、好ましくは、1位の保護基と脱保護工程で区別されるものが好ましい。具体的な例として、第三級ブトキシカルボニル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基であるが、第三級ブトキシカルボニル基でよい。

20

【0093】

工程12は、ピロリジン環1位を保護する工程であるが、保護をせず、次工程以降を実施することも可能である。1位の保護基としては、後述の工程13の反応条件下にて安定である通常使用されるアミノ基保護基を用いることができるが、好ましくは、3位のアミノ基の保護基と脱保護工程で区別されるものが好ましい。具体的な例として、本願発明者はベンジル基を選択した。ベンジル化反応は、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基存在下、ベンジルハライドを用いて行う。反応溶媒としては、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、およびこれらの混合溶媒を挙げることができる。

30

【0094】

工程13は、ピロリドンのカルボニル基を還元する工程である。還元試薬としては、リチウムアルミニウムヒドリド、ナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムヒドリドなどの金属水素化合物、ジボラン、ボラン-テトラヒドロフラン錯体などの水素化ホウ素化合物を用いて行う。溶媒として、通常、テトラヒドロフランに代表されるエーテル系溶媒を用い、-78 から100の温度にて反応を行えばよい。

【0095】

工程14は、ピロリジン環1位の脱保護の工程であるが、脱保護の反応は、他の官能基や立体配置が変化しない条件にて行えば、如何なる条件でもよい。したがって、本願発明の化合物類に関わる場合、1位の保護基はベンジル基であるので、通常用いられる脱保護条件、例えば、パラジウム-炭素などの触媒条件下、もしくはプロトン性極性溶媒中にてギ酸アンモニウムを用いる接触加水素分解反応により行う。また、ピロリジン環4位がビニル基、メチレン基などの炭素-炭素不飽和結合を置換基として有する場合、炭素-炭素不飽和結合を保持しつつ脱保護しなくてはならない。したがって、本願発明の化合物類に関わる場合、1位の保護基はベンジル基であるので、ピロリジン環4位のビニル基、メチレン基などの炭素-炭素不飽和結合を保持しつつ脱保護する条件としては、例えば、ナトリウム-液体アンモニア(パーチ還元条件)を用いる方法を挙げることができる。

40

【0096】

上記に例示した反応は当業者であればこれらを参考にして適宜修飾を加えて新たな合成

50

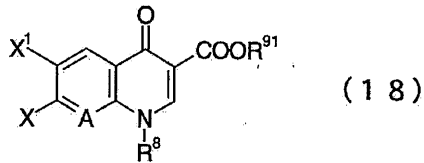
法を見出すことができるのであり、これらは限定的に解釈されるものではない。

【0097】

上記の如くして得られた化合物(8)または化合物(17)を用いて本発明化合物(I)を製造するには、次式(18)：

【0098】

【化14】



10

【0099】

(式中、 R^8 、 X^1 およびAは前記定義のとおりであり； R^{91} は、水素原子、ジハロゲノハウ素、またはジアシルオキシハウ素を表し、Xは脱離基を表す。)

で表わされるキノロン母核化合物と、化合物(8)または化合物(17)とを反応させることにより行うことができる。

【0100】

キノロン母核化合物の R^{91} は、水素原子であるか、ハウ素キレートを形成し得るハウ素置換基である。ハウ素置換基としては、ジハロゲノハウ素またはジアシルオキシハウ素を挙げることができる。ジハロゲノハウ素としてはジフルオロハウ素(- BF_2)が好ましい。ジアシルオキシハウ素としては、ジアセチルオキシハウ素[- $B(OAc)_2$]が好ましく、いずれも公知の方法に従って得ることができる。

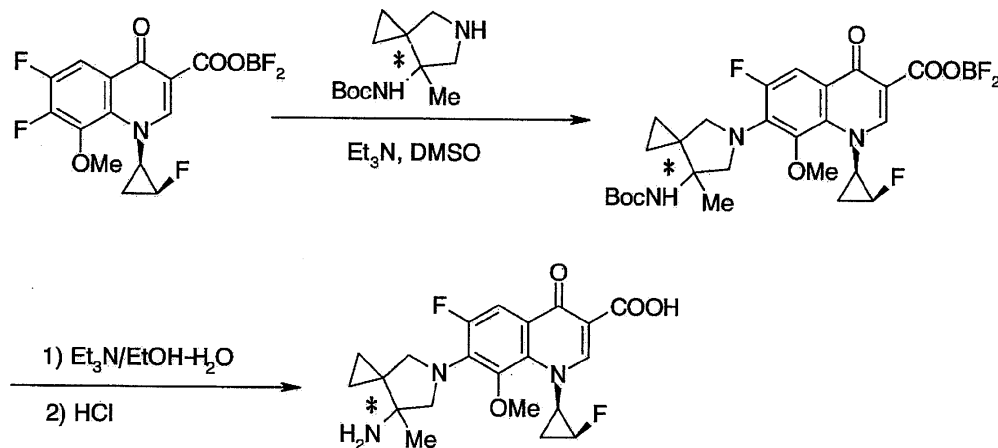
20

【0101】

後記実施例9の化合物を例にその製造方法を説明する。

【0102】

【化15】



30

40

【0103】

目的化合物は、キノロン母核化合物を適当な溶媒に溶解し、塩基存在下、7位置換基導入用化合物(8)または(17)を反応させることにより得ることができる。7位置換基導入のための化合物のアミノ基は保護してもよく、保護基としては、tert-ブチルオキシカルボニル(Boc)基の他に、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基、tert-ブチル基、ベンジル基、トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基等が使用できる。塩基としては、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、炭酸水素塩または水酸化物塩、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピリジン、1,8-ジア

50

ザビシクロウンデセン、N - メチルピペリジン等の含窒素複素環化合物が使用できるが、トリアルキルアミン類、トリエチルアミンが好ましい。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に制限されず、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、スルホラン、アセトニトリル、エタノール、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフランまたはN - メチルピロリドンが好ましく、特にジメチルスルホキシドまたはスルホランが好ましい。

【0104】

さらに、キノロン母核化合物がホウ素キレート化合物であるときにはホウ素置換基部分を加水分解して切断し、次いでアミノ基の保護基を脱保護することにより、目的化合物を得ることができる。ホウ素置換基の加水分解は、通常使用される条件下で実施すればよい。例えば、メタノール、エタノール等のアルコール溶媒中、塩基を作用させることにより実施できる。塩基としてはトリエチルアミンが好ましい。反応は氷冷下で行うのが好ましい。脱保護は使用した保護基に適した条件下で実施できるが、例えば、上記加水分解物を濃塩酸で処理することにより行われる。反応終了後は、反応液を例えば水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とする。

10

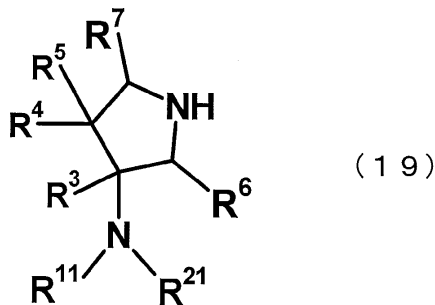
【0105】

したがって、下記式(19)および(20)で示される化合物は、本発明化合物(I)の製造中間体として有用である。

【0106】

【化16】

20



30

【0107】

(式中、R¹¹は、既に定義されたR¹(水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数3から6のシクロアルキル基を示すか、あるいは、アミノ酸、ジペプチド、もしくはトリペプチド由来の置換カルボニル基を示すが、このうち、アルキル基の場合は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基、および炭素数1から6のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる基を置換基として有していてもよい。)の定義にさらにアミノ基の保護基を加えた基を示し；

R²¹は、既に定義されたR²(水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数3から6のシクロアルキル基を示すが、このうち、アルキル基の場合は、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基、および炭素数1から6のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる基を置換基として有していてもよい。)の定義にさらにアミノ基の保護基を加えた基を示し；

40

R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、既に定義したものと同一である。)

【0108】

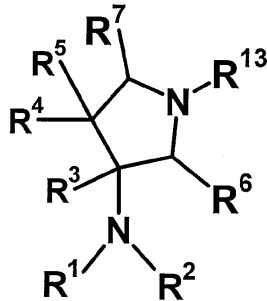
R¹¹およびR²¹が示すところのアミノ基の保護基について述べる。これらはこの分野で汎用されるものであれば特に限定されないが、例えば、第三級ブトキシカルボニル基、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基類；ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基類；アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾ

50

イル基等のアシル基類；第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアルキル基類、またはアラルキル基類；メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトヒドロピラニル基、2, 2, 2 - トリクロロエトキシメチル基等のエーテル類；トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等の（アルキルおよび/またはアラルキル）置換シリル基を挙げることができる。

【0109】

【化17】



(20)

10

【0110】

（式中、 R^{1-3} はアミノ基の保護基を示し、 R^{1-1} 、 R^{2-1} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、既に定義したものと同一である。）

20

【0111】

R^{1-3} が示す保護基は、この分野で汎用されるものであれば特に限定されないが、例えば、第三級ブトキシカルボニル基、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基類；ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基類；アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等のアシル基類；第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアルキル基類、またはアラルキル基類；メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトヒドロピラニル基、2, 2, 2 - トリクロロエトキシメチル基等のエーテル類；トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等の（アルキルおよび/またはアラルキル）置換シリル基を挙げることができる。

30

R^{1-1} 、 R^{2-1} および R^{1-3} の2以上が保護基となるときにいずれの保護基を選択するかは、化合物(19)または(20)を製造するときに選択的に除去できるようにこの分野の通常の知識に基づいて選択することができる。

【0112】

上記より得られる実施例9の化合物は、後記試験例からも明らかなように、強い抗菌活性を示し、且つ優れた安定性及び体内動態を有することから、この化合物においてX線結晶構造解析を実施したところ、5 - アザスピロ[2.4]ヘプタン - 5 - イル基の7位（アミノ基が置換した部位）の不斉炭素部分の絶対配置が（7S）であると判明した。このことから、スピロ二環性置換基を有するキノロン化合物のうち、より好ましくは、スピロ二環性置換基の7位の配置が（S）である化合物であることが確認された。

40

【0113】

本発明の化合物は、強い抗菌作用を有することから、ヒト、動物および魚類用の医薬として、または農薬、食品の保存剤として使用することができる。本発明の化合物を人体用の医薬として使用する場合、投与量は成人一日当たり50mg～1gであり、100～500mgがより好ましい。また、動物用としての投与量は投与の目的、処置すべき動物の大きさ、感染した病原菌の種類、程度によって異なるが、一日量として一般的に動物の体

50

重1kg当たり1～200mgであり、5～100mgがより好ましい。この一日量を一日1回、または2～4回に分けて投与する。尚、一日量は必要によっては上記の量を超えてもよい。

【0114】

本発明の化合物は、各種の感染症の原因となる広範囲の微生物類に対して活性であり、これらの病原体によって引き起こされる疾病を治療、予防または軽減することができる。本発明の化合物が有効なバクテリア類またはバクテリア様微生物類としては、ブドウ球菌属、化膿レンサ球菌、溶血レンサ球菌、腸球菌、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、シゲラ属、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、カンピロバクター属、トラコーマクラミジア等を挙げるができる。

10

【0115】

これらの病原体によって引き起こされる疾病としては、毛囊炎、せつ、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管（節）炎、ひょう疽、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性ざ瘡、感染性粉瘤、肛門周囲膿瘍、乳腺炎、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染、咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、慢性呼吸疾患の二次感染、肺炎、腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎、胆のう炎、胆管炎、細菌性赤痢、腸炎、子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎、眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎、瞼板腺炎、角膜潰瘍、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、腹膜炎、心内膜炎、敗血症、髄膜炎、皮膚感染症等を挙げるができる。

20

【0116】

さらに本発明の化合物が有効な抗酸菌類として、結核菌群（マイコバクテリウム チュバクロシス、M.ボビウス、M.アフリカナム）、非定型抗酸菌群（M.カンサシイ、M.マライナム、M.スクロファセウム、M.アビウム、M.イントラセルラーレ、M.キセノビ、M.フォーチュイタム、M.チェロネー）等を挙げるができる。これらの病原体によって引き起こされる抗酸菌感染症は、その起因菌別に、結核症、非定型抗酸菌症、らいの3つに大きく分類される。結核菌感染症は、肺の他に、胸腔、気管・気管支、リンパ節、全身播種性、骨関節、髄膜・脳、消化器（腸・肝臓）、皮膚、乳腺、眼、中耳・咽喉、尿路、男性性器、女性性器等に見られる。非定型抗酸菌症（非結核性抗酸菌症）の主な罹患臓器は肺であり、その他にも局所リンパ節炎、皮膚軟部組織、骨関節、全身播種性型等を挙げるができる。

30

【0117】

また、動物の感染症の原因となる各種の微生物、例えば、エシエリキア属、サルモネラ属、パストレラ属、ヘモフィルス属、ボルデテラ属、スタヒロコッカス属、マイコプラズマ属等に有効である。具体的な疾患としては、鳥類では大腸菌症、ひな白痢、鶏パラチフス症、家禽コレラ、伝染性コリーザ、ブドウ球菌症、マイコプラズマ感染症等、豚では大腸菌症、サルモネラ症、パストレラ症、ヘモフィルス感染症、萎縮性鼻炎、滲出性麦皮炎、マイコプラズマ感染症等、牛では大腸菌症、サルモネラ症、出血性敗血症、マイコプラズマ感染症、牛肺疫、乳房炎等、犬では大腸菌性敗血症、サルモネラ感染症、出血性敗血症、子宮蓄膿症、膀胱炎等、そして猫では滲出性胸膜炎、膀胱炎、慢性鼻炎、ヘモフィルス感染症、仔猫の下痢、マイコプラズマ感染症等を挙げるができる。

40

【0118】

本発明の化合物を含有する抗菌剤は、投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。本発明の化合物を主剤とする抗菌剤の剤型としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性または水性の懸濁剤液等を挙げるができる。注射剤としては、製剤中に安定剤、防腐剤、溶液補助剤等を使用してもよく、これら含有することもある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また、一投与量を容器に収納してもよく、多投与量を同一の容器に収納してもよい。外用製剤としては、例えば、溶液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、スプレー等を挙げ

50

ることができる。

【0119】

固形製剤としては、活性化合物と共に製剤学上許容されている添加剤を含んでいてもよく、当該添加剤としては、例えば、充填剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶液促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を挙げることができる。液体製剤としては、溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが、添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含んでいてもよい。

【0120】

次に製剤処方例を示す。

製剤例1. [カプセル剤] :

実施例9の化合物	100.0mg	10
コーンスターチ	23.0mg	
カルボキシメチルセルロースカルシウム	22.5mg	
ヒドロキシメチルセルロース	3.0mg	
ステアリン酸マグネシウム	1.5mg	
計	150.0mg	

【0121】

製剤例2. [溶液製剤] :

実施例9の化合物	1~10g	20
酢酸または水酸化ナトリウム	0.5~2g	
パラオキシ安息香酸エチル	0.1g	
精製水	87.9~98.4g	
計	100g	

【0122】

製剤例3. [飼料混合用散剤] :

実施例9の化合物	1~10g	
コーンスターチ	89.5~98.5g	
軽質無水ケイ酸	0.5g	
計	100g	

【実施例】

30

【0123】

以下に実施例を示して本発明を具体的に説明するが本発明はこれらに限定されるものではなく、いかなる意味においてもこれらは限定的に解釈されるべきではない。

【0124】

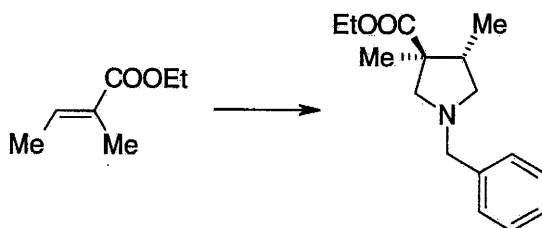
[参考例1]

(3R*, 4R*) - 1 - ベンジル - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

【0125】

【化18】

40



【0126】

チグリン酸エチル (6.41g, 50.0mmol)、およびN - ベンジル - N - (メトキシメチル) - N - トリメチルシリルメチルアミン (15.35g, 60.0mmol)

50

) のジクロロメタン (150 mL) 溶液へ、室温で触媒量のトリフルオロ酢酸を加え、40 のオイルバスで10時間加熱攪拌した。反応液へ酢酸エチル (500 mL) を加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL)、および飽和食塩水 (200 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去して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 (クロロホルム - メタノール = 49 : 1 19 : 1 9 : 1) で精製することによって、標記化合物粗生成物 13.73 g を淡黄色オイルとして得た。得られた粗生成物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

【0127】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.96 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.17 (3H, s), 1.22 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.16 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 2.25 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 2.61 - 2.67 (1H, m), 2.91 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.28 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 3.53 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.64 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.19 - 7.38 (5H, m) .

MS (ESI) m/z : 262 (M + H)⁺ .

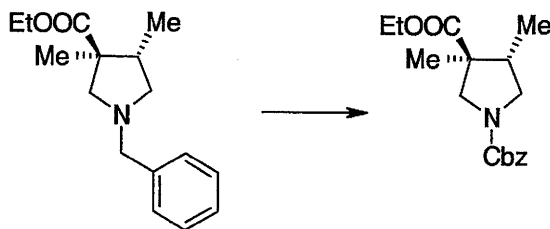
【0128】

[参考例2]

(3R*, 4R*) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

【0129】

【化19】



【0130】

(3R*, 4R*) - 1 - ベンジル - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2.75 g, 10.0 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液へ、室温でクロロギ酸ベンジル (2.14 mL, 15.0 mmol) を加え、室温で6時間攪拌した。クロロギ酸ベンジル (2.14 mL, 15.0 mmol) を追加し、室温でさらに14時間攪拌後、溶媒を減圧溜去して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 9 : 1 4 : 1 2 : 1) で精製することによって、標記化合物 1.64 g (5.37 mmol, 2ステップ, 54%) を無色透明オイルとして得た。

【0131】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.99 (1.5H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.02 (1.5H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.18 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.57 - 2.66 (1H, m), 3.01 - 3.10 (1H, m), 3.39 (0.5H, d, $J = 10.7$ Hz), 3.45 (0.5H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.66 (1H, td, $J = 11.0, 8.0$ Hz), 3.77 (1H, dd, $J = 10.9, 4.8$ Hz), 4.11 - 4.19 (2H, m), 5.09 - 5.17 (2H, m), 7.26 - 7.38 (5H, m) .

MS (ESI) m/z : 306 (M + H)⁺ .

【0132】

10

20

30

40

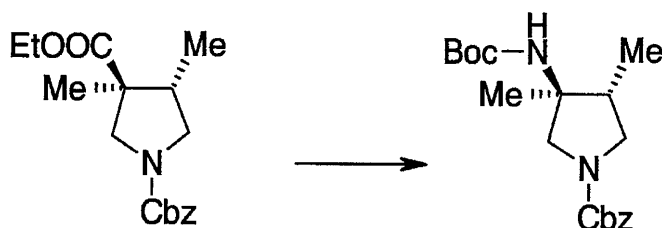
50

[参考例 3]

(3 R * , 4 S *) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 , 4 - ジメチルピロリジン

【 0 1 3 3 】

【 化 2 0 】



10

【 0 1 3 4 】

(3 R * , 4 R *) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 , 4 - ジメチルピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (1 . 6 3 g , 5 . 3 4 m m o l) のエタノール (1 6 m L) 溶液へ、室温で 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 6 . 0 m L , 1 6 . 0 m m o l) を加え、室温で 3 . 5 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮後、1 規定塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチル (1 5 0 m L) で抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去してカルボン酸体粗生成物を得た。得られたカルボン酸体粗生成物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

20

【 0 1 3 5 】

上記で得られたカルボン酸体粗生成物、およびトリエチルアミン (1 . 4 8 8 m L , 1 0 . 6 8 m m o l) のトルエン (3 0 m L) 溶液へ、氷冷下、ジフェニルリン酸アジド (1 . 4 9 5 m L , 6 . 9 4 m m o l) を加え、室温で 3 0 分間、続いて 8 0 のオイルバスで 2 時間加熱攪拌した。反応液へ酢酸エチル (1 5 0 m L) を加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (8 0 m L)、水 (8 0 m L)、並びに飽和食塩水 (8 0 m L) で順次洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去してイソシアネート体粗生成物を得た。得られたイソシアネート体粗生成物を 1 , 4 - ジオキサン (1 5 m L) に溶解し、6 規定塩酸 (1 5 m L) を加えた後に、5 0 のオイルバスで 1 時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、エタノールを用いて共沸させた (5 回) 後、残留物をジクロロメタン (3 0 m L) に溶解し、室温でトリエチルアミン (3 . 7 2 m L , 2 6 . 6 9 m m o l)、次いでジ - tert - ブチルジカーボネート (2 . 3 3 g , 1 0 . 6 8 m m o l) を加えた。反応液を室温で 3 時間攪拌した後、溶媒を減圧溜去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 9 : 1 4 : 1) で精製することによって、標記化合物 1 . 1 0 g (3 . 1 6 m m o l , 4 ステップ , 5 9 %) を無色透明ガム状固体として得た。

30

【 0 1 3 6 】

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ppm : 0 . 9 4 - 0 . 9 8 (3 H , m) , 1 . 2 4 - 1 . 2 6 (3 H , m) , 1 . 4 2 - 1 . 4 4 (9 H , m) , 2 . 4 4 - 2 . 6 2 (1 H , m) , 2 . 9 9 - 3 . 0 5 (1 H , m) , 3 . 6 3 - 3 . 7 0 (3 H , m) , 4 . 5 4 - 4 . 5 6 (1 H , m) , 5 . 0 8 - 5 . 1 7 (2 H , m) , 7 . 2 8 - 7 . 3 7 (5 H , m) .

40

MS (ESI) m / z : 3 7 1 (M + N a) ⁺ .

【 0 1 3 7 】

[参考例 4]

(+) - (3 R * , 4 S *) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 , 4 - ジメチルピロリジンおよび (-) - (3 R * , 4 S *) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 , 4 - ジメチルピロリジン

50

参考例 3 で得られたラセミ体の (3R*, 4S*) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 4 - ジメチルピロリジン (1.10 g, 3.16 mmol) を光学活性カラム (CHIRALPAK AD, 20 mm × 250 mm, ヘキサン - イソプロピルアルコール = 95 : 5, 流速 = 25 mL / 分, 1 回あたり 30 mg を分割) で光学分割し、(+)- (3R*, 4S*) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 4 - ジメチルピロリジン (528 mg, 1.52 mmol, 保持時間 = 12.8 分, $[\alpha]_D^{25} \cdot 1 = +8.1^\circ$ (c = 0.161, クロロホルム))、および (-)- (3R*, 4S*) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 4 - ジメチルピロリジン (532 mg, 1.53 mmol, 保持時間 = 15.8 分, $[\alpha]_D^{25} \cdot 1 = -6.3^\circ$ (c = 0.175, クロロホルム)) を得た。

10

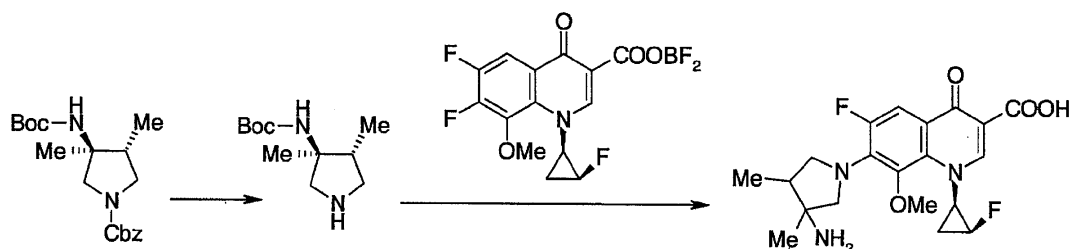
【0138】

[実施例 1]

7 - [(3R*, 4S*) - 3 - アミノ - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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

【0139】

【化 2 1】



20

【0140】

(+)- (3R*, 4S*) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 4 - ジメチルピロリジン (490 mg, 1.406 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液へ 10% パラジウム炭素触媒 (M, 約 50% 含水, 147 mg) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。触媒をろ去後、溶媒を減圧溜去し、無色透明ガム状固体として (3R*, 4S*) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 4 - ジメチルピロリジン粗生成物 (314 mg, 定量的) を得た。

30

【0141】

上記で得られた (3R*, 4S*) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 4 - ジメチルピロリジン粗生成物 (314 mg)、6, 7 - ジフルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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・ジフルオロボロン錯体 (461 mg, 1.277 mmol)、並びにトリエチルアミン (0.534 mL, 3.83 mmol) をジメチルスルホキシド (4 mL) に溶解し、35 のオイルバスで 18 時間加熱攪拌した。反応液にエタノール : 水 = 4 : 1 混合溶液 (20 mL) およびトリエチルアミン (2 mL) を加えて 100 のオイルバスで 2 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル (150 mL) に溶解し、10% クエン酸水溶液 (80 mL) および水 (80 mL × 2) および飽和食塩水 (80 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧溜去した。得られた残留物を氷冷下濃塩酸 (20 mL) に溶解後、室温で 10 分間攪拌し、反応液をクロロホルム (30 mL × 3) で洗浄した。水層に氷冷下 10 mol / l 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 12.0 とし、次いで塩酸で pH 7.4 に調整後、クロロホルム : メタノール = 9 : 1 混合溶液 (150 mL × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧溜去した。得られた残留物をエタノールから再結

40

50

晶精製し、減圧乾燥して標記化合物 328 mg (0.805 mmol, 63%) を淡黄色粉末として得た。

【0142】

mp: 200 - 203 .

$[\alpha]_D^{25} = +213.7^\circ$ (c = 0.204, 0.1 N - NaOH) .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 0.1 N - NaOD) ppm: 1.00 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.12 (3H, s), 1.55 - 1.70 (2H, m), 2.07 (1H, m), 3.39 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.48 - 3.69 (6H, m), 4.04 (1H, m), 4.93 (1H, dd, J = 39.1, 1.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 14.6 Hz), 8.47 (1H, s) .

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として;

計算値: C, 55.29; H, 6.03; F, 8.75; N, 9.67 .

実測値: C, 55.55; H, 6.03; F, 8.45; N, 9.56 .

MS (FAB) m/z: 408 (M+H)⁺ .

IR (ATR): 2974, 2935, 2879, 1722, 1614, 1572, 1537, 1502, 1456, 1390, 1356, 1323, 1271, 1207 cm^{-1} .

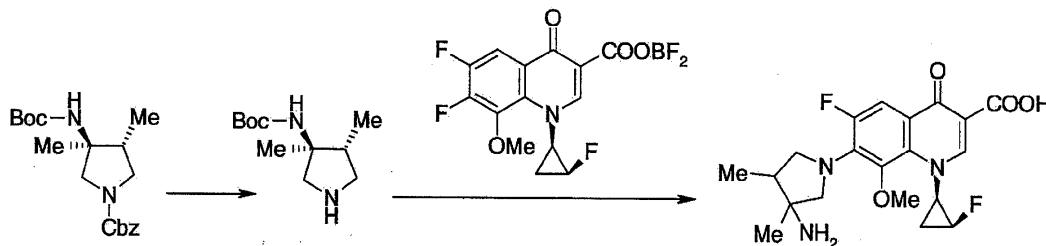
【0143】

[実施例2]

7 - [(3R*, 4S*) - 3 - アミノ - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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

【0144】

【化22】



【0145】

実施例1と同様の方法によって、(-) - (3R*, 4S*) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 4 - ジメチルピロリジン (480 mg, 1.378 mmol) から (3R*, 4S*) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 4 - ジメチルピロリジン粗生成物 (311 mg, 定量的) へ導き、さらに 6, 7 - ジフルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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・ジフルオロボロン錯体 (452 mg, 1.252 mmol) と反応させ、標記化合物 348 mg (0.854 mmol, 68%) を淡黄色粉末として得た。

【0146】

mp: 195 - 196 .

$[\alpha]_D^{25} = -118.3^\circ$ (c = 0.224, 0.1 N - NaOH) .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 0.1 N - NaOD) ppm: 1.00 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.14 (3H, s), 1.31 - 1.44 (1H, m), 1.49 - 1.59 (1H, m), 2.09 (1H, m), 3.39 - 3.57 (6H, m), 3.71 (1H, m), 3.97 - 4.02 (1H, m), 5.00 (1H, dm, J = 63.7 Hz), 7.63 (1H, d, J = 14.6 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.4 Hz) .

元素分析：C₂₀H₂₃F₂N₃O₄・0.75H₂Oとして；

計算値：C, 57.07；H, 5.87；F, 9.03；N, 9.98.

実測値：C, 57.30；H, 5.90；F, 9.13；N, 9.92.

MS (FAB) m/z : 408 (M+H)⁺.

IR (ATR) : 2962, 2873, 1724, 1616, 1510, 1435, 1362, 1321, 1271 cm⁻¹.

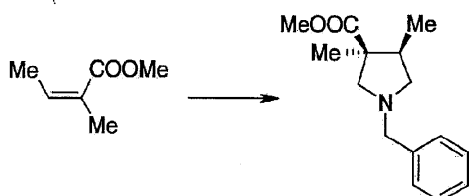
【0147】

[参考例5]

(3R*, 4S*) - 1 - ベンジル - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル

【0148】

【化23】



【0149】

アンゲリカ酸メチル (12.01 mL, 100.0 mmol)、および N - ベンジル - N - (n - ブトキシメチル) - N - トリメチルシリルメチルアミン (36.0 g, 128.9 mmol) を用い、参考例 1 と同様の方法によって、標記化合物粗生成物 12.28 g を黄色オイルとして得た。得られた粗生成物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

MS (ESI) m/z : 248 (M+H)⁺.

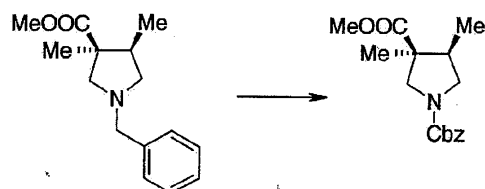
【0150】

[参考例6]

(3R*, 4S*) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル

【0151】

【化24】



【0152】

上記で合成した (3R*, 4S*) - 1 - ベンジル - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル粗生成物 (12.28 g) とクロロギ酸ベンジル (21.3 mL, 149.3 mmol) を用い、参考例 2 と同様の方法によって、標記化合物 4.23 g (14.52 mmol, 2ステップ, 15%) を無色透明オイルとして得た。

【0153】

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm : 0.94 (1.5 H, d, J = 6.8 Hz), 0.96 (1.5 H, d, J = 6.7 Hz), 1.30 (1.5 H, s), 1.31 (1.5 H, s), 2.14 (1 H, m), 3.16 - 3.28 (2 H, m), 3.64 - 3.71 (4 H, m), 3.92 (1 H, dd, J = 14.6, 11.5 Hz), 5.16 (2 H, m), 7.26 - 7.37 (5 H, m).

10

20

30

40

50

MS (ESI) m/z : 292 (M + H)⁺.

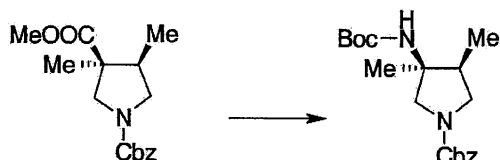
【0154】

[参考例7]

(3R^{*}, 4R^{*}) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 4 - ジメチルピロリジン

【0155】

【化25】



10

【0156】

(3R^{*}, 4S^{*}) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル (4.23 g, 14.52 mmol) のメタノール (88 mL) 溶液へ、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液 (44.0 mL, 44.0 mmol) を加え、室温で5時間、続いて50 のオイルバスで19時間攪拌した。その後さらに水酸化ナトリウム (1.742 g, 43.6 mmol) を加え、同様に50 のオイルバスで8時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮後、残留液へ氷冷下にて濃塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチル (300 mL) で抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧溜去してカルボン酸体粗生成物を得た。得られたカルボン酸体粗生成物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

20

【0157】

上記で得られたカルボン酸体粗生成物、およびトリエチルアミン (6.06 mL, 43.5 mmol) のトルエン (70 mL) 溶液へ、氷冷下ジフェニルリン酸アジド (4.06 mL, 18.84 mmol) を加え、室温で2時間、続いて90 のオイルバスで1時間加熱攪拌した。反応液へtert - ブチルアルコール (70 mL) を加え、120 のオイルバスでさらに93時間加熱還流した後、反応液を室温まで冷却した。溶媒を減圧溜去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 90 : 10 85 : 15 80 : 20 75 : 25) で精製することによって、標記化合物 1.205 g (3.46 mmol, 2ステップ, 24%) を無色透明ガム状固体として得た。

30

【0158】

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.99 (1.5 H, d, J = 7.3 Hz), 1.01 (1.5 H, d, J = 7.1 Hz), 1.43 - 1.46 (1.2 H, m), 2.06 - 2.22 (1 H, m), 3.11 - 3.17 (1 H, m), 3.24 (0.5 H, d, J = 11.5 Hz), 3.30 (0.5 H, d, J = 11.2 Hz), 3.60 - 3.67 (1 H, m), 3.88 (0.5 H, d, J = 11.2 Hz), 4.02 (0.5 H, d, J = 11.0 Hz), 4.43 (1 H, br s), 5.09 - 5.17 (2 H, m), 7.26 - 7.37 (5 H, m).

40

MS (ESI) m/z : 293 (M - tBu)⁺.

【0159】

[参考例8]

(+) - (3R^{*}, 4R^{*}) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 4 - ジメチルピロリジンおよび (-) - (3R^{*}, 4R^{*}) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 4 - ジメチルピロリジン

【0160】

参考例7で得られたラセミ体の(3R^{*}, 4R^{*}) - 1 - ベンジルオキシカルボニル -

50

3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 4 - ジメチルピロリジン (1.205 g, 3.46 mmol) を光学活性カラム (CHIRALPAK AS, 20 mm × 250 mm, ヘキサン - イソプロピルアルコール = 95 : 5, 流速 = 20 mL / 分, 1 回あたり 40 mg を分割) で光学分割し、(+) - (3R^{*}, 4R^{*}) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 4 - ジメチルピロリジン (468 mg, 1.34 mmol, 保持時間 = 9.0 分, $[\alpha]_{D}^{25} \cdot 1 = +10.3^{\circ}$ (c = 0.165, クロロホルム))、および (-) - (3R^{*}, 4R^{*}) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 4 - ジメチルピロリジン (591 mg, 1.70 mmol, 保持時間 = 11.4 分, $[\alpha]_{D}^{25} \cdot 1 = -12.0^{\circ}$ (c = 0.150, クロロホルム)) を得た。

10

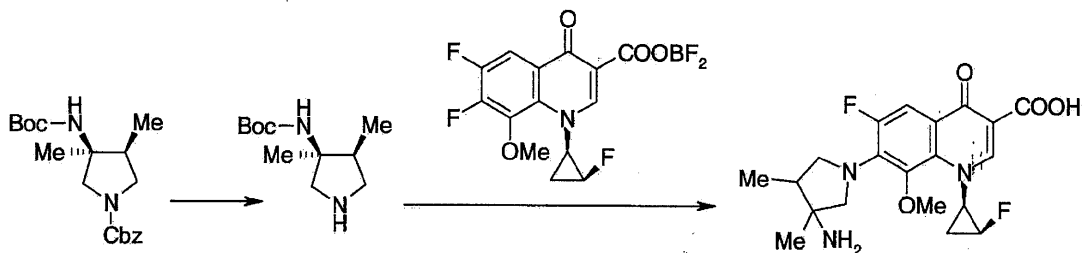
【0161】

[実施例 3]

7 - [(3R^{*}, 4R^{*}) - 3 - アミノ - 3, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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

【0162】

【化 26】



20

【0163】

実施例 1 と同様の方法によって、(+) - (3R^{*}, 4R^{*}) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 4 - ジメチルピロリジン (468 mg, 1.343 mmol) から (3R^{*}, 4R^{*}) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 4 - ジメチルピロリジン粗生成物 (280 mg, 1.307 mmol, 97%) へ導き、さらに 6, 7 - ジフルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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・ジフルオロボロン錯体 (429 mg, 1.188 mmol) と反応させ、標記化合物 370 mg (0.834 mmol, 68%) を白色粉末として得た。

30

【0164】

mp : 175 - 179 .

 $[\alpha]_{D}^{23} \cdot 8 = -107.1^{\circ}$ (c = 0.240, 0.1 N - NaOH) .

¹H - NMR (400 MHz, 0.1 N - NaOD) ppm : 1.00 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.25 (3H, s), 1.31 - 1.43 (1H, m), 1.48 - 1.59 (1H, m), 2.03 - 2.13 (1H, m), 3.41 (1H, dd, J = 10.5, 1.7 Hz), 3.46 - 3.52 (4H, m), 3.62 - 3.70 (2H, m), 3.99 (1H, dt, J = 10.2, 4.5 Hz), 5.01 (1H, ddd, J = 63.8, 8.7, 5.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 14.6 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.9 Hz) .

40

元素分析 : C₂₀H₂₃F₂N₃O₄ · 2H₂O として ;

計算値 : C, 54.17 ; H, 6.14 ; F, 8.57 ; N, 9.48 .

実測値 : C, 54.41 ; H, 5.81 ; F, 8.63 ; N, 9.37 .

MS (EI) m/z : 407 (M⁺) .IR (ATR) : 2962, 2881, 2833, 1726, 1614, 1577, 1510, 1435, 1387, 1354, 1306, 1267 cm⁻¹ .

50

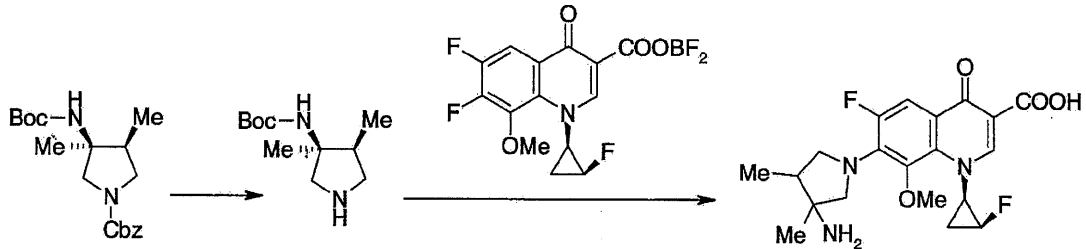
【0165】

[実施例4]

7 - [(3 R * , 4 R *) - 3 - アミノ - 3 , 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル] - 6
- フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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

【0166】

【化27】



10

【0167】

実施例1と同様の方法によって、(-)-(3R*,4R*)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,4-ジメチルピロリジン(169mg,0.485mmol)から(3R*,4R*)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,4-ジメチルピロリジン粗生成物(95mg,0.443mmol,91%)へ導き、さらに6,7-ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-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・ジフルオロボロン錯体(145mg,0.402mmol)と反応させ、標記化合物65mg(0.146mmol,36%)を白色粉末として得た。

20

【0168】

mp: 209 - 211 .

[]_D^{23.7} = +186.0° (c = 0.162, 0.1N - NaOH) .

¹H-NMR (400MHz, 0.1N - NaOD) ppm: 1.01 (3H, d, J = 6.8Hz), 1.26 (3H, s), 1.53 - 1.71 (2H, m), 2.10 (1H, m), 3.34 (1H, d, J = 7.5Hz), 3.54 - 3.62 (5H, m), 3.76 (1H, dd, J = 10.5, 2.9Hz), 4.05 (1H, m), 4.80 - 5.02 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 14.6Hz), 8.48 (1H, s) .

30

元素分析: C₂₀H₂₃F₂N₃O₄ · 0.5EtOH · 0.75H₂Oとして;

計算値: C, 56.81; H, 6.24; F, 8.56; N, 9.46 .

実測値: C, 56.72; H, 6.26; F, 8.44; N, 9.30 .

MS (EI) m/z: 407 (M⁺) .IR (ATR): 2964, 2870, 2833, 1726, 1616, 1577, 1537, 1495, 1456, 1392, 1358, 1298, 1265, 1203 cm⁻¹ .

40

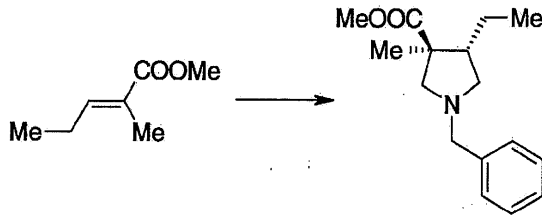
【0169】

[参考例9]

(3 R * , 4 R *) - 1 - ベンジル - 4 - エチル - 3 - メチルピロリジン - 3 - カルボン
酸メチルエステル

【0170】

【化28】



【0171】

trans-2-メチル-2-ペンテン酸メチル(2.70g, 21.1mmol)、
 および*N*-ベンジル-*N*-(メトキシメチル)-*N*-トリメチルシリルメチルアミン(5.00g, 21.1mmol)を用い、参考例1と同様の方法によって標記化合物3.70g(14.06mmol, 67%)を淡黄色オイルとして得た。

10

【0172】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ppm: 0.81 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.14 (3H, s), 1.15-1.24 (1H, m), 1.44-1.54 (1H, m), 2.16 (1H, t, $J=9.1$ Hz), 2.22 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 2.38-2.46 (1H, m), 2.92 (1H, dd, $J=8.8, 7.8$ Hz), 3.21 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 3.51 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.62 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 7.15-

20

7.27 (5H, m).
 MS (ESI) m/z : 262 ($M+H$)⁺.

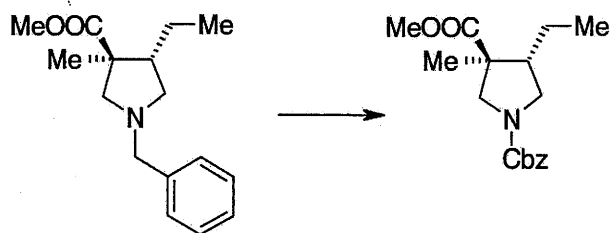
【0173】

[参考例10]

(3*R**, 4*R**)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-エチル-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸メチルエステル

【0174】

【化29】



30

【0175】

(3*R**, 4*R**)-1-ベンジル-4-エチル-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸メチルエステル(3.68g, 14.08mmol)を用い、参考例2と同様の方法によって、標記化合物3.68g(12.05mmol, 86%)を無色透明オイルとして得た。

40

【0176】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ppm: 0.86-0.92 (3H, m), 1.18 (3H, s), 1.23-1.34 (1H, m), 1.51-1.59 (1H, m), 2.42-2.54 (1H, m), 3.06 (1H, m), 3.40 (0.5H, d, $J=10.7$ Hz), 3.47 (0.5H, d, $J=11.0$ Hz), 3.68-3.79 (5H, m), 5.09-5.19 (2H, m), 7.28-7.38 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 306 ($M+H$)⁺.

【0177】

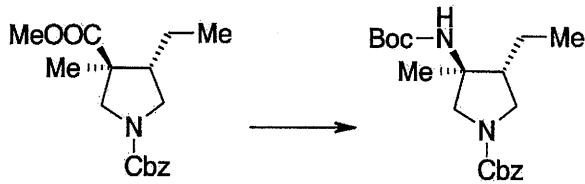
50

[参考例 1 1]

(3 R * , 4 S *) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - エチル - 3 - メチルピロリジン

【 0 1 7 8 】

【 化 3 0 】



10

【 0 1 7 9 】

(3 R * , 4 R *) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - エチル - 3 - メチルピロリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル (3 . 6 8 g , 1 2 . 0 5 m m o l) を用い、参考例 3 と同様の方法によって、標記化合物 3 . 2 5 g (8 . 9 7 m m o l , 4 ステップ , 7 4 %) を無色透明ガム状固体として得た。

【 0 1 8 0 】

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ppm : 0 . 9 1 - 0 . 9 8 (3 H , m) , 1 . 2 3 - 1 . 3 1 (4 H , m) , 1 . 4 1 - 1 . 5 4 (1 0 H , m) , 2 . 2 5 - 2 . 4 2 (1 H , m) , 2 . 9 9 - 3 . 0 6 (1 H , m) , 3 . 5 7 - 3 . 7 5 (3 H , m) , 4 . 5 5 - 4 . 5 9 (1 H , m) , 5 . 0 8 - 5 . 1 7 (2 H , m) , 7 . 2 7 - 7 . 3 8 (5 H , m) .

20

MS (E S I) m / z : 3 0 7 (M - t B u) ⁺ .

【 0 1 8 1 】

[参考例 1 2]

(+) - (3 R * , 4 S *) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - エチル - 3 - メチルピロリジンおよび (-) - (3 R * , 4 S *) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - エチル - 3 - メチルピロリジン

30

参考例 1 1 で得られたラセミ体の (3 R * , 4 S *) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - エチル - 3 - メチルピロリジン (8 0 0 m g , 2 . 2 1 m m o l) を光学活性カラム (C H I R A L P A K I A , 2 0 m m × 2 5 0 m m , ヘキサン - ジクロロメタン = 7 5 : 2 5 , 流速 = 2 0 m L / 分 , 1 回あたり 1 0 m g を分割) で光学分割し、 (+) - (3 R * , 4 S *) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - エチル - 3 - メチルピロリジン (3 9 3 m g , 1 . 0 8 4 m m o l , 保持時間 = 1 1 . 3 分 , [α] _D²⁵ · ¹ = + 1 5 . 2 ° (c = 0 . 2 3 0 , クロロホルム))、および (-) - (3 R * , 4 S *) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - エチル - 3 - メチルピロリジン (3 9 6 m g , 1 . 0 9 3 m m o l , 保持時間 = 1 3 . 1 分 , [α] _D²⁵ · ¹ = - 1 0 . 4 ° (c = 0 . 1 2 5 , クロロホルム)) を得た。

40

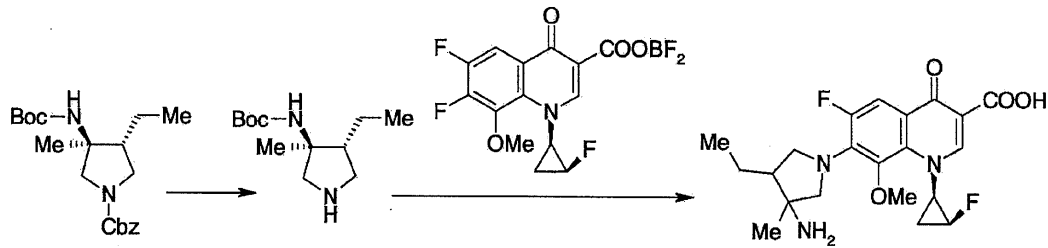
【 0 1 8 2 】

[実施例 5]

7 - [(3 R * , 4 S *) - 3 - アミノ - 4 - エチル - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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

【 0 1 8 3 】

【化31】



【0184】

実施例1と同様の方法によって、(+)-(3R*, 4S*)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-エチル-3-メチルピロリジン(383mg, 1.057mmol)から(3R*, 4S*)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-エチル-3-メチルピロリジン粗生成物へ導き、さらに6,7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-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・ジフルオロボロン錯体(361mg, 1.000mmol)と反応させ、標記化合物260mg(0.618mmol, 62%)を白色粉末として得た。

【0185】

mp: 209 - 211 .

[α]_D²⁵ = -154.2° (c = 0.144, 0.1N-NaOH).

¹H-NMR (400MHz, 0.1N-NaOD) ppm: 0.94 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.14 (3H, s), 1.19 - 1.41 (2H, m), 1.53 (1H, m), 1.61 - 1.67 (1H, m), 1.88 - 1.95 (1H, m), 3.40 - 3.42 (1H, m), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.54 (3H, s), 3.60 (1H, dd, J = 10.0, 3.4Hz), 3.73 (1H, t, J = 9.2Hz), 3.96 - 4.01 (1H, m), 5.02 (1H, ddd, J = 63.8, 8.5, 5.4Hz), 7.64 (1H, d, J = 14.4Hz), 8.38 (1H, d, J = 3.2Hz).

元素分析: C₂₁H₂₅F₂N₃O₄ · 0.5H₂Oとして;

計算値: C, 58.60; H, 6.09; F, 8.83; N, 9.76.

実測値: C, 58.68; H, 5.94; F, 9.03; N, 9.69.

MS (FAB) m/z: 422 (M+H)⁺.

IR (ATR): 2964, 2931, 2875, 1716, 1618, 1514, 1448, 1439, 1371, 1325, 1279, 1234 cm⁻¹.

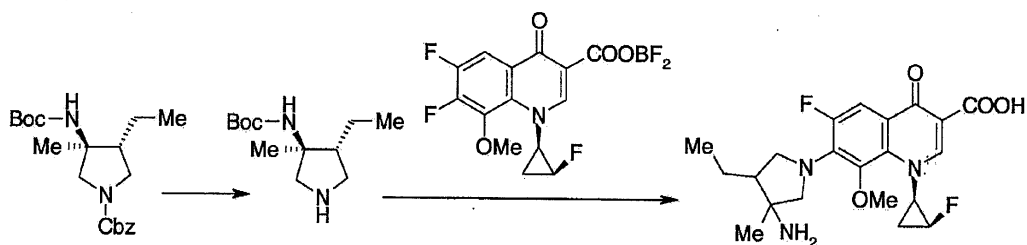
【0186】

[実施例6]

7-[(3R*, 4S*)-3-アミノ-4-エチル-3-メチルピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-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

【0187】

【化32】



10

20

30

40

50

【0188】

実施例1と同様の方法によって、(-)-(3R*, 4S*)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-エチル-3-メチルピロリジン(386 mg, 1.065 mmol)から(3R*, 4S*)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-エチル-3-メチルピロリジン粗生成物へ導き、さらに6,7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-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・ジフルオロボロン錯体(361 mg, 1.000 mmol)と反応させ、標記化合物263 mg(0.625 mmol, 63%)を白色粉末として得た。

mp: 113 - 115 .

$[\alpha]_D^{25} = +234.5^\circ$ (c = 0.310, 0.1 N - NaOH) .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 0.1 N - NaOD) ppm: 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.09 (3H, s), 1.17 - 1.28 (1H, m), 1.52 - 1.70 (3H, m), 1.80 - 1.88 (1H, m), 3.31 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.49 - 3.53 (5H, m), 3.63 - 3.69 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.80 - 4.98 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 14.6 Hz), 8.48 (1H, s) .

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.25\text{EtOH} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として;

計算値: C, 58.43; H, 6.27; F, 8.60; N, 9.51 .

実測値: C, 58.36; H, 6.26; F, 8.68; N, 9.49 .

MS (FAB) m/z: 422 (M+H)⁺ .

IR (ATR): 2960, 2929, 2873, 1728, 1614, 1579, 1541, 1510, 1433, 1392, 1352, 1296, 1275 cm^{-1} .

【0189】

[参考例13]

trans-4-フルオロ-2-メチル-2-ブテン酸エチルエステル

【0190】

【化33】



【0191】

Wolff, M. (Tetrahedron Letters, 43巻, 2555 - 2559頁, 2002年)らの方法によって合成した、trans-4-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテン酸エチル(2.73 g, 18.94 mmol)のジクロロメタン(100 mL)溶液へ、氷冷下、三フッ化ジエチルアミノ硫黄(7.45 mL, 56.9 mmol)を10分かけて滴下し、同温度で2時間攪拌した。反応液へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(80 mL)を加えた後、ジクロロメタン(200 mL + 2 x 100 mL)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をショートシリカゲルカラムを用いて濾去し、溶媒を減圧溜去することによって、標的化合物2.43 g(16.63 mmol, 88%)を淡黄色オイルとして得た。

【0192】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.86 - 1.87 (3H, m), 4.22 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.09 (2H, ddd, J = 46.5, 5.9, 1.1 Hz), 6.82 - 6.89 (1H, m) .

【0193】

[参考例14]

(3R*, 4R*)-1-ベンジル-4-フルオロメチル-3-メチルピロリジン-3-

10

20

30

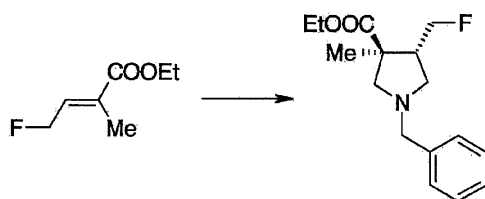
40

50

カルボン酸エチルエステル

【0194】

【化34】



10

【0195】

trans-4-フルオロ-2-メチル-2-ブテン酸エチルエステル (2.43 g, 16.63 mmol)、および *N*-ベンジル-*N*-(メトキシメチル)-*N*-トリメチルシリルメチルアミン (5.11 mL, 19.97 mmol) を用い、参考例1と同様の方法によって標記化合物 2.57 g (9.20 mmol, 55%) を淡黄色オイルとして得た。

【0196】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.30 (3H, s), 2.33 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 2.46 (1H, dd, $J = 9.0, 7.1$ Hz), 2.89 - 3.06 (2H, m), 3.16 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 3.57 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.64 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.16 (2H, ddd, $J = 14.3, 7.1, 2.6$ Hz), 4.44 (1H, ddd, $J = 34.9, 9.3, 6.0$ Hz), 4.56 (1H, ddd, $J = 34.7, 9.3, 6.1$ Hz), 7.21 - 7.35 (5H, m).
MS (ESI) m/z : 280 ($M+H$) $^+$.

20

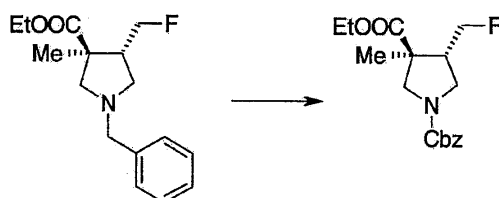
【0197】

[参考例15]

(3*R* * , 4*R* *)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-フルオロメチル-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸エチルエステル

【0198】

【化35】



30

【0199】

(3*R* * , 4*R* *)-1-ベンジル-4-フルオロメチル-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸エチルエステル (2.56 g, 9.16 mmol) を用い、参考例2と同様の方法によって、標記化合物 2.56 g (7.92 mmol, 86%) を無色透明オイルとして得た。

40

【0200】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.29 (3H, s), 2.91 - 3.00 (1H, m), 3.35 - 3.48 (2H, m), 3.71 - 3.77 (1H, m), 3.81 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.11 - 4.21 (2H, m), 4.41 - 4.68 (2H, m), 5.10 - 5.18 (2H, m), 7.29 - 7.37 (5H, m).
MS (ESI) m/z : 324 ($M+H$) $^+$.

50

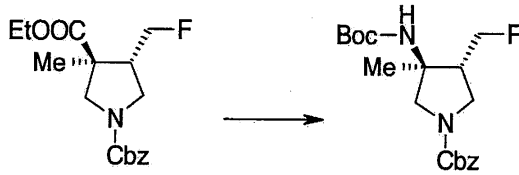
【0201】

[参考例16]

(3R*, 4S*) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン

【0202】

【化36】



10

【0203】

(3R*, 4R*) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2.55 g, 7.89 mmol) を用い、参考例3と同様の方法によって、標記化合物 2.14 g (5.84 mmol, 4ステップ, 74%) を無色透明ガム状固体として得た。

【0204】

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.37 (1.8 H, s), 1.39 (1.2 H, s), 1.42 (9 H, m), 2.79 - 3.13 (1 H, m), 3.19 - 3.31 (1 H, m), 3.60 - 3.72 (3 H, m), 4.41 - 4.62 (2 H, m), 4.77 (0.4 H, brs), 4.85 (0.6 H, brs), 5.09 - 5.17 (2 H, m), 7.28 - 7.37 (5 H, m).

20

MS (ESI) m/z: 311 (M - tBu)⁺.

【0205】

[参考例17]

(-) - (3R*, 4S*) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン および (+) - (3R*, 4S*) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン

30

参考例16で得られたラセミ体の (3R*, 4S*) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン (1.454 g, 3.97 mmol) を光学活性カラム (CHIRALPAK AS, 20 mm × 250 mm, ヘキサン - イソプロピルアルコール = 93 : 7, 流速 = 25 mL / 分, 1回あたり60 mgを分割) で光学分割し、(-) - (3R*, 4S*) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン (624 mg, 1.703 mmol, 保持時間 = 11.8分, $[\alpha]_D^{25} = -15.0^\circ$ (c = 0.645, クロロホルム))、および (+) - (3R*, 4S*) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン (623 mg, 1.700 mmol, 保持時間 = 15.5分, $[\alpha]_D^{25} = +13.8^\circ$ (c = 1.230, クロロホルム)) を得た。

40

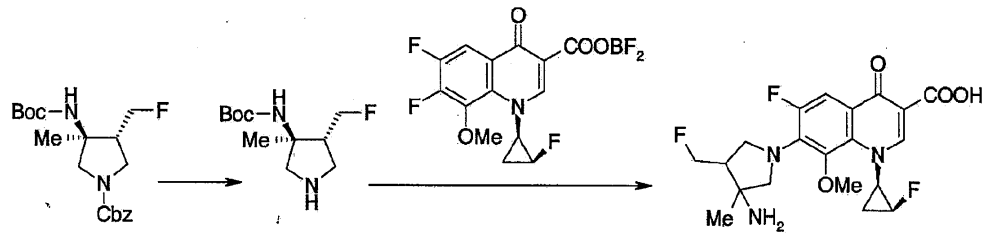
【0206】

[実施例7]

7 - [(3R*, 4S*) - 3 - アミノ - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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

【0207】

【化37】



【0208】

実施例1と同様の方法によって、(-)-(3R*, 4S*)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロメチル-3-メチルピロリジン(303mg, 0.827mmol)から(3R*, 4S*)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロメチル-3-メチルピロリジン粗生成物へ導き、さらに6,7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-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・ジフルオロボロン錯体(299mg, 0.827mmol)と反応させ、標記化合物231mg(0.521mmol, 63%)を白色粉末として得た。

【0209】

mp: 195 - 198 .

[α]_D²⁵ = -36.8° (c = 0.125, 0.1N - NaOH) .

¹H-NMR (400MHz, 0.1N - NaOD) ppm: 1.29 (3H, s), 1.45 (1H, d, J = 27.2 Hz), 1.52 - 1.64 (1H, m), 2.50 (1H, td, J = 13.5, 6.9 Hz), 3.54 - 3.57 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.63 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.94 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.99 - 4.05 (1H, m), 4.63 (1H, ddd, J = 37.6, 9.2, 6.5 Hz), 4.98 (2H, d, J = 64.2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 14.5 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.0 Hz) .

元素分析: C₂₀H₂₂F₃N₃O₄ · 1H₂Oとして;

計算値: C, 54.17; H, 5.46; F, 12.85; N, 9.48 .

実測値: C, 54.34; H, 5.41; F, 13.13; N, 9.21 .

MS (EI) m/z: 426 (M+H)⁺ .

IR (ATR): 3541, 3089, 2972, 2881, 1716, 1622, 1514, 1456, 1365, 1327, 1279, 1238 cm⁻¹ .

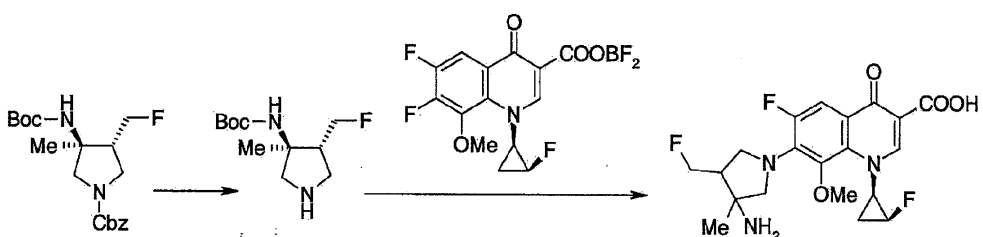
【0210】

[実施例8]

7-[(3R*, 4S*)-3-アミノ-4-フルオロメチル-3-メチルピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-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

【0211】

【化38】



【0212】

10

20

30

40

50

実施例 1 と同様の方法によって、(+) - (3 R * , 4 S *) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン (310 mg , 0.846 mmol) から (3 R * , 4 S *) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン粗生成物へ導き、さらに 6, 7 - ジフルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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・ジフルオロボロン錯体 (305 mg , 0.846 mmol) と反応させ、標記化合物 257 mg (0.516 mmol , 61%) を白色粉末として得た。

【0213】

mp : 186 - 189 .

[]_D²⁵ · 1 = +132.0° (c = 0.103 , 0.1 N - NaOH) .

¹H - NMR (400 MHz , 0.1 N - NaOD) ppm : 1.28 (3 H , s) , 1.51 - 1.70 (2 H , m) , 2.45 - 2.59 (1 H , m) , 3.46 (1 H , d , J = 9.8 Hz) , 3.60 (3 H , s) , 3.66 (2 H , q , J = 7.1 Hz) , 3.69 (1 H , dd , J = 10.0 , 3.2 Hz) , 3.74 - 3.79 (2 H , m) , 4.03 - 4.09 (1 H , m) , 4.66 (1 H , ddd , J = 37.3 , 9.6 , 6.4 Hz) , 4.93 (2 H , d , J = 71.6 Hz) , 7.67 (1 H , d , J = 14.5 Hz) , 8.47 (1 H , s) .

元素分析 : C₂₀H₂₂F₃N₃O₄ · 1 EtOH · 1.5 H₂O として ;

計算値 : C , 53.01 ; H , 6.27 ; F , 11.43 ; N , 8.43 .

実測値 : C , 53.03 ; H , 6.02 ; F , 11.86 ; N , 8.08 .

MS (EI) m / z : 426 (M + H)⁺ .IR (ATR) : 2970 , 2883 , 1728 , 1616 , 1560 , 1456 , 1390 , 1350 , 1336 , 1315 , 1298 , 1267 , 1203 cm⁻¹ .

【0214】

[参考例 18]

1 - アセチル - 1 - シクロプロパンカルボン酸 tert - ブチルエステル

【0215】

【化39】



【0216】

アセト酢酸 tert - ブチルエステル (497 mL , 3.00 mol) 、 1, 2 - ジブromoエタン (310 mL , 3.60 mmol) 、 炭酸カリウム (1.106 kg , 8.00 mmol) 、 およびジメチルホルムアミド (2.0 L) の混合物を 30 の水浴で 1.5 時間、 60 の水浴で 3.5 時間、続いて 30 の水浴で 4 日間加熱攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾取物をジエチルエーテル (3.5 L) で洗浄した。濾液とジエチルエーテル洗浄液をあわせて水 (2 L) に加え、有機層を分離した。水層からジエチルエーテル (2 L) で抽出し、得られた水層に水 (1 L) を加えた後に、さらにジエチルエーテル (2 L) で抽出した。有機層をすべて合わせた後に、10%クエン酸水溶液 (2 L) 、水 (2 L × 3) 、および飽和食塩水 (2 L × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧溜去し、得られた残留物を減圧蒸留して標的化合物 371.8 g (10 mmHg , 72 - 78 の溜分 , 2.02 mol , 67%) を無色透明オイルとして得た。

【0217】

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) ppm : 1.37 - 1.40 (4 H , m) , 1.49 (9 H , s) , 2.44 (3 H , s) .

【0218】

10

20

30

40

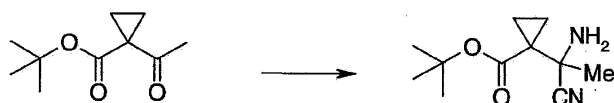
50

[参考例 19]

1 - (1 - アミノ - 1 - シアノエチル) - 1 - シクロプロパンカルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 2 1 9 】

【 化 4 0 】



【 0 2 2 0 】

1 - アセチル - 1 - シクロプロパンカルボン酸 tert - ブチルエステル (9 . 2 1 g , 5 0 . 0 m m o l) を 7 規 定 ア ン モ ニ ア / メ タ ノ ール 溶 液 (3 0 0 m L) へ 溶 解 し、氷冷下、濃アンモニア水 (9 0 m L)、塩化アンモニウム (5 3 . 5 g , 1 . 0 0 m o l)、およびシアン化ナトリウム (4 . 9 0 g , 1 0 0 . 0 m m o l) を 加 え、その後室温で 1 8 時 間 攪 拌 し た。溶媒を減圧濃縮し、残留液へ水 (1 0 0 m L) を 加 え た 後、ジクロロメタン (3 0 0 m L + 2 x 1 0 0 m L) で 抽 出 し た。合 わ せ た 有 機 層 へ 無 水 硫 酸 ナ ト リ ウ ム を 加 え て 乾 燥 し、乾 燥 剤 を 濾 去 後、溶媒を減圧溜去することによって標的化合物粗生成物 1 0 . 1 5 g (4 8 . 3 m m o l , 9 7 %) を 薄 褐 色 オ イ ル と し て 得 た。得られた粗生成物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

【 0 2 2 1 】

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) ppm : 1 . 0 2 - 1 . 1 2 (2 H , m) , 1 . 1 9 - 1 . 1 7 (2 H , m) , 1 . 4 8 (9 H , s) , 1 . 5 0 (3 H , s) , 2 . 1 3 (2 H , b r s) .

MS (ESI) m / z : 1 5 5 (M - t B u) $^+$.

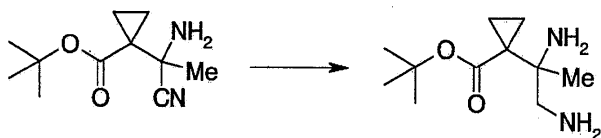
【 0 2 2 2 】

[参考例 20]

1 - (1 , 2 - ジアミノ - 1 - メチルエチル) - 1 - シクロプロパンカルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 2 2 3 】

【 化 4 1 】



【 0 2 2 4 】

1 - (1 - アミノ - 1 - シアノエチル) - 1 - シクロプロパンカルボン酸 tert - ブチルエステル (1 . 1 2 g , 5 . 3 0 m m o l) の エ タ ノ ール 溶 液 (5 0 m L) に ラ ネー ニ ッ ケ ル 触 媒 (日 興 リ カ , R - 1 0 0 , 1 0 m L) の エ タ ノ ール 懸 濁 液 (3 0 m L) を 加 え、水素ガス雰囲気下において室温で 6 時 間 激 し く 攪 拌 し た。触媒をセライト濾過によって濾去し、溶媒を減圧溜去することによって、標的化合物粗生成物 0 . 8 4 g (3 . 9 2 m m o l , 7 4 %) を 無 色 透 明 オ イ ル と し て 得 た。得られた粗生成物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

【 0 2 2 5 】

MS (ESI) m / z : 2 1 5 (M + H) $^+$.

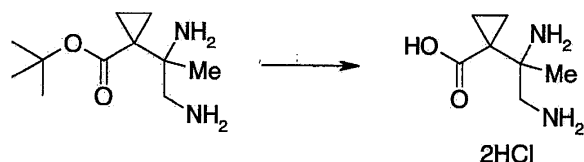
【 0 2 2 6 】

[参考例 21]

1 - (1 , 2 - ジアミノ - 1 - メチルエチル) - 1 - シクロプロパンカルボン酸二塩酸塩

【 0 2 2 7 】

【化42】



【0228】

1 - (1, 2 - ジアミノ - 1 - メチルエチル) - 1 - シクロプロパンカルボン酸 tert - ブチルエステル粗生成物 0.82 g (3.83 mmol) を室温で濃塩酸 (5 mL) に溶解し、同温度で 30 分間攪拌した。反応液へ水を加えた後に溶媒を減圧溜去し、続いてエタノールで共沸した (2 回)。標的化合物粗生成物 0.82 g (3.55 mmol, 93%) を薄黄色泡状固体として得た。得られた粗生成物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

10

【0229】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) ppm: 1.20 - 1.26 (1H, m), 1.28 (3H, s), 1.32 - 1.43 (2H, m), 1.58 - 1.62 (1H, m), 3.46 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 3.80 (1H, d, $J = 13.4$ Hz) .

MS (ESI) m/z : 159 ($M + H$)⁺ .

20

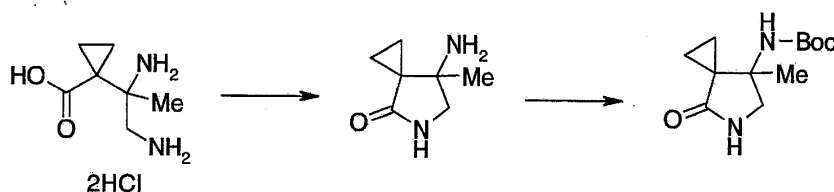
【0230】

[参考例22]

7 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 4 - オン

【0231】

【化43】



30

【0232】

1 - (1, 2 - ジアミノ - 1 - メチルエチル) - 1 - シクロプロパンカルボン酸二塩酸塩粗生成物 (800 mg, 3.46 mmol) のアセトニトリル溶液 (70 mL) に、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチルジシラザン (7.38 mL, 34.6 mmol) を加え、窒素置換下、100 のオイルバスで 4 時間加熱還流した。室温まで冷却し、メタノール (70 mL) を加えた後に溶媒を減圧溜去することによって、7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 4 - オン粗生成物を薄褐色ガム状固体として得た。

40

MS (ESI) m/z : 141 ($M + H$)⁺ .

【0233】

上記で得られた 7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 4 - オン粗生成物へ室温で 1, 4 - ジオキサン (20 mL)、およびジ - tert - ブチルジカーボネート (1.528 g, 7.00 mmol) を加え、混合物を同温度で 5 時間攪拌した。反応液へ水 (50 mL) を加え、クロロホルム (100 mL + 50 mL) で抽出した後、合わせた有機層へ無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、乾燥剤をショートシリカゲルカラムを用いて濾去後、溶媒を減圧溜去した。得られた残留物にジエチルエーテルを加えて懸濁させ濾取することによって、標的化合物 502 mg (2.09 mmol, 2 ステップ, 60%) を白色粉末として得た。

50

【0234】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.77 - 0.82 (1H, m), 0.94 - 1.04 (2H, m), 1.16 - 1.23 (1H, m), 1.28 (3H, s), 1.43 (9H, s), 3.29 (1H, d, $J = 10.3\text{ Hz}$), 4.12 (1H, m), 4.60 (1H, brs), 5.82 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 185 (M-tBu)⁺.

【0235】

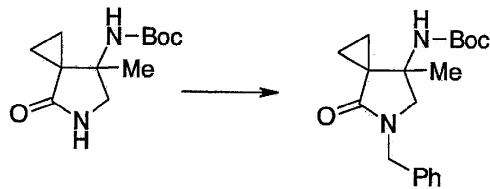
[参考例23]

5 - ベンジル - 7 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 4 - オン

10

【0236】

【化44】



【0237】

7 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 4 - オン (3.12 g, 12.97 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (65 mL) に、氷冷下、水素化ナトリウム (55%、ミネラルオイルディスパーション、538 mg, 12.33 mmol) を5分かけて加えた。同温度で40分間攪拌した後、臭化ベンジル (1.851 mL, 15.56 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液へ酢酸エチル (300 mL) を加えて希釈し、水 (100 mL × 2)、および飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した。無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧溜去し、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 (ヘキサン - 酢酸エチル = 9 : 1 4 : 1 2 : 1) で精製することによって、標的化合物 4.20 g (12.71 mmol, 98%) を無色透明ガム状固体として得た。

20

【0238】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.76 - 0.81 (1H, m), 0.93 - 1.06 (2H, m), 1.21 - 1.29 (4H, m), 1.37 (9H, m), 3.14 (1H, d, $J = 10.3\text{ Hz}$), 3.92 - 3.98 (1H, m), 4.44 (1H, d, $J = 15.1\text{ Hz}$), 4.56 (1H, d, $J = 14.6\text{ Hz}$), 4.56 (1H, brs), 7.22 - 7.33 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 331 (M+H)⁺.

【0239】

[参考例24]

(-) - 5 - ベンジル - 7 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 4 - オン および (+) - 5 - ベンジル - 7 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 4 - オン

40

参考例23で得られたラセミ体の5 - ベンジル - 7 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 4 - オン (2.254 g, 6.82 mmol) を光学活性カラム (CHIRALPAK AD, 20 mm × 250 mm, ヘキサン - イソプロピルアルコール = 90 : 10, 流速 = 20 mL / 分, 1回あたり50 mgを分割) で光学分割し、(-) - 5 - ベンジル - 7 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 4 - オン (997 mg, 3.02 mmol, 保持時間 = 7.0分, $[\alpha]_D^{25} = -113.9^\circ$ ($c = 0.180$, クロロホルム))、および (+) - 5 - ベンジル - 7 - (tert - ブト

50

キシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 4 - オン (9 5 7 m g , 2 . 9 0 m m o l , 保持時間 = 1 1 . 3 分 , [] _D²⁵ · 1 = + 1 0 8 . 8 ° (c = 0 . 2 4 9 , クロロホルム)) を得た。

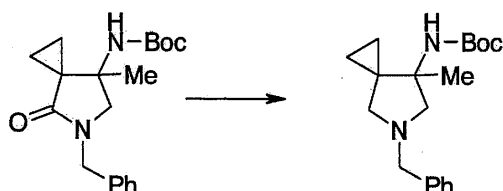
【 0 2 4 0 】

[参考例 2 5]

(-) - 5 - ベンジル - 7 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン

【 0 2 4 1 】

【 化 4 5 】



【 0 2 4 2 】

(-) - 5 - ベンジル - 7 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 4 - オン (9 5 0 m g , 2 . 8 8 m m o l) のジクロロメタン溶液 (1 5 m L) に、室温で、トリフルオロ酢酸 (7 . 5 m L) を加え、同温度で 4 0 分間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、トルエンで共沸した (2 回) 後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 0 m L) を加え、クロロホルム (1 0 0 m L + 2 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層へ無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧溜去した。得られた残留物をテトラヒドロフラン (3 0 m L) に溶解し、氷冷攪拌下、水素化リチウムアルミニウム (2 1 8 m g , 5 . 7 4 m m o l) を加え、同温度で 1 時間攪拌した。さらに水素化リチウムアルミニウム (1 0 9 m g , 2 . 8 7 m m o l) を加え、室温で 2 . 5 時間攪拌した後、再び氷冷し、水 (0 . 3 1 m L) 、 1 5 % 水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 3 1 m L) 、 および水 (0 . 9 3 m L) を順に注意深く加えた。得られた混合物を室温で 1 晩攪拌した後、硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、セライト濾過した。濾液を減圧濃縮することによって、7 - アミノ - 5 - ベンジル - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン粗生成物を無色透明オイルとして得た。得られた粗生成物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

【 0 2 4 3 】

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 0 . 3 7 - 0 . 4 5 (2 H , m) , 0 . 5 6 - 0 . 6 6 (2 H , m) , 0 . 9 6 (3 H , s) , 2 . 4 8 (1 H , d , J = 9 . 0 H z) , 2 . 5 5 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 2 . 7 4 (2 H , d , J = 9 . 0 H z) , 3 . 5 9 (2 H , s) , 7 . 2 1 - 7 . 3 7 (5 H , m) .

M S (E S I) m / z : 2 1 7 (M + H) ⁺ .

【 0 2 4 4 】

上記で得られた 7 - アミノ - 5 - ベンジル - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン粗生成物をジクロロメタン (1 5 m L) に溶解し、ジ - t e r t - ブチルジカーボネート (1 . 2 5 5 g , 5 . 7 5 m m o l) を加え、室温で 2 2 時間攪拌した。溶媒を減圧溜去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール - トリエチルアミン = 9 8 : 2 : 1 9 5 : 5 : 1) で精製することによって、標的化合物 5 8 6 m g (1 . 8 5 2 m m o l , 3 ステップ , 6 4 %) を無色透明ガム状固体として得た。

【 0 2 4 5 】

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 0 . 4 0 - 0 . 4 5 (1 H , m) , 0 . 5 0 - 0 . 5 5 (1 H , m) , 0 . 6 3 - 0 . 6 9 (1 H , m) , 0 . 8 0 - 0 . 8 5 (1 H , m) , 1 . 2 0 (3 H , s) , 1 . 4 3 (9 H , s) , 2 . 4 4 (1 H , d

10

20

30

40

50

, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 2.59 (1 H, d, $J = 9.5 \text{ Hz}$), 2.83 (1 H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 3.33 (1 H, m), 3.57 (1 H, d, $J = 13.2 \text{ Hz}$), 3.68 (1 H, d, $J = 13.2 \text{ Hz}$), 4.75 (1 H, brs), $7.20 - 7.37$ (5 H, m).

MS (ESI) m/z : 317 ($M+H$)⁺.

[χ]_D²⁵ = -63.6° ($c = 0.129$, クロロホルム)

【0246】

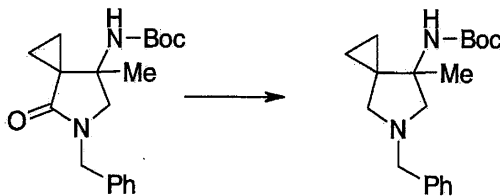
[参考例26]

(+) - 5 - ベンジル - 7 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 5 - アザスピロ[2.4]ヘプタン

10

【0247】

【化46】



【0248】

(+) - 5 - ベンジル - 7 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 5 - アザスピロ[2.4]ヘプタン - 4 - オン (950 mg , 2.88 mmol) を用い、参考例25と同様の方法によって、7 - アミノ - 5 - ベンジル - 7 - メチル - 5 - アザスピロ[2.4]ヘプタン粗生成物を無色透明オイルとして得た。

20

【0249】

¹H - NMR (400 MHz , CDCl_3) ppm: $0.37 - 0.45$ (2 H, m), $0.56 - 0.66$ (2 H, m), 0.96 (3 H, s), 2.48 (1 H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 2.55 (1 H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 2.74 (2 H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 3.59 (2 H, s), $7.21 - 7.37$ (5 H, m).

MS (ESI) m/z : 217 ($M+H$)⁺.

30

【0250】

さらに、上記で得られた7 - アミノ - 5 - ベンジル - 7 - メチル - 5 - アザスピロ[2.4]ヘプタン粗生成物から、参考例28と同様の方法によって、標的化合物 629 mg (1.985 mmol , 3ステップ, 69%) を無色透明ガム状固体として得た。

【0251】

¹H - NMR (400 MHz , CDCl_3) ppm: $0.40 - 0.45$ (1 H, m), $0.50 - 0.55$ (1 H, m), $0.63 - 0.69$ (1 H, m), $0.80 - 0.85$ (1 H, m), 1.20 (3 H, s), 1.43 (9 H, s), 2.44 (1 H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 2.59 (1 H, d, $J = 9.5 \text{ Hz}$), 2.83 (1 H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 3.33 (1 H, m), 3.57 (1 H, d, $J = 13.2 \text{ Hz}$), 3.68 (1 H, d, $J = 13.2 \text{ Hz}$), 4.75 (1 H, brs), $7.20 - 7.37$ (5 H, m).

MS (ESI) m/z : 317 ($M+H$)⁺.

[χ]_D²⁵ = $+76.2^\circ$ ($c = 0.290$, クロロホルム)

40

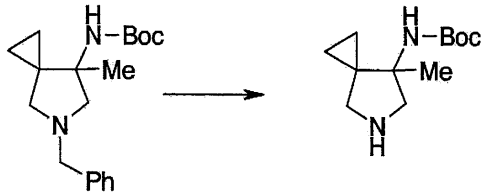
【0252】

[参考例27]

(-) - 7 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 5 - アザスピロ[2.4]ヘプタン

【0253】

【化47】



【0254】

(-) - 5 - ベンジル - 7 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 5 - アザスピロ[2.4]ヘプタン (581 mg, 1.836 mmol) のメタノール (40 mL) 溶液へ 10%パラジウム炭素触媒 (M, 約50%含水, 349 mg) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で2.5時間攪拌した。触媒をろ去後、溶媒を減圧溜去し、標的化合物粗生成物 434 mg (定量的) を無色透明ガム状固体として得た。

10

【0255】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.38 - 0.43 (1H, m), 0.55 - 0.60 (2H, m), 0.74 - 0.80 (1H, m), 1.08 (3H, s), 1.44 (9H, s), 2.75 (1H, d, $J = 12.0\text{ Hz}$), 2.77 (1H, d, $J = 11.5\text{ Hz}$), 3.13 (1H, d, $J = 11.5\text{ Hz}$), 3.75 (1H, brd, $J = 12.0\text{ Hz}$), 4.44 (1H, brs).

20

MS (ESI) m/z : 227 ($M+H$) $^+$.

$[\alpha]_D^{25} = -63.5^\circ$ ($c = 0.277$, クロロホルム)

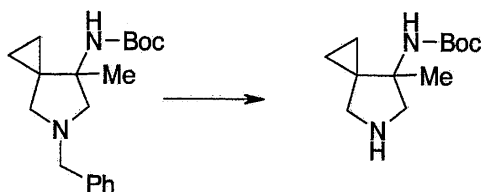
【0256】

[参考例28]

(+) - 7 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 5 - アザスピロ[2.4]ヘプタン

【0257】

【化48】



30

【0258】

(+) - 5 - ベンジル - 7 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 5 - アザスピロ[2.4]ヘプタン (627 mg, 1.981 mmol) のメタノール (40 mL) 溶液へ 10%パラジウム炭素触媒 (M, 約50%含水, 376 mg) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で5時間攪拌した。触媒をろ去後、溶媒を減圧溜去し、標的化合物粗生成物 452 mg (定量的) を無色透明ガム状固体として得た。

40

【0259】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.38 - 0.43 (1H, m), 0.55 - 0.60 (2H, m), 0.74 - 0.80 (1H, m), 1.08 (3H, s), 1.44 (9H, s), 2.75 (1H, d, $J = 12.0\text{ Hz}$), 2.77 (1H, d, $J = 11.5\text{ Hz}$), 3.13 (1H, d, $J = 11.5\text{ Hz}$), 3.75 (1H, brd, $J = 12.0\text{ Hz}$), 4.44 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 227 ($M+H$) $^+$.

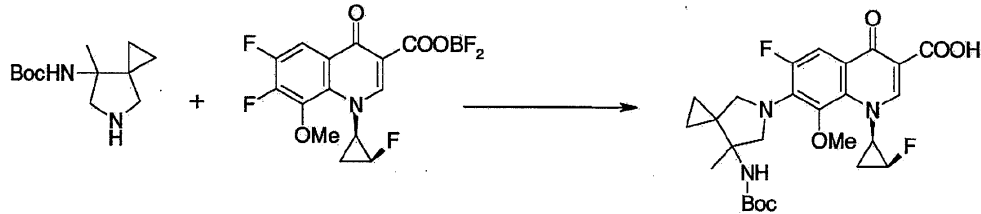
$[\alpha]_D^{25} = +59.5^\circ$ ($c = 0.185$, クロロホルム)

【0260】

50

[参考例 2 9]

7 - [7 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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
【 0 2 6 1 】
【 化 4 9 】



10

【 0 2 6 2 】

参考例 2 7 で得られた (-) - 7 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン粗生成物 (4 3 4 m g , 1 . 8 3 6 m m o l) と、6 , 7 - ジフルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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・ジフルオロボロン錯体 (6 6 3 m g , 1 . 8 3 6 m m o l)、並びにトリエチルアミン (0 . 7 6 8 m L , 5 . 5 1 0 m m o l) をジメチルスルホキシド (5 m L) に溶解し、40 のオイルバスで14時間加熱攪拌した。反応液にエタノール：水 = 4 : 1 混合溶液 (5 0 m L) およびトリエチルアミン (5 m L) を加えて100 のオイルバスで2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル (2 0 0 m L) に溶解し、10%クエン酸水溶液 (5 0 m L) および水 (5 0 m L x 2) および飽和食塩水 (5 0 m L) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することによって、標的化合物粗生成物 8 7 0 m g (1 . 6 7 6 m m o l , 9 1 %) を黄色泡状固体として得た。

20

【 0 2 6 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m : 0 . 5 5 - 0 . 6 0 (1 H , m) , 0 . 6 8 - 0 . 7 3 (1 H , m) , 0 . 7 4 - 0 . 8 0 (1 H , m) , 0 . 9 2 - 0 . 9 7 (1 H , m) , 1 . 2 2 (3 H , s) , 1 . 4 0 (9 H , s) , 1 . 4 3 - 1 . 5 9 (2 H , m) , 3 . 1 3 (1 H , d , J = 9 . 8 H z) , 3 . 6 0 (3 H , s) , 3 . 7 5 (1 H , d d , J = 1 1 . 0 , 3 . 7 H z) , 3 . 8 5 (1 H , d t , J = 1 0 . 2 , 4 . 5 H z) , 4 . 1 8 (1 H , d , J = 1 0 . 0 H z) , 4 . 4 7 (1 H , m) , 4 . 6 2 (1 H , s) , 4 . 7 9 - 4 . 9 9 (1 H , d m) , 7 . 8 3 (1 H , d , J = 1 3 . 7 H z) , 8 . 6 8 (1 H , d , J = 2 . 7 H z) , 1 4 . 8 8 (0 . 7 H , b r s)

30

MS (E S I) m / z : 5 2 0 (M + H) ⁺ .

[]_D²⁵ · 1 = - 1 2 8 . 5 ° (c = 1 . 2 4 0 , クロロホルム)

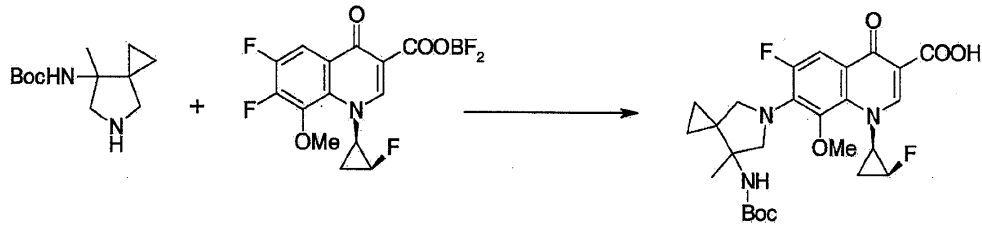
【 0 2 6 4 】

[参考例 3 0]

7 - [7 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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
【 0 2 6 5 】

40

【化50】



【0266】

参考例28で得られた(+)-7-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン粗生成物(452mg, 1.981mmol)、および6,7-ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-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・ジフルオロボロン錯体(715mg, 1.981mmol)を用いて、参考例29と同様の方法によって標的化合物粗生成物1.00g(1.925mmol, 97%)を黄色泡状固体として得た。

10

【0267】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ppm: 0.55-0.60 (1H, m), 0.68-0.80 (2H, m), 0.91-0.97 (1H, m), 1.21 (3H, s), 1.40 (9H, s), 1.53-1.68 (2H, m), 3.04 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 3.61 (3H, s), 3.81 (1H, dd, $J=10.7, 4.4\text{Hz}$), 3.87-3.93 (1H, m), 4.24 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 4.46 (1H, m), 4.65-4.85 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J=13.4\text{Hz}$), 8.76 (1H, s).

20

MS (ESI) m/z : 520 ($M+H$) $^+$.

$[\alpha]_D^{25} = +133.2^\circ$ ($c=2.230$, クロロホルム)

【0268】

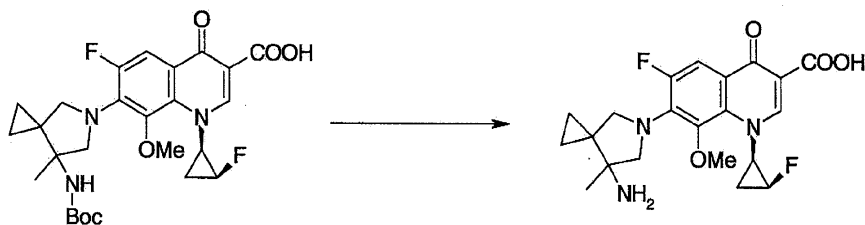
[実施例9]

7-(7-アミノ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-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

30

【0269】

【化51】



40

【0270】

参考例29で得られた7-[7-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-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(870mg, 1.676mmol)を氷冷下濃塩酸(10mL)に溶解後、室温で20分間攪拌し、反応液をクロロホルム(20mL×5)で洗浄した。水層に氷冷下飽和水酸化ナトリウム水溶液を加えpH12.0とし、次いで塩酸でpH7.4に調整後、クロロホルム:メタノール=10:1混合溶液(200mL×2)、およびクロロホルム:メタノール:水=7:3:1下層溶液(200mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を工

50

タノールから再結晶精製し、減圧乾燥して標記化合物 644 mg (1.535 mmol, 92%) を淡桃色粉末として得た。

【0271】

mp: 195 - 200 .

$[\alpha]_D^{25} = +40.8^\circ$ (c = 0.147, 0.1 N - NaOH) .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 0.1 N - NaOD) ppm: 0.49 - 0.56 (2 H, m), 0.67 - 0.76 (2 H, m), 1.12 (3 H, s), 1.43 - 1.64 (2 H, m), 3.56 (3 H, s), 3.59 - 3.71 (4 H, m), 3.99 - 4.04 (1 H, m), 4.80 - 5.03 (1 H, m), 7.65 (1 H, d, J = 3.9 Hz), 8.45 (1 H, s) .

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.75\text{EtOH} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として;

計算値: C, 58.37; H, 6.20; F, 8.21; N, 9.08 .

実測値: C, 58.23; H, 5.99; F, 8.09; N, 9.02 .

MS (EI) m/z: 419 (M^+) .

IR (ATR): 2964, 2843, 1726, 1612, 1572, 1537, 1452, 1439, 1387, 1360, 1346, 1311, 1294, 1265, 1207 cm^{-1} .

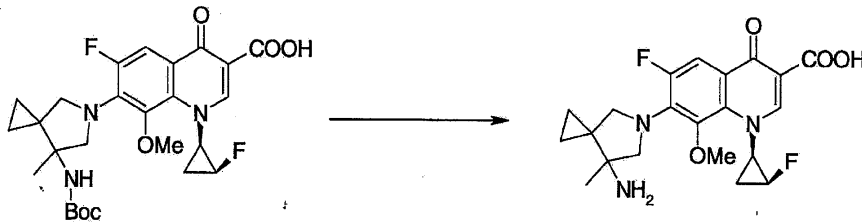
【0272】

[実施例10]

7 - (7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ[2.4]ヘプタン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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

【0273】

【化52】



【0274】

参考例30で得られた7 - [7 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 5 - アザスピロ[2.4]ヘプタン - 5 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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 (1000 mg, 1.925 mmol) を用いて、実施例9と同様の方法によって、標記化合物 649 mg (1.546 mmol, 80%) を淡桃色粉末として得た。

【0275】

mp: 211 - 214 .

$[\alpha]_D^{25} = +128.8^\circ$ (c = 0.163, 0.1 N - NaOH) .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 0.1 N - NaOD) ppm: 0.52 (2 H, m), 0.73 (2 H, m), 1.07 (3 H, s), 1.42 - 1.64 (2 H, m), 3.45 (1 H, d, J = 10.3 Hz), 3.52 - 3.56 (1 H, m), 3.55 (3 H, s), 3.73 (1 H, dd, J = 10.0, 2.2 Hz), 3.85 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 3.99 - 4.04 (1 H, m), 4.82 - 5.02 (1 H, m), 7.64 (1 H, d, J = 14.4 Hz), 8.45 (1 H, s) .

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1.0\text{EtOH} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として;

計算値: C, 58.22; H, 6.37; F, 8.01; N, 8.86 .

実測値: C, 58.02; H, 6.13; F, 8.05; N, 9.02 .

MS (EI) m/z : 419 (M^+).

IR (ATR): 2970, 2848, 1726, 1614, 1577, 1537, 1452, 1439, 1389, 1360, 1354, 1317, 1296, 1265, 1215, 1203 cm^{-1} .

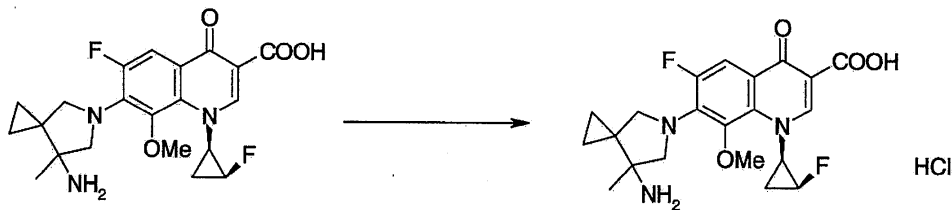
【0276】

[実施例11]

7-(7-アミノ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

【0277】

【化53】



10

【0278】

7位の置換基におけるアミノ基の配位が実施例9で得られたものと同じ配位であるところの7-[7-アミノ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-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(18.07g, 39.4mmol)をメタノール(54mL)に懸濁し、室温で1規定塩酸(43.4mL, 43.4mmol)を加えた。その後、イソプロピルアルコール(180mL)を加え、50の水浴上でしばらく攪拌し、ゴム状の不溶物を結晶化させた。室温で1時間放置後、結晶をろ取し、得られた結晶を少量のイソプロピルアルコールで洗浄した(2回)。減圧乾燥をして標記化合物12.91g(27.2mmol, 69%)を黄色粉末として得た。

20

【0279】

mp: 226 - 228 .

$[\alpha]_D^{25} = +41.1^\circ$ ($c = 0.347$, 0.1N-NaOH).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 0.1N-NaOD) ppm: 0.49 - 0.56 (2H, m), 0.67 - 0.76 (2H, m), 1.12 (3H, s), 1.43 - 1.64 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.59 - 3.71 (4H, m), 3.99 - 4.04 (1H, m), 4.80 - 5.03 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J = 13.9\text{Hz}$), 8.45 (1H, s).

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1\text{HCl} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ として;

計算値: C, 53.22; H, 5.53; F, 8.02; N, 8.87; Cl, 7.48.

実測値: C, 53.01; H, 5.52; F, 7.90; N, 8.71; Cl, 7.53.

30

40

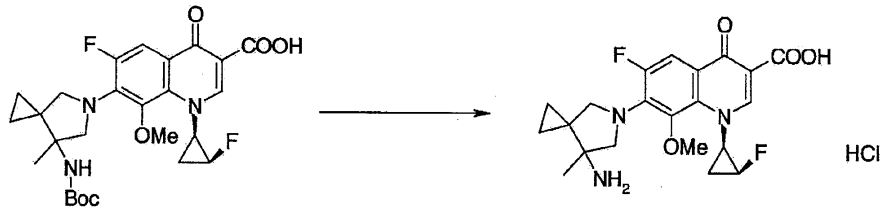
【0280】

[実施例12]

7-(7-アミノ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

【0281】

【化54】



【0282】

7位の置換基におけるtert-ブトキシカルボニルアミノ基の配位が参考例29で得られたものと同じ配位であるところの7-[7-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-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(267.2gをイソプロピルアルコール(1.6L)に懸濁し、55のオイルバスで加熱攪拌しながら、6規定塩酸(405mL, 2.43mol)を加えた。同温度で3.5時間攪拌後、室温まで冷却し、イソプロピルアルコール(2.4L)を加えた。その後、5の水浴で反応容器を冷却し、同温度で13時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、数時間風乾後、40で減圧乾燥した。標的化合物223.3g(471mmol, 92%)を黄色粉末として得た。

10

【0283】

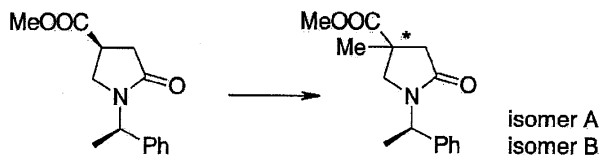
[参考例31]

3-メチル-5-オキソ-1-[(R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-イルカルボン酸メチルエステル

20

【0284】

【化55】



30

【0285】

(3R)-5-オキソ-1-[(R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-イルカルボン酸メチルエステル(49.5g, 200mmol)、およびヨウ化メチル(37.4mL, 600mmol)のジメチルホルムアミド(1L)溶液へ、室温下水素化ナトリウム(油性, 55%含有, 11.35g, 260mmol)を5分かけて加えた。室温で2時間攪拌後、ヨウ化メチル(24.9mL, 400mmol)、および水素化ナトリウム(油性, 55%含有, 6.11g, 140mmol)を追加し、さらに4時間攪拌した。反応液を氷冷した0.5規定塩酸(1L)へ注ぎ、酢酸エチル(2L+1L)で抽出した。有機層を合わせた後、水(1L×2)、および飽和食塩水(1L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧溜去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=80:20 67:33 50:50 33:67)で精製することによって、標記化合物の3位に関する立体異性体A:19.86g(76.0mmol, 38%)を薄黄色オイルとして、立体異性体B:20.22g(77.4mmol, 39%)を薄黄色固体として、また、立体異性体AとBの混合物9.69g(37.1mmol, 19%)を薄黄色オイルとして得た。

40

【0286】

立体異性体A:

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ppm: 1.21(3H, s), 1.52

50

(3 H, d, J = 7.1 Hz), 2.31 (1 H, d, J = 16.8 Hz), 2.73 (1 H, d, J = 10.0 Hz), 2.95 (1 H, d, J = 16.9 Hz), 3.69 (1 H, d, J = 10.0 Hz), 3.72 (3 H, s), 5.51 (1 H, q, J = 7.2 Hz), 7.26 - 7.37 (5 H, m).

MS (ESI) m/z: 262 (M+H)⁺.

[α]_D²⁵ = +90.1° (c = 0.350, クロロホルム)

立体異性体 B:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.39 (3 H, s), 1.52 (3 H, d, J = 7.1 Hz), 2.33 (1 H, d, J = 16.9 Hz), 2.93 (1 H, d, J = 16.8 Hz), 3.09 (1 H, d, J = 10.0 Hz), 3.30 (1 H, d, J = 10.3 Hz), 3.61 (3 H, s), 5.51 (1 H, q, J = 6.8 Hz), 7.25 - 7.36 (5 H, m).

MS (ESI) m/z: 262 (M+H)⁺.

[α]_D²⁵ = +120.8° (c = 0.190, クロロホルム)

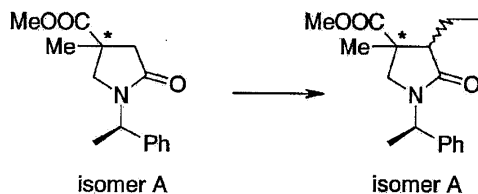
【0287】

[参考例32]

4-エチル-3-メチル-5-オキソ-1-[(R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-イルカルボン酸メチルエステル

【0288】

【化56】



【0289】

参考例31で得られた3-メチル-5-オキソ-1-[(R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-イルカルボン酸メチルエステル立体異性体A (19.86 g, 76.0 mmol)、およびヘキサメチルホスホリクトリアミド(30 mL)のテトラヒドロフラン(300 mL)溶液へ、-78℃でリチウムジイソプロピルアミド/ヘプタン・テトラヒドロフラン・エチルベンゼン溶液(1.8 M, 63.3 mL, 113.9 mmol)を15分かけて滴下した。-78℃で30分間攪拌後、同温度でヨウ化エチル(12.2 mL, 152.0 mmol)を10分かけて滴下した。-78℃で1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(100 mL)を加えてクエンチした。反応液を酢酸エチル(300 mL)で抽出し、得られた有機層を水(200 mL × 2)、および飽和食塩水(200 mL)で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧溜去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 90:10 → 85:15 → 80:20)で精製することによって、標記化合物10.63 g(4位に関する立体異性体混合物, 36.7 mmol, 48%)を薄黄色オイルとして得た。

【0290】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.01 - 1.07 (3.6 H, m), 1.22 (2.4 H, s), 1.45 - 1.56 (3.8 H, m), 1.64 - 1.75 (1 H, m), 1.80 - 1.85 (0.2 H, m), 2.24 (0.8 H, t, J = 6.7 Hz), 2.61 - 2.65 (1 H, m), 2.81 (0.2 H, t, J = 7.2 Hz), 3.55 (0.2 H, d, J = 9.5 Hz), 3.62 (0.8 H, d, J = 10.0 Hz), 3.699 (2.4 H, s), 3.704 (0.6 H, s), 5.50 - 5.56 (1 H, m), 7.26 - 7.36 (5 H, m).

MS (ESI) m/z : 290 (M + H)⁺.

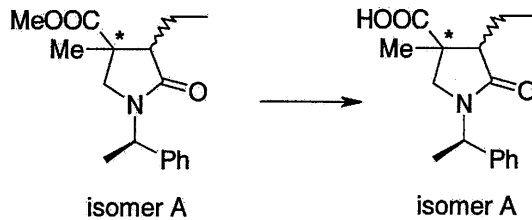
【0291】

[参考例33]

4-エチル-3-メチル-5-オキソ-1-[(R)-1-フェニルエチル]ピロリジン
-3-イルカルボン酸

【0292】

【化57】



10

【0293】

参考例32で得られた4-エチル-3-メチル-5-オキソ-1-[(R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-イルカルボン酸メチルエステル立体異性体A (10.63 g, 36.7 mmol) のテトラヒドロフラン (330 mL) / メタノール (110 mL) 溶液へ、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液 (110 mL, 220 mmol) を加え、60 のオイルバスで5.5時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残液へ氷冷下濃塩酸を加えて酸性とした後、クロロホルム (300 mL + 2 × 100 mL) で抽出した。有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧溜去して標記化合物粗生成物 11.46 g (定量的) を薄褐色固体として得た。得られた粗生成物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

20

【0294】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm : 1.03 - 1.08 (3.6 H, m), 1.25 (2.4 H, s), 1.50 - 1.54 (3.2 H, m), 1.59 - 1.70 (0.8 H, m), 1.73 - 1.87 (1 H, m), 2.30 (0.8 H, t, J = 6.6 Hz), 2.63 (0.8 H, d, J = 10.3 Hz), 2.67 (0.2 H, d, J = 9.8 Hz), 2.86 (0.2 H, t, J = 7.2 Hz), 3.60 (0.2 H, d, J = 9.8 Hz), 3.69 (0.8 H, d, J = 10.3 Hz), 5.48 - 5.56 (1 H, m), 7.26 - 7.36 (5 H, m).

30

MS (ESI) m/z : 276 (M + H)⁺.

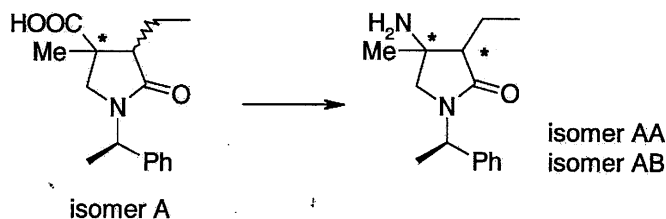
【0295】

[参考例34]

(3R*, 4S*)-3-アミノ-4-エチル-3-メチル-5-オキソ-1-[(R)-1-フェニルエチル]ピロリジンおよび(3R*, 4R*)-3-アミノ-4-エチル-3-メチル-5-オキソ-1-[(R)-1-フェニルエチル]ピロリジン

【0296】

【化58】



40

【0297】

50

参考例 33 で得られた 4 - エチル - 3 - メチル - 5 - オキソ - 1 - [(R) - 1 - フェニルエチル] ピロリジン - 3 - イルカルボン酸立体異性体 A 粗生成物 (11.46 g) , およびトリエチルアミン (10.24 mL , 73.4 mmol) のトルエン (150 mL) 溶液へ、室温でジフェニルリン酸アジド (10.29 mL , 47.7 mmol) を加え、室温で 15 分間、続いて 90 のオイルバスで 3 時間加熱攪拌した。反応液へ酢酸エチル (500 mL) を加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) 、水 (200 mL) 、並びに飽和食塩水 (200 mL) で順次洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去してイソシアネート体粗生成物を得た。得られたイソシアネート体粗生成物を 1 , 4 - ジオキサン (80 mL) に溶解し、6 規定塩酸 (80 mL) を加えた後に、60 のオイルバスで 2 時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、エタノールを用いて共沸させた後、残留物へ水 (100 mL) を加え、次いで氷冷攪拌下、飽和水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした。得られた混合物からジクロロメタン (600 mL + 100 mL) で抽出し、有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧溜去した。得られた異性体混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール - トリエチルアミン = 100 : 0 : 1 99 : 1 : 1 98 : 2 : 1) で分離・精製することによって、標記化合物立体異性体 A A : 7.00 g ((3 R * , 4 S *) 体 , 28.4 mmol , 2 ステップ , 77%) を薄褐色ガム状固体として、立体異性体 A B : 1.41 g ((3 R * , 4 R *) 体 , 5.72 mmol , 2 ステップ , 16%) を薄褐色ガム状固体として得た。

10

20

【 0 2 9 8 】

立体異性体 A A :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ppm : 1.14 (3 H , t , $J = 7.6$ Hz) , 1.19 (3 H , s) , 1.43 - 1.55 (4 H , m) , 1.72 - 1.83 (1 H , m) , 2.05 (1 H , t , $J = 6.8$ Hz) , 2.77 (1 H , d , $J = 10.0$ Hz) , 2.99 (1 H , d , $J = 9.8$ Hz) , 5.53 (1 H , q , $J = 7.1$ Hz) , 7.24 - 7.35 (5 H , m) .

MS (ESI) m / z : 247 (M + H) $^+$.

[] 2_5 $^1 = +126.6^\circ$ (c = 0.470 , クロロホルム)

立体異性体 A B :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ppm : 0.93 (3 H , s) , 1.13 (3 H , t , $J = 7.4$ Hz) , 1.46 - 1.62 (4 H , m) , 1.65 - 1.74 (1 H , m) , 2.11 (1 H , t , $J = 7.1$ Hz) , 2.70 (1 H , d , $J = 9.5$ Hz) , 3.00 (1 H , d , $J = 9.3$ Hz) , 5.52 (1 H , q , $J = 7.1$ Hz) , 7.24 - 7.35 (5 H , m) .

MS (ESI) m / z : 247 (M + H) $^+$.

[] 2_5 $^1 = +132.5^\circ$ (c = 0.260 , クロロホルム)

30

【 0 2 9 9 】

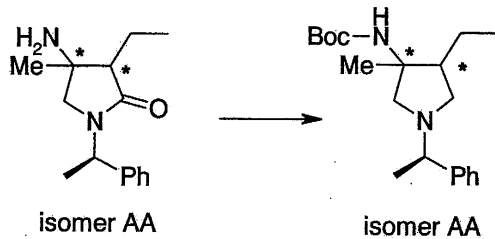
[参考例 35]

(3 R * , 4 R *) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - エチル - 3 - メチル - 1 - [(R) - 1 - フェニルエチル] ピロリジン

40

【 0 3 0 0 】

【化59】



【0301】

参考例34で得られた(3R*, 4S*)-3-アミノ-4-エチル-3-メチル-5-オキソ-1-[(R)-1-フェニルエチル]ピロリジン(異性体AA, 4.16g, 16.89mmol)のテトラヒドロフラン(100mL)溶液へ、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(1.282g, 33.8mmol)を5分かけて加え、その後室温で2時間攪拌した。反応液を氷冷し、水(1.22mL, 67.7mmol)、15%水酸化ナトリウム水溶液(1.22mL)、並びに水(3.66mL)を順次注意深く加え、室温にして一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾去物をテトラヒドロフランで洗浄後(3回)、濾液と洗液をあわせて溶媒を減圧溜去した。得られた残留物をジクロロメタン(70mL)に溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボネート(5.53g, 25.3mmol)を加え、室温で25時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、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(ヘキサン-酢酸エチル=90:10 80:20 67:33)で精製することによって、標記化合物4.45g(13.37mmol, 2ステップ, 79%)を薄褐色オイルとして得た。

【0302】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ppm: 0.87 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.14-1.22 (1H, m), 1.33 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.45 (3H, s), 1.55-1.65 (1H, m), 1.74-1.82 (1H, m), 2.36 (1H, t, $J=8.8$ Hz), 2.63 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 2.71 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 2.75 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 3.28 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 4.73 (1H, brs), 7.19-7.33 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 333 ($M+H$)⁺.

$[\alpha]_D^{25}$: +5.4° ($c=0.410$, クロロホルム)

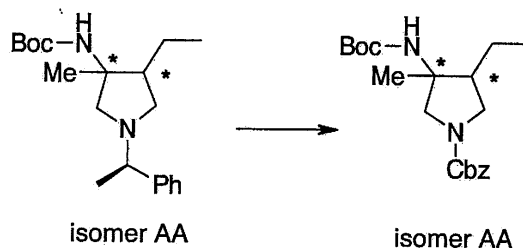
【0303】

[参考例36]

(3R*, 4R*)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-エチル-3-メチルピロリジン

【0304】

【化60】



【0305】

参考例35で得られた(3R*, 4R*)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-エチル-3-メチル-1-[(R)-1-フェニルエチル]ピロリジン(4. 50

4.3 g, 13.33 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 溶液へ、室温でクロロギ酸ベンジル (5.71 mL, 39.9 mmol) を加え、同温度で5日間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、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 (ヘキサン - 酢酸エチル = 90 : 10 80 : 20 67 : 33) で精製することによって、標記化合物 3.94 g (10.86 mmol, 81%) を無色透明ガム状固体として得た。

【0306】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.94 - 1.00 (3H, m), 1.12 - 1.22 (1H, m), 1.41 - 1.47 (12H, m), 1.59 - 1.69 (1H, m), 1.82 - 1.95 (1H, m), 3.12 - 3.26 (2H, m), 3.65 - 3.75 (1H, m), 3.96 (0.3H, d, $J = 11.5\text{ Hz}$), 4.10 (0.7H, m), 4.43 (1H, br s), 5.09 - 5.18 (2H, m), 7.27 - 7.38 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 307 (M-tBu)⁺.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -13.3^\circ$ ($c = 0.120$, クロロホルム)

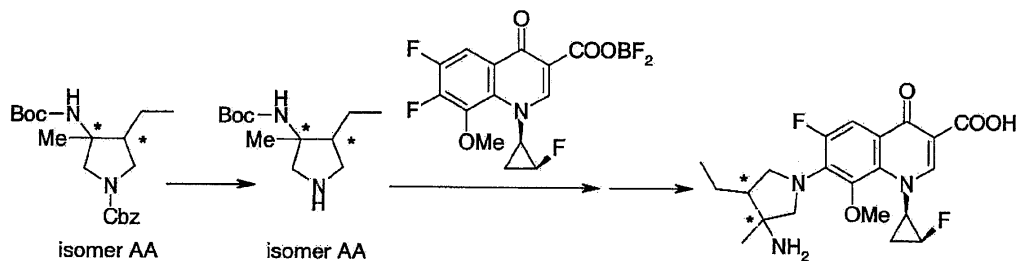
【0307】

[実施例13]

7 - [(3R*, 4R*) - 3 - アミノ - 4 - エチル - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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

【0308】

【化61】



【0309】

実施例1と同様の方法によって、参考例36で得られた (3R*, 4R*) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - エチル - 3 - メチルピロリジン (450 mg, 1.242 mmol) から (3R*, 4R*) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - エチル - 3 - メチルピロリジン粗生成物 (304 mg, 定量的) へ導き、そのうち294 mgを6, 7 - ジフルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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・ジフルオロボロン錯体 (434 mg, 1.201 mmol) と反応させ、標記化合物 282 mg (0.662 mmol, 55%) を白色粉末として得た。

【0310】

mp: 90 - 93 .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +220.2^\circ$ ($c = 0.113$, 0.1 N - NaOH).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 0.1 N - NaOD) ppm: 0.96 (3H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 1.27 - 1.34 (4H, m), 1.56 - 1.72 (3H, m), 1.89 - 1.97 (1H, m), 3.30 (1H, d, $J = 10.7\text{ Hz}$), 3.56 (3H, s), 3.61 - 3.70 (2H, m), 3.78 (1H, dd, $J = 10.6, 2.8\text{ Hz}$), 4.06 (1H, dd, $J = 13.1, 6.0\text{ Hz}$), 4.82 - 5.01 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J = 14.4\text{ Hz}$), 8.48 (1H, s).

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として;

計算値: C, 59.22; H, 6.03; F, 8.92; N, 9.87.

実測値：C, 59.09; H, 5.84; F, 8.79; N, 9.89.

MS (FAB) m/z: 422 (M+H)⁺.

IR (ATR): 2958, 2873, 1724, 1618, 1541, 1508, 1431, 1363, 1313, 1277, 1234 cm⁻¹.

【0311】

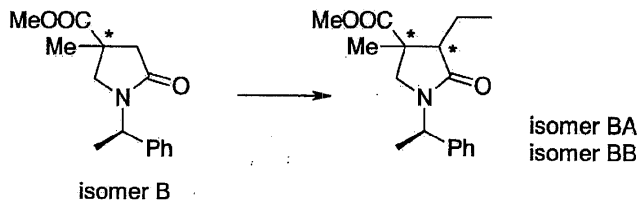
[参考例37]

(3R*, 4R*) - 4 - エチル - 3 - メチル - 5 - オキソ - 1 - [(R) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン - 3 - イルカルボン酸メチルエステルおよび (3R*, 4S*) - 4 - エチル - 3 - メチル - 5 - オキソ - 1 - [(R) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン - 3 - イルカルボン酸メチルエステル

10

【0312】

【化62】



【0313】

20

参考例31で得られた3-メチル-5-オキソ-1-[(R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-イルカルボン酸メチルエステル立体異性体B (20.22 g, 77.4 mmol)を用い、参考例32と同様の方法によって、標記化合物の4位に関する立体異性体BA: 2.27 g ((3R*, 4R*)体, 7.84 mmol, 10%)を薄黄色オイルとして、立体異性体BB: 7.40 g ((3R*, 4S*)体, 25.6 mmol, 33%)を薄黄色オイルとして得た。

【0314】

立体異性体BA:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.03 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.25 (3H, s), 1.39 - 1.55 (4H, m), 1.79 - 1.90 (1H, m), 2.78 (1H, dd, J = 8.0, 6.5 Hz), 2.95 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.17 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.64 (3H, s), 5.52 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.25 - 7.35 (5H, m).

30

MS (ESI) m/z: 290 (M+H)⁺.

[²D₅]¹ = +106.7° (c = 0.520, クロロホルム)

立体異性体BB:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.00 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.38 - 1.47 (4H, m), 1.51 (3H, d, J = 7.4 Hz), 1.63 - 1.70 (1H, m), 2.26 (1H, dd, J = 7.4, 6.4 Hz), 2.98 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.29 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.53 (3H, s), 5.52 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.25 - 7.35 (5H, m).

40

MS (ESI) m/z: 290 (M+H)⁺.

[²D₅]¹ = +130.0° (c = 0.110, クロロホルム)

【0315】

[参考例38]

(3R*, 4S*) - 4 - エチル - 3 - メチル - 5 - オキソ - 1 - [(R) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン - 3 - イルカルボン酸

【0316】

を減圧溜去した。標的化合物粗生成物 1.79 g (定量的) を緑褐色オイルとして得た。得られた粗生成物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

【0322】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.13 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.27 (3H, s), 1.46 - 1.58 (1H, m), 1.49 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.68 - 1.80 (1H, m), 2.10 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.68 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 3.13 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 5.51 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.24 - 7.35 (5H, m). MS (ESI) m/z : 247 ($M+H$)⁺.

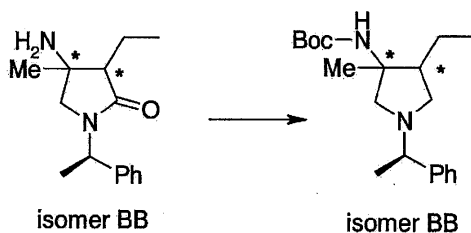
【0323】

[参考例40]

(3R*, 4R*) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - エチル - 3 - メチル - 1 - [(R) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン

【0324】

【化65】



【0325】

参考例39で得られた(3R*, 4S*) - 3 - アミノ - 4 - エチル - 3 - メチル - 5 - オキソ - 1 - [(R) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン粗生成物(立体異性体BB, 1.79 g, 7.03 mmol)を用い、参考例35と同様の方法によって標的化合物2.03 g (6.11 mmol, 5ステップ, 87%)を薄赤色オイルとして得た。

【0326】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.86 (3H, t, $J = 8.1$ Hz), 1.11 - 1.21 (1H, m), 1.31 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.42 (9H, s), 1.52 (3H, s), 1.55 - 1.65 (1H, m), 1.78 - 1.86 (1H, m), 2.27 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 2.55 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 2.81 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 2.92 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 3.33 (1H, q, $J = 6.5$ Hz), 4.70 (1H, brs), 7.19 - 7.31 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 333 ($M+H$)⁺.

[]_D²⁵ = +30.3° (c = 0.405, クロロホルム)

【0327】

[参考例41]

(3R*, 4R*) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - エチル - 3 - メチルピロリジン

【0328】

10

20

30

40

mp : 167 - 169 .

[α]_D²⁵ = -97.6° (c = 0.127, 0.1 N - NaOH) .

¹H - NMR (400 MHz, 0.1 N - NaOD) ppm : 0.96 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.25 - 1.44 (5H, m), 1.49 - 1.68 (2H, m), 1.94 (1H, m), 3.37 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.54 - 3.76 (6H, m), 3.97 - 4.02 (1H, m), 5.02 (1H, dm, J = 66.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 14.6 Hz), 8.39 (1H, s) .

元素分析 : C₂₁H₂₅F₂N₃O₄ · 0.5H₂O · 0.5EtOHとして

計算値 : C, 58.27 ; H, 6.45 ; F, 8.38 ; N, 9.27 .

実測値 : C, 58.31 ; H, 6.46 ; F, 8.23 ; N, 9.08 .

MS (FAB) m/z : 422 (M+H)⁺ .

IR (ATR) : 2967, 2939, 2883, 2831, 1728, 1612, 1577, 1537, 1493, 1456, 1439, 1389, 1358, 1302, 1284, 1261 cm⁻¹ .

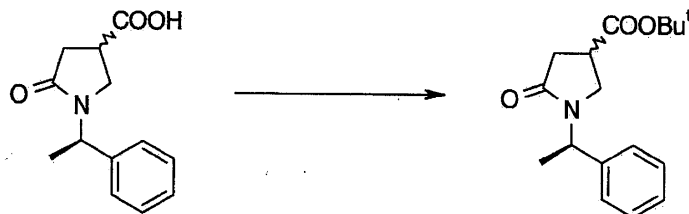
【0335】

[参考例42]

2 - オキソ - 1 - [(1 R) - 1 - フェニルエチル] ピロリジン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【0336】

【化68】



【0337】

羽攪拌下、2 - オキソ - 1 - [(1 R) - 1 - フェニルエチル] ピロリジン - 4 - カルボン酸 (1165 g, 4.994 mol) のジクロロメタン (10 L) 懸濁液に O - tert - ブチル - N, N' - ジイソプロピルウレア (3020 g, 15.00 mol) を室温で加えた後、内温の上昇と還流の開始を認めた時、外浴に氷水を加えて冷却した。室温まで冷却した後、氷水浴を外して1時間、次いで40 加熱下で3時間、反応液を攪拌した。反応液を氷水浴で冷却して1時間攪拌した後、不溶物をろ別後、溶媒を減圧留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (シリカゲル ; 4 kg、溶離液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)、標記の4位異性体混合物 925.2 g (64%) を淡黄色シロップとして得た。各異性体は容易に分取可能であったが、次工程がラセミ化を伴う反応であることから分取せず使用した。下記に別途分取した異性体の ¹H - NMR スペクトルを示す。

【0338】

低極性異性体 :

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm : 1.45 (9H, s), 1.54 (3H, d, J = 7.08), 2.59 - 2.74 (2H, m), 2.95 - 3.03 (1H, m), 3.14 (1H, dd, J = 9.77, 8.79 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 9.77, 6.35 Hz), 7.26 - 7.36 (5H, m) .

高極性異性体 :

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm : 1.36 (9H, s), 1.53 (3H, d, J = 7.32), 2.59 - 2.75 (2H, m), 3.02 - 3.11 (1H, m), 3.16 (1H, dd, J = 10.01, 5.62 Hz), 3.51 (1H

10

20

30

40

50

, dd, J = 10.01, 8.54 Hz), 7.24 - 7.36 (5H, m).

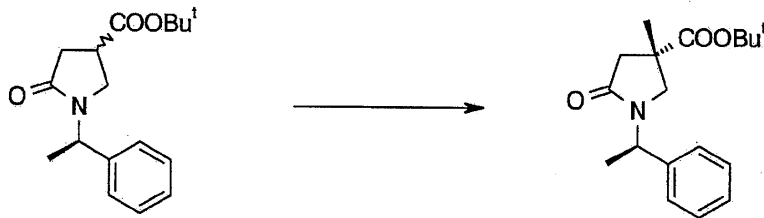
【0339】

[参考例43]

(3S)-3-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0340】

【化69】



10

【0341】

窒素ガス置換、攪拌下、2-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル (30.05 g, 0.104 mol) の N, N'-ジメチルホルムアミド (210 mL) 溶液にヨードメタン 26.0 mL (59.28 g, 0.418 mol)、次いで水素化ナトリウム (55%油性、11.35 g, 0.260 mol) を室温で加えた。内温が上昇し約 50 に達した時、外浴に氷水を加えて 30 まで冷却し、次いで外温 17 の水浴に切り替えて 23 時間攪拌した。反応液を冷クエン酸水溶液 (10%クエン酸 1 L および氷 500 g) に注ぎ、30 分間攪拌した後、酢酸エチル (800 mL, 500 mL) で抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶離液; ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1 で開始し、低極性異性体溶出後、ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 に切り替え)、高極性異性体として標記化合物 10.63 g (33.7%) を白色固体として得た。また、低極性異性体として (4R)-4-メチル-2-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル 14.91 g (47.3%) を得た。

20

30

【0342】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.34 (12H, s), 1.52 (3H, d, J = 7.10 Hz), 2.27 (1H, d, J = 17.0 Hz), 2.93 (1H, d, J = 17.0 Hz), 3.05 (1H, d, J = 10.1 Hz), 3.32 (1H, d, J = 10.1 Hz), 5.50 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.23 - 7.38 (5H, m).

【0343】

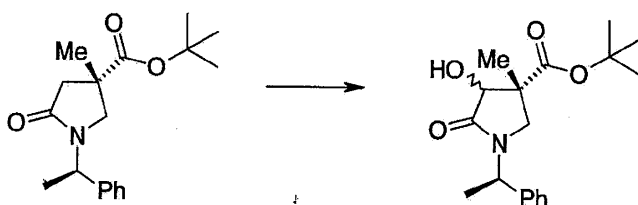
[参考例44]

(3R)-4-ヒドロキシ-3-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル

40

【0344】

【化70】



50

【0345】

(3S)-3-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (10.0 g, 33.0 mmol) およびトリエチルホスファイト (6.78 mL, 39.6 mmol) の無水テトラヒドロフラン (165 mL) 溶液に、-5 でリチウムビストリメチルシリルアミド (46.1 mL, 46.1 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、同温で30分間攪拌した。反応混合物に酸素ガスを2時間通したのち、氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液 (150 mL) を加え、減圧濃縮した。得られた残留物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (200 mL) で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマト

10

【0346】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.24 - 1.54 (15 H, m), 2.64 - 4.54 (3 H, m), 5.44 - 5.51 (1 H, m), 7.26 - 7.37 (5 H, m).

MS (FAB+) m/z: 320 (M+H)⁺.

HRMS (FAB+) m/z: Calcd for C₁₈H₂₆NO₄: 320.1862; Found: 320.1853.

IR (ATR): 3363, 2978, 2935, 2360, 1716, 1684, 1489, 1456, 1369, 1304, 1269, 1230, 1167 cm⁻¹.

20

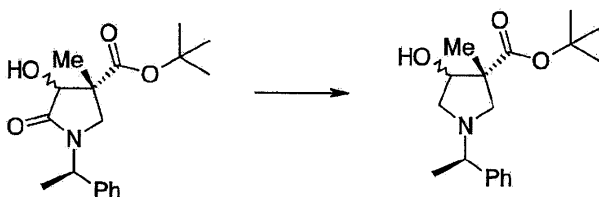
【0347】

[参考例45]

(3R)-4-ヒドロキシ-3-メチル-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0348】

【化71】



30

【0349】

(3R)-4-ヒドロキシ-3-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (9.35 g, 29.3 mmol) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に、氷冷下、ボラン-テトラヒドロフラン溶液 (82.6 mL, 96.6 mmol, 1.17 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、室温で14時間攪拌した。氷冷下、反応液に水 (20 mL)、エタノール (80 mL) およびトリエチルアミン (20 mL) を加え、88 のオイルバスで2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、水 (200 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して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 (ヘキサン:酢酸エチル = 3:1 1:2) で精製し、標記化合物 4.75 g (53.1%) を無色油状物質として得た。

40

【0350】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.25 (3 H, s), 1.32 (3 H, d, J = 6.6 Hz), 1.44 (9 H, s), 1.92 (1 H, d, J = 6.6 Hz), 2.39 (1 H, d, J = 9.5 Hz), 2.69 (1 H, dd, J = 9.8

50

, 3.9 Hz), 2.75 - 2.82 (1H, m), 2.92 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.31 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.38 - 4.45 (1H, m), 7.20 - 7.30 (5H, m).

MS (FAB+) m/z: 306 (M+H)⁺.

HRMS (FAB+) m/z: Calcd for C₁₈H₂₈NO₃: 306.2069; Found: 306.2064.

IR (ATR): 3450, 2976, 2931, 2785, 2359, 1790, 1720, 1603, 1493, 1477, 1454, 1367, 1281, 1255, 1211 cm⁻¹.

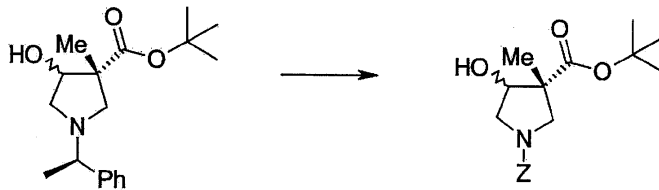
【0351】

[参考例46]

(3R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【0352】

【化72】



【0353】

(3R) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2.00 g, 6.55 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に、室温で1規定塩酸 (6.88 mL, 6.88 mmol) を加え、10分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をエタノール (50 mL) に溶解し、10%パラジウム - 炭素触媒 (200 mg) を加え、水素雰囲気下、50 のオイルバスで14時間攪拌した。反応液をろ過後、ろ液を濃縮して得られた残留物に、ジエチルエーテル (30 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム (30 mL) を加え、氷冷下、ベンジルオキシカルボニルクロリド (982 μl, 6.88 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL x 2) で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して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 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 1:2) で精製し、標記化合物 2.00 g (91.1%) を無色油状物質として得た。

【0354】

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.30 (3H, s), 1.44 (9H, s), 2.10 (1H, dd, J = 30.9, 3.8 Hz), 3.26 - 3.45 (2H, m), 3.68 - 3.79 (2H, m), 4.45 - 4.51 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.28 - 7.38 (5H, m).

MS (FAB+) m/z: 336 (M+H)⁺.

HRMS (FAB+) m/z: Calcd for C₁₈H₂₆NO₅: 336.1811; Found: 336.1789.

IR (ATR): 3421, 2978, 2941, 2885, 2364, 1788, 1707, 1687, 1498, 1456, 1423, 1367, 1319, 1257, 1213, 1161 cm⁻¹.

【0355】

[参考例47]

(R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - メチル - 4 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

10

20

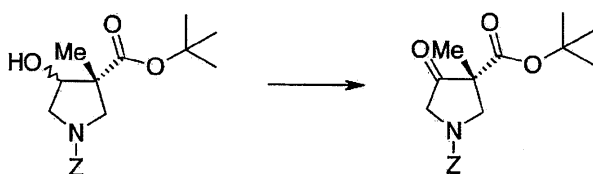
30

40

50

【0356】

【化73】



【0357】

10

オキザリルクロリド (1.01 mL, 11.7 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 溶液に、-78 でジメチルスルホキシド (1.11 mL, 15.6 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液を加え、10分間攪拌した。(R)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.97 g, 5.87 mmol) のジクロロメタン (15 mL) を加え、1時間攪拌した後、トリエチルアミン (5.98 mL, 42.9 mmol) を加え、-78 で30分間攪拌した後、氷冷下、30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) および水 (100 mL) を加えた後、酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出した。得られた有機層を水 (100 mL) および飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して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 (ヘキサン-酢酸エチル = 10 : 1 3 : 2) で精製し、標記化合物 1.68 g (85.8%) を無色油状物質として得た。

20

【0358】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.34 (3H, d, J = 4.9 Hz), 1.38 (9H, s), 3.46 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.81 (1H, d, J = 19.0 Hz), 4.10 - 4.19 (1H, m), 4.35 (1H, dd, J = 5.9, 12.0 Hz), 5.19 (2H, s), 7.30 - 7.40 (5H, m).

MS (FAB+) m/z: 334 (M+H)⁺.

HRMS (FAB+) m/z: Calcd for C₁₈H₂₄NO₅: 334.1654; Found: 334.1643.

30

IR (ATR): 2981, 2941, 2889, 1768, 1711, 1498, 1454, 1421, 1369, 1290, 1269, 1196, 1134 cm⁻¹.

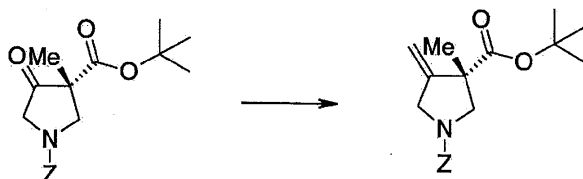
【0359】

[参考例48]

(S)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチル-4-メチレンピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0360】

【化74】



40

【0361】

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (2.02 g, 5.65 mmol) の無水テトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、-78 で n-ブチルリチウム (3.11 mL, 4.78 mmol, 1.54 Mヘキサン溶液) を加え、20分間攪拌した。同温で (R)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチル-4-オキソピロリジン-3-カルボン酸

50

tert-ブチルエステル (1.45 g, 4.35 mmol) の無水テトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を加えて徐々に昇温し、55 で3時間攪拌した。氷冷下、反応液に10%クエン酸水溶液 (30 mL) を加え、減圧濃縮した。濃縮物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) および飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して標記化合物 710 mg (49.3%) を無色油状物質として得た。

【0362】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.36 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, d, J = 2.0 Hz), 3.24 (1H, dd, J = 13.7, 11.2 Hz), 4.05 - 4.16 (2H, m), 4.19 - 4.29 (1H, m), 5.04 - 5.18 (4H, m), 7.29 - 7.38 (5H, m).

MS (FAB+) m/z: 332 (M+H)⁺.

HRMS (FAB+) m/z: Calc for C₁₉H₂₆NO₄: 332.1862; Found: 332.1869.

IR (ATR): 2976, 2935, 2873, 1705, 1498, 1450, 1417, 1362, 1308, 1275, 1257, 1213, 1159 cm⁻¹.

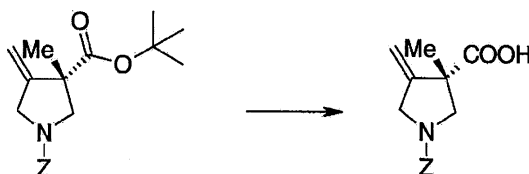
【0363】

[参考例49]

(S)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチル-4-メチレンピロリジン-3-カルボン酸

【0364】

[化75]



【0365】

(S)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチル-4-メチレンピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (710 mg, 2.14 mmol) のジクロロメタン (8 mL) 溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (4 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、ジエチルエーテル (20 mL) で洗浄した。水層に1規定塩酸を加えて酸性とした後、クロロホルム (100 mL × 2) で抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して標記化合物 590 mg (100%) を無色油状物質として得た。

【0366】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.44 (3H, s), 3.23 - 3.36 (1H, m), 4.11 - 4.30 (3H, m), 5.09 - 5.25 (4H, m), 7.27 - 7.39 (5H, m).

MS (FAB+) m/z: 276 (M+H)⁺.

HRMS (FAB+) m/z: Calc for C₁₅H₁₈NO₄: 276.1236; Found: 276.1222

IR (ATR): 3064, 3032, 2979, 2945, 2877, 2362, 1705, 1672, 1498, 1423, 1362, 1309, 1257, 1213, 1167, 1124 cm⁻¹.

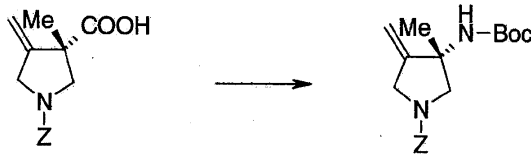
【0367】

[参考例50]

(S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチル - 4 - メチレンピロリジン

【0368】

【化76】



10

【0369】

(S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - メチル - 4 - メチレンピロリジン - 3 - カルボン酸 (590 mg, 2.14 mmol) のトルエン (21 mL) 溶液に、トリエチルアミン (597 μ l, 4.29 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (508 μ l, 2.36 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した後、125 のオイルバスで1時間加熱還流した。反応液を濃縮後、濃縮物を1,4 - ジオキサン (8 mL) に溶解し、6規定塩酸 (4 mL) を加えて1時間攪拌した。反応液に水 (20 mL) を加え、ジエチルエーテル (50 mL) で洗浄し、水層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、クロロホルム (100 mL \times 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をジクロロメタン (8 mL) に溶解し、氷冷下、ジ - tert - ブチルジカーボネート (936 mg, 4.29 mmol) を加え、25 で19時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して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 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 3 : 1) で精製し、標記化合物 514 mg (69.2%) を無色油状物質として得た。

20

【0370】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.42 (9H, s), 1.46 (3H, s), 3.56 (1H, t, $J = 9.2\text{ Hz}$), 3.85 - 3.98 (1H, m), 4.13 - 4.26 (2H, m), 4.62 - 4.74 (1H, m), 5.01 - 5.17 (4H, m), 7.27 - 7.38 (5H, m).

MS (FAB+) m/z : 347 ($M+H$)⁺.

HRMS (FAB+) m/z : Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$: 347.1971, Found: 347.1954

IR (ATR) : 3334, 2976, 2931, 2873, 1695, 1498, 1448, 1419, 1390, 1363, 1282, 1244, 1215, 1165 cm^{-1} .

30

【0371】

[参考例51]

(S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチル - 4 - メチレンピロリジン

【0372】

【化77】



40

【0373】

(S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチル - 4 - メチレンピロリジン (488 mg, 1.41 mmol) のテトラヒ

50

ドロフラン (7 mL) 溶液に、 -78°C でアンモニアガスを注入し、液体アンモニア - テトラヒドロフラン混合溶液 (20 mL) とし、ナトリウム (162 mg, 7.04 mmol) を加え、同温で10分間攪拌した。 -78°C で飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、クロロホルム (200 mL \times 2) で抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して標記化合物 218 mg (72.9%) を無色結晶として得た。

【0374】

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -74.09^{\circ}$ ($c = 1.04$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.41 - 1.46 (12 H, m), 2.90 (1 H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.45 (1 H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.50 - 3.57 (1 H, m), 3.69 (1 H, d, $J = 16.1$ Hz), 4.64 (1 H, br s), 5.01 (1 H, t, $J = 2.2$ Hz), 5.04 (1 H, t, $J = 2.2$ Hz).

MS (FAB+) m/z : 213 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

HRMS (FAB+) m/z : Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$: 213.1603; Found: 213.1600.

IR (ATR): 3284, 3199, 2978, 2922, 2829, 1695, 1660, 1556, 1441, 1365, 1333, 1288, 1279, 1248, 1176 cm^{-1} .

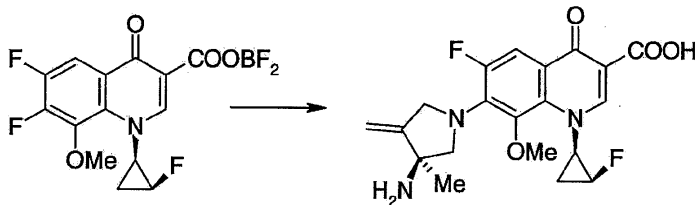
【0375】

[実施例15]

7 - [(3S) - 3 - アミノ - 3 - メチル - 4 - メチレンピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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

【0376】

【化78】



【0377】

(3S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチル - 4 - メチレンピロリジン (218 mg, 1.03 mmol) のジメチルスルホキシド (3.1 mL) 溶液に、トリエチルアミン (156 μl , 1.12 mmol) および 6, 7 - ジフルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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・ジフルオロボロン錯体 (337 mg, 934 μmol) を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物を濃縮後、残留物にエタノール : 水 = 4 : 1 混合溶液 (25 mL) およびトリエチルアミン (5 mL) を加えて 90°C のオイルバス上で3時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物に10%クエン酸水溶液 (50 mL) および水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL \times 2) で抽出し、有機層を水 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を氷冷下で濃塩酸 (10 mL) に溶解後、室温で10分間攪拌、反応液に水 (50 mL) を加え、クロロホルム (50 mL \times 2) で洗浄した。水層に氷冷下10 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 12.0 とし、次いで濃塩酸を加えて pH 7.4 に調整後、クロロホルム (100 mL \times 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残

留物をエタノールより再結晶精製し、減圧乾燥して標記化合物 224 mg (57.9%) を淡黄色結晶として得た。

【0378】

mp: 100 - 102 .

[]_D²⁵ = 118.9° (c = 0.39, 0.1N NaOH) .

¹H-NMR (400 MHz, 0.1N NaOD) ppm: 1.40 (3H, s), 1.49 - 1.72 (2H, m), 3.51 - 3.67 (5H, m), 4.00 - 4.09 (1H, m), 4.46 - 4.53 (1H, m), 4.21 (1H, d, J = 14.9 Hz), 4.97 (1H, d, J = 64.5 Hz), 5.07 (1H, s), 5.18 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 14.4 Hz), 8.47 (1H, d, J = 1.2 Hz) .

10

元素分析: C₂₀H₂₁F₂N₃O₄ · 0.5H₂Oとして;

計算値: C, 57.97; H, 5.35; F, 9.17; N, 10.14 .

実測値: C, 57.91; H, 5.42; F, 9.41; N, 10.15 .

MS (ESI) m/z: 406 (M+H)⁺ .

IR (ATR) : 2839, 1724, 1614, 1577, 1541, 1508, 1435, 1396, 1356, 1338, 1323, 1271, 1188 cm⁻¹ .

【0379】

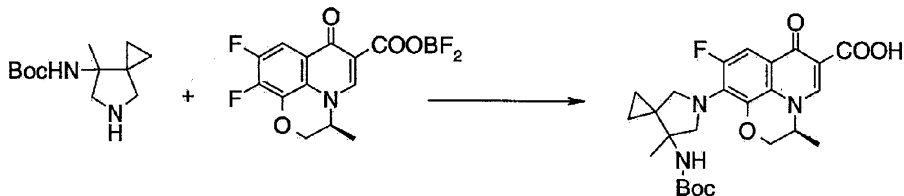
[参考例52]

(3S)-10-[7-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンズオキサジン-6-カルボン酸

20

【0380】

【化79】



30

【0381】

(-)-7-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン(391 mg, 1.73 mmol)と、(3S)-9,10-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1.2.3-de][1,4]ベンズオキサジン-6-カルボン酸-ジフルオロボロン錯体(580 mg, 1.76 mmol)、並びにトリエチルアミン(0.490 mL, 3.52 mmol)をジメチルスルホキシド(5 mL)に溶解し、40 のオイルバスで24時間加熱攪拌した。反応液にエタノール:水=5:2混合溶液(7 mL)およびトリエチルアミン(2 mL)を加えて100 のオイルバスで3.5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、10%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することによって、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=98:2)で精製し、標記化合物761 mg(5.37 mmol, 90%)を黄色油状物として得た。

40

【0382】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.53 - 0.60 (1H, m), 0.63 - 0.71 (1H, m), 0.71 - 0.79 (1H, m), 0.87 - 0.96 (1H, m), 1.21 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.61 (3H, d, J = 6.8 Hz), 3.32 (1H, dd, J = 10.3, 2.2 Hz), 3.89 (1H, dd, J = 11.0, 2.2 Hz), 4.15 - 4.69 (5H, m), 7.68

50

(1 H, d, J = 14.2 Hz), 8.54 (1 H, s).
MS (ESI) m/z: 488 (M+H)⁺.

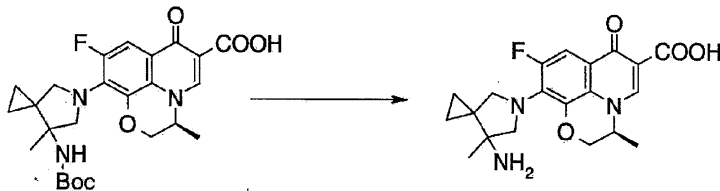
【0383】

[実施例16]

(3S)-10-(7-アミノ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンズオキサジン-6-カルボン酸

【0384】

【化80】



10

【0385】

(3S)-10-[7-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンズオキサジン-6-カルボン酸 (761 mg, 1.56 mmol) を氷冷下濃塩酸 (6.5 mL) に溶解後、室温で120分間攪拌し、反応液をクロロホルムで洗浄した。水層に氷冷下飽和水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH 12.0とし、次いで塩酸でpH 7.4に調整後、クロロホルム：メタノール：水 = 7：3：1下層溶液で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物にクロロホルムを加え、不溶物をろ去し、ろ液を減圧留去した。得られた残留物をエタノールから再結晶精製し、減圧乾燥して標記化合物 260 mg (0.68 mmol, 43%) を黄色粉末として得た。

20

【0386】

mp: 268 - 270.

[α]_D²⁵ = -114° (c = 0.200, 0.1 N - NaOH).

¹H-NMR (400 MHz, 0.1 N - NaOD) ppm: 0.52 - 0.58 (2 H, m), 0.70 - 0.76 (2 H, m), 1.08 (3 H, s), 1.49 (3 H, d, J = 6.8 Hz), 3.55 - 3.68 (2 H, m), 3.73 - 3.85 (2 H, m), 4.28 (1 H, d, J = 9.8 Hz), 4.42 - 4.48 (1 H, m), 4.52 - 4.61 (1 H, m), 7.48 (1 H, d, J = 14.4 Hz), 8.29 (1 H, s).

30

元素分析: C₂₀H₂₂FN₃O₄として;

計算値: C, 62.01; H, 5.72; F, 4.90; N, 10.85.

実測値: C, 62.00; H, 5.65; F, 4.85; N, 10.69.

MS (FAB) m/z: 388 (M+H)⁺.

IR (ATR): 3365, 2979, 2877, 1619, 1572, 1519, 1444, 1413, 1398, 1376, 1359, 1338, 1328, 1307, 1280, 1108, 1081, 867 cm⁻¹.

40

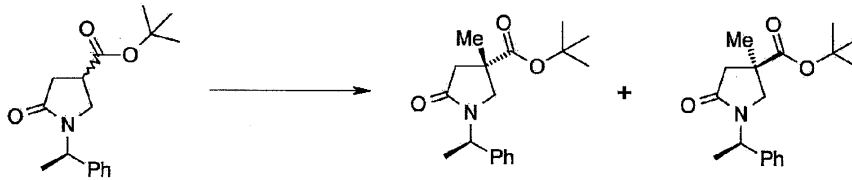
【0387】

[参考例53]

(3S)-3-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステルおよび(3R)-3-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0388】

【化 8 1】



【 0 3 8 9 】

窒素ガス雰囲気下に攪拌下、2 - オキソ - 1 - [(1 R) - 1 - フェニルエチル] ピロリジン - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (30 . 05 g , 0 . 104 mol) の N , N - ジメチルホルムアミド (210 mL) 溶液にヨードメタン (26 . 0 mL , 59 . 28 g , 0 . 418 mol) 、次いで、水素化ナトリウム (55 % 油性、11 . 35 g , 0 . 260 mol) を室温で加えた。内温が上昇し約 50 に達した時、外浴に氷水を加えて 30 まで冷却し、次いで、外温 17 の水浴に切り替えて 23 時間攪拌した。反応液を冷クエン酸水溶液 (10 % クエン酸 1 L および氷 500 g) に注ぎ、30 分間攪拌した後、酢酸エチル (800 mL , 500 mL) で抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶離液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 で開始し、低極性異性体溶出後、ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 に切り替え) 、高極性異性体として (3 S) - 3 - メチル - 5 - オキソ - 1 - [(1 R) - 1 - フェニルエチル] ピロリジン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル 10 . 63 g (33 . 7 %) を白色固体として得た。また、低極性異性体として (3 R) - 3 - メチル - 5 - オキソ - 1 - [(1 R) - 1 - フェニルエチル] ピロリジン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル 14 . 91 g (47 . 3 %) を各々得た。

【 0 3 9 0 】

高極性異性体 :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ppm : 1 . 34 (9 H , s) , 1 . 52 (3 H , d , $J = 7 . 10 \text{ Hz}$) , 2 . 27 (1 H , d , $J = 17 . 0 \text{ Hz}$) , 2 . 93 (1 H , d , $J = 17 . 0 \text{ Hz}$) , 3 . 05 (1 H , d , $J = 10 . 1 \text{ Hz}$) , 3 . 32 (1 H , d , $J = 10 . 1 \text{ Hz}$) , 5 . 50 (1 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 7 . 23 - 7 . 38 (5 H , m) .

低極性異性体 :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ppm : 1 . 18 (3 H , s) , 1 . 44 (9 H , s) , 1 . 52 (3 H , d , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 2 . 26 (1 H , d , $J = 16 . 9 \text{ Hz}$) , 2 . 63 - 2 . 69 (1 H , m) , 2 . 91 (1 H , d , $J = 16 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 63 (1 H , d , $J = 10 . 0 \text{ Hz}$) , 5 . 51 (1 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 7 . 26 - 7 . 37 (5 H , m) .

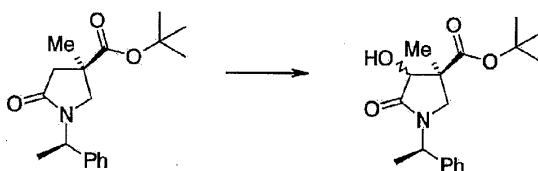
【 0 3 9 1 】

[参考例 5 4]

(3 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - オキソ - 1 - [(1 R) - 1 - フェニルエチル] ピロリジン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

【 0 3 9 2 】

【化 8 2】



【 0 3 9 3 】

10

20

30

40

50

(3R)-3-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (9.90 g, 32.6 mmol) およびトリエチルホスファイト (6.71 mL, 39.1 mmol) の無水テトラヒドロフラン (165 mL) 溶液に、-5 でリチウムビストリメチルシリルアミド (45.7 mL, 45.7 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、同温で30分間攪拌した。反応混合物に酸素ガスを30分間通したのち、氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液 (150 mL) を加え、減圧濃縮した。得られた残留物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (200 mL) で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して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 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 1 : 4) で精製し、標記化合物 7.73 g (74%) を淡黄色油状物質として得た。

10

【0394】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.24 - 1.56 (15H, m), 2.61 - 2.73 (1H, m), 3.43 - 3.57 (1H, m), 4.02 - 4.15 (2H, m), 5.45 - 5.54 (1H, m), 7.26 - 7.38 (5H, m).

【0395】

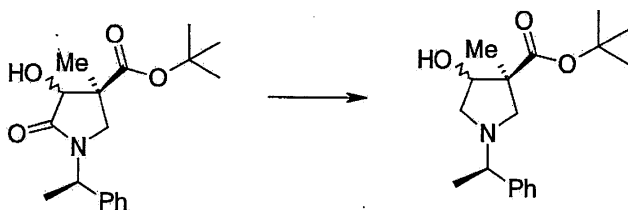
[参考例55]

(3S)-4-ヒドロキシ-3-メチル-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル

20

【0396】

【化83】



【0397】

30

(3S)-4-ヒドロキシ-3-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.13 g, 16.1 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、氷冷下、1.17 M ボラン-テトラヒドロフラン溶液 (45.3 mL, 53.1 mmol) を加え、室温で13時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、氷冷下で水 (10 mL)、エタノール (100 mL) およびトリエチルアミン (5 mL) を加え、90 のオイルバスで2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、水 (200 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して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 (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 1 : 2) で精製し、標記化合物 1.50 g (31%) を無色油状物質として得た。

40

【0398】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.26 (3H, s), 1.33 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.44 (9H, s), 2.42 (1H, dd, J = 9.8, 3.9 Hz), 2.49 (1H, d, J = 10.0 Hz), 2.94 (2H, dd, J = 10.0, 5.9 Hz), 3.30 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.45 (1H, br s), 7.20 - 7.30 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 306 (M+H)⁺.

【0399】

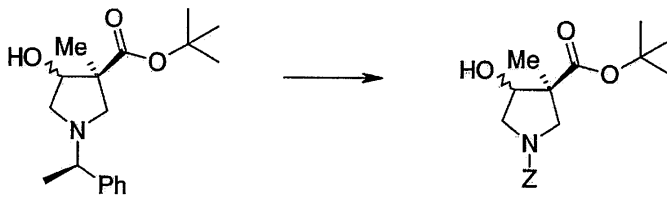
[参考例56]

50

(3S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【0400】

【化84】



10

【0401】

(3S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.49 g, 4.88 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液に、室温で1規定塩酸 (5.12 mL, 5.12 mmol) を加え、10分間攪拌した。反応液に10%パラジウム - 炭素触媒 (1.40 g) を加え、常圧の水素雰囲気下、40 のオイルバスで2時間攪拌した。反応液をろ過後、ろ液を濃縮して得られた残留物に、テトラヒドロフラン (20 mL) および水 (20 mL) および炭酸水素ナトリウム (2.05 g, 24.4 mmol) を加え、氷冷下、ベンジルオキシカルボニルクロリド (836 μl, 5.86 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して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 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 1 : 2) で精製し、標記化合物 1.48 g (90%) を無色油状物質として得た。

20

【0402】

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.30 (3H, s), 1.44 (9H, s), 2.10 (1H, dd, J = 30.9, 3.8 Hz), 3.26 - 3.45 (2H, m), 3.68 - 3.79 (2H, m), 4.45 - 4.51 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.28 - 7.38 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 358 (M + Na)⁺.

30

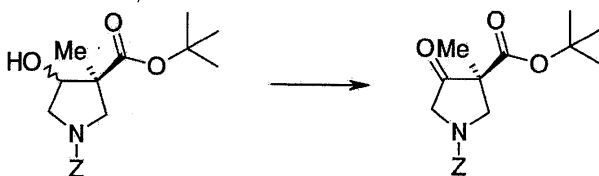
【0403】

[参考例57]

(3S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - メチル - 4 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【0404】

【化85】



40

【0405】

オキザリルクロリド (736 μl, 8.58 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に、-78 でジメチルスルホキシド (811 μl, 11.4 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液を加え、10分間攪拌した。(3S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.44 g, 4.29 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を加え、1時間攪拌した後、トリエチルアミン (4.37 mL, 31.4 mmol) を加え、-78 で30分間攪拌した後、氷冷下、30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液

50

(50 mL) および水 (100 mL) を加えた後、酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出した。得られた有機層を水 (100 mL) および飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して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 (ヘキサン - 酢酸エチル = 10 : 1 3 : 2) で精製し、標記化合物 1.37 g (96%) を無色油状物質として得た。

【0406】

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.34 (3H, d, J = 4.9 Hz), 1.38 (9H, s), 3.46 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.81 (1H, d, J = 19.0 Hz), 4.10 - 4.19 (1H, m), 4.35 (1H, dd, J = 5.9, 12.0 Hz), 5.19 (2H, s), 7.30 - 7.40 (5H, m).

10

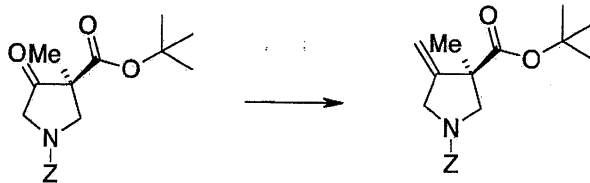
【0407】

[参考例58]

(3R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - メチル - 4 - メチレンピロリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【0408】

【化86】



20

【0409】

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (1.67 g, 4.68 mmol) の無水トリアリドフラン (20 mL) 溶液に、-78 で n - ブチルリチウム (2.54 mL, 3.96 mmol, 1.56 M ヘキサン溶液) を加え、20 分間攪拌した。同温で (3S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - メチル - 4 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.20 g, 3.60 mmol) の無水トリアリドフラン (4 mL) 溶液を加えて徐々に昇温し、55 で3時間攪拌した。氷冷下、反応液に10%クエン酸水溶液 (50 mL) を加え、減圧濃縮した。濃縮物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して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 (ヘキサン - 酢酸エチル = 10 : 1 5 : 1) で精製し、標記化合物 750 mg (63%) を無色油状物質として得た。

30

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.36 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, d, J = 2.0 Hz), 3.24 (1H, dd, J = 13.7, 11.2 Hz), 4.05 - 4.16 (2H, m), 4.19 - 4.29 (1H, m), 5.04 - 5.18 (4H, m), 7.29 - 7.38 (5H, m).

【0410】

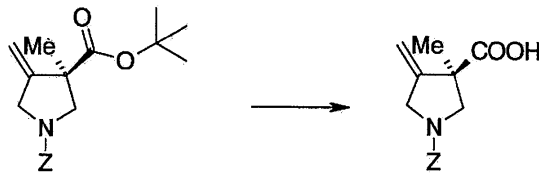
40

[参考例59]

(3R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - メチル - 4 - メチレンピロリジン - 3 - カルボン酸

【0411】

【化 8 7】



【 0 4 1 2 】

(3R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - メチル - 4 - メチレンピロリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (750 mg, 2.26 mmol) のジクロロメタン (8 mL) 溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (4 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、ジエチルエーテル (20 mL) で洗浄した。水層に1規定塩酸を加えて酸性とした後、クロロホルム (100 mL × 2) で抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮して標記化合物の未精製物 665 mg を無色油状物質として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.44 (3H, s), 3.23 - 3.36 (1H, m), 4.11 - 4.30 (3H, m), 5.09 - 5.25 (4H, m), 7.27 - 7.39 (5H, m).

【 0 4 1 3 】

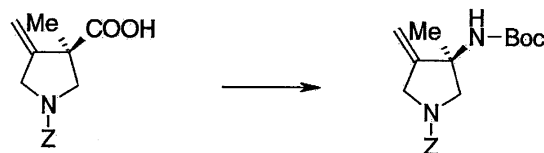
20

[参考例 6 0]

(3R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチル - 4 - メチレンピロリジン

【 0 4 1 4 】

【化 8 8】



30

【 0 4 1 5 】

(3R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - メチル - 4 - メチレンピロリジン - 3 - カルボン酸 (2.26 mmol) のトルエン (20 mL) 溶液に、トリエチルアミン (630 μl , 4.53 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (536 μl , 2.49 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した後、110 のオイルバスで1時間加熱還流した。反応液を濃縮後、濃縮物を1,4 - ジオキサン (8 mL) に溶解し、6規定塩酸 (4 mL) を加えて2時間攪拌した。反応液に水 (20 mL) を加え、ジエチルエーテル (50 mL) で洗浄し、水層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、クロロホルム (100 mL × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮して得られた残留物をトルエン (8 mL) に溶解し、氷冷下、ジ - tert - ブチルジカーボネート (592 mg, 2.71 mmol) を加え、室温で67時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して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 (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1 3 : 1) で精製し、標記化合物 487 mg (62%) を無色油状物質として得た。

40

【 0 4 1 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.42 (9H, s), 1.46 (3H, s), 3.56 (1H, t, $J = 9.2\text{ Hz}$), 3.85 - 3.98 (1H, m), 4.13 - 4.26 (2H, m), 4.62 - 4.74 (1H, m), 5.01 - 5.17 (4H, m), 7.27 - 7.38 (5H, m).

50

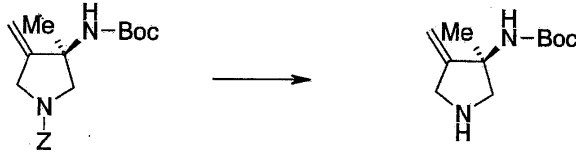
【0417】

[参考例61]

(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-4-メチレンピロリジン

【0418】

【化89】



10

【0419】

(3R)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-4-メチレンピロリジン(469mg, 1.41mmol)のテトラヒドロフラン(7mL)溶液に、-78 でアンモニアガスを注入し、液体アンモニア-テトラヒドロフラン混合溶液(20mL)とし、ナトリウム(154mg, 6.70mmol)を加え、同温で10分間攪拌した。-78 で飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)を加え、クロロホルム(100mL×2)で抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して標記化合物255mg(85%)を無色結晶として得た。

20

【0420】

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ppm: 1.41-1.46(12H, m), 2.90(1H, d, J=11.7Hz), 3.45(1H, d, J=14.2Hz), 3.50-3.57(1H, m), 3.69(1H, d, J=16.1Hz), 4.64(1H, br s), 5.01(1H, t, J=2.2Hz), 5.04(1H, t, J=2.2Hz)。

【0421】

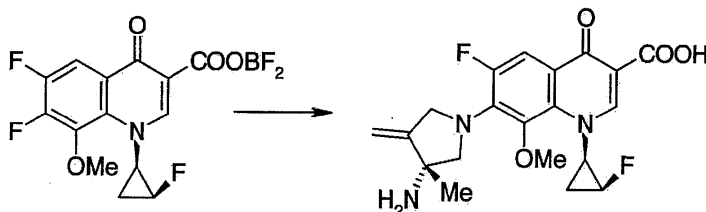
[実施例17]

7-[(3R)-3-アミノ-3-メチル-4-メチレンピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-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

30

【0422】

【化90】



40

【0423】

(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-4-メチレンピロリジン(255mg, 1.20mmol)のジメチルスルホキド(3mL)溶液に、トリエチルアミン(201μl, 1.44mmol)、および6,7-ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-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・ジフルオロボロン錯体(433mg, 1.20mmol)を加え、35 で15時間攪拌した。反応を濃縮後、残留物にエタノール:水=9:1混合溶液(15mL)およびトリエチルアミン(0.5mL)を加えて90 の

50

オイルバス上で2時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物に10%クエン酸水溶液(50 mL)および水(50 mL)を加え、酢酸エチル(100 mL × 2)で抽出し、有機層を水(50 mL × 3)、飽和食塩水(50 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物を氷冷下で濃塩酸(5 mL)に溶解後、室温で10分間攪拌、反応液に水(50 mL)を加え、クロロホルム(100 mL × 3)で洗浄した。水層に氷冷下で10 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH 11.0とし、次いで、濃塩酸を加えてpH 7.4に調整後、クロロホルム(100 mL × 5)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をエタノールより再結晶精製し、減圧乾燥して標記化合物 210 mg (4.3%) を淡黄色結晶として得た。

10

【0424】

mp: 236 - 239 (分解) .

¹H-NMR (400 MHz, 0.1 N NaOD) ppm: 1.39 (3H, s), 1.41 - 1.66 (2H, m), 3.55 (1H, dd, J = 9.6, 3.2 Hz), 3.61 (3H, s), 3.63 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.02 - 4.07 (1H, m), 4.33 (2H, dd, J = 25.9, 15.1 Hz), 4.99 (1H, d, J = 63.7 Hz), 5.05 (2H, t, J = 1.7 Hz), 5.16 (2H, t, J = 2.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 14.2 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.0 Hz) .

元素分析; C₂₀H₂₁F₂N₃O₄として:

計算値: C, 59.25; H, 5.22; F, 9.37; N, 10.37 .

実測値: C, 59.14; H, 5.20; F, 9.62; N, 10.50 .

IR (ATR) : 2960, 2856, 1716, 1618, 1547, 1514, 1452, 1369, 1327, 1306, 1269, 1230, 1190, 1111 cm⁻¹ .

20

【0425】

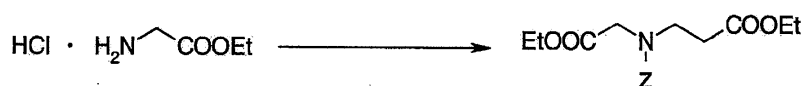
[参考例62]

3 - [N - ベンジルオキシカルボニル - N - (エトキシカルボニルメチル) アミノ] プロピオン酸エチルエステル

【0426】

【化91】

30



【0427】

グリシンエチルエステル塩酸塩(41.9 g, 0.3 mol)のエタノール(300 mL)懸濁液に氷冷下、トリエチルアミン(41.8 mL, 0.3 mol)およびアクリル酸エチルエステル(10.8 mL, 0.1 mol)を加え、混合物を80 °Cで1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水(400 mL)を加えた後、酢酸エチル(200 mL × 3)で抽出した。抽出液を水(200 mL × 2)、飽和食塩水(200 mL)で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残留物をアセトン(150 mL)に溶解した。この溶液に氷冷下、炭酸ナトリウム(11.5 g, 108 mmol)の水溶液(50 mL)およびベンジルオキシカルボニルクロリド(18.4 g, 108 mmol)のアセトン(50 mL)溶液を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水(400 mL)を加えた後、酢酸エチル(200 mL × 3)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、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(ヘキサン:酢酸エチル = 5:1)で精製し、標記化合物 31.1 g (9.2%) を無色油状物として得た。

40

50

【0428】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.16 - 1.29 (6H, m), 2.58 - 2.70 (2H, m), 3.59 - 3.66 (2H, m), 4.04 - 4.22 (6H, m), 5.10 - 5.18 (2H, m), 7.26 - 7.38 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 338 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

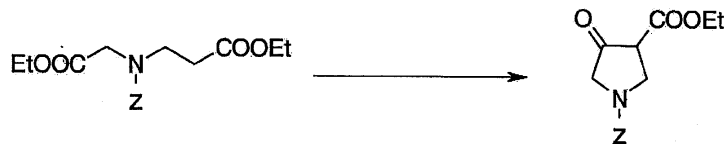
【0429】

[参考例63]

1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

【0430】

【化92】



【0431】

3 - [N - ベンジルオキシカルボニル - N - (エトキシカルボニルメチル) アミノ] プロピオン酸エチルエステル (26.8 g, 79.5 mmol) のエタノール (200 mL) 溶液にナトリウムエトキシド (20% エタノール溶液, 40.6 mL, 119.3 mmol) を加え、混合物を2時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残留物を水 (100 mL) に溶解した。氷冷下、この溶液に濃塩酸を加えて酸性とした後、クロロホルム (100 mL × 3) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、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 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、標記化合物 16.7 g (72%) を淡褐色油状物として得た。

【0432】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.25 - 1.33 (3H, m), 3.87 - 4.37 (7H, m), 5.16 - 5.22 (2H, m), 7.23 - 7.41 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 314 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺.

【0433】

[参考例64]

1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - メチル - 4 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

【0434】

【化93】



【0435】

1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (1.0 g, 3.4 mmol) のアセトン (30 mL) 溶液に炭酸カリウム (0.95 g, 6.9 mmol) およびヨウ化メチル (1 mL) を加え、混合物を45°Cで1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水 (20 mL) を加えた後、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。抽出液を10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得

10

20

30

40

50

られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1）で精製し、標記化合物 1.0 g（95%）を淡黄色油状物として得た。

【0436】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.21 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.55 (3H, s), 3.53 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.88 (1H, d, $J = 19.3$ Hz), 4.07 - 4.20 (3H, m), 4.37 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 5.19 (2H, s), 7.30 - 7.40 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 306 ($M+H$)⁺, 328 ($M+Na$)⁺.

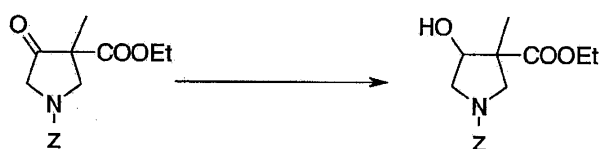
【0437】

[参考例 65]

1-ベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸エチルエステル

【0438】

【化94】



【0439】

1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチル-4-オキソピロリジン-3-カルボン酸エチルエステル (1.0 g, 3.28 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に、-20 で水素化ホウ素ナトリウム (0.19 g, 4.92 mmol) を加え、混合物を同温で20分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) および水 (20 mL) を加えた後、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、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（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）で精製し、標記化合物 0.57 g (57%) を無色油状物として得た。

【0440】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.23 - 1.34 (6H, m), 2.90 - 3.87 (4H, m), 4.11 - 4.56 (3H, m), 5.14 (2H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.24 - 7.40 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 308 ($M+H$)⁺.

【0441】

[参考例 66]

1-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシ-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸エチルエステル

【0442】

【化95】



【0443】

1-ベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸エチルエステル (0.55 g, 1.8 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に氷冷下、ヨウ化メチル (0.22 mL, 3.6 mmol) および水素化

10

20

30

40

50

ナトリウム (55%油性, 1.17 mg, 2.7 mmol) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応液に氷水を加えた後、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。抽出液を水 (20 mL × 3)、飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、標記化合物 0.38 g (66%) を淡黄色油状物として得た。

【0444】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.24 - 1.29 (6H, m), 3.19 - 3.73 (3H, m), 3.30 (3H, s), 3.80 - 4.28 (4H, m), 5.14 (2H, s), 7.29 - 7.39 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 322 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

10

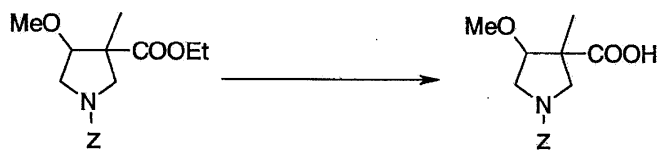
【0445】

[参考例67]

1-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシ-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸

【0446】

【化96】



20

【0447】

1-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシ-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸エチルエステル (0.38 g, 1.18 mmol) のエタノール (4 mL) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) を加え、混合物を 40 °C で17時間半攪拌した。反応液に水 (10 mL) を加えた後、酢酸エチル (10 mL × 2) で洗浄した。水層に1規定塩酸 (10 mL) を加えた後、クロロホルム (20 mL × 3) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物 0.31 g (89%) を無色油状物として得た。

30

【0448】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.33 (3H, s), 3.34 - 3.47 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.53 - 3.75 (2H, m), 3.85 - 3.95 (1H, m), 4.09 - 4.18 (1H, m), 5.14 (1H, s), 7.25 - 7.40 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 294 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 316 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺.

【0449】

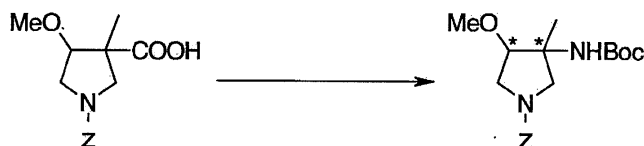
[参考例68]

1-ベンジルオキシカルボニル-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メトキシ-3-メチルピロリジン

40

【0450】

【化97】



【0451】

1-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシ-3-メチルピロリジン-3-カルボン

50

酸 (0.3 g, 1.02 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.29 mL, 2.05 mmol)、およびジフェニルホスホリルアジド (0.24 mL, 1.13 mmol) を加え、混合物を 125 で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残留物に 1, 4 - ジオキサン (4 mL)、水 (4 mL) および濃塩酸 (1 mL) を加え、混合物を 50 で 2 時間攪拌した。反応液に水 (10 mL) を加えた後、酢酸エチル (10 mL) で洗浄した。水層を 10 規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、クロロホルム (20 mL × 3) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残留物をエタノール (10 mL) に溶解した。この溶液にジ - tert - ブチルジカーボネート (0.27 g, 1.22 mmol) を加え、混合物を 50 で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、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 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、ラセミ体の標記化合物 0.27 g (72%) を無色油状物として得た。

10

【0452】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.41 - 1.45 (12H, m), 3.30 - 3.82 (7H, m), 4.12 (1H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 5.09 - 5.26 (3H, m), 7.24 - 7.38 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 387 ($M + Na$)⁺.

【0453】

次いで、得られたラセミ体の標記化合物 (0.68 g, 1.87 mmol) を光学活性カラムによる高速液体クロマトグラフィーに付し、画分 (0.29 g, 43%)、画分 (0.28 g, 41%) の標記化合物の各エナンチオマーをそれぞれ無色油状物として得た。

20

分割条件;

カラム: CHIRALPAK AD (DAICEL, 20 mm × 250 mm)

溶媒: 2 - プロパノール : ヘキサン = 1 : 9

流速: 10 mL/min

検出: UV (254 nm)

保持時間: 約 18.1 分 (画分), 約 23.5 分 (画分)

【0454】

30

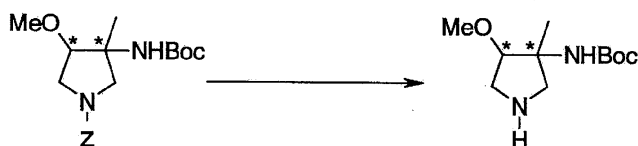
[参考例 69]

3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - メトキシ - 3 - メチルピロリジン (

画分 由来)

【0455】

【化 98】



40

【0456】

1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - メトキシ - 3 - メチルピロリジン (画分) (0.29 g, 0.8 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に 5% パラジウム炭素触媒 (50% 含水, 0.15 g) を加え、混合物を水素雰囲気下、室温で 16 時間半攪拌した。反応液をセライトろ過後、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物を無色油状物として得、このまま次の反応に使用した。

MS (ESI) m/z : 231 ($M + H$)⁺.

【0457】

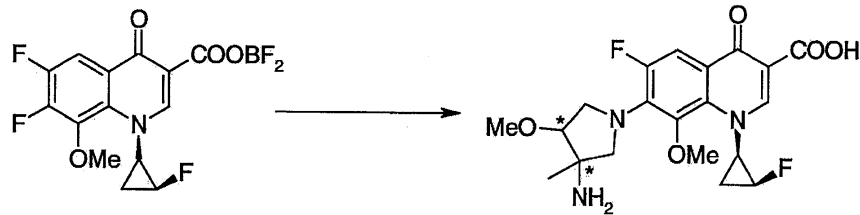
[実施例 18]

50

7 - (3 - アミノ - 4 - メトキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ -
 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 8 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロ
 ロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 (7 位置換基 - 画分 由来)

【 0 4 5 8 】

【 化 9 9 】



10

【 0 4 5 9 】

3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - メトキシ - 3 - メチルピロリジンのジメチルスルホキシド (2 mL) 溶液にトリエチルアミン (0 . 3 3 mL , 2 . 4 mmol)、および 6 , 7 - ジフルオロ - 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 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・ジフルオロボロン錯体 (0 . 1 9 g , 0 . 5 3 mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下 40 で 2 1 時間半攪拌した。反応液に 1 0 % 含水エタノール (1 0 mL) およびトリエチルアミン (1 mL) を加え、混合物を 1 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、濃縮物に酢酸エチル (2 0 mL) および 1 0 % クエン酸水溶液 (2 0 mL) を加え、二層を分離した。水層を酢酸エチル (2 0 mL × 2) で抽出し、有機層を合わせて水 (2 0 mL × 3)、飽和食塩水 (2 0 mL) で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、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 (クロロホルム : メタノール = 5 0 : 1) で精製した。溶出部を減圧濃縮後、得られた残留物に氷冷下、濃塩酸 (1 mL) を加え、混合物を室温で 1 5 分間攪拌した。反応液をクロロホルム (1 0 mL × 5) で洗浄後、水層に氷冷下で 1 0 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 1 2 . 0 とした。次いで、塩酸を加えて pH 7 . 4 に調整後、クロロホルム (3 0 mL × 5) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残留物をエタノール - ジエチルエーテルで結晶化精製後、減圧乾燥して標記化合物 1 0 3 mg (4 6 %) を無色結晶性粉末として得た。

20

30

【 0 4 6 0 】

mp : 1 5 0 - 1 5 1 .

¹H - NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d₆) ppm : 1 . 2 1 (3 H , s) , 1 . 4 7 - 1 . 5 8 (2 H , m) , 3 . 2 4 - 3 . 6 4 (4 H , m) , 3 . 3 1 (3 H , s) , 3 . 3 7 (3 H , s) , 3 . 8 7 - 3 . 9 4 (1 H , m) , 4 . 0 8 (1 H , dd , J = 1 2 . 3 , 7 . 2 Hz) , 4 . 9 6 - 5 . 1 8 (1 H , m) , 7 . 6 7 (1 H , d , J = 1 3 . 9 Hz) , 8 . 6 3 (1 H , d , J = 2 . 7 Hz) .

元素分析 ; C₂₀H₂₃F₂N₃O₅ として :

計算値 : C , 5 6 . 7 3 ; H , 5 . 4 8 ; F , 8 . 9 7 ; N , 9 . 9 2 .

実測値 : C , 5 6 . 7 1 ; H , 5 . 5 4 ; F , 9 . 0 3 ; N , 9 . 7 3 .

IR (ATR) : 2 9 3 1 , 1 7 1 8 , 1 6 1 7 , 1 5 1 3 , 1 4 5 0 , 1 4 3 8 cm⁻¹ .

MS (FAB) m / z : 4 2 4 (M + H)⁺ .

【 0 4 6 1 】

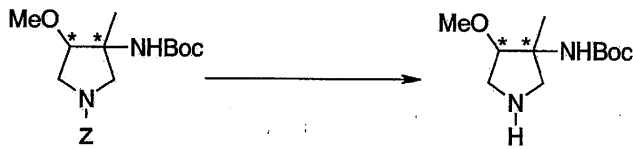
[参考例 7 0]

3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - メトキシ - 3 - メチルピロリジン (画分 由来)

【 0 4 6 2 】

40

【化100】



【0463】

1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 -
メトキシ - 3 - メチルピロリジン (画分) (0 . 28 g , 0 . 77 mmol) のメタノ
ール (10 mL) 溶液に 5 % パラジウム炭素 (含水, 0 . 14 g) を加え、混合物を水素
雰囲気下室温で 18 時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を減圧下濃縮すること
により、標記化合物を無色油状物として得、このまま次の反応に使用した。

10

MS (ESI) m/z : 231 (M + H)⁺ .

【0464】

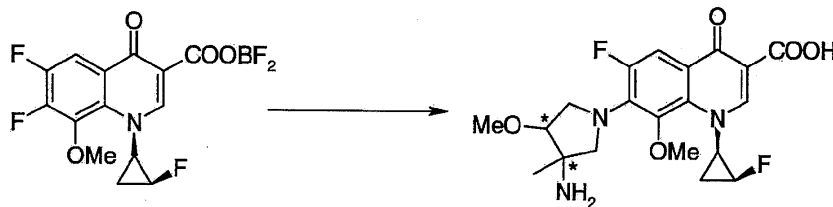
[実施例19]

7 - (3 - アミノ - 4 - メトキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ -
1 - [(1R , 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 8 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロ
ロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 (7 位置換基 - 画分 由来)

【0465】

【化101】

20



【0466】

3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - メトキシ - 3 - メチルピロリジン
のジメチルスルホキシド (1 mL) 溶液にトリエチルアミン (0 . 33 mL , 2 . 4 mm
ol)、および 6 , 7 - ジフルオロ - 1 - [(1R , 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 8 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸・ジフル
オロポロン錯体 (0 . 19 g , 0 . 53 mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下 40
で 3 日間攪拌した。反応液に 10 % 含水エタノール (10 mL) およびトリエチルアミン
(1 mL) を加え、混合物を 1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、濃縮物に酢酸エ
チル (20 mL) および 10 % クエン酸水溶液 (20 mL) を加え、二層を分離した。水
層を酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出し、有機層を合わせて水 (20 mL × 3)、飽和
食塩水 (20 mL) で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧
濃縮し、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 (クロロホルム : メタノ
ール = 100 : 1) で精製した。溶出部を減圧濃縮後、残留物に氷冷下、濃塩酸 (2 mL)
を加え、混合物を室温で 20 分間攪拌した。反応液をクロロホルム (10 mL × 5) で
洗浄後、水層に氷冷下で 10 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 12 . 0 とした。
次いで、塩酸を加えて pH 7 . 4 に調整後、クロロホルム (30 mL × 5) で抽出し、無
水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残分をエタノール -
ジエチルエーテル - ヘキサンで結晶化精製後、減圧乾燥して標記化合物 56 mg (25 %)
を淡黄色結晶性粉末として得た。

30

40

【0467】

mp : 162 - 163 .

¹H - NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm : 1 . 20 (3H , s) , 1 .

50

5.4 - 1.66 (2H, m), 3.19 - 3.59 (4H, m), 3.30 (3H, s),
 3.56 (3H, s), 3.87 - 3.96 (1H, m), 4.05 - 4.14 (1H,
 m), 4.82 - 5.06 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 13.9 Hz),
 8.68 (1H, s).

元素分析; C₂₀H₂₃F₂N₃O₅として:

計算値: C, 56.73; H, 5.48; F, 8.97; N, 9.92.

実測値: C, 56.56; H, 5.49; F, 9.09; N, 9.80.

IR (ATR) : 2937, 1725, 1621, 1511, 1436 cm⁻¹.

MS (FAB) m/z : 424 (M+H)⁺.

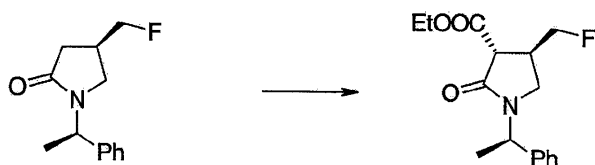
【0468】

[参考例71]

(3R, 4R) - 4 - フルオロメチル - 2 - オキソ - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

【0469】

【化102】



【0470】

(4R) - 4 - フルオロメチル - 2 - オキソ - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン (34.1 g, 154 mmol) およびクロロギ酸エチル (16.1 mL, 169 mmol) のテトラヒドロフラン (500 mL) 溶液に、0 でリチウムビストリメチルシリルアミド (323 mL, 323 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、同温で30分間攪拌した。反応混合物に同温で飽和塩化アンモニウム水溶液 (700 mL) を加え、酢酸エチル (700 mL × 2) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (500 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して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 (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1 2:3で溶出) で精製し、標記化合物 35.0 g (77%) を淡黄色油状物質として得た。

【0471】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.55 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.88 - 3.01 (1H, m), 3.17 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.39 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.74 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.42 (2H, dd, J = 47.1, 5.1 Hz), 5.49 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.26 - 7.38 (5H, m).

【0472】

[参考例72]

(3S, 4R) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

【0473】

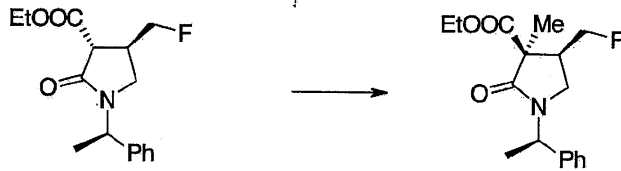
10

20

30

40

【化103】



【0474】

(3R, 4R) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチル - 2 - オキシ - 1 - [(1 R) - 1 - フェニルエチル] ピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (33.4 g, 114 mmol) およびヨードメタン (9.94 mL, 159 mmol) のテトラヒドロフラン (670 mL) 溶液に、 - 78 でカリウムビストリメチルシリルアミド (274 mL, 137 mmol, 0.5 M トルエン溶液) を加え、同温で 10 分間攪拌後、攪拌しながら 30 分間かけて - 10 まで昇温した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液 (700 mL) を加え、酢酸エチル (700 mL × 2) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (500 mL) で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して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 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 1 1 : 1 にて溶出) で精製し、標記化合物 29.1 g (83%) を淡黄色油状物質として得た。

10

【0475】

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm : 1.29 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 1.49 (3 H, s), 1.56 (3 H, t, J = 8.8 Hz), 2.34 - 2.47 (1 H, m), 3.04 (1 H, dd, J = 9.3, 8.1 Hz), 3.29 (1 H, t, J = 9.5 Hz), 4.19 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 4.34 - 4.59 (2 H, m), 5.52 (1 H, q, J = 7.0 Hz), 7.28 - 7.39 (5 H, m) .

20

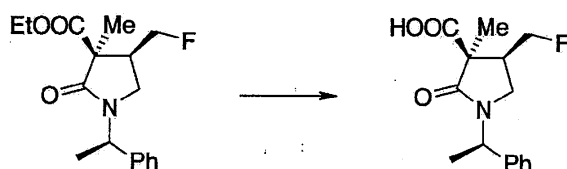
【0476】

[参考例 73]

(3 S, 4 R) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチル - 2 - オキシ - 1 - [(1 R) - 1 - フェニルエチル] ピロリジン - 3 - カルボン酸

【0477】

【化104】



【0478】

(3 S, 4 R) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチル - 2 - オキシ - 1 - [(1 R) - 1 - フェニルエチル] ピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (20.0 g, 65.1 mmol) のエタノール (400 mL) 溶液に、氷冷下 10 mol / l 水酸化ナトリウム水溶液 (65.1 mL, 65.1 mmol) を滴下し、30 分間攪拌した。反応混合物に氷冷下、水 (400 mL) を加えて水溶液をジエチルエーテル (500 mL) で洗浄後、水層に氷冷下濃塩酸を加えて pH 2 ~ 3 とし、クロロホルム (500 mL × 3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物にトルエン (20 mL) を加えて共沸後、減圧乾燥して標記化合物 19.16 g (定量的) を白色固体として得た。

40

【0479】

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm : 1.51 (3 H, s), 1.59 (3 H, d, J = 7.1 Hz), 2.42 - 2.54 (1 H, m), 3.12 (1 H, d

50

d, J = 10.5, 7.1 Hz), 3.33 (1H, dd, J = 10.5, 3.9 Hz), 4.60 (2H, dd, J = 46.8, 5.1 Hz), 5.49 (1H, q, J = 7.0 Hz), 7.26 - 7.40 (5H, m).

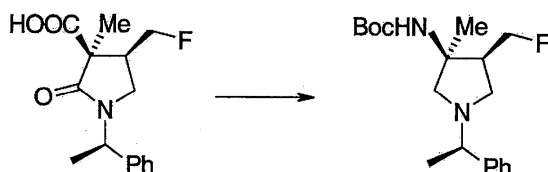
【0480】

[参考例74]

(3S, 4S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチル - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン

【0481】

【化105】



10

【0482】

(3S, 4R) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル] - ピロリジン - 3 - カルボン酸 (65.1 mmol)、およびジフェニルリン酸アジド (15.4 mL, 71.6 mmol) のトルエン (380 mL) 溶液へ、トリエチルアミン (18.2 mL, 130 mmol) を加え、110 のオイルバスで1時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮してイソシアネート体粗生成物を得た。

20

MS (ESI) m/z : 277 (M + H)⁺.

【0483】

得られたイソシアネート体粗生成物を1, 4 - ジオキサン (90 mL) に溶解し、氷冷下、水 (45 mL) および濃塩酸 (45 mL) を加えた後に、室温で3時間攪拌した。反応液に水 (180 mL) を加え、ジエチルエーテル (200 mL) で洗浄後、水層に氷冷下 10 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 9 ~ 10 としククロホルム (500 mL x 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮し、アミン体粗生成物 (10.1 g,) を得た。

【0484】

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm : 1.30 (3H, s), 1.55 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.18 - 2.32 (1H, m), 2.98 (1H, dd, J = 10.3, 7.3 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 10.4, 4.3 Hz), 4.48 - 4.72 (2H, m), 5.48 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.15 - 7.37 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 251 (M + H)⁺.

【0485】

アミン体粗生成物 (10.1 g, 40.2 mmol) をトルエン (200 mL) に溶解し、内温が 50 を越えないよう氷冷しながら、ナトリウム水素化ビス (2 - メトキシエトキシ) アルミニウム、65% (重量) トルエン溶液 (48.3 mL, 161 mmol) のトルエン (6 mL) 溶液を15分かけて滴下した後に室温で10分間攪拌した。反応液を氷冷し、25% (重量) 水酸化ナトリウム水溶液 (160 mL) を滴下してクエンチ後、トルエン (135 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮し、アミン体粗生成物 (10.0 g) を得た。

30

40

MS (ESI) m/z : 237 (M + H)⁺.

【0486】

アミン体粗生成物 (10.0 g, 40.2 mmol) にジ - tert - ブチルジカーボネート (9.65 g, 44.2 mmol) を加えた。反応液を室温で10時間攪拌後、溶媒を減圧溜去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル

50

; 19 : 1 5 : 4 にて溶出) で精製し、標記化合物 1.78 g (5 ステップ, 8%) を無色透明シロップ状物質として得た。

【0487】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.32 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.42 (9H, s), 1.52 (3H, s), 2.35 (1H, td, J = 14.2, 7.1 Hz), 2.45 (1H, t, J = 8.3 Hz), 2.57 (1H, d, J = 9.3 Hz), 2.70 (1H, d, J = 9.3 Hz), 2.92 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.31 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.42 (1H, ddd, J = 47.1, 9.3, 6.1 Hz), 4.63 (1H, ddd, J = 47.4, 9.3, 6.1 Hz), 4.94 (1H, s), 7.19 - 7.31 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 337 (M+H)⁺.

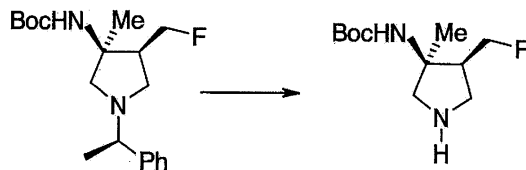
【0488】

[参考例75]

(3S, 4S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン

【0489】

【化106】



【0490】

(3S, 4S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチル - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン (1.35 g, 4.01 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液へ 10%パラジウム炭素触媒 (52.8%含水, 1.30 g) を加え、水素ガス雰囲気下、40 のオイルバスで12時間攪拌した。触媒をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、標的化合物の粗生成物 932 mg (定量的) を無色透明シロップ状物質として得た。

【0491】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.44 (9H, s), 1.47 (3H, s), 2.16 - 2.30 (1H, m), 2.85 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 11.3, 7.4 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 11.3, 8.6 Hz), 3.29 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.49 - 4.69 (2H, m), 4.98 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 233 (M+H)⁺.

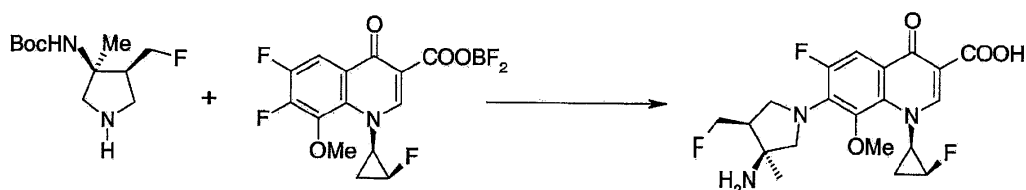
【0492】

[実施例20]

7 - [(3S, 4S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロ - 1 - シクロプロピル] - 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

【0493】

【化107】



10

20

30

40

50

【0494】

(3S, 4S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン (221 mg, 0.951 mmol)、6, 7 - ジフルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロ - 1 - シクロプロピル] - 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・ジフルオロボロン錯体 (343 mg, 0.951 mmol)、並びにトリエチルアミン (0.159 mL, 1.14 mmol) をジメチルスルホキシド (3 mL) に溶解し、35 のオイルバスで18時間加熱撹拌した。反応液を濃縮後、エタノール：水 = 9：1 混合溶液 (40 mL) およびトリエチルアミン (1 mL) を加えて2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル (100 mL × 2) に溶解し、10%クエン酸水溶液 (50 mL)、水 (50 mL × 3)、および飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を氷冷下で濃塩酸 (20 mL) に溶解後、室温で30分間撹拌し、反応液をクロロホルム (100 mL × 5) で洗浄した。水層に氷冷下10 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH 12とし、次いで塩酸でpH 7.4に調整後、クロロホルム (150 mL × 4) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をエタノールから再結晶精製し、減圧乾燥して標記化合物 269 mg (24%) を淡黄色粉末として得た。

10

【0495】

mp : 187 - 189 .

¹H - NMR (400 MHz, 0.1 N NaOD) ppm : 1.38 (3H, s), 1.40 - 1.51 (1H, m), 1.51 - 1.63 (1H, m), 2.45 - 2.58 (1H, m), 3.49 (1H, d, J = 9.6 Hz), 3.58 (3H, s), 3.64 - 3.73 (2H, m), 3.85 (1H, t, J = 9.4 Hz), 4.00 - 4.05 (1H, m), 4.69 (1H, ddd, J = 37.3, 10.0, 5.9 Hz), 4.80 - 4.84 (1H, m), 5.00 (1H, d, J = 64.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 14.5 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.7 Hz).

20

元素分析 ; C₂₀H₂₂F₃N₃O₄ · 0.25 H₂O として :

計算値 : C, 55.88 ; H, 5.28 ; F, 13.26 ; N, 9.77 .

実測値 : C, 55.58 ; H, 5.29 ; F, 13.17 ; N, 9.84 .

IR (ATR) : 2962, 2873, 1720, 1618, 1510, 1435, 1363, 1311, 1275, 1234, 1186, 1122 cm⁻¹.

30

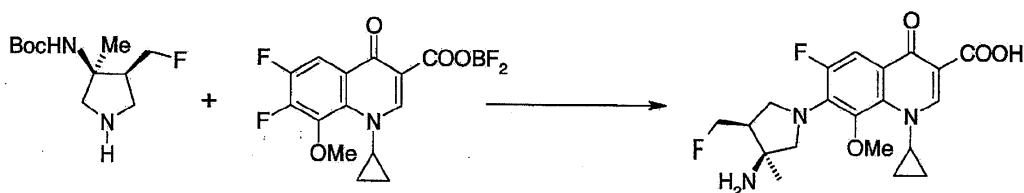
【0496】

[実施例 21]

7 - [(3S, 4S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 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

【0497】

【化108】



40

【0498】

(3S, 4S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン (46.5 mg, 0.200 mmol)、1 - シクロプロピル - 6, 7 - ジフルオロ - 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・ジフルオロボロン錯体 (68.6 mg, 0.200 mmol)、並びにトリエチ

50

ルアミン (0.0335 mL, 0.240 mmol) をジメチルスルホキシド (0.5 mL) に溶解し、35 のオイルバスで19時間加熱攪拌した。反応液を濃縮後、エタノール：水 = 9 : 1 混合溶液 (20 mL) およびトリエチルアミン (0.5 mL) を加えて2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル (50 mL × 2) に溶解し、10%クエン酸水溶液 (50 mL)、水 (50 mL × 3)、および飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を氷冷下で濃塩酸 (5 mL) に溶解後、室温で30分間攪拌し、反応液をクロロホルム (100 mL × 5) で洗浄した。水層に氷冷下10 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 12 とし、次いで塩酸で pH 7.4 に調整後、クロロホルム (100 mL × 3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をエタノールから再結晶精製し、減圧乾燥して標記化合物 42.6 mg (52%) を白色粉末として得た。

10

【0499】

mp : 226 - 229 .

¹H-NMR (400 MHz, 0.1 N NaOD) ppm : 0.82 - 0.90 (1H, m), 0.98 - 1.11 (2H, m), 1.14 - 1.22 (1H, m), 1.39 (3H, s), 2.47 - 2.60 (1H, m), 3.44 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.58 (3H, s), 3.73 (1H, dd, J = 10.4, 2.6 Hz), 3.78 (2H, d, J = 8.3 Hz), 4.04 - 4.11 (1H, m), 4.79 - 4.88 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 14.4 Hz), 8.49 (1H, s)

20

元素分析 ; C₂₀H₂₃F₂N₃O₄ として :

計算値 : C, 58.96 ; H, 5.69 ; F, 9.33 ; N, 10.31 .

実測値 : C, 58.90 ; H, 5.70 ; F, 9.33 ; N, 10.19 .

IR (ATR) : 3450, 3374, 3079, 2962, 2873, 1724, 1620, 1508, 1439, 1373, 1315, 1273, 1228, 1186, 1153, 1109 cm⁻¹ .

【0500】

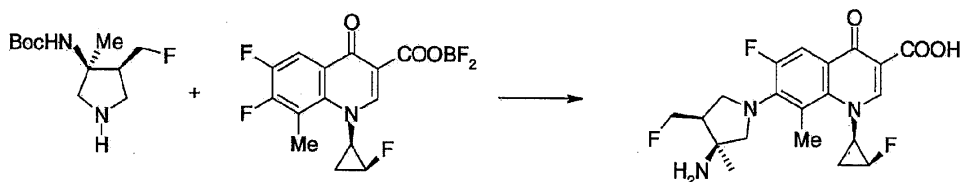
[実施例 22]

7 - [(3S, 4S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロ - 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

30

【0501】

【化109】



40

【0502】

(3S, 4S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン (932 mg, 4.01 mmol)、6, 7 - ジフルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロ - 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・ジフルオロボロン錯体 (922 mg, 2.67 mmol)、並びにトリエチルアミン (0.447 mL, 3.20 mmol) をスルホラン (5 mL) に溶解し、35 のオイルバスで166時間加熱攪拌した。反応液を濃縮後、エタノール：水 = 9 : 1 混合溶液 (80 mL) およびトリエチルアミン (1 mL) を加えて90 のオイルバスで30分間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸

50

エチル (200 mL × 2) に溶解し、10%クエン酸水溶液 (100 mL)、水 (100 mL × 3)、および飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をショートシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム - メタノール; 49 : 19 : 1 にて溶出) で精製した。残留物を氷冷下にて濃塩酸 (20 mL) に溶解後、室温で30分間攪拌し、反応液をクロロホルム (100 mL × 5) で洗浄した。水層に氷冷下 10 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 12 とし、次いで塩酸で pH 7.4 に調整後、クロロホルム (150 mL × 4) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をエタノールから再結晶精製し、減圧乾燥して標記化合物 97.7 mg (9%) を淡黄色粉末として得た。

10

【0503】

mp : 135 - 137 .

¹H - NMR (400 MHz, 0.1 N NaOD) ppm : 1.18 - 1.32 (1H, m), 1.38 (3H, s), 1.55 - 1.66 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.53 - 2.65 (1H, m), 3.20 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.49 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.70 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.78 (1H, dd, J = 9.8, 3.2 Hz), 4.09 (1H, dt, J = 9.9, 4.4 Hz), 4.70 (1H, ddd, J = 41.9, 9.4, 6.0 Hz), 4.80 - 4.86 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 67.9 Hz), 7.69 (1H, d, J = 14.0 Hz), 8.45 (1H, d, J = 3.2 Hz).

20

元素分析; C₂₀H₂₂F₃N₃O₄ · 0.75 H₂Oとして:

計算値: C, 56.80; H, 5.60; N, 9.94.

実測値: C, 56.52; H, 5.53; N, 10.06.

IR (ATR) : 2968, 2873, 1718, 1614, 1508, 1462, 1431, 1396, 1358, 1319, 1282, 1163, 1128, 1101 cm⁻¹.

【0504】

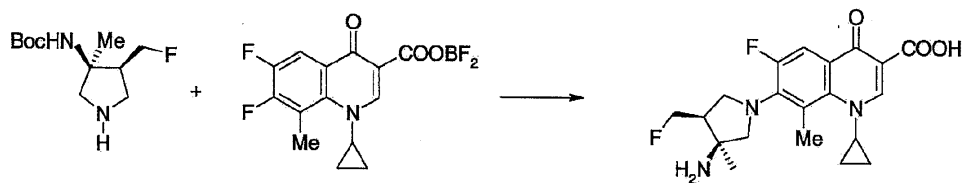
[実施例23]

7 - [(3S, 4S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸

30

【0505】

【化110】



40

【0506】

(3S, 4S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン (298 mg, 1.28 mmol)、1 - シクロプロピル - 6, 7 - ジフルオロ - 8 - メチル - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸・ジフルオロボロン錯体 (280 mg, 0.855 mmol)、並びにトリエチルアミン (0.143 mL, 1.03 mmol) をスルホラン (1.5 mL) に溶解し、35 のオイルバスで142時間加熱攪拌した。反応液を濃縮後、エタノール : 水 = 9 : 1 混合溶液 (40 mL) およびトリエチルアミン (1 mL) を加えて90 のオイルバスで30分間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル (100 mL × 2) に溶解し、10%クエン酸水溶液 (50 mL)、水 (50 mL × 3)、および飽和食塩水 (50 mL

50

)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をショートシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール; 49:19:1にて溶出)で精製した。残留物を氷冷下にて濃塩酸(10 mL)に溶解後、室温で30分間攪拌し、反応液をクロロホルム(50 mL × 5)で洗浄した。水層に氷冷下10 mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH12とし、次いで塩酸でpH7.4に調整後、クロロホルム(100 mL × 4)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をエタノールから再結晶精製し、減圧乾燥して標記化合物109 mg(33%)を淡黄色粉末として得た。

【0507】

mp: 212 - 215 .

¹H-NMR(400 MHz, 0.1 N NaOD) ppm: 0.75 - 0.90(2H, m), 1.10 - 1.25(2H, m), 1.38(3H, s), 2.56 - 2.61(1H, m), 2.58(3H, s), 3.29(1H, d, J = 9.6 Hz), 3.53 - 3.63(2H, m), 3.64(1H, dd, J = 9.8, 2.7 Hz), 4.10 - 4.17(1H, m), 4.68(1H, ddd, J = 34.7, 10.2, 5.3 Hz), 4.80 - 4.82(1H, m), 7.67(1H, d, J = 14.0 Hz), 8.57(1H, s).

元素分析; C₂₀H₂₃F₂N₃O₃として:

計算値: C, 61.37; H, 5.92; F, 9.71; N, 10.74.

実測値: C, 61.26; H, 5.91; F, 9.86; N, 10.72.

IR(ATR): 3361, 3087, 2974, 2873, 1712, 1616, 1545, 1508, 1458, 1431, 1358, 1315, 1228, 1188, 1151, 1109 cm⁻¹.

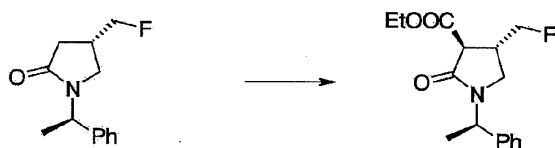
【0508】

[参考例76]

(3S, 4S) - 3 - エトキシカルボニル - 4 - フルオロメチル - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - ピロリドン

【0509】

【化111】



【0510】

(4S) - 4 - フルオロメチル - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - ピロリドン(7.59 g, 34.3 mmol)およびクロロギ酸エチル(3.92 mL, 41.2 mmol)のテトラヒドロフラン(150 mL)溶液に、0 でリチウムビストリメチルシリルアミド(75.5 mL, 75.5 mmol, 1.0 Mテトラヒドロフラン溶液)を加え、同温で20分間攪拌した。反応混合物に同温で飽和塩化アンモニウム水溶液(200 mL)を加え、酢酸エチル(200 mL × 2)で抽出し、有機層を飽和食塩水(100 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して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(ヘキサン:酢酸エチル=5:12:3にて溶出)で精製し、標記化合物8.50 g(85%)を淡黄色油状物質として得た。

【0511】

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.33(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.56(3H, d, J = 7.4 Hz), 2.80(1H, dd, J = 9.8, 6.1 Hz), 2.94 - 3.11(1H, m), 3.34(1H, d, J = 7.1 Hz

10

20

30

40

50

), 3.53 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.23 - 4.31 (3H, m), 4.37 (1H, dd, J = 5.6, 2.7 Hz), 5.49 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.26 - 7.37 (5H, m).

【0512】

[参考例77]

(3R, 4S) - 3 - エトキシカルボニル - 4 - フルオロメチル - 3 - メチル - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - ピロリドン

【0513】

【化112】



10

【0514】

(3S, 4S) - 3 - エトキシカルボニル - 4 - フルオロメチル - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - ピロリドン (8.30 g, 28.3 mmol) およびヨードメタン (2.47 mL, 39.6 mmol) のテトラヒドロフラン (170 mL) 溶液に、
- 78 でカリウムピストリメチルシリルアミド (67.9 mL, 34.0 mmol, 0.5 M トルエン溶液) を加え、同温で10分間攪拌後、攪拌しながら30分間かけて - 10 まで昇温した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL x 2) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (150 mL) で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して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 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 1 1 : 1 にて溶出) で精製し、
標記化合物 7.91 g (91%) を淡黄色油状物質として得た。

20

【0515】

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.10 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.50 (3H, s), 1.57 (3H, dd, J = 7.1, 2.4 Hz), 2.46 - 2.60 (1H, m), 2.89 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.35 (1H, dd, J = 9.4, 7.9 Hz), 4.00 - 4.15 (2H, m), 4.20 - 4.45 (2H, m), 5.56 (1H, q, J = 7.3 Hz), 7.26 - 7.37 (5H, m).

30

【0516】

[参考例78]

(3R, 4S) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル] - ピロリジン - 3 - カルボン酸

【0517】

【化113】



40

【0518】

(3R, 4S) - 3 - エトキシカルボニル - 4 - フルオロメチル - 3 - メチル - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - ピロリドン (1.05 g, 3.42 mmol) のエタノール (20 mL) 溶液に、氷冷下 10 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 (3.42 mL, 34.2 mmol) を滴下し、30分間攪拌した。反応混合物に氷冷下、水 (2

50

0 mL)を加えて水溶液をジエチルエーテル(50 mL)で洗浄後、水層に氷冷下濃塩酸を加えてpH 2~3とし、クロロホルム(50 mL x 3)で抽出した。有機層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物にトルエン(20 mL)を加えて共沸後、減圧乾燥して標記化合物950 mg(99%)を無色油状物質として得た。

【0519】

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.53 - 1.61(6H, m), 2.50 - 2.61(1H, m), 3.02(1H, dd, J = 10.5, 3.4 Hz), 3.49(1H, dd, J = 10.5, 7.1 Hz), 4.34 - 4.56(2H, m), 5.49(1H, q, J = 7.0 Hz), 7.14 - 7.36(5H, m).

MS (ESI) m/z: 280 (M+H)⁺.

10

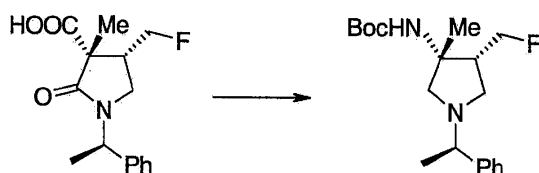
【0520】

[参考例79]

(3R, 4R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチル - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン

【0521】

【化114】



20

【0522】

(3R, 4S) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル] - ピロリジン - 3 - カルボン酸(950 mg, 3.40 mmol)、およびジフェニルリン酸アジド(0.806 mL, 3.74 mmol)のトルエン(20 mL)溶液へ、トリエチルアミン(0.948 mL, 6.80 mmol)を加え、110のオイルバスで1時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮してイソシアネート体粗生成物を得た。

30

MS (ESI) m/z: 277 (M+H)⁺.

【0523】

得られたイソシアネート体粗生成物を1, 4 - ジオキサン(5 mL)に溶解し、氷冷下、水(2.5 mL)および濃塩酸(2.5 mL)を加えた後に、室温で13時間攪拌した。反応液に水(10 mL)を加え、ジエチルエーテル(50 mL)で洗浄後、水層に氷冷下10 mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH 9~10としクロロホルム(100 mL x 3)で抽出した。有機層を飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮し、アミン体粗生成物(470 mg)を得た。

【0524】

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.36(3H, s), 1.54(3H, d, J = 7.1 Hz), 2.29 - 2.42(1H, m), 2.82(1H, dd, J = 10.3, 4.4 Hz), 3.35(1H, dd, J = 10.1, 7.4 Hz), 4.32 - 4.62(2H, m), 5.47(1H, q, J = 7.0 Hz), 7.26 - 7.37(5H, m).

40

MS (ESI) m/z: 251 (M+H)⁺.

【0525】

アミン体粗生成物(470 mg, 1.88 mmol)をトルエン(10 mL)に溶解し、内温が50を越えないよう氷冷しながら、ナトリウム水素化ビス(2 - メトキシエトキシ)アルミニウム、65%(重量)トルエン溶液(2.25 mL, 7.52 mmol)のトルエン(2 mL)溶液を15分かけて滴下した後に室温で10分間攪拌した。反応液

50

を氷冷し、25% (重量) 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を滴下してクエンチ後、トルエン (40 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮し、アミン体粗生成物 (490 mg) を得た。

MS (ESI) m/z : 237 ($M+H$)⁺.

【0526】

アミン体粗生成物 (490 mg, 1.88 mmol) にジ-tert-ブチルジカーボネート (451 mg, 2.07 mmol) を加えた。反応液を室温で17時間攪拌後、反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル; 19:1 5:4にて溶出) で精製し、標記化合物 404 mg (5ステップ, 35%) を無色透明シロップ状物質として得た。

10

【0527】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.34 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.44 (9H, s), 1.53 (3H, s), 2.31 (1H, td, J = 14.3, 7.2 Hz), 2.52 (1H, t, J = 8.4 Hz), 2.59 (1H, d, J = 9.0 Hz), 2.69 - 2.77 (2H, m), 3.28 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.42 (1H, ddd, J = 47.2, 9.4, 6.1 Hz), 4.62 (1H, ddd, J = 47.4, 9.4, 6.2 Hz), 4.98 (1H, s), 7.22 - 7.30 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 337 ($M+H$)⁺.

【0528】

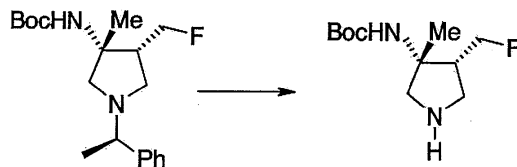
20

[参考例80]

(3R, 4R) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン

【0529】

【化115】



30

【0530】

(3R, 4R) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチル - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン (250 mg, 0.743 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液へ10%パラジウム炭素触媒 (52.8%含水, 250 mg) を加え、水素ガス雰囲気下、40 のオイルバスで1.5時間攪拌した。触媒をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、標的化合物の粗生成物 169 mg (98%) を無色透明シロップ状物質として得た。

【0531】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.44 (9H, s), 1.47 (3H, s), 2.16 - 2.30 (1H, m), 2.85 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 11.3, 7.4 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 11.3, 8.6 Hz), 3.29 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.49 - 4.69 (2H, m), 4.98 (1H, s).

40

MS (ESI) m/z : 233 ($M+H$)⁺.

【0532】

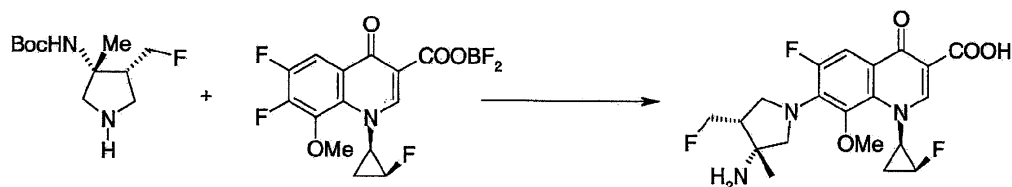
[実施例24]

7 - [(3R, 4R) - 3 - アミノ - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロ - 1 - シクロプロピル] - 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

50

【0533】

【化116】



【0534】

(3R, 4R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロメチル - 3 - メチルピロリジン (169 mg, 0.728 mmol)、6, 7 - ジフルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロ - 1 - シクロプロピル] - 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・ジフルオロポロン錯体 (268 mg, 0.742 mmol)、並びにトリエチルアミン (0.124 mL, 0.891 mmol) をジメチルスルホキシド (2 mL) に溶解し、35 のオイルバスで16時間加熱撹拌した。反応液を濃縮後、エタノール：水 = 9 : 1 混合溶液 (55 mL) およびトリエチルアミン (1 mL) を加えて2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル (100 mL × 2) に溶解し、10%クエン酸水溶液 (100 mL)、水 (100 mL × 3)、および飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を氷冷下で濃塩酸 (10 mL) に溶解後、室温で30分間撹拌し、反応液をクロロホルム (100 mL × 4) で洗浄した。水層に氷冷下 10 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 12 とし、次いで塩酸で pH 7.4 に調整後、クロロホルム (150 mL × 3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をエタノールから再結晶精製し、減圧乾燥して標記化合物 216 mg (67%) を淡黄色粉末として得た。

【0535】

mp : 185 - 188 .
¹H - NMR (400 MHz, 0.1 N NaOD) ppm : 1.38 (3H, s), 1.50 - 1.62 (1H, m), 1.61 - 1.70 (1H, m), 2.45 - 2.58 (1H, m), 3.39 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.59 (3H, s), 3.70 (1H, t, J = 9.3 Hz), 3.75 - 3.84 (2H, m), 4.02 - 4.09 (1H, m), 4.70 (1H, ddd, J = 40.7, 9.6, 6.1 Hz), 4.78 - 4.81 (1H, m), 4.94 (1H, ddd, J = 56.6, 9.1, 6.1 Hz), 7.67 (1H, d, J = 14.7 Hz), 8.48 (1H, s).

元素分析 ; C₂₀H₂₂F₃N₃O₄ · 1H₂O として :

計算値 : C, 54.17 ; H, 5.46 ; F, 12.85 ; N, 9.48

実測値 : C, 54.20 ; H, 5.52 ; F, 12.25 ; N, 8.99 .

IR (ATR) : 2970, 2868, 1724, 1616, 1574, 1512, 1437, 1390, 1354, 1317, 1298, 1271, 1192, 1142 cm⁻¹.

【0536】

[参考例81]

(3S) - 4 - フルオロ - 3 - メチル - 5 - オキソ - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 異性体 A

【0537】

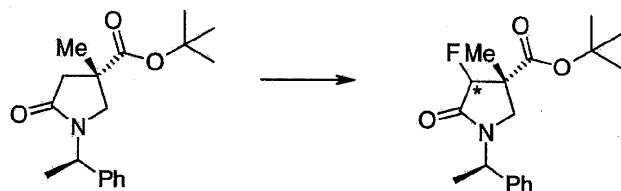
10

20

30

40

【化117】



【0538】

(3S)-3-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]-ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (6.83 g, 22.5 mmol) のテトラヒドロフラン (135 mL) 溶液に、0 でリチウムビストリメチルシリルアミド (27.0 mL, 27.0 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、同温で15分間攪拌した。反応混合物に同温でN-フルオロベンゼンスルホンイミド (13.3 g, 42.2 mmol) を加え、2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 mL) を加え、酢酸エチル (300 mL x 2) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (300 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して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 (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 2 : 3 にて溶出) で精製し、標記化合物 (異性体 A) 5.80 g (80%) を白色固体として得た。

10

20

【0539】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.35 (3H, d, $J = 2.9$ Hz), 1.37 (9H, s), 1.56 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.10 (1H, dd, $J = 10.2, 1.1$ Hz), 3.17 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 5.23 (1H, d, $J = 51.7$ Hz), 5.50 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.26 - 7.39 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 322 ($M + H$)⁺.

【0540】

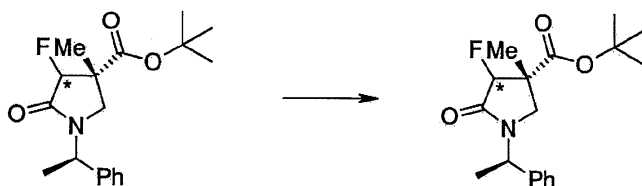
[参考例82]

(3S)-4-フルオロ-3-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]-ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル 異性体 B

30

【0541】

【化118】



40

【0542】

(3S)-4-フルオロ-3-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]-ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル 異性体 A (3.85 g, 12.0 mmol) のテトラヒドロフラン (70 mL) 溶液に、-78 でリチウムジイソプロピルアミド (6.66 mL, 12.0 mmol, 1.8 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、同温で15分間攪拌した。反応混合物に同温で2,6-ジ-tert-ブチルフェノール (2.97 g, 14.4 mmol) を加え、攪拌しながら2時間かけて室温まで昇温した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL x 2) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (200 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカ

50

ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 2 : 3 にて溶出）で精製し、異性体 A より高極性な標記化合物（異性体 B）2.32 g（60%）を白色固体として得た。また、1.53 g（40%）の異性体 A を回収した。

【0543】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.38 (12 H, s), 1.53 (3 H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.97 (1 H, d, $J = 10.5$ Hz), 3.52 (1 H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.68 (1 H, d, $J = 51.7$ Hz), 5.49 (1 H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.26 - 7.39 (5 H, m).

MS (ESI) m/z : 322 ($M+H$)⁺.

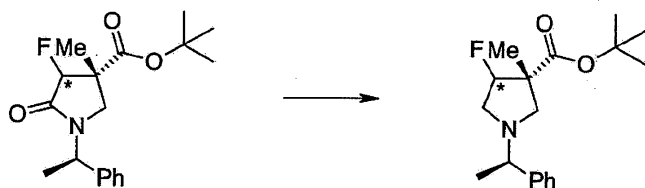
【0544】

[参考例 83]

(3S)-4-フルオロ-3-メチル-1-[(1R)-1-フェニルエチル]-ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル 異性体 A

【0545】

【化119】



【0546】

(3S)-4-フルオロ-3-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]-ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル 異性体 A (2.58 g, 8.03 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、氷冷下、1.01 M ボラン-テトラヒドロフラン溶液 (26.2 mL, 26.5 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、氷冷下で水 (5 mL)、エタノール (45 mL) およびトリエチルアミン (3 mL) を加え、1.5 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、水 (100 mL) を加え、クロロホルム (200 mL x 2) で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して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（ヘキサン：酢酸エチル = 12 : 1 2 : 1 にて溶出）で精製し、標記化合物（異性体 A）2.15 g (87%) を無色油状物質として得た。

【0547】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.29 (3 H, d, $J = 3.7$ Hz), 1.32 (3 H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.46 (9 H, s), 2.44 (1 H, d, $J = 8.8$ Hz), 2.68 (1 H, dd, $J = 31.7, 11.9$ Hz), 2.96 (1 H, dq, $J = 31.0, 5.7$ Hz), 3.06 (1 H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.32 (1 H, q, $J = 6.5$ Hz), 5.22 (1 H, dd, $J = 55.2, 4.9$ Hz), 7.14 - 7.31 (5 H, m).

MS (ESI) m/z : 308 ($M+H$)⁺.

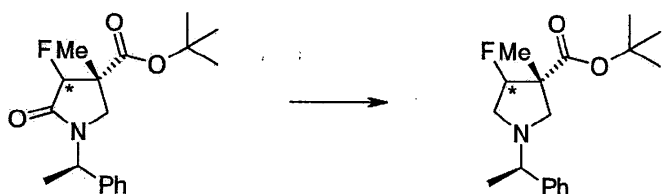
【0548】

[参考例 84]

(3S)-4-フルオロ-3-メチル-1-[(1R)-1-フェニルエチル]-ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル 異性体 B

【0549】

【化120】



【0550】

(3S)-4-フルオロ-3-メチル-5-オキシ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]-ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル 異性体B (1.64 g, 5.10 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、氷冷下、1.01 M ボラン-テトラヒドロフラン溶液 (16.7 mL, 16.9 mmol) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、氷冷下で水 (5 mL)、エタノール (45 mL) およびトリエチルアミン (2 mL) を加え、1.5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、水 (100 mL) を加え、クロロホルム (200 mL × 2) で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して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 (ヘキサン：酢酸エチル = 12 : 1 2 : 1 にて溶出) で精製し、標記化合物 (異性体B) 1.55 g (99%) を無色油状物質として得た。

10

20

【0551】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.29 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 1.34 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.43 (9H, s), 2.39 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 2.74 (1H, ddd, $J = 34.4, 12.0, 1.7$ Hz), 3.02 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 3.35 (1H, ddd, $J = 31.5, 12.2, 4.6$ Hz), 3.44 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 4.78 (1H, ddd, $J = 54.2, 4.8, 1.6$ Hz), 7.19 - 7.32 (5H, m).
 $\text{MS (ESI)} m/z$: 308 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0552】

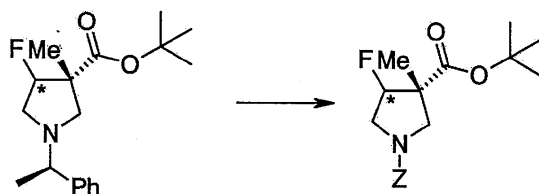
[参考例85]

(3S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-フルオロ-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル 異性体A

30

【0553】

【化121】



40

【0554】

(3S)-4-フルオロ-3-メチル-1-[(1R)-1-フェニルエチル]-ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル 異性体A (2.15 g, 6.99 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 溶液に、ベンジルオキシカルボニルクロリド (1.50 mL, 10.5 mmol) を加え、60 のオイルバスで20時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 12 : 1 2 : 1 にて溶出) で精製し、標記化合物 (異性体A) 1.81 g (77%) を無色油状物質として得た。

【0555】

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.35 (3H, dd, $J = 7.8, 2.2$ Hz), 1.41 (9H, br s), 3.24 (1H, dd, $J = 17.0, 10.9$ Hz), 3.61 - 3.75 (2H, m), 4.08 (1H, dd, $J = 10.7, 2.7$ Hz), 5.14 (2H, d, $J = 4.6$ Hz), 5.17 (1H, d, $J = 51.0$ Hz), 7.26 - 7.38 (5H, m).

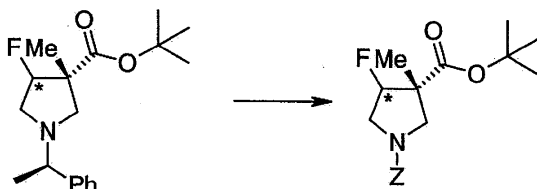
【0556】

[参考例86]

(3S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-フルオロ-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル 異性体B

【0557】

【化122】



【0558】

(3S)-4-フルオロ-3-メチル-1-[(1R)-1-フェニルエチル]-ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル 異性体B (1.55 g, 5.04 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に、ベンジルオキシカルボニルクロリド (1.08 mL, 7.56 mmol) を加え、60 のオイルバスで24時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 20:1 3:2 にて溶出) で精製し、標記化合物 (異性体B) 1.38 g (81%) を無色油状物質として得た。

【0559】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.24 (3H, s), 1.47 (9H, s), 3.49 (1H, dd, $J = 26.9, 11.0$ Hz), 3.60 - 3.80 (2H, m), 3.90 (1H, dd, $J = 11.0, 3.7$ Hz), 4.90 (1H, dd, $J = 51.8, 2.9$ Hz), 5.14 (2H, dd, $J = 16.6, 11.7$ Hz), 7.22 - 7.38 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 360 ($M + Na$)⁺.

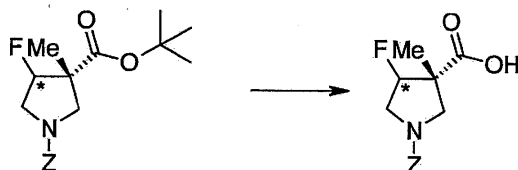
【0560】

[参考例87]

(3S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-フルオロ-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸 異性体A

【0561】

【化123】



【0562】

(3S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-フルオロ-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル 異性体A (1.80 g, 5.33 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、氷冷下トリフルオロ酢酸 (10 mL) を滴下し、2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、残留物に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶

10

20

30

40

50

液 (30 mL) を加えて水溶液をジエチルエーテル (50 mL) で洗浄後、水層に氷冷下 1 mol / l 塩酸を加えて pH 2 ~ 3 とし、クロロホルム (200 mL × 2) で抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物にトルエン (20 mL) を加えて共沸後、減圧乾燥して標記化合物 (異性体 A) 1.86 g (定量的) を無色油状物質として得た。

【 0563 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm : 1.44 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.32 (1H, t, $J = 12.0$ Hz), 3.67 - 3.83 (2H, m), 4.14 (1H, t, $J = 10.3$ Hz), 5.09 - 5.17 (2H, m), 5.22 (1H, d, $J = 43.9$ Hz), 7.27 - 7.38 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 304 ($M + \text{Na}$)⁺.

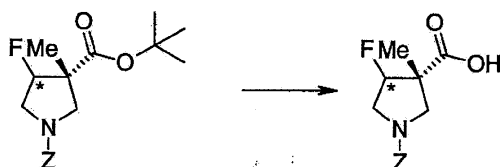
【 0564 】

[参考例 88]

(3S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロ - 3 - メチルピロリジン - 3 - カルボン酸 異性体 B

【 0565 】

【 化 124 】



【 0566 】

(3S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フルオロ - 3 - メチルピロリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 異性体 B (1.35 g, 4.00 mmol) のジクロロメタン (7 mL) 溶液に、氷冷下トリフルオロ酢酸 (7 mL) を滴下し、2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、残留物に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を加えて水溶液をジエチルエーテル (50 mL) で洗浄後、水層に氷冷下 1 mol / l 塩酸を加えて pH 2 ~ 3 とし、クロロホルム (150 mL × 2) で抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物にトルエン (20 mL) を加えて共沸後、減圧乾燥して標記化合物 (異性体 B) 1.25 g (定量的) を無色油状物質として得た。

【 0567 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm : 1.33 (3H, s), 3.57 (1H, dd, $J = 29.4, 11.0$ Hz), 3.66 - 3.86 (2H, m), 3.95 (1H, dd, $J = 10.8, 6.1$ Hz), 4.99 (1H, dd, $J = 51.5, 3.2$ Hz), 5.16 (2H, s), 7.15 - 7.52 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 304 ($M + \text{Na}$)⁺.

【 0568 】

[参考例 89]

(3R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロ - 3 - メチルピロリジン 異性体 A

【 0569 】

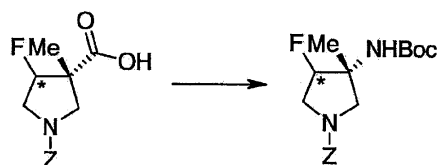
10

20

30

40

【化125】



【0570】

(3S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-フルオロ-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸 異性体A (1.86 g, 5.33 mmol) のアセトニトリル (40 mL) 溶液に、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (1.30 g, 8.00 mmol) を加えて1時間攪拌した。反応混合物にアンモニアガスを1.5時間通した後、減圧濃縮し、残留物に水 (50 mL) を加えてクロロホルム (100 mL × 2) で抽出した。有機層を、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物にトルエン (20 mL) を加えて共沸後、減圧乾燥してアミド体粗生成物 (異性体A) 1.80 g (定量的) を無色油状物質として得た。

10

【0571】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.41 (3H, s), 3.40 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.60 - 3.97 (3H, m), 5.12 - 5.31 (3H, m), 5.48 - 5.89 (2H, m), 7.23 - 7.35 (5H, m).

20

【0572】

アミド体粗生成物 (1.80 g, 5.33 mmol) のtert-ブチルアルコール (20 mL) 溶液に、四酢酸鉛 (4.73 g, 10.7 mmol) を加えて80 °Cのオイルバスで15分間加熱攪拌した。放冷後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム (5 g) およびジエチルエーテル (20 mL) を加え、氷冷下で30分間攪拌した。不溶物をセライトろ去後、ろ液と洗液を合わせ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) および飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:13:2にて溶出) で精製し、標記化合物 (異性体A) 1.00 g (53%) を無色油状物質として得た。

30

【0573】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.42 (9H, s), 1.51 (3H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 11.8, 2.5 Hz), 3.53 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.59 - 3.72 (1H, m), 3.71 - 3.87 (1H, m), 4.50 (1H, d, J = 28.7 Hz), 5.14 (2H, s), 5.35 (1H, dd, J = 52.0, 26.0 Hz), 7.26 - 7.39 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 375 (M + Na)⁺.

【0574】

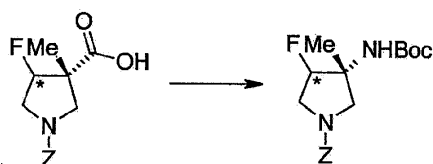
[参考例90]

(3R)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロ-3-メチルピロリジン 異性体B

40

【0575】

【化126】



50

【0576】

(3S)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-フルオロ-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸 異性体B (1.25 g, 4.00 mmol) のアセトニトリル (40 mL) 溶液に、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (973 mg, 6.00 mmol) を加えて1時間撹拌した。反応混合物にアンモニアガスを1.5時間通した後、減圧濃縮し、残留物に水 (50 mL) を加えてクロロホルム (100 mL × 2) で抽出した。有機層を、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物にトルエン (20 mL) を加えて共沸後、減圧乾燥してアミド体粗生成物 (異性体B) 1.20 g (定量的) を無色油状物質として得た。

【0577】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.31 (3H, s), 3.61 (1H, dd, $J = 25.6, 10.4$ Hz), 3.69 - 3.79 (1H, m), 3.83 (2H, dd, $J = 16.7, 3.9$ Hz), 4.96 (1H, d, $J = 51.5$ Hz), 5.15 (2H, br s), 5.58 (2H, d, $J = 59.6$ Hz), 7.23 - 7.40 (5H, m).

【0578】

アミド体粗生成物 (1.20 g, 4.00 mmol) のtert-ブチルアルコール (15 mL) 溶液に、四酢酸鉛 (3.55 g, 8.00 mmol) を加えて80 °Cのオイルバスで1時間加熱撹拌した。放冷後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム (4 g) 及びジエチルエーテル (20 mL) を加え、氷冷下で1時間撹拌した。不溶物をセライトろ去後、ろ液と洗液を合わせ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) および飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1 3:2にて溶出) で精製し、標記化合物 (異性体B) 1.03 g (73%) を無色油状物質として得た。

【0579】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.42 (3H, dd, $J = 4.4, 1.2$ Hz), 1.44 - 1.45 (9H, m), 3.42 (1H, t, $J = 11.2$ Hz), 3.62 - 3.71 (1H, m), 3.76 (1H, dd, $J = 10.3, 2.5$ Hz), 3.84 (1H, t, $J = 10.7$ Hz), 4.84 (1H, d, $J = 54.4$ Hz), 4.92 (1H, d, $J = 56.9$ Hz), 5.14 (2H, dd, $J = 15.3, 13.1$ Hz), 7.26 - 7.52 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 375 ($M + Na$)⁺.

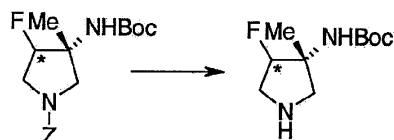
【0580】

[参考例91]

(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロ-3-メチルピロリジン 異性体A

【0581】

【化127】



【0582】

(3R)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロ-3-メチルピロリジン 異性体A (271 mg, 0.769 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液へ10%パラジウム炭素触媒 (52.8%含水, 27.0 mg) を加え、水素ガス雰囲気下、2時間撹拌した。触媒をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、標的化合物の粗生成物 (異性体A) 156 mg (93%) を無色透明シロップ状物質

10

20

30

40

50

として得た。

【0583】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.43 - 1.44 (12 H, m), 3.06 (1 H, dd, $J = 13.4, 1.7$ Hz), 3.13 (1 H, d, $J = 13.4$ Hz), 3.34 (1 H, dd, $J = 13.4, 4.6$ Hz), 3.42 (1 H, dd, $J = 13.4, 4.6$ Hz), 4.58 (1 H, s), 5.16 (1 H, d, $J = 53.7$ Hz).

MS (ESI) m/z : 219 ($M+H$)⁺.

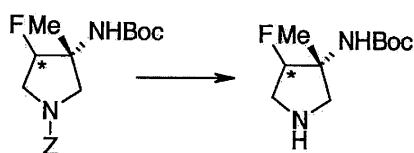
【0584】

[参考例92]

(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロ-3-メチルピロリジン 異性体 B

【0585】

【化128】



【0586】

(3R)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロ-3-メチルピロリジン 異性体 B (304 mg, 0.863 mmol) のエタノール (12 mL) 溶液へ 10% パラジウム炭素触媒 (52.8% 含水, 30.0 mg) を加え、水素ガス雰囲気下、2 時間撹拌した。触媒をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、標的化合物の粗生成物 (異性体 B) 182 mg (97%) を無色透明シロップ状物質として得た。

【0587】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.40 (3 H, d, $J = 1.7$ Hz), 1.45 (9 H, s), 3.11 - 3.17 (2 H, m), 3.19 - 3.25 (1 H, m), 3.31 (1 H, dd, $J = 13.7, 4.4$ Hz), 4.75 (1 H, dd, $J = 55.3, 3.6$ Hz), 4.99 (1 H, s).

MS (ESI) m/z : 219 ($M+H$)⁺.

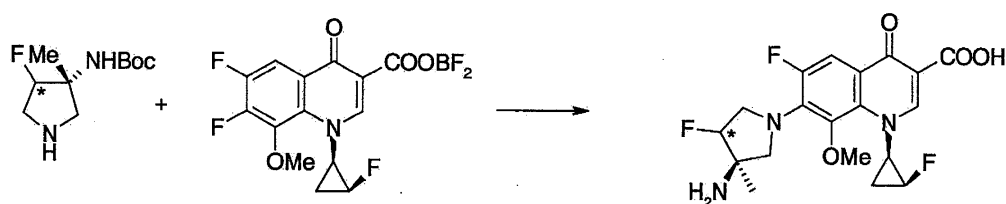
【0588】

[実施例25]

7-[(3R)-3-アミノ-4-フルオロ-3-メチルピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-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

【0589】

【化129】



【0590】

(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロ-3-メチルピロリジン 異性体 A (156 mg, 0.713 mmol)、6,7-ジフルオロ-1-

10

20

30

40

50

〔(1R, 2S) - 2 - フルオロ - 1 - シクロプロピル〕 - 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・ジフルオロボロン錯体 (278 mg, 0.769 mmol)、並びにトリエチルアミン (0.129 mL, 0.923 mmol) をジメチルスルホキシド (2 mL) に溶解し、35 のオイルバスで19時間加熱撹拌した。反応液を濃縮後、エタノール：水 = 9：1 混合溶液 (60 mL) およびトリエチルアミン (2 mL) を加えて2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル (100 mL × 2) に溶解し、10%クエン酸水溶液 (100 mL)、水 (100 mL × 3)、および飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を氷冷下で濃塩酸 (10 mL) に溶解後、室温で30分間撹拌し、反応液をクロロホルム (100 mL × 4) で洗浄した。水層に氷冷下 10 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 12 とし、次いで塩酸で pH 7.4 に調整後、クロロホルム (150 mL × 3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をエタノールから再結晶精製し、減圧乾燥して標記化合物 (7 位置換基異性体 A 由来) 165 mg (52%) を淡黄色粉末として得た。

10

【0591】

mp : 160 - 163 .

¹H - NMR (400 MHz, 0.1 N NaOD) ppm : 1.38 (3H, d, J = 2.5 Hz), 1.40 - 1.48 (1H, m), 1.50 - 1.62 (1H, m), 3.44 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.59 (3H, s), 3.68 - 3.80 (2H, m), 4.00 - 4.05 (1H, m), 4.29 (1H, dd, J = 40.0, 13.5 Hz), 4.82 - 4.87 (1H, m), 5.03 (1H, dd, J = 65.7, 4.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 14.2 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.9 Hz) .

20

元素分析 ; C₁₉H₂₀F₃N₃O₄ · 0.25H₂O として :

計算値 : C, 54.87 ; H, 4.97 ; F, 13.70 ; N, 10.10 .

実測値 : C, 54.71 ; H, 4.98 ; F, 13.54 ; N, 10.09 .

IR (ATR) : 3386, 2972, 2881, 1722, 1624, 1518, 1452, 1373, 1325, 1279, 1223, 1190, 1149, 1122 cm⁻¹ .

30

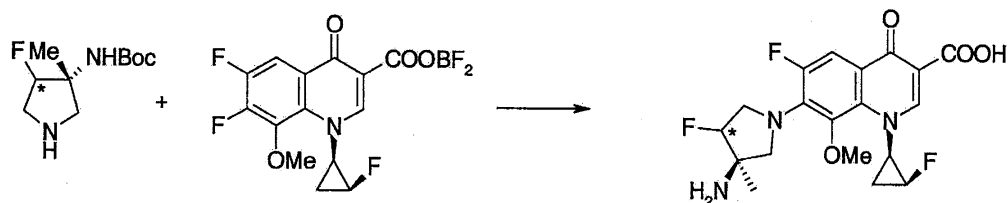
【0592】

【実施例 26】

7 - [(3R) - 3 - アミノ - 4 - フルオロ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロ - 1 - シクロプロピル] - 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

【0593】

【化 130】



40

【0594】

(3R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロ - 3 - メチルピロリジン 異性体 B (182 mg, 0.833 mmol)、6, 7 - ジフルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロ - 1 - シクロプロピル] - 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・ジフルオロボロン錯体 (311 mg, 0.863 mmol)、並びにトリエチルアミン (0.144 mL, 1.04 mmol) をジ

50

メチルスルホキシド (2 mL) に溶解し、35 のオイルバスで19時間加熱攪拌した。反応液を濃縮後、エタノール：水 = 9：1 混合溶液 (60 mL) およびトリエチルアミン (3 mL) を加えて2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル (100 mL x 2) に溶解し、10%クエン酸水溶液 (100 mL)、水 (100 mL x 3)、および飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を氷冷下で濃塩酸 (10 mL) に溶解後、室温で30分間攪拌し、反応液をクロロホルム (100 mL x 4) で洗浄した。水層に氷冷下10 mL / 1 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 12 とし、次いで塩酸で pH 7.4 に調整後、クロロホルム (150 mL x 3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をエタノールから再結晶精製し、減圧乾燥して標記化合物 (7 位置換基異性体 B 由来) 176 mg (51%) を淡黄色粉末として得た。

10

【0595】

mp: 206 - 208 .

¹H-NMR (400 MHz, 0.1 N NaOD) ppm: 1.29 (3H, br s), 1.57 - 1.74 (2H, m), 3.37 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.56 - 3.67 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.83 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.08 (1H, q, J = 6.3 Hz), 4.34 (1H, dd, J = 43.3, 13.1 Hz), 4.77 - 4.84 (1H, m), 4.93 (1H, ddd, J = 52.7, 10.0, 3.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 14.5 Hz), 8.50 (1H, s).

20

元素分析; Anal. Calcd for C₁₉H₂₀F₃N₃O₄ として:

計算値: C, 55.47; H, 4.90; F, 13.85; N, 10.21.

実測値: C, 55.29; H, 4.86; F, 13.99; N, 10.33.

IR (ATR) : 3373, 3300, 3074, 2979, 2881, 2837, 1709, 1620, 1510, 1435, 1378, 1338, 1313, 1269, 1225, 1186, 1130 cm⁻¹.

【0596】

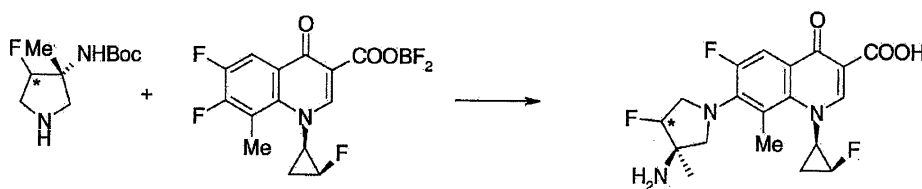
[実施例27]

7 - [(3R) - 3 - アミノ - 4 - フルオロ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロ - 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

30

【0597】

【化131】



40

【0598】

(3R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロ - 3 - メチルピロリジン 異性体 A (397 mg, 1.82 mmol)、6,7 - ジフルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロ - 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・ジフルオロボロン錯体 (418 mg, 1.21 mmol)、並びにトリエチルアミン (0.202 mL, 1.45 mmol) をスルホラン (2 mL) に溶解し、35 のオイルバスで264時間加熱攪拌した。反応液を濃縮後、エタノール：水 = 9：1 混合溶液 (80 mL) およびトリエチルアミン (1 mL) を加えて90 のオイルバスで30分間加熱攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を酢

50

酸エチル (200 mL × 2) に溶解し、10%クエン酸水溶液 (100 mL)、水 (100 mL × 3)、および飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をショートシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール; 49 : 19 : 1 にて溶出) で精製した。残留物を氷冷下で濃塩酸 (20 mL) に溶解後、室温で30分間攪拌し、反応液をクロロホルム (100 mL × 5) で洗浄した。水層に氷冷下 10 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 12 とし、次いで塩酸で pH 7.4 に調整後、クロロホルム (150 mL × 4) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をエタノールから再結晶精製し、減圧乾燥して標記化合物 (7 位置置換基異性体 A 由来) 28.3 mg (6%) を淡黄色粉末として得た。

10

【0599】

mp : 215 - 217 .

¹H - NMR (400 MHz, 0.1 N NaOD) ppm : 1.20 - 1.32 (1H, m), 1.37 (3H, d, J = 2.7 Hz), 1.54 - 1.67 (1H, m), 2.51 (3H, s), 3.17 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.47 (1H, dd, J = 29.0, 12.6 Hz), 3.86 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.05 - 4.12 (1H, m), 4.30 (1H, ddd, J = 40.0, 13.2, 3.2 Hz), 4.80 - 4.85 (1H, m), 5.01 (1H, ddd, J = 67.8, 9.4, 4.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 14.0 Hz), 8.45 (1H, d, J = 3.4 Hz).

20

元素分析; C₁₉H₂₀F₃N₃O₃ · 0.75 H₂O として:

計算値: C, 55.81; H, 5.30; N, 10.28.

実測値: C, 55.81; H, 4.89; N, 10.14.

IR (ATR) : 3394, 3097, 2970, 2941, 2870, 1726, 1618, 1599, 1508, 1456, 1425, 1319, 1267, 1225, 1190, 1146 cm⁻¹.

【0600】

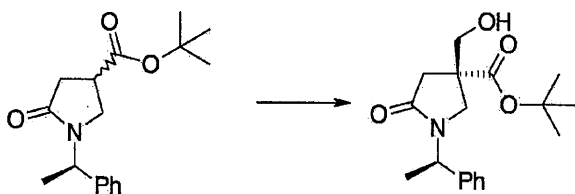
[参考例93]

(3S) - 3 - ヒドロキシメチル - 5 - オキソ - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

30

【0601】

【化132】



【0602】

5 - オキソ - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (4.00 g, 13.8 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に、室温でパラホルムアルデヒド (0.830 g, 27.7 mmol) および水酸化ナトリウム (0.600 g, 55% 油性, 13.8 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に氷冷下 10%クエン酸水溶液 (150 mL) を加え、酢酸エチル (300 mL × 2) で抽出し、有機層を水 (100 mL × 2) および飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して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 (ヘキサン: 酢酸エチル = 7 : 3 1 : 4 にて溶出) で精製し、標記化合物 1.03 g (23%) を白色固体として得た。

40

【0603】

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.35 (9H, s), 1.53 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.40 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 7.8, 5.4$ Hz), 2.78 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.21 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.39 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 3.61 (1H, dd, $J = 11.2, 7.8$ Hz), 3.77 (1H, dd, $J = 11.2, 5.4$ Hz), 5.51 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.26 - 7.37 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 320 ($M+H$)⁺.

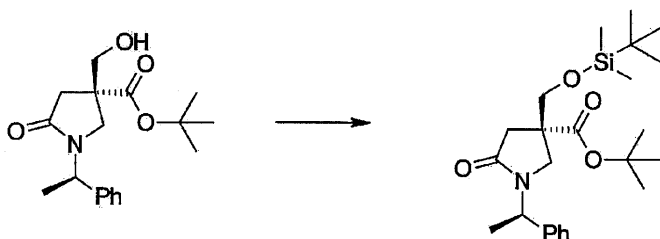
【0604】

[参考例94]

(3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリルオキシ]メチル}-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0605】

【化133】



【0606】

(3S)-3-ヒドロキシメチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (8.23 g, 25.8 mmol) およびイミダゾール (2.63 g, 38.7 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (150 mL) 溶液に、氷冷下、tert-ブチルジメチルシリルクロリド (4.66 g, 31.0 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 mL) を加え、ジエチルエーテル (300 mL × 2) で抽出し、有機層を水 (300 mL × 2) および飽和食塩水 (200 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して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 (ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1 1 : 1 にて溶出) で精製し、標記化合物 7.98 g (71%) を無色油状物質として得た。

【0607】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.05 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.35 (9H, s), 1.51 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.47 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 2.77 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 3.28 (2H, dd, $J = 26.7, 10.1$ Hz), 3.68 (2H, dd, $J = 14.4, 9.5$ Hz), 5.49 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.25 - 7.35 (5H, m).

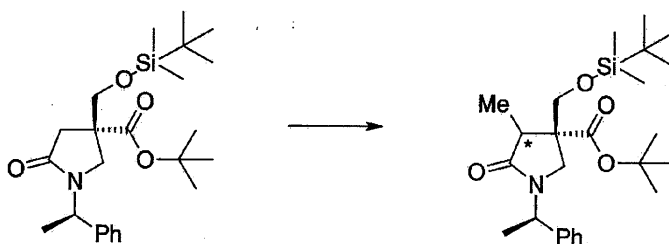
【0608】

[参考例95]

(3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリルオキシ]メチル}-4-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0609】

【化134】



【0610】

(3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリルオキシ]メチル}-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (8.65 g, 19.9 mmol) およびヨードメタン (1.37 mL, 21.9 mmol) のテトラヒドロフラン (173 mL) 溶液に、氷冷下でリチウムピストリメチルシリルアミド (21.9 mL, 21.9 mmol, 1 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、同温で30分間攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 mL) を加え、酢酸エチル (300 mL × 2) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (200 mL) で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して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 (ヘキサン: 酢酸エチル = 7:1 1:1 にて溶出) で精製し、単一成分である標記化合物 3.72 g (42%) を無色油状物質として得た。

10

【0611】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.05 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.12 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.38 (9H, s), 1.51 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.31 (1H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.29 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.39 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.50 (1H, dd, $J = 9.4, 6.0$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 5.47 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.24 - 7.36 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 448 ($M+H$)⁺.

30

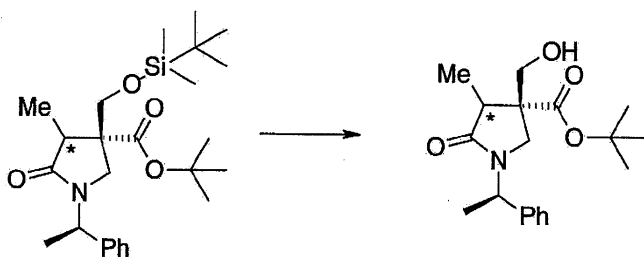
【0612】

[参考例96]

(3S)-3-ヒドロキシメチル-4-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0613】

【化135】



40

【0614】

(3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリルオキシ]メチル}-4-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.72 g, 8.31 mmol) をテトラヒドロフラン (70 mL) に溶解し、氷冷下、フッ化テトラブチルアンモニウム (12.5 mL, 1.0 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 12.5 mmol) を滴下した後、同温で1時間攪拌し

50

た。反応液を濃縮後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 1 : 2 にて溶出) で精製し、標記化合物 1.87 g (67%) を白色固体として得た。

【0615】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.18 (3H, d, J = 7.6 Hz), 1.32 (9H, s), 1.52 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.43 - 2.49 (2H, m), 3.30 (2H, dd, J = 19.0, 10.5 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 11.1, 6.7 Hz), 3.89 (1H, dd, J = 11.0, 5.9 Hz), 5.48 (1H, q, J = 7.2 Hz), 7.27 - 7.36 (5H, m).

10

MS (ESI) m/z: 334 (M + H)⁺.

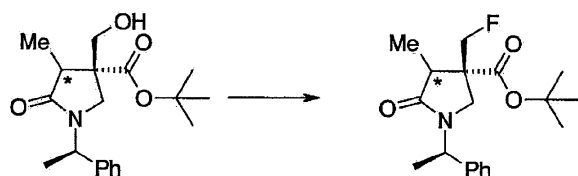
【0616】

[参考例97]

(3R) - 3 - フルオロメチル - 4 - メチル - 5 - オキソ - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【0617】

【化136】



20

【0618】

(3S) - 3 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - 5 - オキソ - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.70 g, 5.10 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解後、トルエン (20 mL) を加え、氷冷下、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (1.68 mL, 12.8 mmol) を滴下した後、60 °C で8時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 2 : 3 にて溶出) で精製し、標記化合物 0.910 mg (53%) を淡黄色油状物質として得た。

30

【0619】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.17 (3H, d, J = 7.6 Hz), 1.37 (9H, d, J = 0.5 Hz), 1.54 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.35 - 2.42 (1H, m), 3.37 (2H, t, J = 12.1 Hz), 4.33 (1H, dd, J = 46.9, 9.2 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 46.8, 9.1 Hz), 5.48 (1H, q, J = 7.2 Hz), 7.25 - 7.37 (5H, m).

40

MS (ESI) m/z: 336 (M + H)⁺.

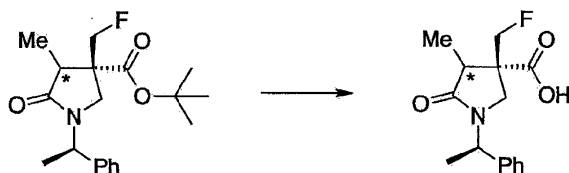
【0620】

[参考例98]

(3R) - 3 - フルオロメチル - 4 - メチル - 5 - オキソ - 1 - [(1R) - 1 - フェニルエチル]ピロリジン - 3 - カルボン酸

【0621】

【化137】



【0622】

(3R)-3-フルオロメチル-4-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (910 mg, 2.71 mmol) のジクロロメタン (9 mL) 溶液に、氷冷下トリフルオロ酢酸 (9 mL) を滴下し、室温で3時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮後、残留物に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加えて水溶液をジエチルエーテル (50 mL) で洗浄後、水層に氷冷下 1 mol/l 塩酸を加えて pH 2~3 とし、クロロホルム (100 mL x 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物にトルエン (20 mL) を加えて共沸後、減圧乾燥して標記化合物 910 mg (定量的) を白色固体として得た。

10

【0623】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.18 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.55 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.49 (1H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.35 - 3.50 (2H, m), 4.38 (1H, dd, $J = 46.7, 9.2$ Hz), 4.71 (1H, dd, $J = 46.8, 9.3$ Hz), 5.50 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.26 - 7.37 (5H, m).

20

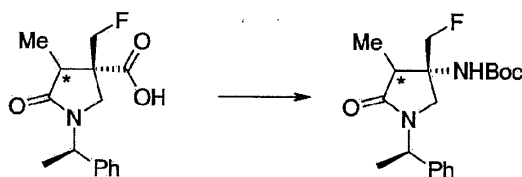
【0624】

[参考例99]

(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フルオロメチル-4-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン

【0625】

【化138】



30

【0626】

(3R)-3-フルオロメチル-4-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸 (910 mg, 2.71 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 溶液に、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (659 mg, 4.07 mmol) を加えて20分間撹拌した。反応混合物にアンモニアガスを1.5時間通した後、減圧濃縮し、残留物に水 (50 mL) を加えてクロロホルム (100 mL x 2) で抽出した。有機層を、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物にトルエン (20 mL) を加えて共沸後、減圧乾燥してアミド体粗生成物 800 mg (定量的) を無色油状物質として得た。

40

【0627】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.18 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.56 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 2.72 (1H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.26 - 3.37 (2H, m), 4.52 (1H, dd, $J = 21.0, 9.7$ Hz), 4.64 (1H, dd, $J = 20.7, 9.7$ Hz), 5.15 (2H, d, $J =$

50

55.4 Hz), 5.57 (1H, q, J = 7.0 Hz), 7.26 - 7.41 (5H, m).

【0628】

アミド体粗生成物 (800 mg, 2.71 mmol) の tert-ブチルアルコール (10 mL) 溶液に、四酢酸鉛 (2.40 g, 5.42 mmol) を加えて 80 のオイルバスで 30 分間加熱攪拌した。放冷後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム (2.5 g) およびジエチルエーテル (20 mL) を加え、氷冷下で 30 分間攪拌した。不溶物をセライトろ去後、ろ液と洗液を合わせ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) および飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1 3 : 2 にて溶出) で精製し、標記化合物 485 mg (51%) を白色固体として得た。

10

【0629】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.18 (3H, d, J = 7.4 Hz), 1.34 (9H, s), 1.51 (3H, d, J = 7.6 Hz), 2.71 - 2.79 (1H, m), 3.16 - 3.24 (1H, m), 3.39 (1H, dd, J = 10.7, 1.3 Hz), 4.46 (1H, dd, J = 47.3, 9.1 Hz), 4.55 (1H, s), 4.71 (1H, dd, J = 46.8, 9.1 Hz), 5.50 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.23 - 7.34 (5H, m).

【0630】

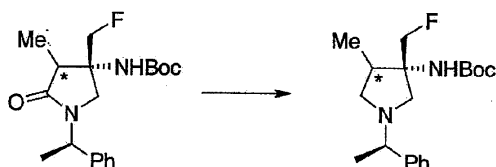
[参考例 100]

(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フルオロメチル-4-メチル-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン

20

【0631】

【化 139】



30

【0632】

(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フルオロメチル-4-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン (485 mg, 1.38 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、氷冷下、1.00 M ボラン-テトラヒドロフラン溶液 (4.57 mL, 4.57 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、氷冷下で水 (1 mL)、エタノール (9 mL) およびトリエチルアミン (1 mL) を加え、1.5 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、水 (100 mL) を加え、クロロホルム (100 mL × 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して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 (ヘキサン：酢酸エチル = 12 : 1 1 : 1 にて溶出) で精製し、標記化合物 350 mg (75%) を無色油状物質として得た。

40

【0633】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.03 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.32 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.41 (9H, s), 2.11 (1H, t, J = 8.5 Hz), 2.19 - 2.29 (1H, m), 2.38 (1H, dd, J = 10.1, 4.5 Hz), 2.84 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.16 (1H, t, J = 8.1 Hz), 3.25 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.54 (2H, d, J = 48.3 Hz), 4.65 (1H, s), 7.19 - 7.31 (5H, m).

50

MS (ESI) m/z : 337 (M + H)⁺.

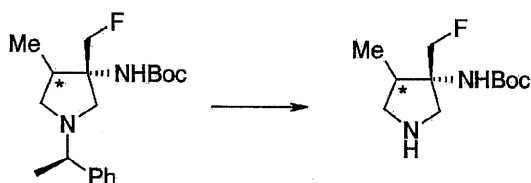
【0634】

[参考例101]

(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フルオロメチル-4-メチルピロリジン

【0635】

【化140】



10

【0636】

(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フルオロメチル-4-メチル-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン (200 mg, 0.594 mmol) のエタノール (12 mL) 溶液へ 10%パラジウム炭素触媒 (52.8%含水, 200 mg) を加え、水素ガス雰囲気下、40 のオイルバスで2時間撹拌した。触媒をろ去後、溶媒を減圧溜去し、標記化合物の粗生成物 150 mg (定量的) を白色固体として得た。

20

【0637】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.06 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.44 (9H, s), 2.28 (1H, q, J = 7.4 Hz), 2.80 (1H, t, J = 10.0 Hz), 3.24 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.32 (2H, dd, J = 11.0, 8.1 Hz), 4.54 (2H, d, J = 47.3 Hz), 4.74 (1H, s).

【0638】

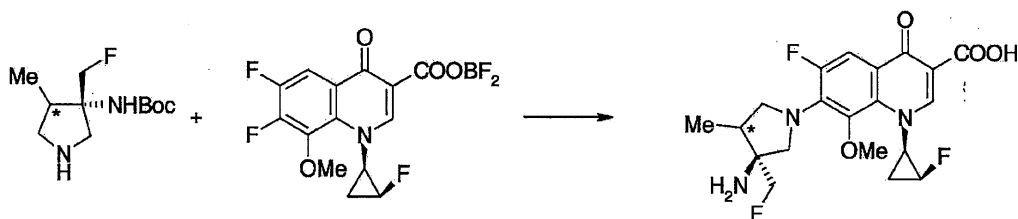
[実施例28]

7-[(3S)-3-アミノ-3-フルオロメチル-4-メチルピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-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

30

【0639】

【化141】



40

【0640】

(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フルオロメチル-4-メチルピロリジン (150 mg, 0.594 mmol)、6,7-ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-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・ジフルオロボロン錯体 (214 mg, 0.594 mmol)、並びにトリエチルアミン (0.0994 mL, 0.713 mmol) をジメチルスルホキシド (2 mL) に溶解し、35 のオイルバスで15時間加熱撹拌した。反応液を濃縮後、エタノール：水 = 9：1 混合溶液 (11 mL) およびトリエチルアミン (0.5 mL) を加えて2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル (100 mL x 2) に溶解し、10%クエン酸水溶液 (100 mL)、水 (100 mL x

50

3)、および飽和食塩水(100 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を氷冷下で濃塩酸(10 mL)に溶解後、室温で30分間攪拌し、反応液をクロロホルム(100 mL × 4)で洗浄した。水層に氷冷下10 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH 12とし、次いで塩酸でpH 7.4に調整後、クロロホルム(150 mL × 3)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をエタノールから再結晶精製し、減圧乾燥して標記化合物115 mg(45%)を淡黄色粉末として得た。

【0641】

mp: 167 - 169 .

¹H-NMR(400 MHz, 0.1 N NaOD) ppm: 1.07(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.37 - 1.50(1H, m), 1.50 - 1.62(1H, m), 2.34(1H, q, J = 7.7 Hz), 3.45(1H, d, J = 11.0 Hz), 3.52 - 3.58(1H, m), 3.59(3H, s), 3.82(1H, d, J = 8.6 Hz), 3.87(1H, d, J = 12.5 Hz), 4.00 - 4.05(1H, m), 4.51(2H, d, J = 47.3 Hz), 5.01(1H, d, J = 65.0 Hz), 7.67(1H, d, J = 14.5 Hz), 8.41(1H, d, J = 2.7 Hz).

元素分析; C₂₀H₂₂F₃N₃O₄ · 0.25H₂Oとして:

計算値: C, 55.88; H, 5.28; F, 13.26; N, 9.77.

実測値: C, 55.66; H, 5.21; F, 13.26; N, 9.97.

MS(ESI) m/z: 426 (M+H)⁺.

IR(ATR): 2962, 2939, 2877, 1716, 1622, 1514, 1452, 1441, 1363, 1327, 1273, 1184, 1124 cm⁻¹.

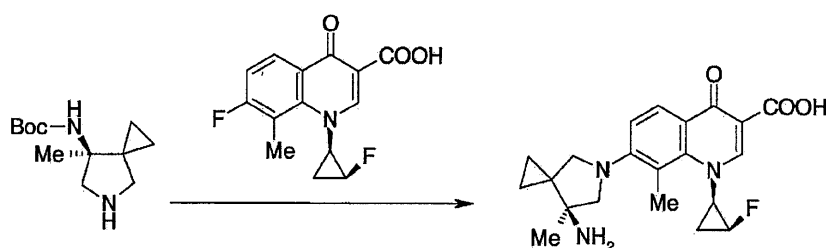
【0642】

[実施例29]

7-[(7S)-7-アミノ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-8-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

【0643】

【化142】



【0644】

(7S)-7-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン(523 mg, 2.31 mmol)、7-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-8-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(538 mg, 1.927 mmol)、トリエチルアミン(0.537 mL, 3.85 mmol)、およびジメチルスルホキシド(6 mL)の混合物を窒素置換下、75 のオイルバスで5日間、さらに85 のオイルバスで2日間加熱攪拌した。反応液へ10%クエン酸水溶液(10 mL)を加え、酢酸エチル(50 mL)で抽出した。有機層を水(10 mL × 2)、および飽和食塩水(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。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(シリカゲル: 10 g、クロロホルム: クロロホルム: メタノール = 98:2にて溶出)で精製し、微黄色泡状固体を得た。精製された微黄色泡状固体を室温下で濃塩酸(8 mL)に溶解し、得られた酸性水溶液を6規定塩酸を用いて分液ロート

に移した後、クロロホルム (50 mL × 8) で洗浄した。水層に氷冷下で 10 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 12.0 とし、次いで塩酸で pH 7.4 に調整後、クロロホルム：メタノール = 9：1 混合溶媒 (100 mL × 3)、およびクロロホルム：メタノール：水 = 7：3：1 下層溶媒 (100 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をエタノール-イソプロパノールの混合溶媒から再結晶精製し、減圧乾燥して標記化合物 332 mg (2ステップ, 42%) を淡黄色粉末として得た。

【0645】

mp : 157 - 159 .

[]_D^{25.0} = -144.2° (c = 0.197, 0.1 N NaOH) .

¹H-NMR (400 MHz, 0.1 N NaOD) ppm : 0.50 - 0.54 (1H, m), 0.58 - 0.62 (1H, m), 0.69 - 0.80 (2H, m), 1.06 (3H, s), 1.22 - 1.33 (1H, m), 1.57 - 1.63 (1H, m), 2.42 (3H, s), 3.14 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.35 (1H, d, J = 9.6 Hz), 3.65 (1H, d, J = 9.6 Hz), 3.89 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.04 - 4.09 (1H, m), 4.93 - 5.11 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.99 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.9 Hz) .

元素分析 ; C₂₁H₂₄FN₃O₃ · 1.25 H₂O として :

計算値 : C, 61.83 ; H, 6.55 ; F, 4.66 ; N, 10.30 .

実測値 : C, 61.65 ; H, 6.30 ; F, 4.77 ; N, 9.88 .

MS (FAB) m/z : 386 (M+H)⁺ .

IR (ATR) : 1718, 1608, 1572, 1508, 1460, 1429, 1390, 1358, 1317, 1279, 1259, 1196 cm⁻¹ .

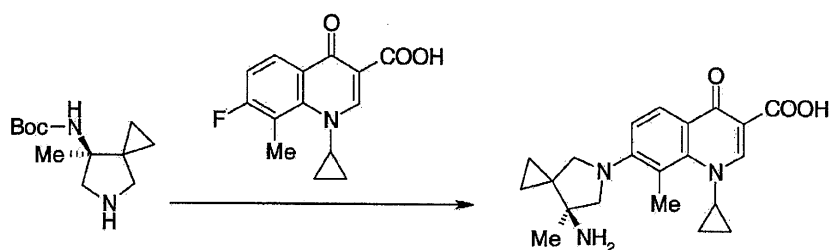
【0646】

[実施例 30]

7 - [(7S) - 7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 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

【0647】

【化143】



【0648】

(7S) - 7 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン (524 mg, 2.31 mmol)、1 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 8 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 (503 mg, 1.925 mmol)、トリエチルアミン (0.537 mL, 3.85 mmol)、およびジメチルスルホキシド (6 mL) の混合物を窒素置換下、75 のオイルバスで 5 日間、さらに 85 のオイルバスで 2 日間加熱攪拌した。反応液へ 10% クエン酸水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を水 (10 mL × 2)、および飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。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 (シリカゲル : 10 g、クロロホルム : クロロホルム : メタノール = 98 : 2 にて溶出) で精製し、微

10

20

30

40

50

黄色泡状固体を得た。精製した微黄色泡状固体を室温下で濃塩酸（8 mL）に溶解し、得られた酸性水溶液を6規定塩酸で洗浄しながら分液ロートに移した後、クロロホルム（50 mL × 8）で洗浄した。水層に氷冷下で10 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH 12.0とし、次いで塩酸でpH 7.4に調整後、クロロホルム：メタノール = 9：1混合溶媒（100 mL × 3）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をエタノールから再結晶精製し、減圧乾燥して標記化合物268 mg（0.641 mmol，2ステップ，33%）を淡黄色粉末として得た。

【0649】

mp：227 - 230 .

[]_D²⁵ = -38.9° (c = 0.211, 0.1 N NaOH) .

¹H-NMR (400 MHz, 0.1 N NaOD) ppm: 0.53 (2H, m), 0.72 (2H, m), 0.79 (2H, m), 1.08 (3H, s), 1.15 (1H, m), 2.41 (3H, s), 3.35 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.40 (1H, d, J = 9.6 Hz), 3.49 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.57 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.04 - 4.07 (1H, m), 7.01 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.95 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.56 (1H, s) .

元素分析；C₂₁H₂₅N₃O₃ · 1.0 EtOH · 0.25 H₂Oとして：

計算値：C, 66.09；H, 7.60；N, 10.05

実測値：C, 66.38；H, 7.48；N, 10.26 .

MS (FAB) m/z: 368 (M+H)⁺ .IR (ATR) : 2964, 2916, 2850, 1711, 1610, 1545, 1508, 1466, 1427, 1390, 1352, 1313, 1254, 1194 cm⁻¹ .

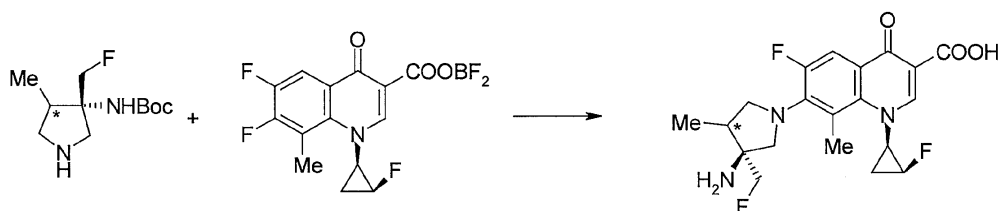
【0650】

[実施例31]

7 - [(3S) - 3 - アミノ - 3 - フルオロメチル - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル]
- 6 - フルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロ - 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

【0651】

【化144】



【0652】

(3S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - フルオロメチル - 4 - メチルピロリジン (155 mg, 0.663 mmol) と、6, 7 - ジフルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロ - 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・ジフルオロボロン錯体 (228 mg, 0.661 mmol)、並びにトリエチルアミン (0.111 mL, 0.795 mmol) をスルホラン (0.8 mL) に溶解し、35 のオイルバスで480時間加熱攪拌した。反応液を濃縮後、エタノール：水 = 9：1混合溶液 (5 mL) 及びトリエチルアミン (0.5 mL) を加えて80 のオイルバスで30分間加熱攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル (100 mL × 2) に溶解し、10%クエン酸水溶液 (100 mL) 及び水 (100 mL × 2) 及び飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をショートシリカゲルカラムク

10

20

30

40

50

ロマトグラフィー（クロロホルム - メタノール = 99 : 1 4 : 1）で精製した。残留物を氷冷下で濃塩酸（10 mL）に溶解後、室温で30分間攪拌し、反応液をクロロホルム（100 mL × 3）で洗浄した。水層に氷冷下10 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH 12とし、次いで塩酸でpH 7.4に調整後、クロロホルム（150 mL × 4）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をエタノールから再結晶精製し、減圧乾燥して標記化合物24.0 mg（0.0558 mmol, 8%）を淡黄色粉末として得た。

【0653】

mp : 200 - 203 .

¹H-NMR (400 MHz, 0.1 N NaOD) ppm : 1.05 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.21 - 1.33 (1H, m), 1.61 (1H, dt, J = 25.2, 7.6 Hz), 2.30 - 2.40 (1H, m), 2.51 (3H, s), 3.22 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.48 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.54 - 3.61 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J = 10.5, 1.5 Hz), 4.06 - 4.12 (1H, m), 4.51 (2H, d, J = 47.4 Hz), 5.01 (1H, ddd, J = 64.2, 9.1, 5.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 14.5 Hz), 8.45 (1H, d, J = 3.7 Hz).

10

元素分析; C₂₀H₂₂F₃N₃O₃ · 0.25 EtOH · 0.5 H₂Oとして:

計算値: C, 57.27; H, 5.74; N, 9.77.

実測値: C, 57.17; H, 5.74; N, 9.56.

20

MS (ESI) m/z : 410 (M+H)⁺.

IR (ATR) : 3400, 3367, 3089, 2964, 2883, 1711, 1618, 1508, 1468, 1435, 1356, 1321, 1259, 1227, 1178, 1130 cm⁻¹.

【0654】

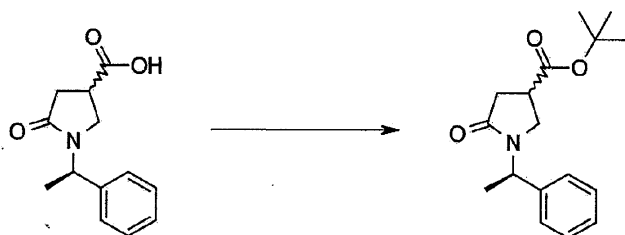
[参考例102]

5 - オキソ - 1 - [(1 R) - 1 - フェニルエチル] ピロリジン - 3 - カルボン酸第三級ブチル

【0655】

【化145】

30



【0656】

羽攪拌下、文献 (Culbertson T. P., Domagala J. M., Nichols J. F., Priebe S., and Skeean R. W., J. Med. Chem., 1987, 30, 1711 - 1715.) 記載の方法によって得た 5 - オキソ - 1 - [(1 R) - 1 - フェニルエチル] ピロリジン - 3 - カルボン酸 (1165 g, 4.994 mol) のジクロロメタン (10 L) 懸濁液に O - 第三級ブチル - N, N' - ジイソプロピルウレア (3020 g, 15.00 mol) を室温で加えた後、内温の上昇と還流の開始を認めた後、氷水浴で冷却した。反応液を室温まで冷却した後、氷水浴を外して1時間、次いで40 °Cで加熱しながら3時間攪拌した。次いで、反応液を氷水浴で冷却して1時間攪拌した後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧乾固して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（シリカゲル: 4 kg; 溶離液, ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1）で精製し、標記化合物（3位異性体混合物）925.2 g（64%）を

40

50

淡黄色シロップとして得た。ピロリジンの3位に由来した各ジアステレオマーは容易に分取可能であったが、次工程がエピメリ化を伴う反応であることから分取せず使用した。下記には、別途分取した異性体の各々の¹H-NMRスペクトルを示す。

【0657】

低極性異性体：

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.45 (9H, s), 1.54 (3H, d, J = 7.08 Hz), 2.59 - 2.74 (2H, m), 2.95 - 3.03 (1H, m), 3.14 (1H, dd, J = 9.77, 8.79 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 9.77, 6.35 Hz), 7.26 - 7.36 (5H, m).

高極性異性体：

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.36 (9H, s), 1.53 (3H, d, J = 7.32 Hz), 2.59 - 2.75 (2H, m), 3.02 - 3.11 (1H, m), 3.16 (1H, dd, J = 10.01, 5.62 Hz), 3.51 (1H, dd, J = 10.01, 8.54 Hz), 7.24 - 7.36 (5H, m).

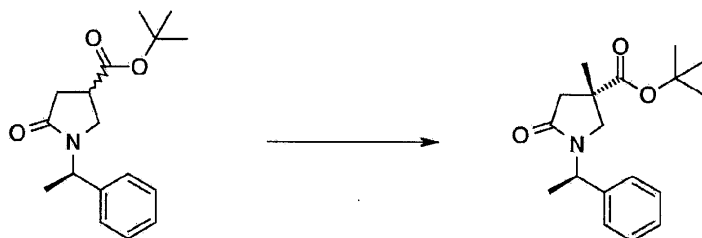
【0658】

[参考例103]

(3S)-3-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸第三級ブチル

【0659】

【化146】



【0660】

窒素ガス雰囲気下、5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸第三級ブチル (30.05 g, 0.104 mol) のN,N'-ジメチルホルムアミド (210 mL) 溶液に、攪拌下、ヨードメタン 26.0 mL (59.28 g, 0.418 mol)、次いで水素化ナトリウム (55%油性、11.35 g, 0.260 mol) を室温で加えた。内温が上昇して約50℃に達した時、氷水浴で30℃まで冷却し、次いで外温17℃の水浴に切り替えて23時間攪拌した。反応液を冷クエン酸水溶液 (10%クエン酸1Lと氷500gの混合水) に注ぎ、30分間攪拌した後、酢酸エチル (800 mL, 500 mL) で抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧乾固した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 4 : 1 溶出部)、高極性異性体として標記化合物 10.63 g (33.7%) を白色固体として得た。また、低極性異性体として (3R)-3-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸第三級ブチル 14.91 g (47.3%) を得た。

【0661】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.34 (12H, s), 1.52 (3H, d, J = 7.10 Hz), 2.27 (1H, d, J = 17.0 Hz), 2.93 (1H, d, J = 17.0 Hz), 3.05 (1H, d, J = 10.1 Hz), 3.32 (1H, d, J = 10.1 Hz), 5.50 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.23 - 7.38 (5H, m).

【0662】

10

20

30

40

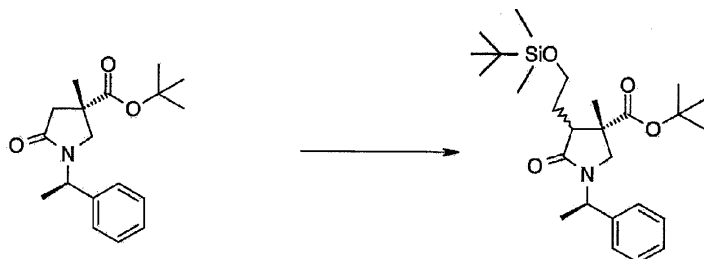
50

[参考例 1 0 4]

(3 S) - 4 - [2 - (第三級ブチルジメチルシリル) ヒドロキシエチル] - 3 - メチル
- 5 - オキソ - 1 - [(1 R) - フェニルエチル] ピロリジン - 3 - カルボン酸第三級ブ
チル

【 0 6 6 3 】

【 化 1 4 7 】



10

【 0 6 6 4 】

(3 S) - 3 - メチル - 5 - オキソ - 1 - [(1 R) - フェニルエチル] ピロリジン -
3 - カルボン酸第三級ブチル (3 0 . 0 g , 9 8 . 9 m m o l)、および第三級ブチル (2 -
ヨードエトキシ) ジメチルシラン (3 6 . 8 g , 1 2 9 m m o l) の無水テトラヒド
ロフラン (2 8 8 m L) 溶液へ、 - 4 でリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (1
. 0 M テトラヒドロフラン溶液 , 1 2 9 m L , 1 2 9 m m o l) を滴下し、 2 で 3 . 5
時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 0 0 m L) を加え、酢酸エチル
(3 0 0 m L , 2 0 0 m L) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (2 0 0 m L) で洗浄し、
無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧乾固して、標記化合物 5 4 . 1 g を得
た。尚、本成績体は、精製せずに次の工程に使用した。

20

MS (ESI) m / z : 3 6 3 (M - B o c + H) + .

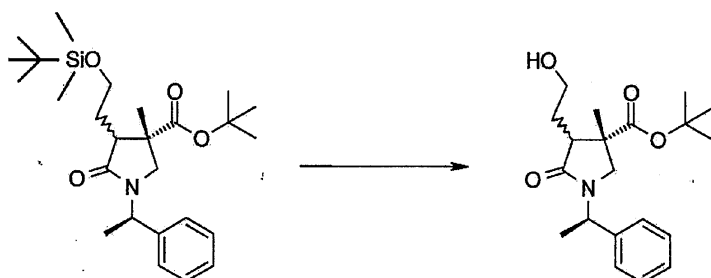
【 0 6 6 5 】

[参考例 1 0 5]

(3 S) - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 5 - オキソ - 1 - [(1 R) -
フェニルエチル] ピロリジン - 3 - カルボン酸第三級ブチル

【 0 6 6 6 】

【 化 1 4 8 】



30

40

【 0 6 6 7 】

前述のシリル体粗生成物 (5 4 . 1 g , 9 8 . 9 m m o l) をテトラヒドロフラン (4
5 0 m L) に溶解し、氷冷下、フッ化テトラブチルアンモニウム、 1 . 0 m o l / L テト
ラヒドロフラン溶液 (1 4 8 m L , 1 4 8 m m o l) を滴下した後、室温で 2 時間攪拌し
た。反応液を濃縮後、酢酸エチル (2 0 0 m L , 1 0 0 m L) で抽出した。有機層を 1 0
% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 0 0 m L)、クエン酸水溶液 (3 0 0 m L)、および飽
和食塩水 (1 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧乾
固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 6 : 1
4 : 1 1 : 1 溶出部) で精製し、標記化合物 2 9 . 1 g (8 3 . 9 m m o l , 8 5 %)
を無色透明シロップ状物質として得た。

50

【0668】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.28 (3H, s), 1.40 (9H, s), 1.51 - 1.53 (1H, m), 1.53 (3H, d, $J = 7.1\text{ Hz}$), 1.78 - 1.94 (2H, m), 2.90 - 3.08 (2H, m), 3.67 - 3.75 (1H, m), 3.80 - 3.91 (1H, m), 4.85 - 4.89 (1H, m), 5.43 - 5.53 (1H, m), 7.27 - 7.37 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 348 ($M+H$) $^+$.

【0669】

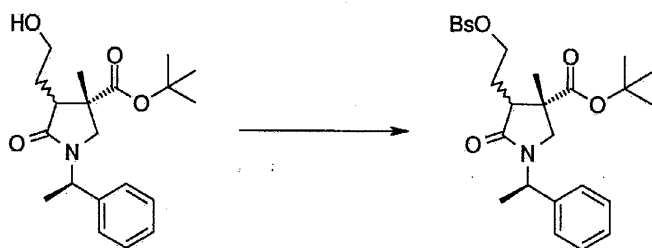
[参考例106]

(3S)-4-[2-(ベンゼンスルホニル)オキシエチル]-3-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸第三級ブチル

10

【0670】

【化149】



20

【0671】

(3S)-4-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-5-オキソ-1-[(1R)-フェニルエチル]ピロリジン-3-カルボン酸第三級ブチル (29.1 g, 83.9 mmol) のジクロロメタン (280 mL) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (15.2 mL, 109 mmol)、塩化ベンゼンスルホニル (11.8 mL, 92.3 mmol)、および 4-ジメチルアミノピリジン (1.02 g, 8.39 mmol) を加え、混合物を室温で 19 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (280 mL) を加え、有機層を分離して溶媒を減圧下に留去し、残留物を酢酸エチル (280 mL, 180 mL) に溶解後、先の飽和塩化アンモニウム水溶液で再び洗浄した。有機層を 1 mol/L 塩酸水溶液 (250 mL)、飽和重曹水 (250 mL)、飽和食塩水 (200 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧乾固し、標記のベンゼンスルホニル体粗生成物 (43.7 g) を得た。尚、本成績体は精製せずに次の工程に使用した。MS (ESI) m/z : 510 ($M+Na$) $^+$.

30

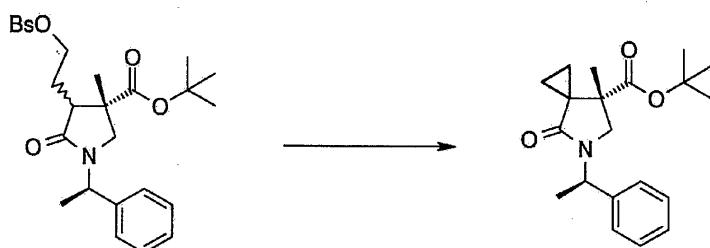
【0672】

[参考例107]

(7S)-7-メチル-4-オキソ-5-[(1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-カルボン酸第三級ブチル

【0673】

【化150】



40

【0674】

前述のベンゼンスルホニル体粗生成物 (43.7 g, 83.9 mmol) の無水テトラ

50

ヒドロフラン(470 mL)溶液に、氷冷下、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、1.0 mol/Lテトラヒドロフラン溶液(109 mL, 109 mmol)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(300 mL)を加え、酢酸エチル(300 mL, 200 mL)で抽出し、有機層を飽和食塩水(200 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧乾固した。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(ヘキサン:酢酸エチル=3:1 2:1にて溶出)で精製して、標記化合物24.6 g(89%、2工程)を白色固体として得た。

【0675】

mp: 55 - 57 .

[]_D²⁵ · 1 = 122.1° (c = 0.517, CHCl₃) .

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.72 - 0.77(1H, m), 0.85 - 0.90(1H, m), 1.04 - 1.13(2H, m), 1.18(3H, s), 1.32(9H, s), 1.54(3H, d, J = 7.1 Hz), 3.08(1H, d, J = 9.8 Hz), 3.53(1H, d, J = 9.8 Hz), 5.52(1H, q, J = 7.1 Hz), 7.26 - 7.34(5H, m) .

元素分析; C₂₀H₂₇NO₃として:

計算値: C, 72.92; H, 8.26; N, 4.25 .

実測値: C, 72.64; H, 8.27; N, 4.06 .

MS(FAB)m/z: 330(M+H)⁺ .HRMS(FAB)m/z: 330.2069(Calcd for C₂₀H₂₈NO₃ 330.2069) .IR(ATR): 3066, 2976, 2933, 2879, 1720, 1676, 1481, 1454, 1433, 1365, 1329, 1286, 1238, 1203 cm⁻¹ .

【0676】

本化合物について7位の配位を決定するべくX線構造解析を実施した。その詳細は図3のとおりであった。

データ収集後、直接法で初期位相を決定し、完全行列最小自乗法で位相精密化を行った。精密化の際、非水素原子は非等方性温度因子を適用し、水素原子は計算で位置を決定して座標を固定した。本化合物中には不斉炭素が2個存在するが、そのうち1個の不斉炭素の絶対配置は既知であった。この絶対配置をもとに他方の不斉炭素の絶対配置を決定した。得られた結果を図3に示す。すなわち、標記化合物の7位に関する配位が(S)であることが確定された。そして、この化合物を経由して調製される一連の化合物の配位も決定されることとなった。

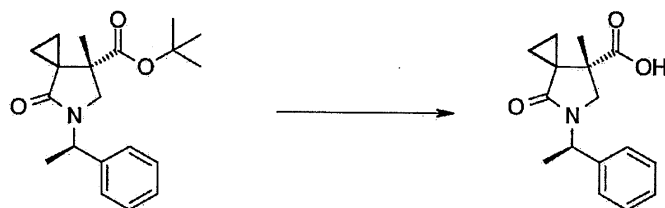
【0677】

[参考例108]

(7S)-7-メチル-4-オキソ-5-[(1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-カルボン酸

【0678】

【化151】



【0679】

10

20

30

40

50

(7S)-7-メチル-4-オキソ-5-[(1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-カルボン酸第三級ブチル(24.5g, 74.4mmol)のジクロロメタン(120mL)溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸(120mL)を滴下し、2時間攪拌した。反応混合物を減圧乾固し、残留物にトルエン(20mL)を加えて減圧乾固した後、氷冷下、残留物を1mol/L水酸化ナトリウム水溶液(300mL)に溶解した。この水溶液を酢酸エチル(350mL)で洗浄後、水層に氷冷下濃塩酸(25mL)を加えてpH2~3とし、クロロホルム(300mL×2)で抽出した。有機層を水(200mL)及び飽和食塩水(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物にトルエン(20mL)を加えて減圧乾固した後、残留物をクロロホルム(20mL)に懸濁し、ヘキサン(200mL)を加え、結晶化させた。析出した固体をヘキサン(100mL)で洗浄後、減圧乾燥して標記化合物20.48g(定量的)を白色固体として得た。本成績体は精製せずに次工程に使用した。

10

【0680】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ppm: 0.78 - 0.83 (1H, m), 0.90 - 0.95 (1H, m), 1.08 - 1.18 (2H, m), 1.24 (3H, s), 1.55 (3H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$), 3.11 (1H, d, $J = 10.0\text{ Hz}$), 3.55 (1H, d, $J = 10.0\text{ Hz}$), 5.52 (1H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 7.28 - 7.32 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 274 ($M+H$)⁺.

20

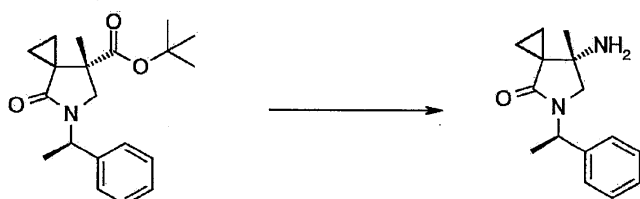
【0681】

[参考例109]

(7S)-7-アミノ-7-メチル-4-オキソ-5-[(1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン

【0682】

【化152】



30

【0683】

(7S)-7-メチル-4-オキソ-5-[(1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-カルボン酸(20.4g, 74.4mmol)、およびジフェニルリン酸アジド(17.6mL, 81.8mmol)のトルエン(200mL)溶液へ、トリエチルアミン(20.7mL, 149mmol)を加え、125 のオイルバスで1時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮してイソシアネート体粗生成物を得た。

得られたイソシアネート体粗生成物を1,4-ジオキサン(180mL)に溶解し、水(90mL)、および濃塩酸(90mL)を加えた後、50 のオイルバスで1時間加熱攪拌した。反応液に水(200mL)を加え、酢酸エチル(200mL)で洗浄後、水層に氷冷下で1mol/L水酸化ナトリウム水溶液(170mL)を加えてpH9~10とし、トルエン(200mL×2)で抽出した。有機層を飽和食塩水(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮して標記化合物15.8g(64.7mmol)を淡黄色油状物として得た。尚、本成績体は、精製せずに次の工程に使用した。

40

【0684】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ppm: 0.72 - 0.78 (2H, m), 0.99 - 1.10 (2H, m), 1.08 (3H, s), 1.53 (3H, d, $J =$

50

7.4 Hz), 2.82 (1H, d, J = 9.6 Hz), 3.27 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.56 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.14 - 7.37 (5H, m).

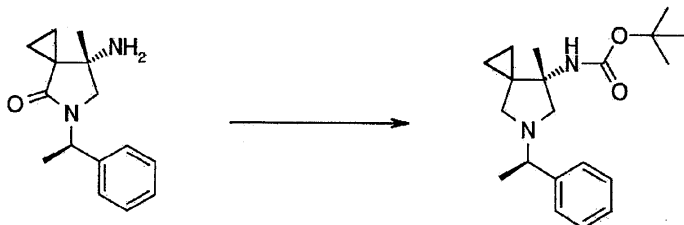
【0685】

[参考例110]

(7S)-7-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-7-メチル-5-[(1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン

【0686】

【化153】



10

【0687】

前述の(7S)-7-アミノ-7-メチル-4-オキソ-5-[(1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン(15.8g, 64.7mmol)をトルエン(82mL)に溶解し、内温が70℃を越えないよう氷冷しながら、ナトリウム水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウム、65%(重量)トルエン溶液(77.6mL, 259mmol)のトルエン(6mL)溶液を15分かけて滴下した後に、80℃のオイルバスで10分間加熱撹拌した。反応液を氷冷し、25%(重量)水酸化ナトリウム水溶液(158mL)を滴下して反応を停止させた後、トルエン(135mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(100mL)で洗浄後、これにジ-第三級ブチルジカーボネート(15.6g, 71.2mmol)を加えた。反応液を室温で3時間撹拌後、溶媒を減圧留去して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(ヘキサン:酢酸エチル=8:1 4:1 1:1にて溶出)で精製し、標記化合物18.0g(73%)を無色透明シロップ状物質として得た。

20

【0688】

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ppm: 0.37 - 0.49(2H, m), 0.62 - 0.68(1H, m), 0.77 - 0.82(1H, m), 1.20(3H, s), 1.32(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.44(9H, s), 2.46(2H, dd, J = 33.2, 9.3 Hz), 2.68(1H, d, J = 8.8 Hz), 3.27(1H, q, J = 6.6 Hz), 3.31 - 3.34(1H, m), 4.71(1H, s), 7.19 - 7.34(5H, m).

MS(ESI)m/z: 331(M+H)⁺.

【0689】

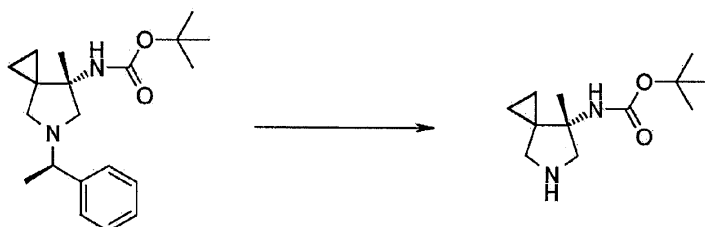
[参考例111]

(7S)-7-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン

40

【0690】

【化154】



【0691】

(7S)-7-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-7-メチル-5-[(1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン(18.0g, 54.5mmol)のメタノール(180mL)溶液へ10%パラジウム炭素触媒(52.8%含水, 9.00g)を加え、水素ガス雰囲気下、室温で18時間攪拌後、さらに40のオイルバスで5.5時間攪拌した。触媒をろ去後、溶媒を減圧乾固し、標的化合物の粗生成物13.4g(定量的)を白色固体として得た。

【0692】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ppm: 0.38-0.43 (1H, m), 0.54-0.61 (2H, m), 0.74-0.80 (1H, m), 1.08 (3H, s), 1.44 (9H, s), 2.75 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.78 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.13 (1H, d, $J=11.5\text{ Hz}$), 3.73-3.77 (1H, m), 4.45 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 227 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

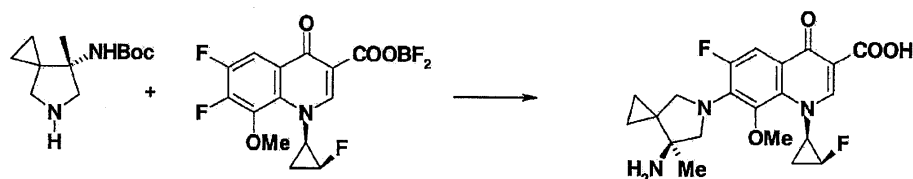
【0693】

[実施例32]

7-[(7S)-7-アミノ-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-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

【0694】

【化155】



【0695】

(7S)-7-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-7-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン(13.4g, 54.5mmol)、6,7-ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-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・ジフルオロボロン錯体(17.9g, 49.5mmol)、およびトリエチルアミン(8.97mL, 64.4mmol)をジメチルスルホキシド(52mL)に溶解し、40のオイルバスで17時間加熱攪拌した。反応液を冷水(1000mL)に注ぎ、析出した固体をろ取した。この固体にエタノール:水=5:1混合溶液(180mL)、およびトリエチルアミン(15mL)を加えて1.5時間加熱還流した。反応混合物を減圧乾固して得られた残留物を酢酸エチル(150mL x 2)に溶解し、10%クエン酸水溶液(200mL)、水(200mL)、飽和食塩水(100mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をクロロホルム:メタノール=9:1混合溶液(100mL)に溶解し、シリカゲル(10g)を加えて1時間攪拌した。シリカゲルをろ去し、クロロホルム:メタノール

10

20

30

40

50

= 9 : 1 混合溶液 (5 0 m L × 2) で洗浄し、ろ液を合わせて濃縮乾固した。残留物を氷冷下で濃塩酸 (2 0 0 m L) に溶解後、室温で 3 0 分間攪拌し、反応液をクロロホルム (4 0 0 m L × 5) で洗浄した。水層に氷冷下 1 0 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて p H 1 1 . 8 とし、次いで塩酸で p H 7 . 4 に調整後、クロロホルム (1 0 0 0 m L × 3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をエタノールから再結晶精製し、減圧乾燥して標記化合物 1 8 . 5 g (7 9 %) を淡桃色粉末として得た。

本成績体の ¹H - NMR をはじめとする機器データは、実施例 9 の化合物のデータと完全に一致した。すなわち、7 - アミノ - 7 - メチル - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル基を有するキノロン誘導体のうち、高活性な化合物である実施例 9 に記載されたキノロン誘導体の 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - イル基の 7 位の立体は、(7 S) と判明した。

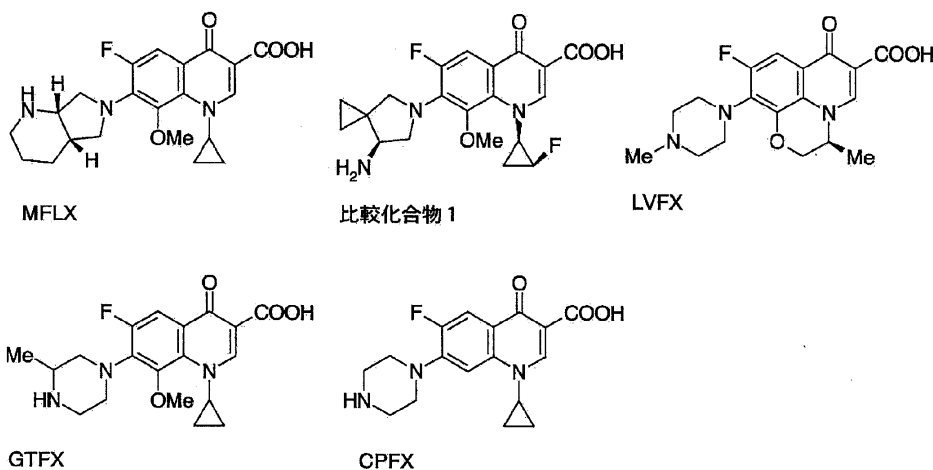
【 0 6 9 6 】

[試験例 1]

本発明化合物の抗菌活性の測定方法は日本化学療法学会指定の標準法に準じて行い、その結果を M I C (マイクログラム / m L) で次の表に示す。なお本発明化合物の他、モキシフロキサシン (M F L X)、特開平 2 - 2 3 1 4 7 5 号 (特許文献 2) 記載の化合物である比較化合物 1、レボフロキサシン (L V F X)、ガチフロキサシン (G T F X)、およびシプロフロキサシン (C P F X) についての M I C 値を併せて示す (下記の構造は付加物を削除した構造である。)。また、S . a u r e u s , 8 7 0 3 7 は L V F X 耐性 M R S A であり、S . p n e u m o n i a e , J 2 4 はペニシリン中等度耐性菌である。

【 0 6 9 7 】

【 化 1 5 6 】



【 0 6 9 8 】

10

20

30

【 表 1 】

実施例1	実施例2	実施例3	実施例8	実施例9	実施例10	実施例15	実施例16
E. coli NIHJ	0.012	0.012	0.012	0.025	0.025	0.012	0.012
P. vulgaris, 08601	0.025	0.05	0.025	0.025	0.05	0.025	0.006
S. marscecens, 10100	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.1
P. aeruginosa, 32104	0.39	0.39	0.78	0.39	0.39	0.39	0.1
P. aeruginosa, 32121	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.05
S. aureus, 209P	0.025	0.025	0.025	0.025	0.05	0.05	0.025
S. epidermidis, 56500	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1
E. faecalis, ATCC 19433	0.2	0.2	0.2	0.2	0.78	0.2	0.39
S. aureus, 87037	0.78	0.78	0.78	0.78	1.56	0.78	3.13
S. pneumoniae, J24	0.1	0.1	0.1	0.1	0.39	0.1	0.2
実施例17	実施例21	実施例22	実施例23	実施例27	実施例28	実施例29	実施例30
E. coli NIHJ	0.012	0.012	≤ 0.003	0.006	0.025	0.05	0.006
P. vulgaris, 08601	0.05	0.012	0.006	0.006	0.05	0.025	0.025
S. marscecens, 10100	0.1	0.1	0.05	0.1	0.39	0.2	0.1
P. aeruginosa, 32104	0.39	0.39	—	0.39	—	0.2	0.2
P. aeruginosa, 32121	0.1	0.1	0.05	0.1	0.39	0.1	0.05
S. aureus, 209P	0.025	0.025	0.025	0.012	0.025	0.05	0.05
S. epidermidis, 56500	0.1	0.05	0.05	0.05	0.05	0.2	0.2
E. faecalis, ATCC 19433	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.78	0.39
S. aureus, 87037	0.39	0.78	0.39	0.39	0.2	3.13	1.56
S. pneumoniae, J24	0.1	0.1	0.05	0.1	0.1	0.39	0.2
実施例31	MFLX	比較化合物1	LVFX	GTFX	CPFX		
E. coli NIHJ	0.006	≤ 0.003	0.012	0.006	≤ 0.003		
P. vulgaris, 08601	0.012	0.012	0.012	0.006	≤ 0.003		
S. marscecens, 10100	0.1	0.1	0.1	0.1	0.025		
P. aeruginosa, 32104	—	0.39	0.2	0.2	0.05		
P. aeruginosa, 32121	0.05	0.2	0.1	0.1	0.025		
S. aureus, 209P	0.012	0.05	0.2	0.1	0.05		
S. epidermidis, 56500	0.025	0.05	0.2	0.05	0.1		
E. faecalis, ATCC 19433	0.1	0.05	0.39	0.2	0.2		
S. aureus, 87037	0.1	0.1	0.78	0.39	0.78		
S. pneumoniae, J24	0.05	0.1	0.78	0.2	> 6.25		
					0.39		

【 0 6 9 9 】

【 試験例 2 】

本発明の実施例 2、3、および 9 の化合物について、マウス骨髄小核試験を実施した。6 週齢 S l c : d d Y 系雄性マウスを一群 5 匹ずつ使用し、各化合物は、0.1 mol / 1 NaOH / 生理食塩水で溶解して希釈した。コントロールとして、0.1 mol / 1 NaOH / 生理食塩水溶媒、陽性対照薬剤として、シクロホスファミド (c y c l o p h o

s h a m i d e、C P) を生理食塩水で溶解、希釈した薬液を用いた。いずれもマイレツクスG S 0 . 2 2 μ m フィルターでろ過滅菌した。各薬液を 1 0 m L / k g、0 . 2 m L / m L n の投与速度で単回静脈投与した。

投与後 2 4 時間に大脳骨から骨髓細胞を採取、塗沫標本を作成し、アクリルオレンジで染色した。蛍光顕微鏡で個体あたり 1 0 0 0 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球の出現頻度および赤血球 1 0 0 0 個中の正染性赤血球と多染性赤血球の比を計数した。

【 0 7 0 0 】

その結果、実施例 2 の化合物は 5 0 および 1 0 0 m g / k g、実施例 3 の化合物は 1 0 0 および 1 5 0 m g / k g、そして実施例 9 の化合物は 5 0、1 0 0 および 1 5 0 m g / k g の各投与群のいずれの場合もコントロールと小核誘発率に優位差は見られず、判定結果は陰性であった。すなわち、本発明の化合物は、遺伝毒性評価のインビボマウス骨髓小核試験における小核誘発作用が極めて弱く、安全性が高いことが判明した。

10

【 0 7 0 1 】

[試験例 3]

本願発明の実施例 2、3 および 9 に記載の化合物について、経口投与した後の血中濃度、臓器中濃度を以下に記載の方法で実施した。また、同じ方法によって比較化合物についても測定を行った。

【 0 7 0 2 】

被験物質を絶食ラット (C r j : C D I G S ; 雄 ; 7 週齢 ; 日本チャールス・リバー) に 5 m g / k g の用量で経口投与した。

20

吸収試験群 (1 群 3 匹) は、薬剤投与後、0 . 2 5、0 . 5、1、2、4、または 8 時間後にエーテル麻酔下で放血屠殺し、血液、肝、腎、および肺を採材した。血液は凝固後に遠心分離 (3 0 0 0 r p m × 1 5 分、4) により血清を採取した。組織は 3 ~ 5 m L の 0 . 1 m o l / l リン酸緩衝液 (p H 7 . 0) を加えた後にホモジナイズし、その遠心上清 (3 0 0 0 r p m × 1 5 分、4) を採取した。

排泄試験群 (1 群 3 匹) は薬剤投与後、代謝ケージに入れ、0 から 4 時間、4 から 2 4 時間の蓄尿を水冷下で採取するとともに、採材時点でケージ内を約 1 5 m L の 0 . 1 m o l / l リン酸緩衝液 (p H 7 . 0) で洗い、ケージ内に付着した尿を回収した。また、グルクロナイド等の抱合体を検討するため、試料の一部を分取して等量の 1 m o l / l 水酸化ナトリウム水溶液で加水分解した後に 0 . 5 m o l / l 塩酸で中和したものについても濃度測定を実施した。濃度測定は L C - M S / M S 法で実施した。

30

【 0 7 0 3 】

各薬剤のラットにおける薬物動態パラメータは、平均濃度推移をもとに薬物動態解析ソフト P S A G - C P (アスメデイカ) を用いて、モデルに依存しない方法で算出した。

【 0 7 0 4 】

【表 2】

ラット体内動態		実施例 3 2H ₂ O	実施例 9 EtOH・0.5H ₂ O	比較化合物 1 HCl・H ₂ O	MFLX HCl・0.5H ₂ O
化合物 付加物	C _{max} (μg/mL) (0.25h)	1.03	1.22	0.82	1.49
	AUC _{0-8h} (μg・h/mL)	1.85	3.08	1.59	4.46
組織	肝臓	9.02	13.7	9.3	9.49
	腎臓	8.83	9.88	8.63	10.1
	肺	3.47	3.86	2.59	4.69
AUC _{0-8h} (μg・h/mL)	肝臓	15.4	32.1	15.0	—
	腎臓	17.1	27.8	19.3	—
	肺	7.38	13.7	6.77	—
尿中回収率 (対投与%) 抱合体加算後	0-24h	24.5	27.7	21.8	26.6
		24.7	32.0	23.1	30.8

【0705】

ラットと同様にして実施例 9 の化合物、比較化合物 1、および MFLX について、雌性カニクイザル、1 群 3 匹として、5 mg / kg の投与量を絶食後、単回経口投与して血清中の未変化体濃度、さらに尿中排泄量を測定した。測定は LC - MS / MS 法で実施した。

【0706】

【表 3】

カニクイザル体内動態

化合物 付加物	実施例9 EtOH·0.5H ₂ O	比較化合物1 HCl·H ₂ O	MFLX HCl·0.5H ₂ O
血清			
C _{max} (μg/mL)	2.18	0.84	1.03
t _{1/2} (h)	4.8	5.0	5.3
AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	16.9	5.11	6.64
尿中回収率			
0-24h	61.3	25.8	8.1
(対投与%) 抱合体加算後	59.5	32.9	12.2

10

【0707】

本発明化合物、特に実施例9の化合物、は比較化合物1と比べて血中濃度、組織濃度、およびAUCの各データから明らかなように、経口投与による血中濃度および組織内濃度は約2倍であり、AUC値も1.5から2倍を示しており、経口吸収性と組織移行性に優れていることが明らかとなった。さらに、尿中排泄率についても約1.5倍と、尿中排泄にも優れていた。この特性は、カニクイザルでさらに顕著で、血中への移行は約2.5倍、尿中排泄率も2倍強と優れた特性を示した。

20

実施例9の化合物とMFLXは、ラットでは同等の挙動を示したが、カニクイザルでは実施例9の化合物が血中移行および尿中排泄に関して顕著に優れており、実施例9の化合物は単に優れた体内動態を示すだけでなく、動物の種を超えて優れた動態を示すことが明らかである。

【0708】

[試験例4]

大槽内投与時の痙攣誘発活性をUeda et al.の方法に(Eur. J. Pharmacol., 1979, 56, 265-268)に準じ、被験物質を、1群6匹、Slc: ddy系雄性マウスの大槽内に投与し、個別ケージ内にて痙攣および死亡の有無を30分後まで観察した。被験物質は1%乳酸水溶液5μlに溶解し、投与量はマウス1匹あたり5, 15, または50μgである。

30

【0709】

【表 4】

マウス痙攣発現数	実施例 2	実施例 3	実施例 9	比較化合物 1	MFLX	CPFX
5 μg/mouse	1/6	0/6	0/6	0/6	0/6	1/6
15 μg/mouse	4/6	2/6	2/6	0/6	0/6	3/6
50 μg/mouse	6/6	6/6	6/6	0/6	0/6	6/6

10

20

30

40

【0710】

さらに、マウス大槽内投与時における痙攣誘発作用を4-ビフェニル酢酸(BPAA:フェンブフェンの活性代謝物)併用時/非併用時において検討した。試験法:Slc:ddY系マウス、4週齢、雄、6匹/群、5, μg/5 μL/mouse, i.c.i.s.t.(溶媒0.5%乳酸)。投与直後より、痙攣および死亡の有無を30分後まで観察した。BPAA併用時は、BPAAを5%CMCに懸濁し、400mg/kgを10mL/kgの液量で経口投与し、その30分後に被験物質を大槽内投与した。

【0711】

【表 5】

ビフェニル酢酸の影響

	投与量 μg/5μL/mouse, i. cist	痙攣発現数 (死亡数)	
		B P A Aなし	B P A A併用
0.5% 乳酸	0	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)
実施例9の化合物	5	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)
CPFX	5	0/6 (0/6)	6/6*** (6/6***)

*R<0.05, **R<0.01:Significantly different from 0.5% Lactate group (Fisher' s probability test)
 *R<0.05, **R<0.01:Significantly different from the without BPAA group (Fisher' s probability test)

10

20

30

【0712】

本発明化合物の痙攣発現活性は、高用量では比較化合物1よりは痙攣発現頻度が高かったが、臨床で広範に使用されているシプロフロキサシン(CPFX)よりも弱く、痙攣発現性においてはこれ以下の優れた安全性であることが判明した。さらに、フェンブフェンとの併用投与のモデルであるビフェニル酢酸を併用した試験では、シプロフロキサシンでは痙攣の増強および死亡例が発現するが、実施例9の化合物では痙攣の増強および死亡例の発現のいずれも認められず優れた安全性であることが示された。

40

【0713】

[試験例5]

遅延型アレルギー反応のモデルとされるモルモットマキシマイゼーション試験(GPMT)を、Magnussonらの方法(J. invest. Dermatol., 52, 1969)に従って実施した。薬物の皮膚投与感作濃度は1%であり、貼付感作および誘

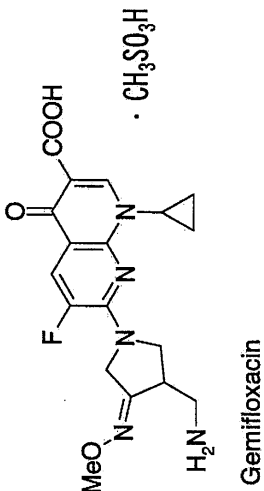
50

発濃度は10%を用いた。1日目に刈毛したモルモット(Slc:Heritley, 雌, 7週齢)の頭背部に被験物質(各キノロン化合物、コントロール:Vehicle, Baseline)を皮内投与(1%生理食塩水溶液+FCAエマルジョン)し、感作した。7日目にラウリル硫酸ナトリウム(SLC)塗布により刺激処理(アジュバンド処理)後、翌日、被験物質を塗付したる紙を刈毛した皮膚に貼り、閉塞感作し、48時間後(10日日)に塗付除去した。その際、皮膚反応を観察した。22日目に被験物質(10%)を腹側部への貼付により誘発し、24時間後に誘発貼付を除去した。その翌日(24日目)および翌々日(25日目)に皮膚反応を判定した。皮膚反応を上記文献の記載に従って紅疹(erythema)と浮腫(edema)をスコア化し、これらのトータルスコアが2以上を陽性と判定した(スコアの最大値は7である。)

10

【0714】
【表6】

GPM T, 平均スコア/判定	Gemifloxacin	6.8	陽性
	MFLX	0	陰性
	比較化合物1	6.8	陽性
	実施例9	0	陰性
	平均スコア 判定		



20

30

40

【0715】

実施例9の化合物はGPM T陰性(スコア0)であることが確認された。一方、比較化合物1はスコア6.8とスコアがほぼ最大値である陽性を示した。また、米国において近年上市されたジェミフロキサシン(ジェミフロキサシンメシレート;商品名:FACT

50

I V E T M) は、市中肺炎および慢性気管支炎の急性憎悪を対象とした第3相臨床試験において、副作用として薬疹 (r a s h) が頻発し、さらにこの薬疹は、反復投与7日目以降に高発現すること (が報告された。このジェミフロキサシンも、比較化合物1と同じくスコア値がほぼ最大値であるスコア6.8とG P M T陽性であることが判明した。薬疹の発現が報告されたジェミフロキサシンがG P M T陽性を示すことから、G M P T陰性である本発明化合物では薬疹発症リスクが低いことが示唆された。

【0716】

[試験例6]

キノロン系抗菌剤の副作用として臨床で最近報告されている心毒性 (致死的不整脈を誘発する心電図異常であり、Q TもしくはQ T c延長作用として観察される異常) に関するインピトロの標準評価系であるh E R G - K ⁺チャネル電流阻害作用を、文献 (バイオフィジカル ジャーナル , 第74巻 , 230頁 , 1998年) 記載の方法に従って実施して評価した。

【0717】

【表7】

h E R G - K ⁺チャネル電流阻害作用 (1)

抑制率 (%)	実施例2	実施例3	実施例9	比較化合物1	MFLX	GTFX
30 μM	3.8±2.1	5.3±4.1	7.4±4.5	6.7±8.3	33.9±8.3	8.1±6.0
100 μM	8.5±1.2	12.0±4.0	10.2±5.4	13.5±3.1	44.6±10.2	17.6±11.5
300 μM	18.2±4.2	22.3±0.7	20.1±7.4	24.8±16.5	69.9±8.3	39.0±10.8

n=3

【0718】

【表8】

h E R G - K ⁺チャネル電流阻害作用 (2)

抑制率 (%)	実施例8	実施例22	実施例20	実施例25	実施例23	実施例27
30 μM	1.5±1.8	-1.3±10.1	1.4±4.5	2.0±7.2	3.0±4.1	-1.8±6.8
100 μM	2.1±2.3	-0.6±7.9	8.5±6.1	4.2±7.9	4.6±4.7	0.6±8.0
300 μM	2.3±7.3	21.5±6.9	14.5±6.0	17.1±14.4	16.7±8.4	8.9±11.0

n=3

【0719】

臨床においてQ TもしくはQ T c延長作用が報告されているM F L XおよびG T F X、さらには比較化合物1と比較して、本発明化合物ではh E R G - K ⁺チャネル電流阻害作用が非常に弱いことが明らかとなった。

【0720】

[試験例7]

C Y P 3 A 4に対する代謝依存的阻害 (M B I : m e t a b o l i s m - b a s e d i n h i b i t i o n) を、ミダゾラムの1位水酸化反応の阻害を指標として実施した結果、比較化合物1はプレインキュベーション時間と薬物濃度に依存した顕著な阻害活性を示したのに対し、実施例9の化合物では高濃度であっても阻害の程度は弱いものであった。

【0721】

C Y Pの阻害による薬物間相互作用には幾つかの機構があるが、併用薬物の代謝物がC Y Pと安定な複合体を生成することによる阻害、もしくは、併用薬物の代謝物がヘムあるいはアポタンパク質部分と結合してC Y Pを不活性化することによる阻害は非可逆的阻害反応であり、併用薬物の投与中止後もしばらく阻害が持続する場合もあり、重篤な副作用に繋がる。この非可逆的阻害反応は、メカニズム依存性阻害または代謝依存的阻害と呼ば

10

20

30

40

50

れる。ヒトにおいて医薬品の代謝に関わるCYP分子種のうち、CYP3A4は臨床応用されている薬物の5割以上の代謝に関与している〔非特許文献：薬物代謝学，第2版，東京化学同人（2000年）〕。したがってこれに対するMBI作用を示す薬剤は薬物間相互作用のリスクが高いと考えられる。

例えば、細菌性呼吸器感染症治療薬として頻用されているクラリスロマイシンは、CYP3A4に対するMBI作用が知られており（上記文献）、抗ヒスタミン薬のテルフェナジンと併用すると、このもののCYP3A4による代謝がクラリスロマイシンによって阻害されるために血中濃度が上昇し、心電図QT延長、心室性不整脈、時には心停止がみられ、併用禁忌となっている。しかしながら、実施例9の化合物は、高濃度供試時においても、MBIが明らかに弱いこと（薬剤の臨床使用想定濃度から推察して、有意に安全域がとれている。）が判明した。したがって、本発明化合物は臨床上、CYP3A4に対するMBI作用に基いた薬物間相互作用による副作用発現リスクが非常に小さいと推察される。

10

【0722】

〔試験例8〕

ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）によるマウス肺局所感染モデルを用いて、実施例9の化合物と比較化合物1を経口投与してこれらの治療効果を比較した。

雄性CBA/JNCr1j系マウス（3-4週齢、日本チャールズリバー：1群4匹）に、トッドヒューイット液体培地を用いて嫌気培養したPRSP 033806株を、ケタミン・キシラジン混合液麻酔下で点鼻接種した。この感染モデルに実施例9の化合物および比較化合物1を、それぞれ図2中の用量（25、50および100mg/kg/day）を感染2および8時間後に経口投与した（1日のみの治療、1日量として50、100および200mg/kg/day）。無処置対照群には、注射用蒸留水を投与した。

20

薬剤投与直前の無処置群（感染2時間後、pre-control）、薬剤投与翌日の無処置群（感染翌日、post-control）および薬剤投与群の肺内菌数を測定し、治療効果の指標とした。

【0723】

図2から明らかのように、供試菌に対する実施例9の化合物の試験管内抗菌活性は比較化合物1のそれのおよそ1/4であったが、PRSPマウス肺局所感染モデルにおける実施例9の化合物による経口投与時の治療効果は、全ての同一用量投与群において比較化合物1と有意差は認められなかった。

30

【0724】

〔試験例9〕 ラット単純性膀胱炎モデル（大腸菌）における治療効果

感染モデル：前日から絶水したラット（Cr1:CD(SD)(IGS)系、雌、7週齢、日本チャールズリバー、1群4匹）にケタミン・キシラジン混合麻酔を施した後、大腸菌E77156株を経尿道的に膀胱内に接種した（ 1.2×10^7 CFU/rat）。接種後は、菌液の排出を防ぐ目的で、尿道口を2時間閉塞し、閉塞解除と同時に給水を再開した。

薬剤投与：実施例9の化合物および比較例化合物1を、各々、5、20および80mg/kgの投与量で感染翌日に単回経口投与した。

40

有効性評価：薬剤投与直前、薬剤投与翌日の無処置群（感染2日後）および薬剤投与群の膀胱内菌数を測定し、治療効果の指標とした。

【0725】

結果：治療開始時に比較して有意な菌数の減少が認められたのは実施例9の化合物の20および80mg/kg/day投与群のみであった。また、5mg/kg/day投与群での同化合物の治療効果は、比較化合物1に比較して有意に強いものであった。この様に実施例9の化合物は比較化合物1よりも優れた治療効果を発揮できる化合物であることが明らかとなった（図4）。

【0726】

〔試験例10〕

50

本発明化合物についての抗結核菌活性を、日本化学療法学会の標準法に従って測定し（化学療法学会誌1981年、第29巻、page 76-79）その結果を表9および10にMIC（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）で示した。本発明化合物は結核菌に対して優れた抗菌活性を示した。

【0727】

【表9】

抗結核菌(感受性菌)活性(MIC: $\mu\text{g}/\text{mL}$)

菌\化合物	実施例9	RFP	比較化合物1
TB-s 2	0.06	0.03	0.125
TB-s 3	0.06	0.125	0.125
TB-s 4	0.06	0.06	0.125
TB-s 5	0.06	0.06	0.06
TB-s 6	0.06	0.125	0.125
TB-s 7	0.06	0.06	0.25
TB-s 8	0.03	0.015	0.06
TB-s 9	0.06	0.06	0.125
TB-s 10	0.03	0.06	0.06
TB-s 11	0.06	0.06	0.125
TB-s 12	0.125	0.125	0.25
TB-s 13	0.06	0.06	0.125
TB-s 14	0.06	0.03	0.125
TB-s 15	0.06	0.06	0.125
TB-s 16	0.06	0.06	0.125
TB-s 17	0.06	0.06	0.125
TB-s 18	0.06	0.03	0.125
TB-s 19	0.06	0.125	0.125
TB-s 20	0.06	0.25	0.25
TB-s 21	0.06	0.03	0.125
TB-s 22	0.03	0.015	0.06
Kurono	0.03	0.06	0.06
H37Rv	0.03	0.125	0.06
Ravenel	0.03	0.125	0.06

RFP:リファンピシン

10

20

30

【0728】

【表 10】

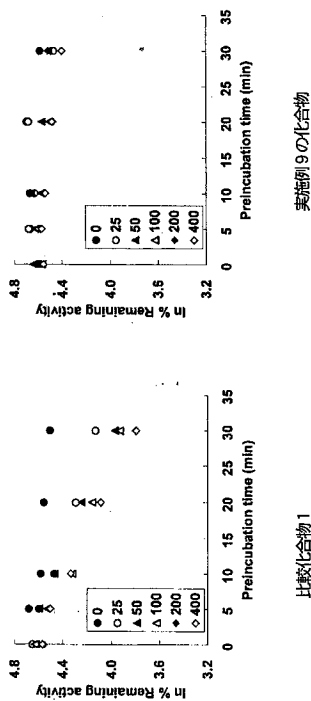
抗結核菌(キノロン耐性菌)活性(MIC: μ g/mL)

菌\化合物	実施例9	RFP	比較化合物1
s 1	1	16	2
MDR 1	0.125	16	0.5
MDR 3	0.125	128	0.5
MDR 4	0.25	64	0.5
MDR 5	0.5	32	1
MDR 7	0.125	>128	0.5
MDR 9	0.125	128	0.5
MDR 12	0.125	128	0.5
1 (QR-3)	0.125	>128	1
2 (QR-6)	0.5	>128	128
3 (QR-1)	0.25	128	2
4 (QR-9)	0.25	>128	32

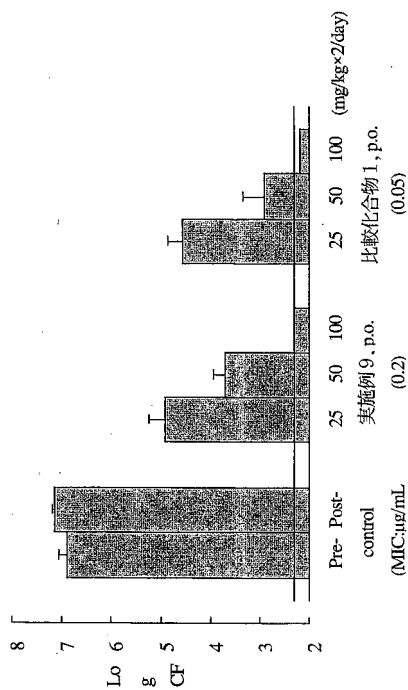
10

20

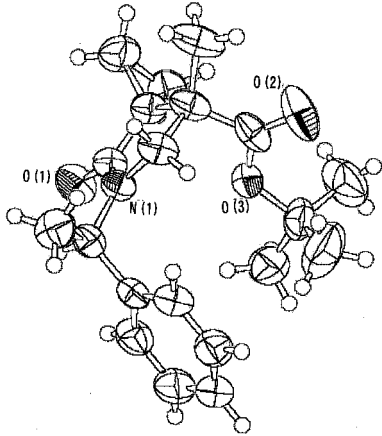
【図 1】



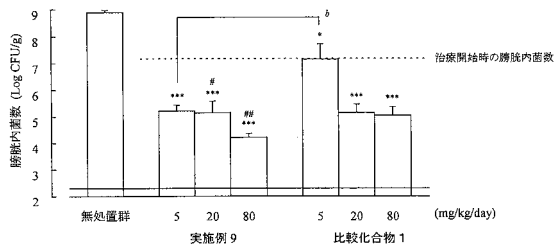
【図 2】



【 図 3 】



【 図 4 】



*: $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ vs 無処置群
#: $P < 0.05$, ##: $P < 0.01$ vs 治療開始時の膀胱内菌数
b $P < 0.05$ 実施例 9 vs 比較化合物 1

フロントページの続き

- (72)発明者 高橋 寿
東京都江戸川区北葛西一丁目1番13号 第一三株式会社内
- (72)発明者 稲垣 裕章
東京都江戸川区北葛西一丁目1番13号 第一三株式会社内
- (72)発明者 小森谷 聡
東京都江戸川区北葛西一丁目1番13号 第一三株式会社内
- (72)発明者 竹村 真
東京都江戸川区北葛西一丁目1番13号 第一三株式会社内
- (72)発明者 宮内 理江
東京都江戸川区北葛西一丁目1番13号 第一三株式会社内

審査官 瀬下 浩一

- (56)参考文献 特開平09-221424(JP,A)
国際公開第96/012704(WO,A1)
国際公開第96/023775(WO,A1)
特開昭61-137885(JP,A)
国際公開第95/034559(WO,A1)
特開平05-262738(JP,A)
国際公開第93/013091(WO,A1)
特開平05-059052(JP,A)
特開平06-228138(JP,A)
特開昭63-132891(JP,A)
特開平05-279364(JP,A)
特開昭63-130594(JP,A)
特開平07-025873(JP,A)
特開昭63-188626(JP,A)
特開昭63-152318(JP,A)
米国特許第04735949(US,A)
欧州特許出願公開第00266576(EP,A1)
国際公開第94/027993(WO,A1)
特開平04-074167(JP,A)
特開昭63-104974(JP,A)
特開昭61-043186(JP,A)
特開昭58-072589(JP,A)
特開昭64-003181(JP,A)
FRANZBLAU, S. G. et al, Comparative in vitro activities of 20 fluoroquinolones against
Mycobacterium leprae, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1990年, Vol.34, No.2
, p.229-31

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/4709
A61K 31/5383
A61P 31/04
C07D 401/04
C07D 498/06
CAplus/REGISTRY(STN)