

[Ethyl-1-¹⁴C]AT-2266 およびその関連化合物の合成

景本 昭・根来利行・中尾全志・関根 豊・橋本昌久

大日本製薬株式会社総合研究所

AT-2266 の生体内動態研究のために、Chart 1 に示す方法により ¹⁴C 標識 AT-2266 ([ethyl-1-¹⁴C]AT-2266) を合成した。

前駆体, I-a [ethyl 7-(4-acetyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylate] に計算量の 0.75 倍の市販の [1-¹⁴C]ethyl iodide (185MBq, 5.0 mCi) を用いて ¹⁴C エチル化を行った。得られる生成物, [1-¹⁴C]ethyl-I-a (中間体, II-a-¹⁴C) と未反応の I-a との混合物を過剰の非標識の ethyl iodide で完全にエチル化した。この 2 段階のエチル化 (hot および cold run) をすることによって、つぎの単離・精製を有効にし、II-a-¹⁴C を良好な収率 (70.6 %, 130.6 MBq, 3.53 mCi) で得た。II-a-¹⁴C の加水分解により, [ethyl-1-¹⁴C] AT-2266 を 107.3 MBq (2.9 mCi, 82.2%) 得た。放射化学的通算収率は 58.0% であり、追加合成によって、この方法の再現性を確認した。

対照化合物として、類似構造の [ethyl-1-¹⁴C]norfloxacin を合成した。[Ethyl-1-¹⁴C]AT-2266 と同様の方法により 111 MBq (3.0 mCi) の [1-¹⁴C]ethyl iodide から [ethyl-1-¹⁴C]norfloxacin (44.4 MBq, 1.2 mCi, 40.0%) を合成した。

両者の放射化学的純度は、それぞれ 99% 以上であった。

はじめに

AT-2266, 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid はグラム陰性菌をはじめ、多くの細菌に対して広い抗菌スペクトルを有するピリドンカルボン酸系の新しい合成化学療法剤である¹⁾²⁾。

AT-2266 の詳細な生体内動態研究のために、¹⁴C 標識 AT-2266 の合成を行った。標識位置は、代謝による脱離の恐れが少なく、比較的標識が容易と推測できる AT-2266 の ethyl 基の 1 位の炭素に決定した。このような ¹⁴C 標識 AT-2266 を適切な方法で合成するため、若干の検討を行った結果、Chart 1 に示すように I-a と市販の ¹⁴C 標識 ethyl iodide から 3 工程で ¹⁴C 標識 AT-2266 を合成できる簡便で効率的な方法を見いだした。また、類似構造の Norfloxacin [1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid] の標識についても、同様の方法を適用し [ethyl-1-¹⁴C]-norfloxacin を簡便かつ効率的に合成することに成功したので合わせて報告する。

¹⁴C 標識 AT-2266 および ¹⁴C 標識 Norfloxacin の合成

1. ¹⁴C 標識 AT-2266* の合成

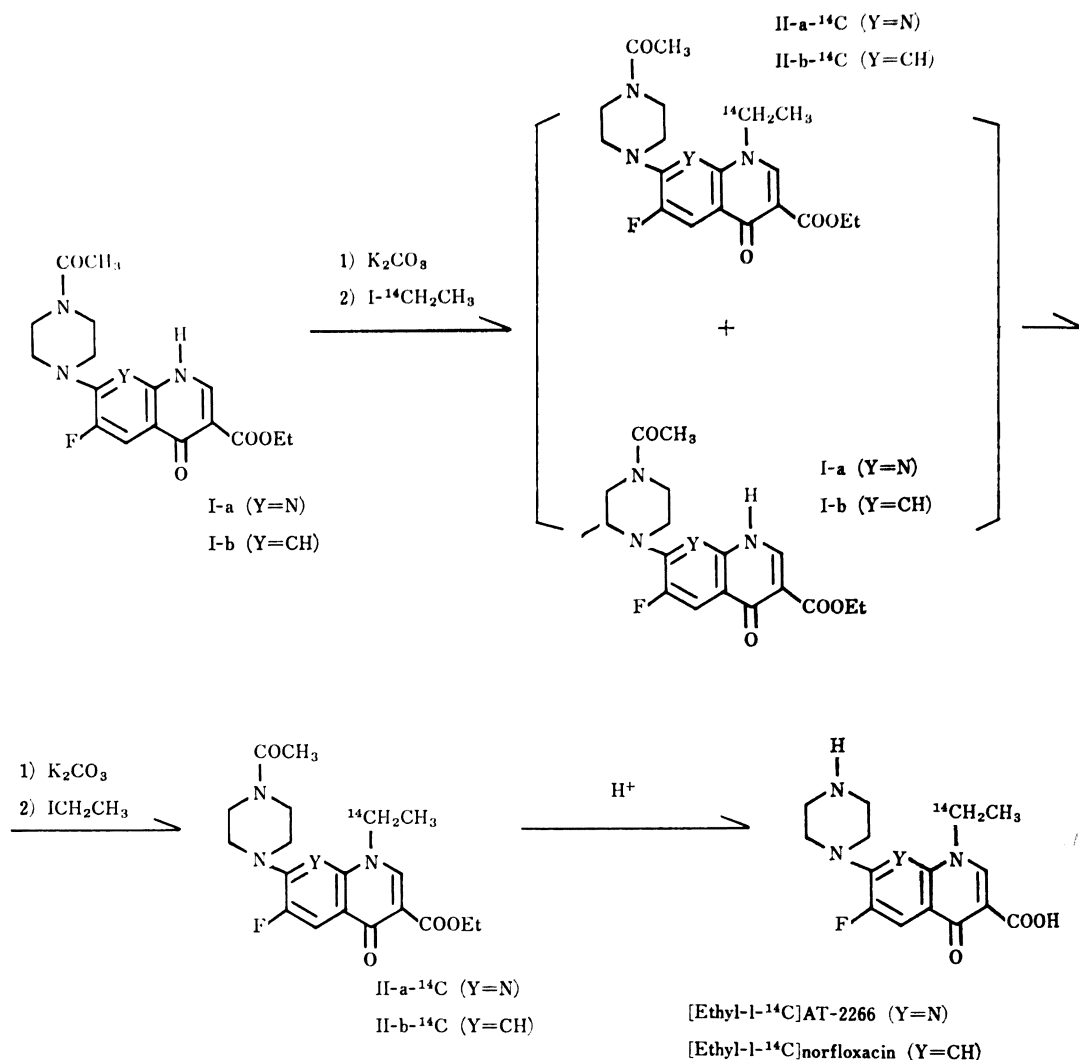
Matsumoto ら¹⁾ の非標識 AT-2266 の合成法を応用し

て、市販の [1-¹⁴C]ethyl iodide から、Chart 1 に示す方法により [ethyl-1-¹⁴C]AT-2266 を合成した。

はじめに、中間体の II-a-¹⁴C [ethyl 7-(4-acetyl-1-piperazinyl)-1-[1-¹⁴C]ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylate] の合成の効率化の観点から、[1-¹⁴C]ethyl iodide の使用量と II-a-¹⁴C の放射化学的収率や品質などの関係ならびに II-a-¹⁴C の精製法について、非標識化合物を用いて、予備的に検討した。その結果、①純粋な II-a-¹⁴C を 1 工程で得るには、計算量の 3 倍程度の [1-¹⁴C]ethyl iodide が必要であり、そのため放射化学的収率は低下する ②[1-¹⁴C]ethyl iodide の使用量が少ない場合には、得られる II-a-¹⁴C 中に未反応の I-a [ethyl 7-(4-acetyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylate] が混在するが、放射化学的収率は向上する (以上 Table 1 参照) ③粗製の II-a-¹⁴C (未反応の I-a を含む) は、再結晶などによる精製が困難であるが、混在する I-a をエチル化 (非標識 ethyl iodide による) する方法により、比較的簡単に精製できることなどが示された。

このような結果に基づいて、m mol スケールで I-a のカリウム塩と計算量の 0.75 倍の [1-¹⁴C]ethyl iodide 185 MBq (5.0 mCi) から得られる粗製の II-a-¹⁴C (未反応の I-a, 約 25% 含む) を過剰の非標識 ethyl iodide で同様

(脚注) *化学名 1-[1-¹⁴C] Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid, 以下 [ethyl-1-¹⁴C]-AT-2266 と略す。

Chart 1 Synthetic route of [ethyl-1-¹⁴C]AT-2266 and [ethyl-1-¹⁴C] norfloxacin

に処理し、エチル化を完了させた結果、ほぼ純粋な II-a-¹⁴C (Fig. 1 にラジオ薄層クロマトグラムを示す) が 130.6 MBq (3.53 mCi, 70.6%) 得られた。

つぎに、この II-a-¹⁴C 130.6 MBq (3.53 mCi) を加水分解して、純度 99% 以上の [ethyl-1-¹⁴C]AT-2266 (Fig. 2 にラジオ薄層クロマトグラムを示す) が 107.3 MBq (2.9 mCi, 82.2%) 得られた。なお、本品の放射化学的通算収率は 58.0% であった。

この [ethyl-1-¹⁴C]AT-2266 の合成法は、非標識 AT-2266 の合成法をそのまま適用するよりも、放射化学的収率が良く、かなり効率的であった。追加合成でも、上

記と同様 185 MBq (5.0 mCi) の [1-¹⁴C]ethyl iodide より出発し、目的物の [ethyl-1-¹⁴C]AT-2266 が前回と同収率 (107.3 MBq, 2.9 mCi) で得られ、本法は再現性にも優れた方法であることが確認できた。

2. ¹⁴C 標識 Norfloxacin* の合成

前項の [ethyl-1-¹⁴C]AT-2266 の合成法に準じて、Chart 1 に示した方法により [ethyl-1-¹⁴C]norfloxacin

(脚注) *化学名 1-[1-¹⁴C] Ethyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid, 以下 [ethyl-1-¹⁴C] norfloxacin と略す。

を合成した。

はじめに、I-b [ethyl 7-(4-acetyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylate] について、計算量の0.75倍の[1-¹⁴C]ethyl iodide 111 MBq(3.0 mCi)と過剰の非標識 ethyl iodide による2段階のエチル化を行い、中間体の II-b-¹⁴C [ethyl 7-(4-acetyl-1-piperazinyl)-1-[1-¹⁴C]ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylate] が72.9 MBq (1.97 mCi, 65.7%) 得られた。この II-b-¹⁴C には、0.6%程度の未反応の I-b と約2.2%の放射性副生成物の混在を認めた(Fig. 3 にラジオ薄層クロマトグラムを示す)が、非標識化合物を用いた実験(cold run)の結果では以後の工程に不都合な影響を与えないので、これ以上の精製は行わなかった。

つぎに、この II-b-¹⁴C 72.9 MBq (1.97 mCi) を加水分解して、純度99%以上の[ethyl-1-¹⁴C]norfloxacin (Fig. 4 にラジオ薄層クロマトグラムを示す) が44.4 MBq (1.2 mCi, 60.9%) 得られた。なお、本品の放射化学的通算収率は40.0%であった。

以上の[ethyl-1-¹⁴C]AT-2266 および[ethyl-1-¹⁴C]-norfloxacin の合成法の詳細をつぎの実験の部に示す。

実験の部

融点は、精密微量融点測定器(石井理化)で測定(未補正)した。IR(赤外線吸収)スペクトルは、Infrared Spectrophotometer EPI-510(日立)で、NMR(核磁気共鳴)スペクトルは、60 MHz NMR Spectrometer EM-360(Varian)または80 MHz NMR Spectrometer

FT-80A(Varian)で、それぞれ測定した。放射活性は、Tricarb Liquid Scintillation Spectrometer Model 3380(Packard)を用いて測定し、クエンチングの補正は外部標準法で行った。Thin-layer chromatography(薄層クロマトグラフィ, TLC)のプレートには、Silicagel 60 F₂₅₄, 0.25mm(Merck)を使用し、プレート上の放射活性の探査は、Radiochromatogram Scanner Model 7201(Packard)を用いて行った。また、各成分の定量は、TLC Scanner CS-900(島津, reference 側波長378 nm, sample 側波長262 nm)を用いて行った。

1. [Ethyl-1-¹⁴C]AT-2266 の合成

1-1. 中間体 II-a-¹⁴C の合成のための予備検討

(¹⁴C 標識 ethyl iodide の使用量の検討)

10mlの封管中 I-a[ethyl 7-(4-acetyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylate]¹⁾ 300 mg, 無水 K₂CO₃ 115 mg, dimethylformamide (DMF) 3.5 ml の懸濁液を開封、攪拌下1時間、120°に加熱する。水冷下必要量の ethyl iodide を加え溶封後、3時間、130°に加熱する。水冷後、開封し、反応混合物を CHCl₃ で洗い出し、溶媒を留去、残渣に H₂O 約40 ml を加え、CHCl₃ で抽出(100 ml×2)、水洗、乾燥(無水 Na₂SO₄)後、減圧留去し、それぞれ黄色粒状品の粗製の II-a (未反応 I-a を含む)を得る(Table 1)。

これらの純度は、それぞれの II-a の TLC (スポット量 20 μg/CHCl₃, 展開溶媒 CHCl₃:MeOH=8:1) を行い、R_f=0.50 の II-a と R_f=0.25 の未反応 I-a の面

Table 1 Relationships in yield of II-a between I-a and ethyl iodide

No.	I-a	ICH ₂ CH ₃	II-a				
			Crude	Content of II-a		Yield from I-a	Yield from ICH ₂ CH ₃
1	300 mg [1.0]	198 μl, 386 mg [3.0]	316 mg	100%	316 mg(274 mg)	97.8%(84.8%)	32.6%(28.3%)
2	"	99 μl, 194 mg [1.5]	311 mg	95.2%	295 mg	91.3%	60.9%
3	"	66 μl, 129 mg [1.0]	301 mg	82.5%	248 mg	76.8%	76.8%
4	"	50 μl, 97 mg [0.75]	294 mg	75.1%	221 mg	68.4%	91.2%

I-a=Ethyl 7-(4-acetyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylate,

II-a=Ethyl 7-(4-acetyl-1-piperazinyl)-1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylate, []=Molar ratio, ()=Purified II-a.

積比 (TLC Scanner での UV 強度による) から算出した。

1-2. 中間体 II-a- ^{14}C の合成

10 ml の封管中 I-a 300 mg, 無水 K_2CO_3 115 mg, DMF 3.5 ml の懸濁液を開封, 攪拌下 1 時間, 120° に加熱する。冷後, マニホールド管を用いて, 常法により $[1-^{14}\text{C}]$ ethyl iodide (The Radiochemical Centre, Amer-sham 製) 185 MBq (5.0 mCi)/13.8 mg と非標識 ethyl iodide 83 mg を移し取り, 溶封後 3 時間, 130° に加熱する。水冷後, 開封し, 反応混合物を CHCl_3 約 30 ml で洗い出し, 溶媒を留去, H_2O 約 30 ml を加え, CHCl_3 で抽出 ($60\text{ ml} \times 2$), 水洗, 乾燥 (無水 Na_2SO_4) 後, 減圧留去し, 307 mg の粗製の II-a- ^{14}C (前項に準じて行った TLC の結果, II-a- ^{14}C の放射活性ピークを $R_f=0.50$ に認め, 未反応 I-a ($R_f=0.25$) の含量は 26.3 % であった) を得る。

この粗製の II-a- ^{14}C を全量 DMF 3.5 ml に溶解し, 無水 K_2CO_3 230 mg を加え, 攪拌下, 1 時間 120° に加熱する。冷後, これに非標識 ethyl iodide 390 mg を加え, 攪拌下 3 時間, 130° に加熱する。反応終了後, 減圧留去, 残渣に H_2O 約 30 ml を加え, CHCl_3 で抽出 ($50\text{ ml} \times 2$), 水洗, 乾燥 (無水 Na_2SO_4) 後, 減圧留去し, 黄色粒状品の II-a- ^{14}C (前項に準じて行った TLC (Fig. 1) の結果, II-a- ^{14}C の放射活性ピークを $R_f=0.50$ に認め, 未反応 I-a ($R_f=0.25$) は検出されなかった) を 130.6 MBq (3.53 mCi, 70.6 %)/320 mg (I-a より 99.0 %) 得る。

追加合成では, 前回と同様に, I-a 300 mg と $[1-^{14}\text{C}]$ -ethyl iodide 185 MBq (5.0 mCi) から出発し, 高純度の II-a- ^{14}C 144.3 MBq (3.9 mCi, 78.0 %)/314 mg (I-a より 97.2 %) を得た。

1-3. $[^{14}\text{C}]$ AT-2266 の合成

II-a- ^{14}C 130.6 MBq (3.53 mCi)/320 mg を 20 % HCl 1.6 ml に溶解し, 攪拌下 2 時間還流する。反応終了後, H_2O 1.6 ml を加え, 水冷後析出する結晶を濾取, EtOH 5 ml で洗浄, 風乾し (濾液は別に処理), 得られる結晶を H_2O 約 30 ml に熱時溶解, 脱色炭 (50 mg) を加えて濾過, 温 H_2O 約 30 ml で洗浄する。濾液を合わせて約 10 ml まで減圧濃縮し, 20 % HCl 1 ml を加え水冷, 析出結晶を濾取, 冷水 3 ml, EtOH 8 ml で洗浄, 風乾する (濾液は別に処理)。この結晶を H_2O 15 ml に懸濁し c-NH $_4$ OH 0.7 ml を加えて溶解し, 約 10 ml まで減圧濃縮し, 水冷後析出結晶を濾取, 冷 H_2O 3 ml で洗浄 (濾液は別に処理) 後, 乾燥 (90° , 3 mm, 4 時間) し, 無色針状品の $[^{14}\text{C}]$ AT-2266 の第 1 結晶 87.3 MBq (2.36 mCi, 66.8 %)/160 mg を得る。

Fig. 1 Thin layer radiochromatogram of II-a- ^{14}C

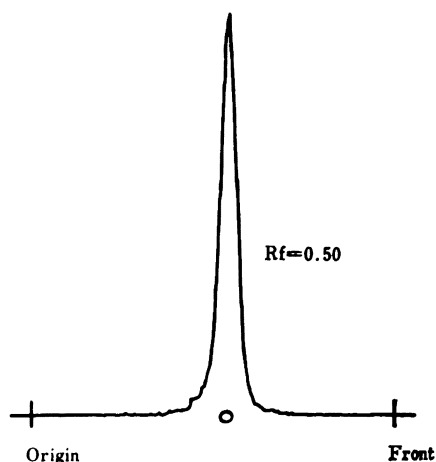
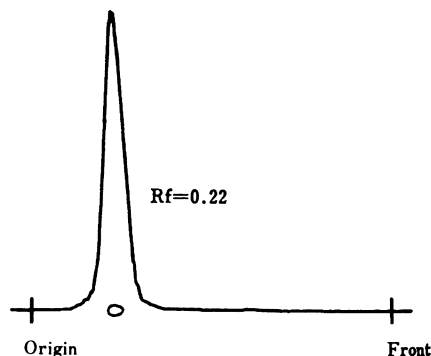


Fig. 2 Thin layer radiochromatogram of $[^{14}\text{C}]$ AT-2266



上記 3 つの濾液を合わせて, これに非標識の AT-2266 202 mg と 20 % HCl 1.6 ml を加えて, 熱時溶解後, 約 10 ml まで減圧濃縮し, 冷後析出する結晶を濾取, EtOH 5 ml で洗浄, 風乾し得られる結晶を第 1 結晶と同様に処理し, 無色針状品の $[^{14}\text{C}]$ AT-2266 の第 2 結晶 20.0 MBq (0.54 mCi, 15.3 %)/155 mg を得た。

第 1 結晶, 第 2 結晶共に, 逆希釈分析と TLC (展開溶媒, ethyl acetate : benzene : MeOH : NH $_4$ OH = 5 : 1 : 3 : 2, $R_f=0.22$; 第 1 結晶, Fig. 2) の結果, 化学的および放射化学的純度は, いずれも 99 % 以上であった。

追加合成では, 前回と同様に II-a- ^{14}C 144.3 MBq (3.9 mCi)/314 mg から出発し, 高純度の無色針状品の $[^{14}\text{C}]$ AT-2266 を第 1 結晶として 98.8 MBq (2.67 mCi, 68.5 %)/197 mg, 第 2 結晶として (精製の

ために添加した非標識 AT-2266 は 100 mg) 8.5 MBq (0.23 mCi, 5.9 %)/61 mg を得た。

1-4. 非標識化合物による AT-2266 の合成 (cold run)

標識化合物の合成に先立って、標識化合物合成の際と同じスケールで Chart 1 の合成経路にしたがって非標識の II-a および AT-2266 の合成をし、構造確認を行った。

a. 非標識 II-a の合成

I-a 300 mg を用いて、黄色粒状晶、mp 190-192° の II-a を 305 mg (I-a より 94.4 %) 得た。TLC : Rf=0.50 に 1 スポット (UV 発色)、標品 II-a の Rf 値に一致、IR (KBr) ν C=O : 1725, 1690, 1630 cm^{-1} 。

b. 非標識 AT-2266 の合成

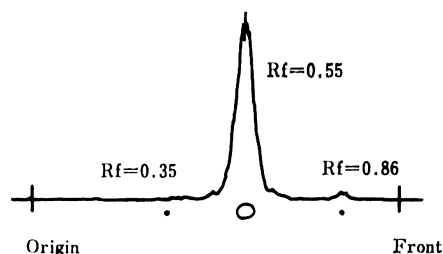
II-a 305 mg を用いて、無色針状晶、mp 224-226° の AT-2266 を 176 mg (70.3 %) 得た (第 1 結晶のみ)。TLC : Rf=0.22 に 1 スポット (UV 発色)、標品 AT-2266 の Rf 値に一致、Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3$: C, 56.24 ; H, 5.35 ; F, 5.93 ; N, 17.49. Found : C, 56.30 ; H, 5.29 ; F, 5.69 ; N, 17.54. NMR (60 MHz, CDCl_3) δ : 8.76 (1 H, s, H-2), 8.12 (1 H, d, J=14 Hz, H-5), 4.45 (2 H, q, J=7 Hz, NCH_2CH_3), 4.13~2.87 (8 H, m, piperazine H), 1.53 (3 H, t, NCH_2CH_3)、標品 AT-2266¹⁾ の NMR スペクトルデータに一致した。

2. ^{14}C 標識 Norfloxacin の合成

2-1. 前駆体 I-b の合成

7-(4-acetyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (フランス Roger Bellon 社より提供を受けた) 5.0 g を abs. CH_2Cl_2 100 ml に懸濁、室温攪拌下、 Et_3N 3.6 g を加え、同温度で 2 時間攪拌する。ついで、氷冷攪拌下、ethyl chloroformate 3.6 g を滴下、同温度で 2 時間攪拌後、EtOH 8.3 g を加え、室温にもした後、1 時間還流する。冷後、析出する結晶を濾取、 H_2O 約 350 ml と CHCl_3 約 50 ml で洗浄、DMF より再結晶 (活性炭処理) し、無色粒状晶、mp 310-311° (dec.) の I-b を 3.7 g (68.3 %) 得た。TLC : 展開溶媒、 CHCl_3 : MeOH=8 : 1, Rf=0.35. Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_4\text{O}_4$: C, 59.83 ; H, 5.58 ; F, 5.26 ; N, 11.63. Found : C, 59.62 ; H, 5.68 ; F, 5.44 ; N, 11.90. IR (KBr) ν NH : 3150 cm^{-1} , ν C=O : 1690, 1630 cm^{-1} . NMR (80 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.1 (1 H, d, J=6.6 Hz, NH), 8.46 (1 H, d, J=6.6 Hz, H-2), 7.70 (1 H, d, $J_{\text{H-F}}=13.5$ Hz, H-5), 7.07 (1 H, d, $J_{\text{H-F}}=7.6$ Hz, H-8), 4.18 (2 H, q, J=7.0

Fig. 3 Thin layer radiochromatogram of II-b- ^{14}C



Hz, NCH_2CH_3), 3.84~2.92 (8 H, m, piperazine H), 2.04 (3 H, s, NCOCH_3), 1.26 (3 H, t, J=7.0 Hz, NCH_2CH_3)。

2-2. 中間体 II-b- ^{14}C の合成

II-a- ^{14}C の場合に準じて、I-b 300 mg に [$1-^{14}\text{C}$]ethyl iodide (The Radiochemical Centre, Amersham 製) 111 MBq (3.0 mCi)/8 mg と非標識 ethyl iodide 89 mg を反応させる。氷冷後、開封し、反応混合物を濾過、沸騰 DMF 約 20 ml で洗浄する。濾液と洗液を合わせて減圧留去し、得られる結晶を DMF 3.5 ml に懸濁し、無水 K_2CO_3 230 mg を加え、攪拌下、1 時間 120° に加熱する。冷後、これに非標識 ethyl iodide 390 mg を加え、攪拌下 3 時間、130° に加熱する。反応終了後、減圧留去、残渣に H_2O 約 30 ml を加え、 CHCl_3 で抽出 (40 ml $\times$ 3)、水洗、乾燥 (無水 Na_2SO_4) 後、減圧留去し、微黄色粒状晶の II-b- ^{14}C を 72.9 MBq (1.97 mCi, 65.7 %)/320 mg (I-b より 99.1 %) 得る。

TLC (Fig. 3) : 展開溶媒 CHCl_3 : MeOH=8 : 1

放射活性ピークは Rf=0.55 (II-b- ^{14}C , 約 97.8 %) と Rf=0.86 (副生成物, 約 2.2 %) の 2 ピークであり、UV 発色ではこれらのスポットの他に Rf=0.35 に約 0.6 % の未反応 I-b のスポットを認めた (TLC Scanner による UV 強度から算出)。

2-3. [Ethyl-1- ^{14}C]norfloxacin の合成

II-b- ^{14}C 72.9 MBq (1.97 mCi)/320 mg を非標識 II-b 170 mg で希釈し、20 % HCl 2.5 ml を加え、2 時間 130° で加熱攪拌する。反応終了後、氷冷し EtOH 15 ml を加え析出する結晶を濾取、EtOH 15 ml で洗浄する。得られる結晶を H_2O 7 ml に溶解し、c- NH_4OH 0.36 ml を加え、析出する結晶を濾取、 H_2O 5 ml で洗浄の後、EtOH より再結晶 (活性炭処理) し、無色針状晶の [ethyl-1- ^{14}C] norfloxacin を 44.4 MBq (1.2 mCi, 60.9 %)/264 mg 得た。

逆希釈分析と TLC (展開溶媒, n-BuOH : AcOH :

H₂O=4:1:5 (上層), R_f=0.14, Fig. 4) の結果, 化学的および放射化学的純度は, 99%以上であった。

2-4. 非標識化合物による Norfloxacin の合成 (cold run)

a. 非標識 II-b の合成

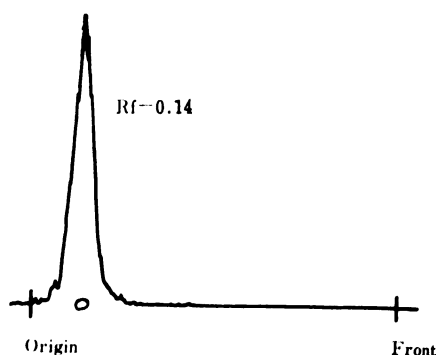
I-b 300 mg を用いて, 微黄色粒状晶の II-b を 312 mg (I-b より 96.6%) 得た。TLC では, R_f=0.55 に II-b のスポットを認め, 他に未反応 I-b (R_f=0.35) や副生成物 (R_f=0.86) の少量のスポットを認めた。

この II-b の一部を CH₃CN より再結晶 (活性炭処理) し, 微黄色粒状晶, mp 217-218° の II-b (TLC: R_f=0.55 に 1 スポット, UV 発色) を得た。Anal. Calcd for C₂₀H₂₄FN₃O₄: C, 61.69; H, 6.21; F, 4.88; N, 10.79. Found: C, 62.03; H, 6.48; F, 4.98; N, 10.90. IR (KBr) ν C=O: 1720, 1680, 1620 cm⁻¹. NMR (60 MHz, CDCl₃) δ : 8.45 (1 H, s, 2-H), 8.08 (1 H, d, J_{H-F}=13 Hz, 5-H), 6.78 (1 H, d, J_{H-F}=7 Hz, 8-H), 4.40 (2 H, q, J=7 Hz, OCH₂CH₃), 4.23 (2 H, q, J=7 Hz, NCH₂CH₃), 4.00~3.00 (8 H, m, piperazine H), 2.17 (3 H, s, COCH₃), 1.53 (3 H, t, J=7 Hz, NCH₂CH₃), 1.40 (3 H, t, J=7 Hz, OCH₂CH₃). MS(m/e): 389(M⁺).

b. 非標識 Norfloxacin の合成

II-b 490 mg を用いて, 無色針状晶, mp 219-221° の Norfloxacin を 254 mg (63.2%) 得た。TLC: R_f=0.14 に 1 スポット (UV 発色)。Anal. Calcd for C₁₈H₁₈FN₃O₃: C, 60.18; H, 5.68; F, 5.95; N, 13.16. Found: C, 60.38; H, 5.83; F, 6.07; N, 13.33. IR (KBr) ν C=O: 1730, 1630 cm⁻¹. NMR (60 MHz, CF₃-COOD) δ : 9.43 (1 H, s, 2-H), 8.42 (1 H, d, J_{H-F}=13 Hz, 5-H), 7.60 (1 H, d, J_{H-F}=7 Hz, 8-H),

Fig. 4 Thin layer radiochromatogram of [ethyl-1-¹⁴C]norfloxacin



4.93 (2 H, q, J=7 Hz, NCH₂CH₃), 4.30~3.60 (8 H, m, piperazine H), 1.81 (3 H, t, J=7 Hz, NCH₂CH₃). MS(m/e): 319(M⁺).

(実験期間: 1979年4月~1979年9月および1980年10月~1980年12月)

文 献

- 1) MATSUMOTO J.; T. MIYAMOTO, A. MINAMIDA, Y. NISHIMURA, H. EGAWA & H. NISHIMURA: Pyridone-Carboxylic Acids as Antibacterial Agents. 2. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 1,6,7-Tri-substituted 1,4-Dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic Acids. Including Enoxacin, a New Antibacterial Agent. J. Med. Chem., 27 (3), 292-301, 1984
- 2) MATSUMOTO J.; Y. TAKASE & Y. NISHIMURA: Eur. Patent 9,425, 1980

SYNTHESES OF [ETHYL-1-¹⁴C]AT-2266 AND ITS RELATED COMPOUND

AKIRA KAGEMOTO, TOSHIYUKI NEGORO, MASASHI NAKAO, YUTAKA SEKINE
and MASAHISA HASHIMOTO

Research Laboratory, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.

[Ethyl-1-¹⁴C]AT-2266 was synthesized for the disposition and metabolism studies.

An excessive amount (one third molar excess) of ethyl 7-(4-acetyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylate [I-a] was [¹⁴C]ethylated with commercially available [1-¹⁴C]ethyl iodide (185 MBq, 5.0mCi). The resultant mixture of [1-¹⁴C]ethyl-I-a (II-a-¹⁴C) and unreacted I-a was then ethylated completely with an excess amount of non-labeled ethyl iodide. These two steps of ethylation (hot and cold runs) advantageously made the subsequent purification and isolation procedure and finally gave pure II-a-¹⁴C in a good yield (130.6 MBq, 3.53 mCi) (70.6%). Hydrolysis of II-a-¹⁴C with diluted hydrochloric acid gave 107.3 MBq (2.9 mCi) of [ethyl-1-¹⁴C]AT-2266 in 82.2 % yield. The overall radiochemical yield was 58.0%.

[Ethyl-1-¹⁴C]norfloxacin was prepared by the similar procedure described above and 44.4 MBq (1.2 mCi) of [ethyl-1-¹⁴C]norfloxacin was obtained from 111 MBq (3.0 mCi) of [1-¹⁴C]ethyl iodide (overall radiochemical yield 40.0%).

Radiochemical purities of both [ethyl-1-¹⁴C]AT-2266 and [ethyl-1-¹⁴C]norfloxacin were found to be more than 99%.