薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
111 (1) 19-31 (1991)

Quinolone 系抗菌剤の研究 (第2報¹⁾) 7-Aminoalkoxy-1-cyclopropyl-
6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acid
及びその関連化合物の合成と抗菌活性

吉田敏彦,* 山本陽一, 八木典幸, 高橋慶衛,
安田信吾, 加藤日出男, 伊藤安夫
北陸製薬株式会社中央研究所

Studies on Quinolone Antibiotics. II.¹⁾ Synthesis and Antibacterial Activity of
7-Aminoalkoxy-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-
carboxylic Acids and Their Derivatives

Toshihiko YOSHIDA,* Yoichi YAMAMOTO, Noriyuki YAGI, Yoshie TAKAHASHI,
Shingo YASUDA, Hideo KATO, and Yasuo ITOH
Central Research Laboratories, Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.,
Inokuchi Katsuyama, Fukui 911, Japan

(Received September 14, 1990)

7-Aminoalkoxy-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid and their derivatives (**8**–**10**) were synthesized and their antibacterial activities were evaluated. Among them, compounds (**10d**–**f**, **k**) having an alkyl group at α -position of the amino group were found to have *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity comparable to that of ciprofloxacin (**1**). Structure-activity relationship of these compounds was also stated.

Keywords—quinolone; antibacterial activity; aminoalkoxy group; urinary recovery; systemic infection; structure-activity relationship

Ciprofloxacin (**1**)²⁾に代表されるニューキノロン剤はキノロン環の6位にフッ素原子, 7位にピペラジン環又はアミノピロリジン環等の塩基性複素環が導入されたことを構造的な特徴としている。著者らは**1**がすぐれた抗菌活性を有していることに興味をいだき, 前報^{1a)}において**1**の7位のピペラジン環の代りに鎖状の置換基である2-aminoethoxy- (**2**)³⁾, 2-aminoethylthio- (**3**)⁴⁾, 及び2-aminoethylamino- (**4**)³⁾基を導入し, その抗菌活性を調べたところ, エーテル体 (**2**), 及びチオエーテル体 (**3**) が比較的強い抗菌力を有していることを見出した。そこでエーテル体 (**2**) を先導化合物とし, そのアルキル置換基に化学修飾を加えた。すなわちメチレン鎖, 側鎖アルキル基, 及び環状アルキル基を導入したアミノアルコキシ基を有する化合物 (**8**–**10**) を合成し, それらの置換基による抗菌活性に与える影響について検討した。

Chart 1

合成

今回スクリーニングに用いた化合物は Chart 2 に示した経路で合成した。キノロン誘導体 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid (**5**: Y=H)⁵⁾ に dimethylformamide (DMF) 中 sodium hydride 存在下 aminoalkylalcohol (**11a–z**) を反応させてそれぞれ対応するエーテル体 (**8a–z**) へ誘導した。同様にして 8-フッ素体 (**6**: Y=F)⁶⁾ を原料としてアルコール体と反応させ対応するエーテル体 (**9a, d–f, k, l, o, w, x**) を合成した。また 8-クロル体 (**7**: Y=Cl)⁷⁾ に aminoalkylalcohol (**11a, x**) を作用させエーテル体 (**10a, x**) を得ることが出来た。

Chart 2

しかし、本反応において原料となる **7** (Y=Cl) は合成上収率が悪く大量の入手が困難であることから、本法は実用的であるとは言い難い。そこで 8-クロル体 (**10**) の簡便な合成法を開拓する為、容易に合成できる 8-無置換体 (**8a**) の直接クロル化を検討した (Chart 3)。Sulfuryl chloride⁸⁾ 又は *N*-chlorosuccinimide を用いて **8a** の塩素化反応を検討したが目的の **10a** を得ることが出来なかった。しかし **8a** を無水トリフルオロ酢酸 (TFA) と反応させアミド体 (**12**, 75%) としてアミノ基を保護したのち、クロロスルホン酸中塩素ガス^{7a)} を作用させ 8-クロル体 (**13**, 73%) へ誘導することに成功した。アミド体 (**13**) のアルカリ加水分解により保護基を除去し、目的とするキノロン (**10a**) を得ることが出来た。また 8-無置換体 (**8a**) に本反応を行ったところ直接 8-クロル体 (**10a**) を得ることができた。なお本法で得た **10a** は **7** から誘導した **10a** と直接比較により同一物質であることを確認し

Chart 3

た. ここに 8-クロル体の新しい合成法を見い出すことができた. その他の 8-クロル体 (10d—g, k, l, o, w) も本法によって直接クロル化することにより合成した. 今回合成したキノロン誘導体の物理恒数等を Table I にまとめた.

抗菌試験

今回合成したエーテル型化合物 (8a—z, 9a, d—f, k, l, o, w, x, 10a, d—f, g, k, l, o, w, x) についてグラム陽性菌 (*Staphylococcus aureus* FDA 209P JC-1), グラム陰性菌 (*Escherichia coli* NIHJ JC-2, *Klebsiella pneumoniae* PCI-602, *Serratia marcescens* IAM 1184, *Pseudomonas aeruginosa* IFO 3445, *Enterobacter cloacae* 963) を用いて抗菌試験を行い, それぞれの化合物の最小発育阻止濃度 (MIC, $\mu\text{g/ml}$) を求めた. また抗菌活性の優れた 8-クロル体についてマウス全身感染症に対する治療効果を 1 との活性比として Table II にデータをまとめた.

構造活性相関

今回合成した化合物の抗菌試験の結果から 8 位が無置換で 7 位にアミノアルコキシ基を有する化合物におけるアルキル置換基 (環状化合物も含めて) の構造活性相関について以下のような結論を得た.

1) メチレン鎖の長さについて 酸素原子と窒素原子の間のメチレン鎖は 2 個が抗菌活性に最も好ましくそれより長くなると活性は低下した (8a > 8b > 8c). また, この傾向は環状化合物についても同様であった (8p > 8q, 8r).

2) 末端アミノ基の α 位へのアルキル基の導入について *S. aureus* に対して置換基の導入は抗菌活性にほとんど影響を及ぼさないが, グラム陰性菌では嵩高い基の導入は抗菌活性を弱める傾向を示した. 特にプロピル基, フェニル基の導入は明らかに抗菌活性を低下させた (8a, 8d—k).

3) 末端アミノ基の β 位へのアルキル基導入について メチル基, エチル基までは抗菌活性は維持されるがプロピル基になると低下する傾向を示した (8a, 8l—n).

4) 窒素原子を環内に含まない環状構造を有する化合物について 5 員環構造 (8o) の方が対応する 6 員環構造 (8p) よりも強い抗菌活性を示した (8o—r).

5) 窒素原子を環内に含む環状構造を有する化合物について 5 員環構造 (8s, w) の方が対応する 6 員環構造 (8u, y) よりも強い抗菌活性を示した. また, ピロリジンタイプにおいては *N*-Me 体が活性が上昇する傾向にあった (8w > 8s, 8x).

6) 光学活性体について 光学異性体間では抗菌活性の差異は認められなかった (8e = 8f, 9e = 9f, 10e = 10f). 前報¹⁾において 8 位にハロゲン原子を導入すると活性が上昇するという知見を得ている. その結果を基に比較的高活性の化合物について 8 位のフッ素体 (9), クロル体 (10) を合成し, それら化合物について抗菌活性を調べたところ, 予想通り抗菌活性の上昇が見られた. 特にこの傾向は鎖状タイプに強く見られた. 8 位クロル

TABLE I. Physical and Analytical Data for 7-Substituted 1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acids and Their Derivatives

Compd. No.	Method	R	Y	mp (°C) (Recryst. solvents)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)		
							Calcd	Found	
8a	A	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -O-	H	187.5–188.5 (H ₂ O-MeOH)	61	C ₁₃ H ₁₃ FN ₂ O ₄ · 1/4H ₂ O	57.97 (57.94)	5.03 (5.02)	9.01 (8.90)
8b	A	H ₂ N-(CH ₂) ₃ -O-	H	224–226 (EtOH)	39	C ₁₈ H ₁₇ FN ₂ O ₄ ·HCl· 1/2H ₂ O	52.54 (52.70)	5.24 (5.21)	7.66 (7.44)
8c	A	H ₂ N-(CH ₂) ₄ -O-	H	203–204 (EtOH)	36	C ₁₇ H ₁₉ FN ₂ O ₄ ·HCl	55.07 (55.03)	5.44 (5.42)	7.55 (7.63)
8d	A	H ₂ NCH(CH ₃)O- Me	H	210–214 (dec.) (CHCl ₃ -MeOH)	38	C ₁₈ H ₁₇ FN ₂ O ₄ ·H ₂ O	56.80 (56.74)	5.66 (5.61)	8.28 (8.35)
8e	A	H ₂ NCCCH ₂ O- Me	H	228–233 (dec.) (MeOH-Et ₂ O)	39	C ₁₈ H ₁₇ FN ₂ O ₄ · HCl·2H ₂ O	48.92 (49.07)	5.65 (5.46)	7.13 (7.27)
8f	A	H ₂ NCCCH ₂ O- Me	H	230–235 (dec.) (MeOH-Et ₂ O)	30	C ₁₈ H ₁₇ FN ₂ O ₄ ·HCl· 1/2H ₂ O	52.54 (52.61)	5.24 (5.31)	7.66 (7.39)
8g	A	H ₂ NCH(CH ₃)CH ₂ O- Et	H	197–200 (dec.) (H ₂ O)	68	C ₁₇ H ₁₉ FN ₂ O ₄ ·H ₂ O	57.95 (57.91)	6.01 (5.63)	7.95 (7.97)
8h	A	H ₂ NCHCH ₂ O- Pr	H	164–168 (CHCl ₃ -MeOH)	40	C ₁₈ H ₂₁ FN ₂ O ₄ · 3/2H ₂ O	57.59 (57.64)	6.44 (5.99)	7.46 (7.41)
8i	A	H ₂ NCHCH ₂ O- Ph	H	171–172 (CHCl ₃ -MeOH)	56	C ₂₁ H ₁₉ FN ₂ O ₄	65.96 (65.85)	5.01 (5.11)	7.33 (7.30)
8j	A	H ₂ NCHCH ₂ O- Bn	H	180–183 (EtOH)	26	C ₂₃ H ₂₁ FN ₂ O ₄	66.66 (66.32)	5.34 (5.65)	7.07 (6.98)
8k	A	H ₂ NCCCH ₂ O- Me	H	197–200 (CHCl ₃ -MeOH)	44	C ₁₇ H ₁₉ FN ₂ O ₄	61.07 (61.06)	5.73 (5.90)	8.38 (8.33)

TABLE I. (continued)

Compd. No.	Method	R	Y	mp (°C) (Recryst. solvents)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)		
							Calcd	Found	
							C	H	N
8l	A	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CHO}-\text{Me}$	H	235–240 (EtOH–CHCl ₃ –Et ₂ O)	28	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	51.27 (51.36)	5.38 (5.24)	7.47 (7.50)
8m	A	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CHO}-\text{Et}$	H	233–237 (EtOH–Et ₂ O)	68	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$	54.40 (54.63)	5.51 (5.42)	7.46 (7.48)
8n	A	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CHO}-\text{Pr}$	H	240–242 (MeOH)	19	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$	60.50 (60.26)	6.20 (5.97)	7.84 (7.65)
8o	A		H	241–246 (dec.) (MeOH)	37	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$	55.82 (55.79)	5.33 (5.32)	7.23 (7.12)
8p	A		H	238–242 (dec.) (MeOH–Et ₂ O)	30	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$	56.23 (56.54)	5.71 (5.51)	6.90 (6.93)
8q	A		H	240–245 (dec.) (MeOH)	81	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$	56.23 (56.11)	5.71 (5.96)	6.90 (6.82)
8r	A	$\text{H}_2\text{N}-\text{trans}-\text{cyclohexyl}-\text{O}-$	H	285–290 (dec.) (MeOH)	57	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$	56.86 (56.73)	5.65 (5.76)	6.98 (7.01)
8s	A		H	229–230.5 (dec.) (MeOH)	36	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$	60.62 (60.49)	5.24 (5.54)	8.32 (8.16)
8t	A		H	235–239 (dec.) (MeOH)	55	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	53.94 (54.13)	5.53 (5.31)	6.99 (7.04)
8u	A		H	236–239 (MeOH)	23	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$	55.18 (54.85)	5.40 (5.52)	7.15 (7.09)
8v	A		H	290–295 (dec.) (MeOH–H ₂ O)	20	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$	55.18 (55.19)	5.40 (5.67)	7.15 (7.08)

TABLE I. (continued)

Compd. No.	Method	R	Y	mp (°C) (Recryst. solvents)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)		
							Calcd	Found	
							C	H	N
8w	A		H	184.5–185.5 (dec.) (CHCl ₃ -EtOH)	64	C ₁₈ H ₁₉ FN ₂ O ₄	62.42 (62.42)	5.53 (5.62)	8.09 (8.03)
8x	A		H	210–213 (dec.) (CHCl ₃ -MeOH)	59	C ₁₉ H ₂₁ FN ₂ O ₄	63.32 (63.33)	5.87 (5.77)	7.77 (7.72)
8y	A		H	208–210 (dec.) (CHCl ₃ -MeOH)	57	C ₁₉ H ₂₁ FN ₂ O ₄	63.32 (63.18)	5.87 (5.80)	7.77 (7.71)
8z	A		H	243–246 (H ₂ O)	53	C ₁₉ H ₂₁ FN ₂ O ₄ · 1/2H ₂ O	61.78 (62.07)	6.00 (5.78)	7.58 (7.38)
9a	A	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -O-	F	212–213 (dec.) (CHCl ₃ -MeOH)	24	C ₁₃ H ₁₄ F ₂ N ₂ O ₄ ·H ₂ O	52.63 (52.36)	4.71 (4.58)	8.18 (8.02)
9d	A	H ₂ NCH ₂ CH ₂ O- Me	F	219–221 (dec.) (MeOH-Et ₂ O)	28	C ₁₈ H ₁₈ F ₂ N ₂ O ₄ ·HCl	51.28 (51.17)	4.57 (4.77)	7.47 (7.46)
9e	A	H ₂ NCCCH ₂ O- Me H	F	215–219 (dec.) (MeOH-Et ₂ O)	16	C ₁₈ H ₁₈ F ₂ N ₂ O ₄ · HCl·H ₂ O	48.93 (48.81)	4.88 (4.58)	7.13 (7.14)
9f	A	H ₂ NCCCH ₂ O- H Me	F	216–220 (dec.) (MeOH-Et ₂ O)	36	C ₁₈ H ₁₈ F ₂ N ₂ O ₄ · HCl·1/2H ₂ O	50.07 (49.92)	4.73 (4.54)	7.30 (7.28)
9k	A	H ₂ NCCCH ₂ O- H Me	F	213–218 (EtOH-Et ₂ O)	44	C ₁₇ H ₁₈ F ₂ N ₂ O ₄ ·HCl	52.52 (52.19)	4.93 (5.19)	7.21 (6.87)
9l	A	Me H ₂ NCH ₂ CHO-	F	239–243 (MeOH-EtOH)	5	C ₁₈ H ₁₈ F ₂ N ₂ O ₄ · HCl·1/2H ₂ O	50.07 (50.12)	4.73 (4.66)	7.30 (7.29)
9o	A		F	229–231 (dec.) (MeOH-Et ₂ O)	22	C ₁₈ H ₁₈ F ₂ N ₂ O ₄ ·HCl	53.94 (53.81)	4.78 (4.85)	6.99 (6.95)

TABLE II. *In Vitro* Antibacterial Activity of 7-Substituted 1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acids

Compd. No.	Microorganism ($\mu\text{g/ml}^a$)						Ratio of <i>in vivo</i> activity ^{b)}
	<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	<i>S. marcescens</i> AM 1184	<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	<i>E. cloacae</i> 963	
8a	3.13	0.20	0.10	0.39	1.56	0.20	
8b	1.56	1.56	0.39	3.13	3.13	1.56	
8c	1.56	12.5	0.78	12.5	25	12.5	
8d	1.56	0.20	0.10	0.39	1.56	0.39	
8e	1.56	0.39	0.10	0.39	3.13	0.39	
8f	1.56	0.20	0.10	0.39	1.56	0.20	
8g	1.56	0.20	0.10	0.78	1.56	0.39	
8h	1.56	0.39	0.10	0.78	1.56	0.78	
8i	3.13	0.39	0.10	1.56	12.5	0.78	
8j	1.56	0.39	0.10	0.78	3.13	0.39	
8k	1.56	0.78	0.10	3.13	3.13	0.78	
8l	1.56	0.39	0.10	0.78	1.56	0.39	
8m	1.56	0.39	0.10	0.78	1.56	0.39	
8n	1.56	0.78	0.10	0.78	6.25	0.78	
8o	0.39	0.10	0.05	0.39	1.56	0.20	
8p	1.56	1.56	0.05	0.78	1.56	0.39	
8q	0.39	1.56	0.20	3.13	6.25	3.13	
8r	1.56	6.25	0.39	12.5	12.5	6.25	
8s	3.13	0.39	0.20	0.78	1.56	0.39	
8t	0.78	0.39	0.10	0.78	1.56	0.39	
8u	1.56	0.78	0.20	1.56	6.25	0.78	
8v	0.78	0.39	0.10	1.56	1.56	0.78	
8w	1.56	0.10	0.05	0.39	0.78	0.10	
8x	0.78	0.10	0.025	0.39	0.78	0.10	
8y	3.13	0.78	0.20	1.56	12.5	0.78	
8z	0.78	0.20	0.025	0.39	1.56	0.20	
9a	1.56	0.10	0.10	0.20	0.78	0.10	
9d	1.56	0.10	0.05	0.20	0.78	0.20	
9e	1.56	0.10	0.05	0.20	0.39	0.20	
9f	1.56	0.10	0.05	0.20	0.78	0.10	
9k	0.78	0.20	0.05	0.39	1.56	0.20	
9l	1.56	0.20	0.10	0.39	0.78	0.20	
9o	0.78	0.20	0.10	0.39	3.13	0.39	
9w	1.56	0.20	0.10	0.39	1.56	0.20	
9x	1.56	0.20	0.10	0.39	3.13	0.20	
10a	0.39	0.05	0.05	0.20	0.39	0.10	0.3
10d	0.39	0.05	0.025	0.10	0.39	0.10	1.1
10e	0.39	0.05	0.025	0.10	0.39	0.05	1.2
10f	0.39	0.05	0.025	0.10	0.39	0.10	1.2
10g	0.39	0.10	0.025	0.20	0.78	0.10	0.4
10k	0.39	0.10	0.025	0.39	0.78	0.10	1.1
10l	0.39	0.10	0.05	0.20	0.78	0.20	0.3
10o	0.39	0.20	0.05	0.20	1.56	0.20	0.1
10w	0.39	0.10	0.05	0.20	0.78	0.10	0.4
10x	0.39	0.20	0.05	0.39	1.56	0.20	0.4
CPFX	0.20	0.025	0.012	0.10	0.20	0.05	1.0

^{a)} Inoculum size, one loopful of 10^6 CFU/ml. ^{b)} Protective effect against systemic infection in mice (*E. coli* KC-14).

体については *in vivo* 抗菌活性をマウス全身感染治療効果で調べた。その結果、アミノ基の α 位にメチル基を導入した化合物 (**10d—f, k**) は対応する無置換体 (**10a**) よりも著しく *in vivo* 活性が上昇し **1** とほぼ同等の活性を示すことが明らかとなった。なおアミノ基の α 位にエチル基を導入した **10g** 更に環状化合物 **10o, w, x** は *in vitro* 抗菌活性から期待されたほど *in vivo* 抗菌活性は示さなかった。この結果については 7 位置換基による吸収及び体内分布が影響しているものと推定される。代表的な化合物 (**8a, d, 9a, 10a, d, k**) についてラットにおける経口投与後の尿中排泄率を測定した。その結果を Table III に示した。尿中排泄率は 8 位にハロゲン原子を導入 (**10a** > **9a** > **8a, 10d** > **8d**) することにより改善され、更に 7 位置換基のアミノ基の α 位にメチル基を導入 (**10d, 10k** > **10a, 8d** > **8a**) することにより飛躍的に尿中排泄率の上昇することが判明した。このように 8 位にハロゲン原子を導入すると *in vitro* 抗菌活性及び体内動態が改善されることにより *in vivo* 抗菌活性に優れた効果をもたらした。また 7 位置換基のアミノ基の α 位にメチル基を導入することで体内動態が改善され *in vivo* 抗菌活性に優れた効果を示した。今回合成した化合物の中では、**10d, k** が **1** に比べて *in vitro* 抗菌活性では若干劣るものの体内動態改善により *in vivo* 抗菌活性ではほぼ同等の抗菌活性を示すことを明らかにした。

実験の部

融点は柳本微量融点測定装置で測定し、未補正である。元素分析はヤナコ MT-3 型元素分析装置で行った。各種スペクトルは次の機種を用いて測定した。赤外線吸収スペクトル (IR), 日立 270-30 型赤外分光光度計; 核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$), 日本電子 JNM FX-90Q 核磁気共鳴装置 (90 MHz) (tetramethylsilane を内部標準として使用); 質量スペクトル (MS), 日本電子 JMSDX 300 型質量分析装置。

7-(2-Aminoalkoxy)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acid (8) の合成 Aminoalkylalcohol (**11a—z**) (9.3 mmol) の DMF (5 ml) 溶液に氷冷下攪拌しながら NaH (0.37 g, 9.3 mmol, 60% mineral oil dispersion) を加え更に同温で 30 分間攪拌した。この溶液に氷冷下 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid (**5**) (0.50 g, 1.9 mmol) を加え 10 分間攪拌した後、更に室温で 20 分間攪拌した。反応液に 10% HCl を加え pH 5 とし、溶媒を減圧で留去した。残渣に水を加えた後 10% NaOH で pH 8 とし、析出結晶をろ取した。得られた結晶の塩又は塩基をそれぞれ再結晶した。

同様の方法により quinolone (**6**) から **9a, d—f, 9l, 9o, 9w, 9x** を、quinolone (**7**) から **10a, x** を合成した。

1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-[2-(trifluoroacetyl amino)ethoxy]quinoline-3-carboxylic Acid (12) の合成 7-(2-Aminoethoxy)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid (**8a**) (1.50 g, 4.9 mmol) の CH_2Cl_2 (30 ml) 懸濁液に室温攪拌下 TFAA (3.10 g, 14 mmol) を滴下し、30 分間同温で攪拌した。反応液を減圧で濃縮し、残渣に Et_2O を加え析出結晶をろ取し、DMF-EtOH 混液から再結晶して、mp 262—265°C の無色板状晶 (**12**) を 1.47 g (75%) 得た。Anal. Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5$: C, 50.75; H, 3.51; N, 6.96. Found: C, 50.69; H, 3.78; N, 7.00. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1730 (COOEt), 1716 (CONH), 1634 (CO). MS m/z : 402 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.87—1.78 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 3.35—4.19 (3H, m, CH, NCH_2), 4.48 (2H, t, $J=5.5$ Hz, OCH_2), 7.79 (1H, d, $J=7$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 7.98 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.68 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 9.56 (1H, s, CONH).

8-Chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-[2-(trifluoroacetyl amino)ethoxy]quinoline-3-carboxylic Acid (13) の合成 Amide 体 (**12**) (0.95 g, 2.4 mmol) の chlorosulfonic acid (10 ml) 溶液に微量のヨウ素片を加え氷冷攪拌下、塩素ガスを導入しながら同温で 30 分攪拌した。反応液を氷水中に加え析出結晶をろ取し、粗結晶 (**13**) を 0.76 g (73%) 得た。MeOH から再結晶し、mp 189—193°C の黄色結晶を得た。Anal. Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5$: C, 46.75; H, 3.00; N, 6.41. Found: C, 46.55; H, 3.25; N, 6.35. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1708 (COOEt, CONH), 1606 (CO). MS m/z : 438, 436 (M^+ , 1:3). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.80—1.10 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$),

TABLE III. Urinary Recovery of 7-Substituted-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acids

Compd. No.	Cumulative recovery (%) ^{a)}	
	0—24 h	0—48 h
8a	2.8±0.7	2.8±0.7
8d	21.3±8.6	—
9a	19.1±3.1	19.8±3.5
10a	24.2±2.6	24.8±2.6
10d	74.1±4.7	76.5±4.6
10k	60.6±2.0	60.8±2.0
CPFX	18.0±1.3	19.1±1.5

a) Urinary excretion after oral administration in rats at a dose of 20 mg/kg ($n=5$) (*E. coli* NIHJ JC-2).

TABLE IV. Spectral Data for 7-Substituted 1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acids and Their Derivatives

Compd. No.	MS (<i>m/z</i>)	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}	$^1\text{H-NMR } \delta$ (DMSO- d_6)
8a	306 (M^+)	1632 (CO)	1.00–1.50 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.84–3.24 (2H, m, NCH_2), 3.60–4.00 (1H, m, CH), 4.29 (2H, t, $J=5.5$ Hz, OCH_2), 7.77 (1H, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 7.96 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.67 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8b	320 (M^+)	1716 (COOH) 1634 (CO)	1.07–1.54 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.19 (2H, quint, $J=6.5$ Hz, CH_2), 3.03 (2H, t, $J=6.5$ Hz, NCH_2), 3.69–4.00 (1H, m, CH), 4.47 (2H, t, $J=6.5$ Hz, OCH_2), 7.80 (1H, d, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.01 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.71 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8c	334 (M^+)	1708 (COOH) 1632 (CO)	1.04–2.16 (8H, m, $\text{CH}_2 \times 4$), 2.66–3.64 (2H, m, NCH_2), 3.70–4.04 (1H, m, CH), 4.37 (2H, t, $J=5.5$ Hz, OCH_2), 7.78 (1H, d, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.00 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.70 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8d	320 (M^+)	1622 (CO)	1.04–1.42 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 1.15 (3H, d, $J=6$ Hz, CH_3), 3.00–4.00 (2H, m, NCH , CH), 4.11 (2H, d, $J=6$ Hz, OCH_2), 7.77 (1H, d, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.00 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.69 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8e	320 (M^+)	1716 (COOH) 1634 (CO)	0.90–1.60 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 1.39 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.70–4.05 (2H, m, NCH , CH), 4.51 (2H, d, $J=5.5$ Hz, OCH_2), 7.90 (1H, d, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.03 (1H, d, $J=11.5$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.69 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8f	320 (M^+)	1716 (COOH) 1634 (CO)	0.91–1.60 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 1.40 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.70–4.05 (2H, m, NCH , CH), 4.53 (2H, d, $J=5.5$ Hz, OCH_2), 7.87 (1H, d, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.03 (1H, d, $J=11.5$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.69 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8g	334 (M^+)	1626 (CO)	0.97 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH_3), 0.96–1.81 (6H, m, $\text{CH}_2 \times 3$), 2.90–3.25 (1H, m, NCH), 3.68–4.02 (1H, m, CH), 4.16 (2H, d, $J=5$ Hz, OCH_2), 7.77 (1H, d, $J=7$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 7.97 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.68 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8h	348 (M^+)	1726 (COOH) 1630 (CO)	0.72–1.95 (11H, m, $\text{CH}_2 \times 4$, CH_3), 3.12–4.12 (2H, m, NCH , CH), 4.34 (2H, d, $J=4.5$ Hz, OCH_2), 7.81 (1H, d, $J=7$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.02 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.70 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8i	383 ($\text{M}^+ + 1$)	1732 (COOH) 1630 (CO)	0.97–1.62 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 3.60–4.00 (1H, m, CH), 4.24–4.52 (3H, m, NCH , OCH_2), 7.20–7.60 (5H, m, Ph), 7.76 (1H, d, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 7.99 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.68 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8j	397 ($\text{M}^+ + 1$)	1732 (COOH) 1628 (CO)	0.96–1.56 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.62–3.98 (4H, m, CH, NCH , OCH_2), 4.16 (2H, d, $J=5.5$ Hz, PhCH_2), 7.00–7.40 (5H, m, Ph), 7.72 (2H, d, $J=7$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 7.98 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.67 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8k	334 (M^+)	1622 (CO)	1.00–1.40 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 1.19 (6H, s, $\text{CH}_3 \times 2$), 3.69–4.21 (1H, m, CH), 4.01 (2H, s, OCH_2), 7.73 (1H, d, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 7.97 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.67 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8l	320 (M^+)	1706 (COOH) 1634 (CO)	1.00–1.60 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 1.43 (3H, d, $J=6$ Hz, CH_3), 3.22 (2H, d, $J=5.5$ Hz, NCH_2), 3.67–4.18 (1H, m, CH), 5.00–5.52 (1H, m, OCH), 7.96 (H, d, $J=7$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.04 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.71 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8m	334 (M^+)	1706 (COOH) 1634 (CO)	0.95–2.09 (6H, m, $\text{CH}_2 \times 3$), 0.96 (3H, t, $J=7$ Hz, CH_3), 3.22 (2H, d, $J=5$ Hz, NCH_2), 3.76–4.14 (1H, m, CH), 5.05–5.43 (1H, m, OCH), 8.02 (1H, d, $J=8$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.03 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.07 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8n	348 (M^+)	1628 (CO)	0.80–2.18 (8H, m, $\text{CH}_2 \times 4$), 0.93 (3H, t, $J=6.5$ Hz, CH_3), 2.91 (2H, d, $J=5.5$ Hz, NCH_2), 3.56–4.85 (2H, m, CH, OCH), 7.87 (1H, d, $J=8$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 7.97 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.67 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)

TABLE IV. (continued)

Compd. No.	MS (<i>m/z</i>)	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}	$^1\text{H-NMR } \delta$ (DMSO- <i>d</i> ₆)
8o	346 (M^+)	1696 (COOH) 1630 (CO)	0.83—1.60 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 1.62—2.78 (6H, m, $\text{CH}_2 \times 3$), 3.58—4.27 (2H, m, NCH, CH), 5.12—5.56 (1H, m, OCH), 7.84 (1H, d, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.02 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.71 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8p	360 (M^+)	1710 (COOH) 1632 (CO)	0.88—4.32 (14H, m, $\text{CH}_2 \times 6$, NCH, CH), 4.62—5.39 (1H, m, OCH), 8.02 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.10 (1H, d, $J=7$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.69 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8q	360 (M^+)	1714 (COOH) 1630 (CO)	0.68—2.39 (12H, m, $\text{CH}_2 \times 6$), 2.98—3.64 (1H, m, NCH), 3.70—4.16 (1H, m, CH), 4.52—5.16 (1H, m, OCH), 7.83 (1H, d, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 7.98 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.68 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8r	360 (M^+)	1714 (COOH) 1632 (CO)	0.97—2.80 (12H, m, $\text{CH}_2 \times 6$), 2.82—3.62 (1H, m, NCH), 3.65—4.12 (1H, m, CH), 4.49—5.03 (1H, m, OCH), 7.81 (1H, d, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 7.97 (1H, d, $J=11.5$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.68 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8s	332 (M^+)	1624 (CO)	1.27—2.00 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.53—2.99 (2H, m, CH_2), 3.71—4.45 (5H, m, CH, $\text{NCH}_2 \times 2$), 5.63—5.97 (1H, m, OCH), 8.15 (1H, d, $J=6$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.39 (1H, d, $J=10.5$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 9.42 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8t	347 ($\text{M}^+ + 1$)	1732 (COOH) 1630 (CO)	0.86—1.60 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 1.65—2.39 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.97—3.57 (2H, m, NCH_2), 3.63—4.30 (2H, m, CH, NCH), 4.63 (2H, d, $J=5.5$ Hz, OCH_2), 7.86 (1H, d, $J=7$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.01 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.69 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8u	346 (M^+)	1730 (COOH) 1630 (CO)	0.85—2.38 (8H, m, $\text{CH}_2 \times 4$), 2.68—4.14 (5H, m, CH, $\text{NCH}_2 \times 2$), 5.02—5.51 (1H, m, OCH), 7.97 (1H, d, $J=6$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.00 (1H, d, $J=11.5$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.68 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8v	346 (M^+)	1726 (COOH) 1634 (CO)	0.93—1.71 (4H, m, CH_2), 1.74—2.49 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.86—3.60 (4H, m, $\text{NCH}_2 \times 2$), 3.69—4.09 (1H, m, CH), 4.80—5.45 (1H, m, OCH), 7.84 (1H, d, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.02 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.69 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8w	346 (M^+)	1720 (COOH) 1630 (CO)	1.04—1.60 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 1.90—3.22 (6H, m, $\text{NCH}_2 \times 2$, CH_2), 2.46 (3H, s, NCH_3), 3.44—3.78 (1H, m, CH), 4.90—5.22 (1H, m, OCH), 7.46 (1H, d, $J=7$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.00 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.73 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8x	360 (M^+)	1714 (COOH) 1628 (CO)	1.00—3.20 (11H, m, $\text{CH}_2 \times 4$, NCH_2 , NCH), 2.42 (3H, s, NCH_3), 3.60—4.02 (1H, m, CH), 4.25 (2H, d, $J=6$ Hz, OCH_2), 7.79 (1H, d, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 7.96 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.67 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8y	360 (M^+)	1712 (COOH) 1628 (CO)	1.00—3.04 (12H, m, $\text{CH}_2 \times 4$, $\text{NCH}_2 \times 2$), 2.24 (3H, s, NCH_3), 3.60—4.10 (1H, m, CH), 4.51—5.04 (1H, m, OCH), 7.79 (1H, d, $J=7$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 7.94 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.66 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
8z	360 (M^+)	1710 (COOH) 1632 (CO)	0.91—1.53 (4H, m, CH_2), 1.54—2.80 (8H, m, $\text{CH}_2 \times 2$, $\text{NCH}_2 \times 2$), 2.21 (3H, s, NCH_3), 3.59—4.07 (1H, m, CH), 4.53—5.05 (1H, m, OCH), 7.77 (1H, d, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 7.95 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.66 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
9a	324 (M^+)	1618 (CO)	1.04—1.32 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.76—3.03 (2H, m, NCH_2), 3.94—4.47 (3H, m, CH, OCH_2), 7.95 (1H, dd, $J=11$, 2 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.71 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
9d ^{a)}	338 (M^+)	1732 (COOH) 1616 (CO)	1.10—1.50 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 1.48 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3), 3.57—4.70 (4H, m, CH, NCH, OCH_2), 8.00 (1H, dd, $J=11$, 2 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.83 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
9e	338 (M^+)	1732 (COOH) 1622 (CO)	1.10—1.50 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 1.38 (3H, d, $J=5.5$ Hz, CH_3), 3.40—3.80 (1H, m, NCH), 3.92—4.34 (1H, m, CH), 4.46 (2H, d, $J=5.5$ Hz, OCH_2), 7.99 (1H, dd, $J=11$, 2 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.72 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
9f	338 (M^+)	1728 (COOH)	1.10—1.50 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 1.37 (3H, d, $J=5.5$ Hz, CH_3), 3.40—

TABLE IV. (continued)

Compd. No.	MS (<i>m/z</i>)	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}	$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- <i>d</i> ₆)
		1622 (CO)	3.80 (1H, m, NCH), 4.00–4.30 (1H, m, CH), 4.44 (2H, d, <i>J</i> =5.5 Hz, OCH ₂), 8.00 (1H, dd, <i>J</i> =11, 2 Hz, C ₅ -H), 8.73 (1H, s, C ₂ -H)
9k	352 (M ⁺)	1736 (COOH) 1612 (CO)	1.11–1.37 (4H, m, CH ₂ ×2), 1.43 (6H, s, CH ₃ ×2), 4.02–4.29 (1H, m, CH), 4.36 (2H, s, OCH ₂), 8.00 (1H, dd, <i>J</i> =11, 2 Hz, C ₅ -H), 8.72 (1H, s, C ₂ -H)
9l	338 (M ⁺)	1736 (COOH) 1608 (CO)	1.04–1.59 (4H, m, CH ₂ ×2), 1.38 (3H, d, <i>J</i> =6.5 Hz, CH ₃), 3.15 (2H, d, <i>J</i> =6 Hz, NCH ₂), 3.96–4.36 (1H, m, CH), 4.67–5.09 (1H, m, OCH), 7.99 (1H, dd, <i>J</i> =10.5, 2 Hz, C ₅ -H), 8.73 (1H, s, C ₂ -H)
9o	364 (M ⁺)	1728 (COOH) 1608 (CO)	0.94–1.44 (4H, m, CH ₂ ×2), 1.55–2.40 (6H, m, CH ₂ ×3), 3.52–3.84 (1H, m, NCH), 3.95–4.35 (1H, m, CH), 4.96–5.25 (1H, m, OCH), 7.96 (1H, dd, <i>J</i> =10.5, 2 Hz, C ₅ -H), 8.71 (1H, s, C ₂ -H)
9w	364 (M ⁺)	1732 (COOH) 1614 (CO)	1.12–1.33 (4H, m, CH ₂ ×2), 2.23–2.56 (2H, m, CH ₂), 2.90 (3H, s, NCH ₃), 3.24–4.34 (5H, m, NCH ₂ ×2, CH), 5.20–5.41 (1H, m, OCH), 7.99 (1H, dd, <i>J</i> =10.5, 2 Hz, C ₅ -H), 8.72 (1H, s, C ₂ -H)
9x	378 (M ⁺)	1732 (COOH) 1634 (CO)	0.98–1.46 (4H, m, CH ₂ ×2), 1.63–2.40 (4H, m, CH ₂ ×2), 2.84–4.32 (4H, m, NCH ₂ , NCH, CH), 2.95 (3H, s, NCH ₃), 4.52–5.16 (2H, m, OCH ₂), 7.97 (1H, dd, <i>J</i> =11, 2 Hz, C ₅ -H), 8.71 (1H, s, C ₂ -H)
10a	342, 340 (M ⁺ , 1 : 3)	1732 (COOH) 1616 (CO)	0.94–1.32 (4H, m, CH ₂ ×2), 3.13–3.49 (2H, m, NCH ₂), 4.30–4.60 (3H, m, OCH ₂ , CH), 8.14 (1H, d, <i>J</i> =11 Hz, C ₅ -H), 8.46 (2H, br, NH ₂), 8.85 (1H, s, C ₂ -H)
10d	356, 354 (M ⁺ , 1 : 3)	1732 (COOH) 1614 (CO)	0.95–1.32 (4H, m, CH ₂ ×2), 1.42 (3H, d, <i>J</i> =6.5 Hz, CH ₃), 3.48–3.78 (1H, m, NCH), 4.42–4.65 (3H, m, OCH ₂ , CH), 8.12 (1H, d, <i>J</i> =11 Hz, C ₅ -H), 8.84 (1H, s, C ₂ -H)
10e	356, 354 (M ⁺ , 1 : 3)	1728 (COOH) 1608 (CO)	0.96–1.50 (4H, m, CH ₂ ×2), 1.40 (3H, d, <i>J</i> =6 Hz, NCH ₃), 3.52–3.84 (1H, m, NCH), 4.39 (2H, d, <i>J</i> =6 Hz, OCH ₂), 4.26–4.62 (1H, m, CH), 8.12 (1H, d, <i>J</i> =11 Hz, C ₅ -H), 8.84 (1H, s, C ₂ -H)
10f	356, 354 (M ⁺ , 1 : 3)	1732 (COOH) 1616 (CO)	0.96–1.50 (4H, m, CH ₂ ×2), 1.39 (3H, d, <i>J</i> =6 Hz, CH ₃), 3.50–3.90 (1H, m, NCH), 4.37 (2H, d, <i>J</i> =6 Hz, OCH ₂), 4.20–4.60 (1H, m, CH), 8.13 (1H, d, <i>J</i> =11 Hz, C ₅ -H), 8.84 (1H, s, C ₂ -H)
10g	370, 368 (M ⁺ , 1 : 3)	1730 (COOH) 1614 (CO)	1.04 (3H, t, <i>J</i> =7 Hz, CH ₃), 1.00–1.42 (4H, m, CH ₂ ×2), 1.66–2.12 (2H, m, CH ₂), 3.26–3.67 (1H, m, NCH), 4.26–4.59 (1H, m, CH), 4.46 (2H, d, <i>J</i> =5 Hz, OCH ₂), 8.12 (1H, d, <i>J</i> =11 Hz, C ₅ -H), 8.84 (1H, s, C ₂ -H)
10k	298, 296 (M ⁺ –CH ₂ C–(CH ₃) ₂ NH ₂ , 1 : 3)	1728 (COOH) 1622 (CO)	1.04–1.35 (4H, m, CH ₂ ×2), 1.45 (6H, s, CH ₃ ×2), 4.19–4.58 (3H, m, CH, OCH ₂), 8.14 (1H, d, <i>J</i> =11 Hz, C ₅ -H), 8.85 (1H, s, C ₂ -H)
10l	357, 355 (M ⁺ +1, 1 : 3)	1740 (COOH) 1604 (CO)	0.91–1.65 (4H, m, CH ₂ ×2), 1.36 (3H, d, <i>J</i> =5.5 Hz, CH ₃), 3.19 (2H, d, <i>J</i> =5.5 Hz, NCH ₂), 4.24–4.64 (1H, m, CH), 4.68–5.10 (1H, m, OCH), 8.12 (1H, d, <i>J</i> =11 Hz, C ₅ -H), 8.84 (1H, s, C ₂ -H)
10o	382, 380 (M ⁺ , 1 : 3)	1748 (COOH) 1602 (CO)	0.77–1.42 (4H, m, CH ₂ ×2), 1.55–2.43 (6H, m, CH ₂ ×3), 3.57–3.92 (1H, m, NCH), 4.22–4.62 (1H, m, CH), 5.00–5.34 (1H, m, OCH), 8.12 (1H, d, <i>J</i> =11 Hz, C ₅ -H), 8.84 (1H, s, C ₅ -H)
10w	382, 380 (M ⁺ , 1 : 3)	1732 (COOH) 1622 (CO)	0.86–1.44 (4H, m, CH ₂ ×2), 2.22–2.60 (2H, m, CH ₂), 2.91 (3H, s, NCH ₃), 3.28–3.96 (4H, m, NCH ₂ ×2), 4.24–4.56 (1H, m, CH), 5.18–5.44 (1H, m, OCH), 8.11 (1H, d, <i>J</i> =11 Hz, C ₅ -H), 8.83 (1H, s, C ₂ -H)
10x	396, 394 (M ⁺ , 1 : 3)	1728 (COOH) 1616 (CO)	0.88–1.44 (4H, m, CH ₂ ×2), 1.68–2.59 (4H, m, CH ₂ ×2), 2.88–4.12 (3H, m, NCH ₂ , NCH), 2.98 (3H, s, NCH ₃), 4.24–5.46 (3H, m, CH, OCH ₂), 8.12 (1H, d, <i>J</i> =11.5 Hz, C ₅ -H), 8.83 (1H, s, C ₂ -H)

a) In CD₃OD.

3.50—3.80 (2H, m, NCH₂), 4.15—4.45 (3H, m, CH, OCH₂), 8.07 (1H, d, $J=11$ Hz, C₅-H), 8.82 (1H, s, C₂-H).

7-(2-Aminoethoxy)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acid Hydrochloride (10a) の合成¹⁾ 1) Amide-ester 体 (13) (0.50 g, 1.1 mmol) の 10% NaOH (5 ml) 懸濁液を 50—60°C で 20 分攪拌した. 反応液に 10% HCl を加え pH 2 とし CHCl₃ で洗浄後, 10% NaOH で pH 8 とし析出結晶をろ取した. 得られた結晶の EtOH 懸濁液に EtOH-HCl 溶液を加え pH 2 とし析出結晶をろ取し, MeOH-Et₂O 混液から再結晶して淡褐色結晶 (10a) を 0.24 g (55%) 得た.

2) 7-(2-Aminoethoxy)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid (8a) (3.00 g, 9.8 mmol) の chlorosulfonic acid (12 ml) 溶液に微量のヨウ素片を加え氷冷攪拌下, 塩素ガスを導入しながら同温で 2.5 時間攪拌した. 反応液を氷水中に加え 20% NaOH で pH 8 とし析出結晶ろ取した. 得られた結晶を 1) の方法と同様に処理して 10a を 2.08 g (56%) 得た.

2) と同様にして 10d—f, k, l, o, w を合成した. 比旋光度: 8e $[\alpha]_D^{25} -7.4^\circ$ ($c=1$, H₂O); 8f $[\alpha]_D^{25} +7.8^\circ$ ($c=1$, H₂O); 8t $[\alpha]_D^{25} -2.0^\circ$ ($c=1$, H₂O); 8x $[\alpha]_D^{25} -7.1^\circ$ ($c=1$, 0.1 N HCl); 9e $[\alpha]_D^{25} -8.0^\circ$ ($c=0.2$, H₂O); 9f $[\alpha]_D^{25} +8.8^\circ$ ($c=0.2$, H₂O); 9x $[\alpha]_D^{25} -1.8^\circ$ ($c=1$, H₂O); 10e $[\alpha]_D^{25} -7.5^\circ$ ($c=1$, H₂O); 10f $[\alpha]_D^{25} +7.4^\circ$ ($c=1$, H₂O); 10x $[\alpha]_D^{25} -2.3^\circ$ ($c=1$, H₂O).

In Vitro 抗菌活性 日本化学療法学会標準法⁹⁾に準じて各化合物の MIC (μ g/ml) は Mueller-Hinton 寒天培地 (pH 7.4 Difco 社製) を用い寒天平板希釈法により測定した.

In Vivo 抗菌活性 1 群 10 匹の ICR 系雄性マウスの腹腔内に大腸菌 (*E. coli* KC-14) を 6.0×10^7 CFU/マウス 注入し, その直後に 0.5% カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁した各薬剤 (5 用量, 0.1 ml/10 g) をそれぞれ 1 回経口投与した. 薬物用量と投与後 7 日目の生存率のカーブから 50% の動物が死を免れ治癒する用量 (ED₅₀) を求めた.

ラット尿中排泄 20 時間絶食した SD 系雄性ラット (7 w) に, 0.5% カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁した各薬剤を経口投与後 1 匹ずつ代謝ケージに入れて自然排泄尿を採取した. 採取した尿検体の濃度測定は大腸菌 (*E. coli* NIHJ JC-2) を用いたカップ法により実施した. 検量線の作成及び検体の希釈には 1/15 M リン酸緩衝液を用いた.

謝辞 本研究にあたり, 御助言を賜った当社中央研究所 越中栄一博士, 小川信男博士及び抗菌試験を担当された楠崎英一博士, 大道光一の諸氏に深く感謝致します.

引用文献及び注

- 1) a) 第 1 報; 吉田敏彦, 山本陽一, 八木典幸, 安田信吾, 加藤日出男, 伊藤安夫, 薬誌, **110**, 258 (1990); b) Y. Itoh, H. Kato, E. Koshinaka, N. Ogawa, K. Mitani, N. Yagi, T. Yoshida, T. Suzuki, Eur. Pat. Appl. EP 339406 [*Chem. Abstr.*, **112**, 178707e (1990)].
- 2) R. Wise, J. M. Andrews, L. J. Edwards, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **23**, 559 (1983).
- 3) キノロンの 1 位の置換基がエチル基の化合物の合成は若干報告されている. Y. Nishimura, A. Minamida, J. Matsumoto, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 479 (1988).
- 4) a) 大日本製薬株式会社 日特開平 1156961 (1989); b) J. M. Domala, L. D. Hanna, C. L. Heifetz, M. P. Hutt, T. F. Mich, J. D. Sanchez, M. Solomon, *J. Med. Chem.*, **29**, 394 (1986).
- 5) 第一製薬株式会社, 日特開昭 60-72885 (1985) [*Chem. Abstr.*, **103**, 141855q (1985)].
- 6) G. Klaus, P. Uwe, Z. H. Joachim, M. Karl, Ger. Offen. Patent 3318145 [*Chem. Abstr.*, **102**, 78744q (1985)].
- 7) a) K. Erich, P. Uwe, G. Klaus, Ger. Offen. Patent 3420796 [*Chem. Abstr.*, **104**, 168196h (1986)]; b) P. Uwe, G. Klaus, Z. H. Joachim, M. Karl, Ger. Offen. Patent 3420743 [*Chem. Abstr.*, **104**, 186446u (1986)].
- 8) 伊藤安夫, 加藤日出男, 越中栄一, 小川信男, 八木典幸, 日特開昭 62-178586 (1987) [*Chem. Abstr.*, **107**, 217493a (1987)].
- 9) S. Goto, K. Jo, T. Kawakita, N. Kosaki, S. Mitsunashi, J. Nishino, N. Ohsawa, H. Tanami, *Chemotherapy*, **29**, 76 (1981).