(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년07월01일
(11) 등록번호 10-1413997
(24) 등록일자 2014년06월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 215/22 (2006.01) *C07D 215/18* (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7005071
(22) 출원일자(국제) 2006년07월31일
심사청구일자 2011년07월29일
(85) 번역문제출일자 2008년02월29일
(65) 공개번호 10-2008-0035666
(43) 공개일자 2008년04월23일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/064858
(87) 국제공개번호 WO 2007/014941
국제공개일자 2007년02월08일
(30) 우선권주장
05107164.5 2005년08월03일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
WO2004011436 A1

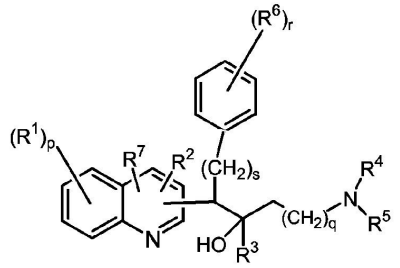
(73) 특허권자
얀센 파마슈티카 엔.브이.
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
(72) 발명자
귈레몽 제롬 에밀 조지
프랑스 에프-27106 발 드 루일 세덱스 비피 615 캠퍼스 드마이그레몬 디비젼 오브 얀센-실락 리서치 앤드 디벨롭먼트 존슨앤드 존슨 파마슈티칼
파스퀴에르 엘리자베스 테레세 장
프랑스 에프-27106 발 드 루일 세덱스 비피 615 캠퍼스 드마이그레몬 디비젼 오브 얀센-실락 리서치 앤드 디벨롭먼트 존슨앤드 존슨 파마슈티칼
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이은선, 최규팔

전체 청구항 수 : 총 24 항 심사관 : 감유림

(54) 발명의 명칭 **항균제로서의 퀴놀린 유도체**

(57) 요 약

마이코박테리아 감염을 제외한 박테리아 감염 치료용 약제를 제조하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 사차 아민, 입체화학적 이성체, 토토머 또는 N-옥사이드 형태의 용도가 개시된다:



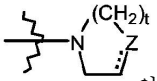
(I)

상기 식에서,

R^1은 수소, 할로, 할로알킬, 시아노, 하이드록시, Ar, Het, 알킬, 알킬옥시, 알킬티오, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, Ar-알킬 또는 디(Ar)알킬이고;

p는 1 내지 3의 정수이며;

s는 0 내지 4의 정수이고;

R^2는 수소; 할로; 알킬; 하이드록시; 머캅토; 임의로 치환된 알킬옥시; 알킬옥시알킬옥시; 알킬티오; 모노 또는 디(알킬)아미노(여기에서, 알킬은 임의로 치환될 수 있음); Ar; Het 또는 식  의 래디칼이며;

R^3는 알킬, Ar, Ar-알킬, Het 또는 Het-알킬이고;

q는 0 내지 4의 정수이며;

R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 벤질이거나;

R^4 및 R^5는 이들이 결합된 N을 포함하여 함께 결합할 수 있으며;

R^6는 수소, 할로, 할로알킬, 하이드록시, Ar, 알킬, 알킬옥시, 알킬티오, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, Ar-알킬 또는 디(Ar)알킬이거나;

두개의 인접한 R^6 래디칼은 함께, 이들이 결합된 페닐 환과 나프틸을 형성할 수 있고;

r은 1 내지 5의 정수이며;

R^7은 수소, 알킬, Ar 또는 Het이고;

R^8은 수소, 알킬, 하이드록실, 아미노카보닐, 모노 또는 디(알킬)아미노카보닐, Ar, Het, 1 또는 2개의 Het에 의해 치환된 알킬, 또는 1 또는 2개의 Ar에 의해 치환된 알킬, Het-C(=O)- 또는 Ar-C(=O)-이나;

단, R^3이 퀴놀린 부분의 3번에 위치하며;

R^7은 퀴놀린 부분의 4번에 위치하고;

R^2는 퀴놀린 부분의 2번에 위치하며, 수소, 하이드록시, 머캅토, 알킬옥시, 알킬옥시알킬옥시, 알킬티오, 모노 또는 디(알킬)아미노 또는 식 의 래디칼인 경우;

s는 1 내지 4이다.

(72) 발명자

란코이스 데이비드 프란시스 알랜

프랑스 에프-27106 발 드 루일 세덱스 비피 615 캠퍼스 드마이그레몬 디비젼 오브 얀센-실락 리서치 앤드 디벨롭먼트 존슨앤드 존슨 파마슈티칼

안드리스 코엔라드 요제프 로데비이크 마르셀

벨기에왕국 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센 파마슈티카엔.브이.

코울 아닐

벨기에왕국 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센 파마슈티카엔.브이.

백스 레오 야코부스 요제프

벨기에왕국 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센 파마슈티카엔.브이.

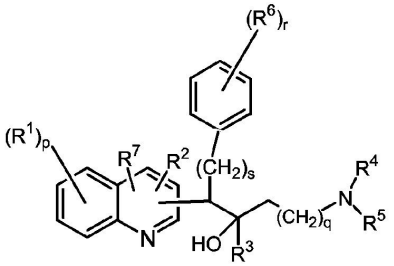
메르포엘 리벤

벨기에왕국 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센 파마슈티카엔.브이.

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 사차 아민, 입체화학적 이성체, 토토머 또는 N-옥사이드 형태를 포함하는, 스타필로콕시(*Staphylococci*), 엔테로콕시(*Enterococci*) 또는 스트렙토콕시(*Streptococci*)에 의한 감염 치료용 약제:



(I)

상기 식에서,

R^1은 수소, 할로, 할로알킬, 시아노, 하이드록시, Ar, Het, 알킬, 알킬옥시, 알킬티오, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, Ar-알킬 또는 디(Ar)알킬이고;

p는 1, 2 또는 3의 정수이며;

s는 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이고;

R^2는 수소 또는 할로이며;

R^3는 하나 이상의 할로 원자에 의해 치환되거나 비치환된 나프틸 또는 페닐이고;

q는 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이며;

R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

R^6는 수소이고;

r은 1, 2, 3, 4 또는 5의 정수이며;

R^7은 수소 또는 알킬이고;

알킬은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼에 부착된 탄소원자수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼이고; 여기에서 각 탄소원자는 하이드록시, 알킬옥시 또는 옥소에 의해 임의로 치환될 수 있고;

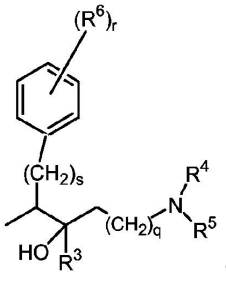
Ar은 각각 하이드록시, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노, 알킬, 할로알킬, 알킬옥시, 할로알킬옥시, 카복실, 알킬옥시카보닐, 알킬카보닐, 아미노카보닐, 모르폴리닐 및 모노- 또는 디알킬아미노카보닐로 구성된 그룹중에서 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 아세나프틸 및 테트라하이드로나프틸로 구성된 그룹중에서 선택되는 호모사이클이며;

Het는 *N*-페녹시피페리디닐, 피페리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐로 구성된 그룹으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로사이클; 또는 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥시닐 및 벤조[1,3]디옥솔릴로 구성된 그룹으로부터 선택되는 바이사이클릭 헤테로사이클이고; 각 모노사이클릭 및 바이사이클릭 헤테로사이클은 탄소원자상에서 할로, 하이드록시, 알킬 및 알킬옥시로 구성된 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치

환체에 의해 임의로 치환될 수 있고;

할로는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도로 구성된 그룹중에서 선택되는 치환체이며;

할로알킬은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼에 부착된 탄소원자수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼이고; 여기에서 하나 이상의 탄소원자는 하나 이상의 할로 원자에 의해 치환되고;

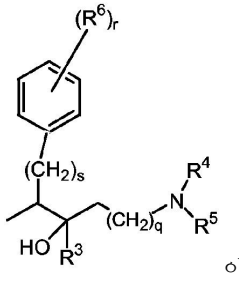
단, 래디칼  이 퀴놀린 부위(moiety)의 3번에 위치하고;

R^7이 퀴놀린 부위의 4번에 위치하고;

R^2가 퀴놀린 부위의 2번에 위치하며, 수소인 경우;

s는 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물에서 래디칼  이 퀴놀린 부위의 3번에 위치하지 않은 약제.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1이 수소 또는 할로인 약제.

청구항 4

제1항에 있어서, p가 1인 약제.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

제1항에 있어서, q가 1 또는 3인 약제.

청구항 8

제1항에 있어서, R^4 및 R^5가 각각 독립적으로 C_{1-6}알킬인 약제.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

제1항에 있어서, s가 0 또는 1의 정수인 약제.

청구항 12

제1항에 있어서, 알킬이 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼인 약제.

청구항 13

제1항에 있어서, 박테리아 감염이 그람-양성 박테리아에 의한 감염인 약제.

청구항 14

(a) 제1항 내지 제4항, 제7항, 제8항 및 제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물; 및

(b) 항마이코박테리아제 이외의 하나 이상의 다른 항박테리아제를 포함하는, 스타필로콕시(*Staphylococci*), 엔테로콕시(*Enterococci*) 또는 스트렙토콕시(*Streptococci*)에 의한 감염 치료용 배합물.

청구항 15

약제학적으로 허용가능한 담체, 및 활성 성분으로서 치료학적 유효량의

(a) 제1항 내지 제4항, 제7항, 제8항 및 제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물; 및

(b) 항마이코박테리아제 이외의 하나 이상의 다른 항박테리아제를 포함하는, 스타필로콕시(*Staphylococci*), 엔테로콕시(*Enterococci*) 또는 스트렙토콕시(*Streptococci*)에 의한 감염 치료용 약제학적 조성물.

청구항 16

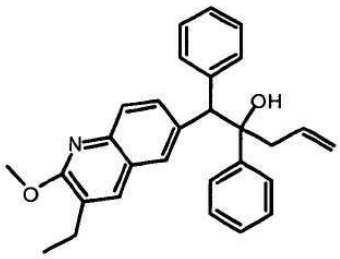
약제학적으로 허용가능한 담체 및 활성 성분으로서 치료학적 유효량의 제1항 내지 제4항, 제7항, 제8항 및 제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물을 포함하는, 스타필로콕시(*Staphylococci*), 엔테로콕시(*Enterococci*) 또는 스트렙토콕시(*Streptococci*)에 의한 감염 치료용 약제학적 조성물.

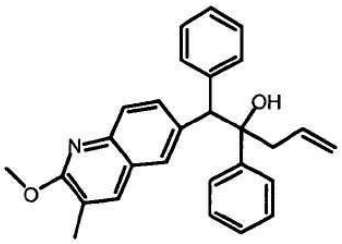
청구항 17

스타필로콕시(*Staphylococci*), 엔테로콕시(*Enterococci*) 또는 스트렙토콕시(*Streptococci*)에 의한 감염의 치료에 동시에, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한 배합 제제로서, (a) 제1항 내지 제4항, 제7항, 제8항 및 제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물 및 (b) 항마이코박테리아제 이외의 하나 이상의 다른 항박테리아제를 함유하는 제품.

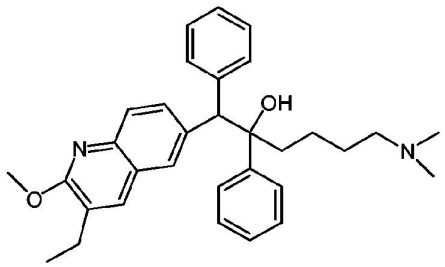
청구항 18

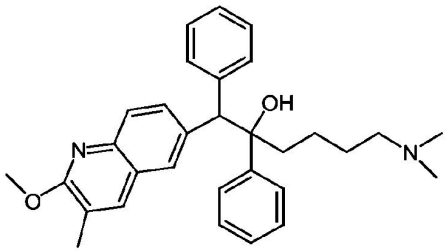
촉매의 존재하, 제2 촉매의 존재 또는 부존재하, 리간드의 존재하, 용매 중에서, CO 및 H_2의 존재하(압력하)에서, 승온에서, 하기 각 중간체를 이차 아민 $HN(CH_3)_2$와 반응시키는 것을 포함하는,





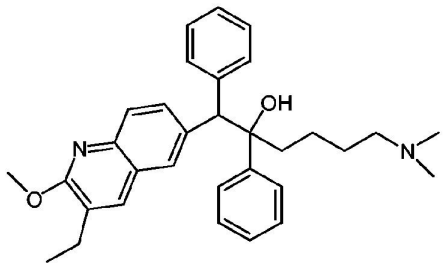
하기로부터 선택되는 화합물을 제조하는 방법:



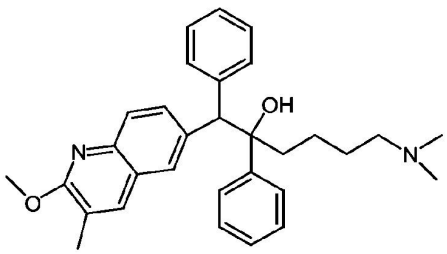


.

청구항 19



또는



,

중에서 선택되는 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 사차 아민, 입체화학적 이성체 또는 N-옥사이드 형태.

청구항 20

삭제

청구항 21

제1항 내지 제4항, 제7항, 제8항 및 제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 박테리아 감염이 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)(MRSA), 메티실린 내성 코아귤라제 음성 스타필로콕시(MRCNS), 페니실린 내성 스트렙토코쿠스 뉴모니애(*Streptococcus pneumoniae*) 또는 다중 내성 엔테로코쿠스 패시움(*Enterococcus faecium*)에 의한 감염인 약제.

청구항 22

제1항 내지 제4항, 제7항, 제8항 및 제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 박테리아 감염이 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 또는 스트렙토코쿠스 뉴모니애(*Streptococcus pneumoniae*)에 의한 감염인 약제.

청구항 23

제1항 내지 제4항, 제7항, 제8항 및 제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 박테리아 감염이 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)(MRSA)에 의한 감염인 약제.

청구항 24

삭제

청구항 25

제14항에 있어서, 박테리아 감염이 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)(MRSA), 메티실린 내성 코아귤라제 음성 스타필로콕시(MRCNS), 페니실린 내성 스트렙토코쿠스 뉴모니애(*Streptococcus pneumoniae*) 또는 다중 내성 엔테로코쿠스 패시움(*Enterococcus faecium*)에 의한 감염인 배합물.

청구항 26

제14항에 있어서, 박테리아 감염이 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 또는 스트렙토코쿠스 뉴모니애(*Streptococcus pneumoniae*)에 의한 감염인 배합물.

청구항 27

제14항에 있어서, 박테리아 감염이 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)(MRSA)에 의한 감염인 배합물.

청구항 28

삭제

청구항 29

제15항에 있어서, 박테리아 감염이 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)(MRSA), 메티실린 내성 코아귤라제 음성 스타필로콕시(MRCNS), 페니실린 내성 스트렙토코쿠스 뉴모니애(*Streptococcus pneumoniae*) 또는 다중 내성 엔테로코쿠스 패시움(*Enterococcus faecium*)에 의한 감염인 약제학적 조성물.

청구항 30

제15항에 있어서, 박테리아 감염이 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 또는 스트렙토코쿠스 뉴모니애(*Streptococcus pneumoniae*)에 의한 감염인 약제학적 조성물.

청구항 31

제15항에 있어서, 박테리아 감염이 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)(MRSA)에 의한 감염인 약제학적 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 박테리아 감염 치료용 약제를 제조하기 위한 퀴놀린 유도체의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 1 세대 항생제의 내성 문제가 불거지고 있다. 일부 중요한 예로서 페니실린 내성 스트렙토코쿠스 뉴모니애(*Streptococcus pneumoniae*), 반코마이신 내성 엔테로콕시(*enterococci*), 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 다내성 살로넬라(*salmonellae*)가 포함된다.

[0003] 항생제 내성의 결과는 심각하다. 내성 미생물에 의한 감염은 치료에 반응하지 못하도록 만들어 병을 장기간으로 이끌고 사망 위험을 높인다. 치료 실패는 또한 감염 기간을 늘려 공동체에서 함께 하는 감염 인구수를 증가시키게 되고 이에 따라 일반 집단이 내성 균주 감염에 접촉할 위험에 놓이게 된다. 병원은 전세계적으로 항미생물 내성 문제를 일으키는 중요한 요인이다. 고 감수성 환자, 광범위하고 지속적인 항미생물제의 사용 및 교차 감염의 조합은 고 내성 박테리아 병원균의로의 감염으로 이어진다.

[0004] 항미생물제의 자가 처치가 내성에 기여하는 다른 주요 인자이다. 항미생물제의 자가 처치는 불필요할 수 있으며, 종종 부적절하게 투약되거나 활성 약물을 적당량으로 함유하지 않을 수 있다.

[0005] 추전한 치료에 대한 환자의 순응성이 다른 주요 인자이다. 환자는 약물 섭취를 잊을 수 있거나, 상태가 호전되기 시작하면 그의 치료를 중단할 수 있거나, 전 과정을 밟을 여유가 없어서 미생물을 죽이기 보다는 적응시키도록 하는 이상적인 환경을 만들어 낼 수 있다.

[0006] 다중 항생제 내성의 출현으로, 의사들은 효과적인 치료제가 없는 감염에 직면하게 되었다. 이러한 감염의 이환률, 사망률 및 재정적 비용은 전세계적으로 건강 관리 시스템에 걸림돌이 되고 있다.

[0007] 따라서, 박테리아 감염을 치료하기 위해, 특히 내성 균주에 의해 야기된 감염을 치료하기 위한 새로운 화합물이 열망되고 있다.

[0008] 치환된 퀴놀린은 US(미국) 5,965,572에 항생제 내성 감염 치료용으로 및 WO 00/34265에 박테리아 미생물 증식 억제용으로 개시되어 있다.

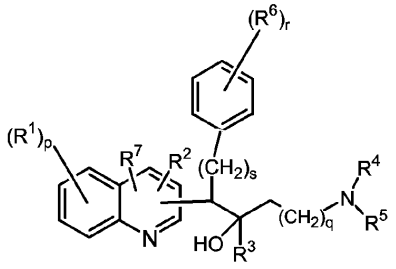
[0009] WO 2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 및 WO2005/075428호는 마이코박테리아, 특히 마이코박테리움 튜버큐로시스에 활성을 보이는 특정의 치환된 퀴놀린 유도체를 기재하였다. 이들 치환된 퀴놀린 유도체중 한 특정 화합물은 문헌 [Science (2005), 307, 223-227]에 기술되었다.

[0010] 상기 공보물의 어느것도 본 발명에 따른 치환된 퀴놀린 유도체에 대해 개시하지 않았다.

발명의 상세한 설명

[0011] [발명의 요약]

[0012] 따라서, 본 발명은 마이코박테리아 감염을 제외한 박테리아 감염 치료용 약제의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 사차 아민, 입체화학적 이성체, 토토머 또는 N-옥사이드 형태에 관한 것이다:



(I)

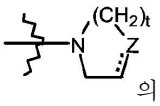
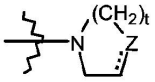
[0013]

[0014] 상기 식에서,

[0015] R^1은 수소, 할로, 할로알킬, 시아노, 하이드록시, Ar, Het, 알킬, 알킬옥시, 알킬티오, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, Ar-알킬 또는 디(Ar)알킬이고;

[0016] p는 1, 2 또는 3의 정수이며;

[0017] s는 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이고;

[0018] R^2는 수소; 할로; 알킬; 하이드록시; 머캅토; 아미노 또는 모노 또는 디(알킬)아미노 또는 식  의 래디칼(여기에서, Z는 CH_2, CH-R^8, O, S 또는 N-R^8이며, t는 1 또는 2의 정수이고, 점선은 임의 결합임)에 의해 임의로 치환된 알킬옥시; 알킬옥시알킬옥시; 알킬티오; 모노 또는 디(알킬)아미노(여기에서, 알킬은 각각 알킬옥시, Ar, Het, 모르폴리닐 및 2-옥소피롤리디닐로 구성된 그룹중에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있음); Ar; Het 또는 식  의 래디칼(여기에서, Z는 CH_2, CH-R^8, O, S 또는 N-R^8이며, t는 1 또는 2의 정수이고, 점선은 임의 결합임)이며;

[0019] R^3는 알킬, Ar, Ar-알킬, Het 또는 Het-알킬이고;

[0020] q는 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이며;

[0021] R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 벤질이거나;

[0022] R^4 및 R^5는 이들이 결합된 N을 포함하여 함께, 각각 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알킬옥시, 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노, 알킬티오, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬 또는 피리미디닐에 의해 임의로 치환된 피롤리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 피롤릴, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 2-이미다졸리닐, 2-피라졸리닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피페리디닐, 피리디닐, 피페라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 모르폴리닐 및 티오모르폴리닐로 구성된 그룹으로부터 선택되는 래디칼을 형성할 수 있으며;

[0023] R^6는 수소, 할로, 할로알킬, 하이드록시, Ar, 알킬, 알킬옥시, 알킬티오, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, Ar-알킬 또는 디(Ar)알킬이거나;

[0024] 두개의 인접한 R^6 래디칼은 함께, 이들이 결합된 페닐 환과 나프틸을 형성할 수 있고;

[0025] r은 1, 2, 3, 4 또는 5의 정수이며;

[0026] R^7은 수소, 알킬, Ar 또는 Het이고;

[0027] R^8은 수소, 알킬, 하이드록실, 아미노카보닐, 모노 또는 디(알킬)아미노카보닐, Ar, Het, 1 또는 2개의 Het에 의해 치환된 알킬, 또는 1 또는 2개의 Ar에 의해 치환된 알킬, Het-C(=O)- 또는 Ar-C(=O)-이며;

[0028] 알킬은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼에 부착된 탄소원자

수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼이고; 여기에서 각 탄소원자는 하이드록시, 알킬옥시 또는 옥소에 의해 임의로 치환될 수 있고;

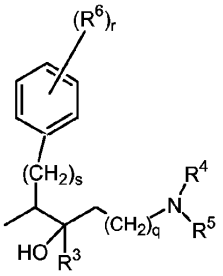
[0029] Ar은 각각 하이드록시, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노, 알킬, 할로알킬, 알킬옥시, 할로알킬옥시, 카복실, 알킬옥시카보닐, 알킬카보닐, 아미노카보닐, 모르폴리닐 및 모노- 또는 디알킬아미노카보닐로 구성된 그룹중에서 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 아세나프틸 및 테트라하이드로나프틸로 구성된 그룹중에서 선택되는 호모사이클이며;

[0030] Het는 *N*-페녹시피페리디닐, 피페리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐로 구성된 그룹으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로사이클; 또는 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥시닐 및 벤조[1,3]디옥솔릴로 구성된 그룹으로부터 선택되는 바이사이클릭 헤테로사이클이고; 각 모노사이클릭 및 바이사이클릭 헤테로사이클은 탄소원자상에서 할로, 하이드록시, 알킬 및 알킬옥시로 구성된 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0031] 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도로 구성된 그룹중에서 선택되는 치환체이며;

[0032] 할로알킬은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼에 부착된 탄소원자수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼이고; 여기에서 하나 이상의 탄소원자는 하나 이상의 할로 원자에 의해 치환되나,

[0033] 단 래디칼

[0034] 

[0035] 이 퀴놀린 부분의 3번에 위치하며;

[0036] R^7은 퀴놀린 부분의 4번에 위치하고;

[0037] R^2는 퀴놀린 부분의 2번에 위치하며, 수소, 하이드록시, 머캅토, 알킬옥시, 알킬옥시알킬옥시, 알킬티오, 모노 또는 디(알킬)아미노 또는 식 의 래디칼이고, 여기에서 Y는 CH_2, O, S, NH 또는 *N*-알킬인 경우;

[0038] s는 1, 2, 3 또는 4이다.

[0039] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 포유동물, 특히 온혈 포유동물, 보다 특히는 인간에 투여하는 것을 포함하여, 이들에서 마이코박테리아 감염 이외의 박테리아 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0040] 발명의 설명

[0041] 본 명세서의 관점에서, 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼; 또는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼; 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼에 결합되어 있는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼이다(여기에서, 각 탄소 원자는 임의로 하이드록시, 알킬옥시 또는 옥소로 치환될 수 있다). 바람직하게, 알킬은 메틸, 에틸 또는 사이클로헥실메틸이다. 보다 바람직하게, 알킬은 할로알킬에서와 같이 하나의 그룹으로서 또는 한 그룹의 일부로서 C_{1-6}알킬이며, 메틸, 에틸, 부틸, 펜틸, 헥실, 2-메틸부틸 등과 같은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼을 포함한다. C_{1-6}알킬의 바람직한 하위그룹은 메틸, 에

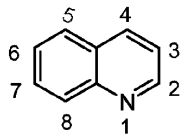
틸, 프로필, 2-메틸-에틸 등과 같은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼을 나타내는 C_{1-4}알킬이다.

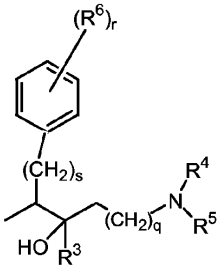
[0042] 본 명세서의 관점에서, Ar은 각각 하이드록시, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노, 알킬, 할로알킬, 알킬옥시, 할로알킬옥시, 카복실, 알킬옥시카보닐, 아미노카보닐, 모르폴리닐 및 모노- 또는 디알킬아미노카보닐로 구성된 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되는 각각 1, 2 또는 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 아세나프틸, 테트라하이드로나프틸로 구성된 그룹으로부터 선택되는 호모사이클이다. 바람직하게, Ar은 각각 1 또는 2개의 할로 치환체로 임의로 치환된 나프틸 또는 페닐이다.

[0043] 본 명세서의 관점에서, Het는 *N*-페녹시피페리디닐, 피페리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐로 구성된 그룹으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로사이클; 또는 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥시닐 및 벤조[1,3]디옥솔릴로 구성된 그룹으로부터 선택되는 바이사이클릭 헤테로사이클이고; 각 모노사이클릭 및 바이사이클릭 헤테로사이클은 할로, 하이드록시, 알킬 및 알킬옥시로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 바람직하게, Het는 티에닐이다.

[0044] 본 명세서의 관점에서, 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도 그룹으로부터 선택되는 치환체이고, 할로알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼에 결합되어 있는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼이고; 여기에서 하나 이상의 탄소 원자는 하나 이상의 할로 원자로 치환된다. 바람직하게, 할로는 브로모, 플루오로 또는 클로로이고, 바람직하게, 할로알킬은 모노- 또는 폴리할로치환된 C_{1-6}알킬, 예를 들어 하나 이상의 플루오로 원자를 갖는 메틸, 예를 들어 디플루오르메틸 또는 트리플루오르메틸, 1,1-디플루오르-에틸 등으로 정의되는 폴리할로C_{1-6}알킬이다. 할로알킬 또는 폴리할로C_{1-6}알킬의 정의 내에서 복수개의 할로 원자가 알킬 그룹에 결합되는 경우 그들은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0045] 본 명세서의 관점에서, 퀴놀린 부분은 다음과 같이 넘버링된다:

[0046] 

[0047] 래디칼 

, R^2, R^7 및 R^1은 퀴놀린 부분의 임의의 허용 위치에 존재할 수 있다.

[0048] Het의 정의에서, 이는 헤테로사이클의 모든 가능한 이성체를 포함하는 것으로, 예를 들어 피롤릴은 1*H*-피롤릴 및 2*H*-피롤릴을 포함한다.

[0049] 이전 또는 이후에서 언급된 화학식 (I)의 화합물의 치환체의 정의에 나열된 Ar 또는 Het는 달리 특정하지 않는다면, 경우에 따라 임의의 환 탄소 또는 헤테로원자를 통해 화학식 (I) 분자의 나머지에 결합될 수 있다. 따라서, 예를 들어 Het가 이미다졸릴일때, 그것은 1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴 등일 수 있다.

[0050] 치환체로부터 환 시스템 내로 그려진 선은 결합이 임의의 적합한 환 원자에 결합될 수 있음을 나타낸다.

[0051] 약제학적으로 허용되는 산 부가염은 화학식 (I)의 화합물이 형성할 수 있는 치료적으로 활성인 비독성 산 부가염 형태를 포함하고자 한다. 화학식 (I)에 따른 화합물의 염기 형태를 적절한 산, 예를 들면, 무기산, 예컨대, 할로겐화수소산, 특히 염산, 브롬화수소산; 황산; 질산; 및 인산; 유기산, 예컨대, 아세트산, 하이드록시아세트

산, 프로판산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 시클람산, 살리사이클릭산, p-아미노살리실산 및 파모산으로 처리하여 상기 산 부가염을 수득할 수 있다.

[0052] 산성 프로톤을 포함하는 화학식 (I)에 따른 화합물은 적절한 유기 및 무기 염기로 처리하여 그의 치료적으로 활성인 비독성 염기 부가염 형태로 전환시킬 수 있다. 적절한 염기 염 형태는 예컨대, 암모늄 염, 알칼리 및 알칼리 토금속 염, 특히, 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 염, 유기 염기와의 염, 예를 들어, 벤자틴, N-메틸-D-글루카민, 하이드라브아민 염, 및 아미노산, 예컨대, 아르기닌 및 리신과의 염을 포함한다.

[0053] 반대로, 산 또는 염기 부가염 형태는 적절한 염기 또는 산으로 처리하여 유리 형태로 전환시킬 수 있다.

[0054] 본 명세서에서 사용된 용어 부가염이란 또한 화학식 (I)에 따른 화합물 및 그의 염이 형성할 수 있는 용매화물을 포함한다. 이러한 용매화물은 예를 들면, 수화물 및 알콜레이트이다.

[0055] 상기 사용된 "사차 아민"이란 용어는 화학식 (I)의 화합물의 염기성 질소와 적합한 사차화제, 이를테면 예를 들어 임의로 치환된 알킬할라이드, 아릴알킬할라이드, 알킬카보닐할라이드, 아르카보닐할라이드, Het알킬할라이드 또는 Het카보닐할라이드, 예를 들어 메틸요오다이드 또는 벤질요오다이드의 반응에 의해 화학식 (I)의 화합물이 형성할 수 있는 사차 암모늄염으로 정의된다. 바람직하게, Het는 푸라닐 또는 티에닐로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로사이클; 또는 벤조푸라닐 또는 벤조티에닐로부터 선택되는 바이사이클릭 헤테로사이클을 나타내며; 각 모노사이클릭 및 바이사이클릭 헤테로사이클은 각각 할로, 알킬 및 Ar로 구성된 그룹중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다. 바람직하게, 사차화제는 알킬할라이드이다. 양호한 이탈기를 가진 다른 반응제, 이를테면 알킬 트리플루오로메탄설포네이트, 알킬 메탄설포네이트 및 알킬 p-톨루엔설포네이트가 또한 사용될 수 있다. 사차 아민은 양전하 질소를 가진다. 약제학적으로 허용되는 대이온은 클로로, 브로모, 요오도, 트리플루오로아세테이트, 아세테이트, 트리플레이트, 설페이트, 설포네이트를 포함한다. 선택된 대이온은 이온 교환 수지를 이용하여 도입될 수 있다.

[0056] 화학식 (I)의 화합물 및 중간체 화합물의 일부는 반드시 그들의 구조에서 적어도 4개의 입체화학적으로 상이한 구조를 유도할 수 있는 적어도 두개의 입체 중심을 갖는다.

[0057] 상기 또는 이후에서 사용되는 용어 "입체화학적 이성체"는 화학식 (I)의 화합물이 가질 수 있는 가능한 모든 입체이성체를 의미한다. 달리 언급되거나 지시가 없으면, 화합물의 화학적 명명은 모든 가능한 입체이성체의 혼합물을 나타내고, 이 혼합물은 기본 분자 구조의 디아스테레오머 및 에난티오머를 포함한다. 특히, 입체 중심은 R- 또는 S-배위를 가질 수 있고; 2가 사이클릭 (부분) 포화 래디칼 상의 치환체는 *시스*(*cis*)- 또는 *트랜스*(*trans*)-배위를 가질 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 입체화학적 이성체는 명백히 본 발명의 범위내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0058] CAS 명명법 규정에 따라 공지된 절대 배위 중 두 개의 입체중심이 존재하는 경우 R 또는 S 기술어(Cahn-Ingold-Prelog 배열 규칙에 기초)가 기준 중심인 가장 낮은 번호의 키랄 중심으로 지정된다. 두번째 입체 중심의 배위는 상대적인 기술어[R*, R*] 또는 [R*, S*]를 사용하여 표시된다(여기에서, R*는 항상 기준 중심으로서 지정되고 [R*, R*]은 동일한 키랄성을 갖는 중심을 나타내고 [R*, S*]은 상이한 키랄성을 갖는 중심을 나타낸다). 예를 들면, 분자 내 가장 낮은 번호의 키랄 중심은 S 배위를 갖고 두 번째 중심은 R인 경우, 입체 기술어는 S-[R*, S*]로 기술된다. "α" 및"β"가 사용되는 경우, 가장 낮은 환 번호를 갖는 환 시스템 중 비대칭 탄소 원자 상의 가장 우선으로 하는 치환체의 위치는 항상 임의로 상기 환 시스템에 의해 결정된 평균 평면(mean plane)의 "α" 위치에 존재한다. 기준 원자 상의 가장 우선하는 치환체의 위치에 대하여 환 시스템에서 다른 비대칭 탄소 원자 상의 가장 우선하는 치환체의 위치는 환 시스템에 의해 결정된 평균 평면의 동일 측 상에 존재하는 경우 "α" 이거나, 환 시스템에 의해 결정된 평균 평면의 다른 측 상에 존재하는 경우, "β"로 명명된다.

[0059] 특이적 입체이성체를 나타낼 때, 이는 상기 형태가 다른 이성체(들)를 실질적으로 가지지 않는 것, 즉, 다른 이성체(들)와 50% 미만, 바람직하게는 20% 미만, 보다 바람직하게는 10% 미만, 더욱 더 바람직하게는 5% 미만, 또 더욱 바람직하게는 2% 미만 및 가장 바람직하게는 1% 미만으로 관련됨을 의미한다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물이 예를 들어 (αR, βS)로서 특정될 때, 이는 화합물이 (αS, βR) 이성체가 실질적으로 없음을 의미한다.

[0060] 화학식 (I)의 화합물은 공지된 분할 과정에 따라 서로로부터 분리될 수 있는 에난티오머의 라세미 혼합물 형태로 합성될 수 있다. 화학식 (I)의 라세미 화합물은 적절한 키랄산과의 반응에 의해 상응하는 디아스테레오머 염 형태로 전환될 수 있다. 이어서, 상기 디아스테레오머 염 형태는 예를 들어 선택적 또는 분별 결정화에 의해 분리되고, 에난티오머는 그로부터 알칼리에 의해 방출된다. 화학식 (I)의 화합물의 에난티오머 형태를 분리

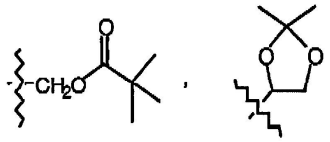
하는 또 다른 방법은 키랄 정지상을 이용하는 액체 크로마토그래피를 포함한다. 상기 순수한 입체화학적 이성체는 또한 반응이 입체특이적으로 일어난다면 적절한 출발 물질의 상응하는 순수 입체화학적 이성체로부터 유도될 수 있다. 바람직하게는, 특이적 입체이성체를 원한다면, 상기 화합물은 입체특이적 제조 방법에 의해 합성될 수 있다. 이들 방법은 유리하게는 에난티오머적으로 순수한 출발 물질을 이용한다.

[0061] 화학식 (I)의 화합물의 토토머 형태는 예를 들어, 에놀 그룹이 케토 그룹으로 전환(케토-에놀 토토머화)되는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 것을 의미한다.

[0062] 본 화합물의 *N*-옥사이드 형태는 하나 또는 수개의 질소 원자가 소위 *N*-옥사이드, 특히 아민 래디칼의 질소가 산화된 *N*-옥사이드로 산화된 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 것을 의미한다.

[0063] 본 발명은 또한 생체 내에서 분해되어 본 발명에 따른 화합물로 전환되는, 본 발명에 따른 약물학적 활성 화합물의 유도체 화합물(일명 "프로드럭")을 포함한다. 프로드럭은 일반적으로(항상 그렇지는 않음) 그들이 분해되는 화합물보다 표적 수용체에서 더 낮은 효능을 갖는다. 프로드럭은 특히 목적하는 화합물이 그의 투여를 어렵게 하거나 비효율적으로 하는 화학적 성질 또는 물리적 성질을 갖는 경우에 유용하다. 예를 들어, 목적하는 화합물이 난용성일 경우, 이는 점막상피세포를 통한 전달이 좋지 않거나, 바람직스럽지 않게 짧은 혈장 반감기를 가질 수 있다. 프로드럭에 대한 논의에 대해서는 문헌 [Stella, V.J. *et al.*, "Prodrugs", *Drug Delivery Systems*, 1985, pp. 112-176] 및 [*Drugs*, 1985, **29**, pp. 455-473]에서 더 찾아 볼 수 있다.

[0064] 본 발명에 따른 약물학적 활성 화합물의 프로드럭 형태는 일반적으로 에스테르화되거나 아미드화된 산 그룹을 갖는 화학식 (I)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성체, 토토머 및 *N*-옥사이드 형태일 것이다. 상기 에스테르화된 산 그룹에 식 $-COOR^X$의 그룹이 포함되고, 여기에서, R^X는 C_{1-6}알킬, 페닐, 벤질 또는 하기 그룹 중의 하나이다:

[0065] 

[0066] 아미드화 그룹은 식 $-CONR^yR^z$의 그룹을 포함하고, 여기에서, R^y는 H, C_{1-6}알킬, 페닐 또는 벤질이고 R^z는 -OH, H, C_{1-6}알킬, 페닐 또는 벤질이다.

[0067] 아미노 그룹을 갖는 본 발명에 따른 화합물은 케톤 또는 포름알데히드와 같은 알데히드로 유도화되어 만니치(Mannich) 염기를 형성할 수 있다. 이 염기는 수용액에서 1차 반응론으로 가수분해될 것이다.

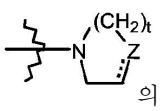
[0068] 본 원에 사용되는 경우, 용어 "화학식 (I)의 화합물"은 언제나 그의 *N*-옥사이드 형태, 염, 사차 아민, 토토머 또는 입체화학적 이성체도 또한 포함하도록 의도된다. 특별히 관심 있는 것은 입체화학적으로 순수한 화학식 (I)의 화합물들이다.

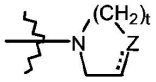
[0069] 본 발명의 중요한 구체예는

[0070] R^1이 수소, 할로, 할로알킬, 시아노, 하이드록시, Ar, Het, 알킬, 알킬옥시, 알킬티오, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, Ar-알킬 또는 디(Ar)알킬이고;

[0071] p는 1, 2 또는 3의 정수이며;

[0072] s는 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이고;

[0073] R^2는 수소; 할로; 알킬; 하이드록시; 머캅토; 아미노 또는 모노 또는 디(알킬)아미노 또는 식  의 래디칼(여기에서, Z는 CH_2, $CH-R^8$, O, S 또는 $N-R^8$이며, t는 1 또는 2의 정수이고, 점선은 임의 결합임)에 의해 임의로 치환된 알킬옥시; 알킬옥시알킬옥시; 알킬티오; 모노 또는 디(알킬)아미노(여기에서, 알킬은 각각 알킬옥시, Ar, Het, 모르폴리닐 및 2-옥소피롤리디닐으로 구성된 그룹중에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치

환체에 의해 임의로 치환될 수 있음); Het 또는 식  의 래디칼(여기에서, Z는 CH_2, CH-R^8, O, S 또는 N-R^8이며, t는 1 또는 2의 정수이고, 점선은 임의 결합임)이며;

[0074] R^3는 알킬, Ar, Ar-알킬, Het 또는 Het-알킬이고;

[0075] q는 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이며;

[0076] R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 벤질이거나;

[0077] R^4 및 R^5는 이들이 결합된 N을 포함하여 함께, 각각 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알킬옥시, 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노, 알킬티오, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬 또는 피리미디닐에 의해 임의로 치환된 피롤리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 피롤릴, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 2-이미다졸리닐, 2-피라졸리닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피페리디닐, 피리디닐, 피페라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 모르폴리닐 및 티오모르폴리닐로 구성된 그룹으로부터 선택되는 래디칼을 형성할 수 있으며;

[0078] R^6는 수소, 할로, 할로알킬, 하이드록시, Ar, 알킬, 알킬옥시, 알킬티오, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, Ar-알킬 또는 디(Ar)알킬이거나;

[0079] 두개의 인접한 R^6 래디칼은 함께, 이들이 결합된 페닐 환과 나프틸을 형성할 수 있고;

[0080] r은 1, 2, 3, 4 또는 5의 정수이며;

[0081] R^7은 수소, 알킬, Ar 또는 Het이고;

[0082] R^8은 수소, 알킬, 아미노카보닐, 모노 또는 디(알킬)아미노카보닐, Ar, Het, 1 또는 2개의 Het에 의해 치환된 알킬, 또는 1 또는 2개의 Ar에 의해 치환된 알킬 또는 Het-C(=O)-이며;

[0083] 알킬은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼에 부착된 탄소원자수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼이고; 여기에서 각 탄소원자는 하이드록시, 알킬옥시 또는 옥소에 의해 임의로 치환될 수 있고;

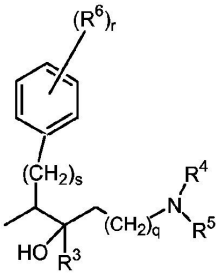
[0084] Ar은 각각 하이드록시, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노, 알킬, 할로알킬, 알킬옥시, 할로알킬옥시, 카복실, 알킬옥시카보닐, 알킬카보닐, 아미노카보닐, 모르폴리닐 및 모노- 또는 디알킬아미노카보닐로 구성된 그룹중에서 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 아세나프틸 및 테트라하이드로나프틸로 구성된 그룹중에서 선택되는 호모사이클이며;

[0085] Het는 *N*-페녹시피페리디닐, 피페리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐로 구성된 그룹으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로사이클; 또는 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥시닐 및 벤조[1,3]디옥솔릴로 구성된 그룹으로부터 선택되는 바이사이클릭 헤테로사이클이고; 각 모노사이클릭 및 바이사이클릭 헤테로사이클은 탄소원자상에서 할로, 하이드록시, 알킬 및 알킬옥시로 구성된 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0086] 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도로 구성된 그룹중에서 선택되는 치환체이며;

[0087] 할로알킬은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼에 부착된 탄소원자수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼이고; 여기에서 하나 이상의 탄소원자는 하나 이상의 할로 원자에 의해 치환되나,

[0088] 단 래디칼



[0089]

[0090] 이 퀴놀린 부분의 3번에 위치하며;

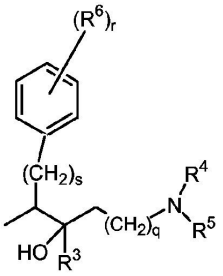
[0091] R^7은 퀴놀린 부분의 4번에 위치하고;

[0092] R^2는 퀴놀린 부분의 2번에 위치하며, 수소, 하이드록시, 머캅토, 알킬옥시, 알킬옥시알킬옥시, 알킬티오, 모노 또는 디(알킬)아미노 또는 식 의 래디칼이고, 여기에서 Y는 CH_2, O, S, NH 또는 *N*-알킬인 경우;

[0093] s는 1, 2, 3 또는 4인 화학식 (I)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성체, 토토머 또는 N-옥사이드 형태에 관한 것이다.

[0094] 바람직하게, 본 발명은

[0095] 래디칼



[0096]

[0097] 이 퀴놀린 부분의 3번에 위치하고;

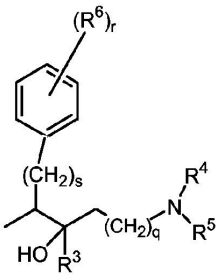
[0098] R^7은 퀴놀린 부분의 4번에 위치하며;

[0099] R^2는 퀴놀린 부분의 2번에 위치하는 경우;

[0100] s는 1, 2, 3 또는 4인 상술된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다.

[0101] 바람직하게, 본 발명은

[0102] 래디칼



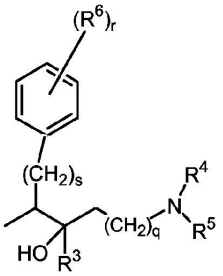
[0103]

[0104] 이 퀴놀린 부분의 3번에 위치하는 경우;

[0105] s는 1, 2, 3 또는 4인 상술된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다.

[0106] 바람직하게, 본 발명은

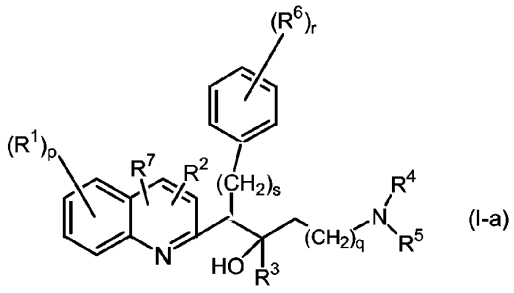
[0107] 래디칼



[0108]

[0109] 이 퀴놀린 부분의 3번에 위치하지 않는 상술된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다.

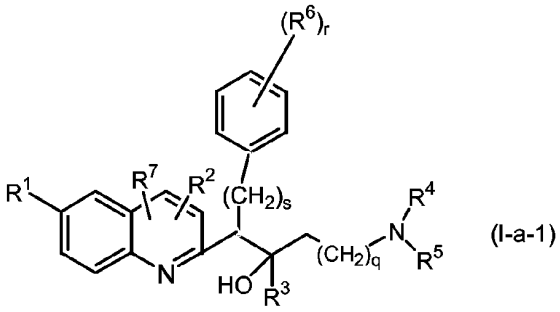
[0110] 바람직하게, 본 발명은 하기 화학식을 가지는 상술된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다:



(I-a)

[0111]

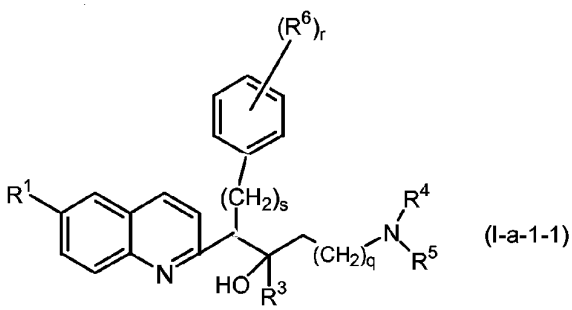
[0112] 바람직하게, 본 발명은 상술된 바와 같은 하기 화학식 (I-a-1)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다:



(I-a-1)

[0113]

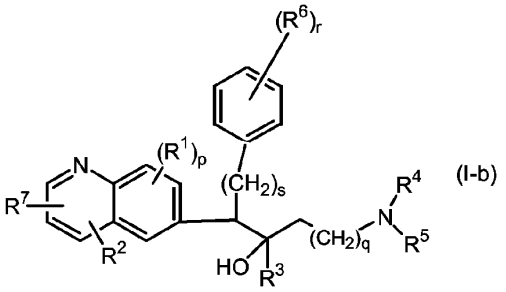
[0114] 바람직하게, 본 발명은 상술된 바와 같은 하기 화학식 (I-a-1-1)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다:



(I-a-1-1)

[0115]

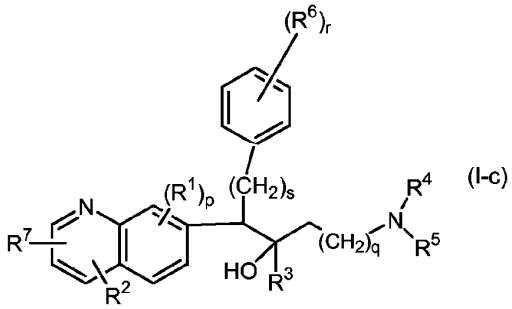
[0116] 바람직하게, 본 발명은 하기 화학식을 가지는 상술된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다:



(I-b)

[0117]

[0118] 바람직하게, 본 발명은 하기 화학식을 가지는 상술된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다:



(I-c)

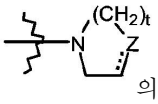
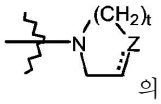
[0119]

[0120] 바람직하게, 본 발명은

[0121] R^1이 수소, 할로, 시아노, Ar, Het, 알킬 또는 알킬옥시이고;

[0122] p는 1, 2, 3 또는 4, 특히 1 또는 2, 보다 특히 1의 정수이며;

[0123] s는 0 또는 1의 정수이고;

[0124] R^2는 수소; 알킬; 하이드록시; 아미노 또는 모노 또는 디(알킬)아미노 또는 식  의 래디칼(여기에서, Z는 CH_2, CH-R^{10}, O, S 또는 N-R^{10}이며, t는 1 또는 2의 정수이고, 점선은 임의 결합임)에 의해 임의로 치환된 알킬옥시; 알킬옥시알킬옥시; 알킬티오; 모노 또는 디(알킬)아미노; Ar; Het 또는 식  의 래디칼(여기에서, Z는 CH_2, CH-R^{10}, O, S 또는 N-R^{10}이며, t는 1 또는 2의 정수이고, 점선은 임의 결합임), 특히 수소, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬옥시알킬옥시, 알킬티오, 또는 식 의 래디칼(여기에서 Y는 O임), 더욱 특히 수소, 할로 또는 알킬, 보다 더욱 특히 수소 또는 알킬이며;

[0125] R^3는 알킬, Ar, Ar-알킬 또는 Het, 특히 Ar이고;

[0126] q는 0, 1, 2 또는 3의 정수, 특히 1이며;

[0127] R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 벤질이거나;

[0128] R^4 및 R^5는 이들이 결합된 N을 포함하여 함께, 각각 알킬 및 피리미디닐에 의해 임의로 치환된 피롤리디닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 피라지닐, 모르폴리닐 및 티오모르폴리닐로 구성된 그룹으로부터 선택되는 래디칼을 형성할 수 있으며; 특히 R^4 및 R^5는 알킬, 보다 특히 C_{1-6}알킬, 바람직하게는 메틸이고;

[0129] R^6는 수소, 할로 또는 알킬이거나;

[0130] 두개의 인접한 R^6 래디칼은 함께, 이들이 결합된 페닐 환과 나프틸을 형성할 수 있고;

[0131] r은 1의 정수이며;

[0132] R^7은 수소 또는, Ar, 특히 수소 또는 페닐이고;

[0133] 알킬은 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼; 또는 탄소원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼에 부착된 탄소원자수 3 내지 6의 사이클릭 포화 탄화수소 래디칼이고; 여기에서 각 탄소원자는 하이드록시에 의해 임의로 치환될 수 있고;

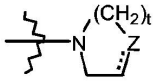
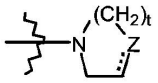
[0134] Ar은 각각 할로, 할로알킬, 시아노, 알킬옥시 및 모르폴리닐로 구성된 그룹중에서 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 아세나프틸 및 테트라하이드로나프틸로 구성된 그룹중에서 선택되는 호모사이클이며;

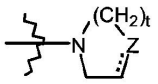
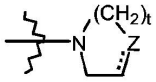
[0135] Het는 *N*-페녹시피페리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피리디닐 및 피리미디닐로 구성된 그룹으로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로사이클; 또는 벤조티에닐, 2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥시닐 및 벤조[1,3]디옥솔릴로 구성된 그룹으로부터 선택되는 바이사이클릭 헤테로사이클이고; 각 모노사이클릭 및 바이사이클릭 헤테로사이클은 탄소원자상에서 1, 2 또는 3개의 알킬 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0136] 할로는 플루오로, 클로로 및 브로모로 구성된 그룹중에서 선택되는 치환체인, 상술된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹에 관한 것이다.

[0137] 상술된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹에 있어서, 바람직하게, R^1은 수소, 할로, Ar, Het, 알킬 또는 알킬옥시이다. 보다 바람직하게, R^1은 수소, 할로, Ar, 알킬 또는 알킬옥시, 보다 더 바람직하게는 수소 또는 할로, 특히 할로이다. 가장 바람직하게, R^1은 브로모 또는 클로로이거나, C_{1-4}-알킬이다.

[0138] 상술된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹에 있어서, 바람직하게, p는 1 또는 2, 보다 바람직하게는 1이다.

[0139] 상술된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹에 있어서, 바람직하게, R^2는 수소; 할로; 알킬; 하이드록시; 머캅토; 아미노 또는 모노 또는 디(알킬)아미노 또는 식  의 래디칼(여기에서, Z는 CH_2, CH-R^8, O, S 또는 N-R^8이며, t는 1 또는 2의 정수이고, 점선은 임의 결합임)에 의해 임의로 치환된 알킬옥시; 알킬옥시알킬옥시; 알킬티오; 모노 또는 디(알킬)아미노(여기에서, 알킬은 각각 알킬옥시, Ar, Het, 모르폴리닐 및 2-옥소피롤리디닐으로 구성된 그룹중에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있음); Het 또는 식  의 래디칼(여기에서, Z는 CH_2, CH-R^8, O, S 또는 N-R^8이며, t는 1 또는 2의 정수이고, 점선은 임의 결합임)이다.

[0140] 또한, 상술된 화학식 (I) 화합물의 유용한 그룹 또는 그의 하위 그룹은 R^2가 수소; 알킬; 아미노 또는 모노 또는 디(알킬)아미노 또는 식  의 래디칼(여기에서, Z는 CH_2, CH-R^{10}, O, S 또는 N-R^{10}이며, t는 1 또는 2의 정수이고, 점선은 임의 결합임)에 의해 임의로 치환된 알킬옥시; 모노 또는 디(알킬)아미노; Ar; Het 또는 식  의 래디칼(여기에서, Z는 CH_2, CH-R^{10}, O, S 또는 N-R^{10}이며, t는 1 또는 2의 정수이고, 점선은

임의 결합임)인 것이다. 보다 바람직하게, R^2는 수소, 할로, 알킬, 알킬옥시 또는 알킬티오이다. 더욱 더 바람직하게, R^2는 수소, 할로 또는 C_{1-6}알킬(예: 에틸)이다. 가장 바람직하게, R^2는 수소 또는 C_{1-6}알킬(예: 에틸)이거나, R^2는 수소 또는 할로이거나, R^2는 C_{1-4}알킬옥시이다.

[0141] 상술된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹에 있어서, 바람직하게, R^3는 각각 바람직하게는 할로 및 할로알킬, 가장 바람직하게는 할로중에서 선택되는 1 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환된 나프틸, 페닐 또는 Het 이다. 보다 바람직하게, R^3는 임의로 치환된 나프틸 또는 임의로 치환된 페닐이다. 가장 바람직하게, R^3는 나프틸 또는 임의로 치환된 페닐(예: 3-할로페닐 또는 3,5-디할로페닐임) 이다.

[0142] 상술된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹에 있어서, 바람직하게, q는 0, 1 또는 2이다. 보다 바람직하게, q는 1 이거나, 3이다.

[0143] 상술된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹에 있어서, 바람직하게, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬, 보다 바람직하게는 수소 또는 C_{1-6}알킬, 예를 들어 메틸 또는 에틸, 가장 바람직하게는 수소 또는 C_{1-6}알킬, 예를 들어 메틸이다.

[0144] 상술된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹에 있어서, 바람직하게, R^4 및 R^5는 이들이 결합된 N을 포함하여 함께, 각각 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬티오, 알킬옥시알킬 또는 알킬티오알킬, 바람직하게는 알킬, 가장 바람직하게는 메틸 또는 에틸에 의해 임의로 치환된 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐 및 티오모르폴리닐로 구성된 그룹으로부터 선택되는 래디칼을 형성할 수 있다.

[0145] 상술된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹에 있어서, 바람직하게, R^6는 수소, 할로, 할로알킬, 하이드록시, Ar, 알킬, 알킬옥시, 알킬티오, 알킬옥시알킬, 알킬티오알킬, Ar-알킬 또는 디(Ar)알킬이다. 보다 바람직하게, R^6는 수소, 알킬 또는 할로이다. 가장 바람직하게, R^6는 수소이다. 바람직하게, r은 1 또는 2 이다. 보다 바람직하게, r은 1 이다.

[0146] 상술된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹에 있어서, 바람직하게, R^7은 수소 또는 알킬, 보다 바람직하게는 수소 또는 C_{1-6}알킬이다.

[0147] 상술된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹에 있어서, 바람직하게, R^8은 수소, 알킬, 아미노카보닐, 모노 또는 디(알킬)아미노카보닐, Ar, Het, 1 또는 2개의 Het에 의해 치환된 알킬, 또는 1 또는 2개의 Ar에 의해 치환된 알킬 또는 Het-C(=O) 이다.

[0148] 상술된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹에 있어서, 바람직하게, s는 0 또는 1의 정수이다.

[0149] 상술된 화학식 (I) 화합물의 유용한 그룹 또는 그의 임의의 하위 그룹은

[0150] R^1이 수소 또는 할로, 특히 할로, 예를 들어 브로모이고;

[0151] p는 1이며;

[0152] s는 0 또는 1이고;

[0153] R^2는 수소, 할로, 알킬 또는 알킬옥시; 특히 수소, C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}알킬옥시이며;

[0154] R^3는 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 나프틸, 특히 3-할로페닐, 3,5-디할로페닐 또는 나프틸이고;

[0155] R^4 및 R^5는 C_{1-6}알킬, 특히 메틸이며;

[0156] R^6는 수소이고;

[0157] r은 1이며;

[0158] R^7은 수소 또는 알킬, 특히 수소, 메틸 또는 에틸인 것이다.

[0159] 대상 구체예는 그람-양성 및/또는 그람-음성 박테리아 감염 치료용 약제를 제조하기 위한, 상기 언급된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹의 용도이다.

[0160] 대상 구체예는 그람-양성 박테리아 감염 치료용 약제를 제조하기 위한, 상기 언급된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹의 용도이다.

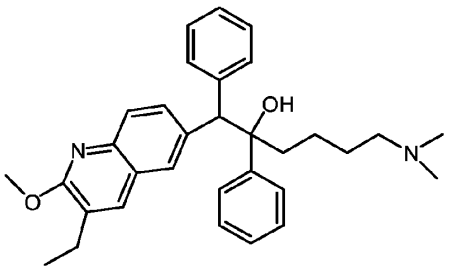
[0161] 대상 구체예는 그람-음성 박테리아 감염 치료용 약제를 제조하기 위한, 상기 언급된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹의 용도이다.

[0162] 대상 구체예는 박테리아 감염 치료용 약제를 제조하기 위한, 적어도 하나의 박테리아, 특히 그람 양성 박테리아에 대해 IC_{90}<15 ㎍/㎖, 바람직하게는 IC_{90}<10 ㎍/㎖, 보다 바람직하게는 IC_{90}<5 ㎍/㎖를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹의 용도이다: IC_{90} 수치는 후술하는 바와 같이 측정된다.

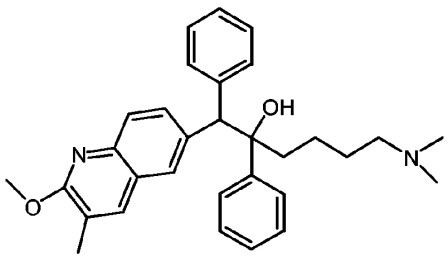
[0163] 바람직하게, 대상 구체예로서 상기에 언급된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 임의의 하위 그룹에서, 용어 "알킬"은 C_{1-6}알킬, 더욱 바람직하게는 C_{1-4}알킬을 나타낸다.

[0164] 본 발명의 바람직한 화합물은 이후 실험 부분에 기술되는 화합물 1, 2, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12 및 13, 그의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 사차 아민, 입체화학적 이성체, 토토머 또는 N-옥사이드 형태이다.

[0165] 본 발명은 또한



[0166] 및



[0167]

[0168] 로 구성된 그룹중에서 선택되는 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 사차 아민, 입체화학적 이성체, 토토머 또는 N-옥사이드 형태에 관한 것이다.

[0169] 일반적으로, 박테리아 병원체는 그람-양성 또는 그람-음성 병원체로 분류될 수 있다. 그람-양성 및 그람-음성 병원체 모두에 대해 활성을 가진 항생제 화합물은 일반적으로 넓은 스펙트럼의 활성을 가진 것으로 간주된다. 본 발명의 화합물은 그람-양성 및/또는 그람-음성 박테리아 병원체에 대해 활성이 있는 것으로 간주된다. 특히, 본 발명의 화합물은 적어도 하나의 그람-양성 박테리아, 바람직하게는 일부 그람-양성 박테리아, 더욱 바람직하게는 하나 이상의 그람-양성 박테리아 및/또는 하나 이상의 그람-음성 박테리아에 대해 활성이 있다.

[0170] 본 발명의 화합물은 살균 또는 정균 활성을 가지고 있다.

[0171] 그람-양성 및 그람-음성 호기성 및 혐기성 박테리아의 예로서 스타필로콕시, 예를 들어 *S. aureus*; 엔테로콕시, 예를 들어 *E. faecalis*; 스트렙토콕시, 예를 들어 *S. pneumoniae, S. mutans, S. pyogens*; 바실리, 예를 들어 *Bacillus subtilis*; 리스테리아, 예를 들어 *Listeria monocytogene*s; 해모필루스, 예를 들어 *H. influenz*a; 모락셀라, 예를 들어 *M. catarrhalis*; 슈도모나스, 예를 들어 *Pseudomonas aeruginosa*; 및 에스케리치아, 예를 들어 *E. coli*가 포함된다. 그람-양성 병원체, 예를 들어 스타필로콕시, 엔테로콕시 및 스트렙토콕시는 예를 들어 일단 확립된 병원 환경으로부터 처리하기가 어려울뿐만 아니라 근절하기가 어려운 내성 균주를 발현하기

때문에 특히 중요하다. 이러한 균주의 일예는 메티실린 내성 *Staphylococcus aureus*(MRSA), 메티실린 내성 코아귤라제 음성 스타필로콕시(MRCNS), 페니실린 내성 *Streptococcus pneumoniae* 및 다중 내성 *Enterococcus faecium*이다.

[0172] 본 발명의 화합물은 또한 내성 박테리아 균주에 대해 활성을 나타낸다.

[0173] 본 발명의 화합물은 특히 예를 들어, 메티실린 내성 *Staphylococcus aureus*(MRSA)와 같은 내성 *Staphylococcus aureus*를 포함하는 *Staphylococcus aureus* 및 *Streptococcus pneumoniae*에 대하여 활성적이다.

[0174] 특히, 본 발명의 화합물은 F1F0 ATP 신타아제의 적합한 기능화에 생존력이좌우되는 박테리아에 대해 활성이 있다. 이론에 얽매임이 없이, 본 발명의 화합물의 활성은 F1F0 ATP 신타제의 억제, 특히 F1F0 ATP 신타제의 F0 컴플렉스의 억제, 더 구체적으로는 F1F0 ATP 신타제의 F0 컴플렉스의 서브유닛 c의 억제에 달려 있으며, 박테리아의 세포 ATP 수준을 고갈함으로써 박테리아의 사멸을 유도한다고 판단된다.

[0175] 상기 및 이후에서, 화합물이 박테리아를 치료할 수 있다고 사용되는 경우, 이는 언제나 화합물이 하나 이상의 박테리아 균주를 치료할 수 있다는 것을 의미한다.

[0176] 상기 및 이후에서, 박테리아 감염이 마이코박테리아 감염이 아니라고 사용되는 경우, 이는 언제나 박테리아 감염이 하나 이상의 마이코박테리아 균주로 감염되는 것이 아님을 의미한다.

[0177] 본 발명의 화합물의 정확한 투여량과 투여 회수는 당업자에게 잘 알려진 바와 같이, 개인이 섭취할 수 있는 다른 약제 뿐만 아니라 사용된 화학식 (I)의 특정 화합물, 치료되는 특정 증상, 치료되는 증상의 심각도, 특정 환자의 연령, 체중, 성별, 식이법, 투여 시간 및 종합적인 신체 조건, 투여 방식에 좌우된다. 또한, 치료 개체의 반응 및/또는 본 발명의 화합물을 처방하는 임상의의 평가에 따라 1일 유효량이 낮아지거나 증가될 수 있는 것은 분명하다.

[0178] 본 발명의 화합물은 임의로 약제학적으로 허용되는 담체중에 약제학적으로 허용되는 형태로 투여될 수 있다. 화합물 및 화합물을 포함하는 조성물은 국소, 국부 또는 전신과 같은 경로에 의해 투여될 수 있다. 전신 적용은 신체 조직에 화합물을 도입하는 방법, 예를 들어 경막내, 경막외, 근육내, 경피, 정맥내, 복강내, 피하, 설하, 직장 및 경구 투여를 포함한다. 치료 기간 외에 투여될 항박테리아제의 특정 투여량은 필요에 따라 조절될 수 있다.

[0179] 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 박테리아 감염은 예를 들어 중추신경계 감염, 외이도 감염, 중이도 감염, 이를테면 급성 중이염, 두개동 (cranial sinuses) 감염, 눈 감염, 구강 감염, 이를테면 치아, 치주 및 점막 감염, 상호흡기관 감염, 하호흡기관 감염, 비뇨생식기 감염, 위장 감염, 부인성 감염, 패혈증, 골 및 관절 감염, 피부 및 피부 구조 감염, 박테리아성 심내막염, 화상, 수술의 항박테리아 예방 및 면역억제 환자, 이를테면 암 화학요법을 받는 환자 또는 기관이식 환자에서 항박테리아의 예방을 포함한다.

[0180] 화학식 (I)의 화합물이 박테리아에 대해 활성이라는 사실이 제시되면, 본 발명의 화합물은 박테리아 감염을 효과적으로 제거하기 위해 다른 항박테리아제와 조합될 수 있다.

[0181] 그러므로, 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 (a) 및 하나 이상의 다른 항박테리아제 (b)의 배합물에 관한 것이며, 단 하나 이상의 다른 항박테리아제는 항마이코박테리아제가 아니다.

[0182] 본 발명은 또한 약제로서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 (a) 및 하나 이상의 다른 항박테리아제 (b)의 배합물에 관한 것이며, 단 하나 이상의 다른 항박테리아제는 항마이코박테리아제가 아니다.

[0183] 약제학적으로 허용되는 담체와 활성 성분으로서 화학식 (I)의 화합물 (a) 및 항마이코박테리아제가 아닌, 하나 이상의 다른 항박테리아제 (b)의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물이 또한 본 발명에 포함된다.

[0184] 본 발명은 또한 박테리아 감염의 치료를 위한 상기에 정의된 배합물 또는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0185] 본 발명의 약제학적 조성물은 투여 목적상 다양한 약제학적 형태로 제제화될 수 있다. 적절한 조성물로서, 전신 투여 약제로 통상 사용되는 모든 조성물이 인용될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 활성 성분으로서 임의로 부가 염 형태의 특정 화합물의 유효량을 약제학적으로 허용되는 담체와 밀접한 혼합물로 배합한다(여기에서 담체는 투여에 필요한 제제의 형태에 따라 다양한 형태를 취할 수 있다). 이런 약제학적 조성물은 특히, 경구 투여 또는 비경구 주사를 위해 적절한 단일 제형이 바람직하다. 예컨대, 경구 제형으로 상기 조성물을 제조하는데 있어서, 현탁제, 시럽제, 엘릭시르제, 유제 및 용액제와 같은 경구 액체 제제의 경우

에는 통상의 임의 약제학적 매질, 예컨대 물, 글리콜, 오일, 알콜 등과 같은 것을 이용할 수 있고; 또한 분말제, 환제, 캡슐제, 정제 등의 경우에는 전분, 슈가, 카올린, 희석제, 활택제, 결합제, 붕해제와 같은 고체 담체를 이용할 수 있다. 투여가 용이하기 때문에, 정제 및 캡슐이 가장 유용한 경구 제형을 나타내는데, 이 경우에는 고체의 약제학적 담체가 명백히 적용된다. 비경구적 조성물의 경우, 담체는 일반적으로 다른 성분, 예컨대 용해를 돕기 위한 성분이 포함될 수 있더라도, 적어도 많은 비율을 멸균수로 포함한다. 예컨대, 담체가 식염수 용액, 글루코스 용액 또는 식염수와 글루코스 용액의 혼합물을 포함하는 주사가능한 용액이 제조될 수 있다. 주사가능한 현탁액이 또한 제조될 수 있는데, 이 경우에는 적절한 액체 담체, 현탁제 등이 이용될 수 있다. 또한 사용 직전에 액제 형태의 제제로의 전환이 의도되는 고형제제도 포함된다.

[0186] 투여 방식에 따라, 약제학적 조성물은 바람직하게 0.05 내지 99 중량%, 더욱 바람직하게 0.1 내지 70 중량%의 활성 성분 및 1 내지 99.95 중량%, 더욱 바람직하게 30 내지 99.9 중량%의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함할 것이며, 모든 퍼센트는 전체 조성물을 기초로 한다.

[0187] 배합물로서 제공될 때 화학식 (I)의 화합물과 다른 항박테리아제(들) (b)의 중량 대 중량비는 당업자에 의해 결정될 수 있다. 이러한 비율, 정확한 복용량과 투여 빈도는 당업자들에게 공지되어 있는 바와 같이, 개인이 섭취할 수 있는 다른 약제 외에, 사용된 화학식 (I)의 특정 화합물과 다른 항박테리아제(들), 치료되는 특정 증상, 치료되는 증상의 심각도, 특정 환자의 연령, 체중, 성별, 식이법, 투여 시간, 종합적인 신체 조건, 투여 방식에 따라 달라진다. 또한, 1일 유효량은 치료된 개체의 반응 및/또는 본 발명의 화합물을 처방하는 임상의의 평가에 따라 낮아지거나 증가될 수 있다는 것은 명백하다.

[0188] 화학식 (I)의 화합물과 하나 이상의 다른 항박테리아제가 단일 제제로 배합될 수 있거나 이들이 별도 제제로 배합되어 동시에, 분리하여 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 박테리아 감염의 치료시에 동시, 분리 또는 연속 사용을 위한 배합된 제제로서 화학식 (I)의 화합물 (a) 및 하나 이상의 다른 항박테리아제 (b)를 함유하는 제품에 관한 것이며, 단 하나 이상의 다른 항박테리아제는 항마이코박테리아제가 아니다.

[0189] 약제학적 조성물은 당업계에 공지된 다양한 다른 성분, 예를 들어, 윤활제, 안정화제, 완충제, 유화제, 점도-조절제, 계면활성제, 보존제, 향미제 또는 착색제를 추가로 함유할 수 있다.

[0190] 본 발명에서 사용된 단위 제형은 투여의 용이성 및 용량의 균일성을 위해 상기 언급된 약제학적 조성물을 단위 제형으로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본 원에서 사용되는 단위 제형은 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위이며, 각 단위는 필요한 약제학적 담체와 혼합하여 원하는 치료적 효과를 제공하기 위하여 계산된 활성 요소의 예정된 양을 포함한다. 이러한 단위 제형의 예는 정제 (스코어 또는 코팅 정제를 포함), 캡슐제, 환제, 분말 패킷, 웨이퍼, 좌제, 주사용 액제 또는 현탁제 및 이들의 분리된 다중회분이 있다. 물론 본 발명에 따른 화합물의 1일 투여량은 사용하는 화합물, 투여 방식, 원하는 치료 및 제시된 박테리아 질환에 따라 달라질 수 있다.

[0191] 화학식 (I)의 화합물과 배합될 수 있는 다른 항박테리아제는 당업계에 공지된 항박테리아제이다. 다른 항박테리아제는 천연 페니실린, 반합성 페니실린, 천연 세팔로스포린, 반합성 세팔로스포린, 세파마이신, 1-옥사세펨, 클라불란산, 페넴, 카바페넴, 노카르디신, 모노박탐과 같은 β-락탐계 항생제; 테트라사이클린, 안하이드로테트라사이클린, 안트라사이클린; 아미노글리코시드; *N*-뉴클레오시드, C-뉴클레오시드, 카보사이클릭 뉴클레오시드, 블라스티시딘 S와 같은 뉴클레오시드; 12-원 환 매크롤라이드, 14-원 환 매크롤라이드, 16-원 환 매크롤라이드와 같은 매크롤라이드; 안사마이신; 블레오마이신, 그라미시딘, 폴리믹신, 바시트라신, 락톤 결합을 함유한 큰 환 펩티드 항생제, 악티노마이신, 암포마이신, 카프레오마이신, 디스타마이신, 엔두라시딘, 미카마이신, 네오카르지노스타틴, 스텐도마이신, 비오마이신, 비르기니아마이신과 같은 펩티드; 사이클로헥스이미드; 시아클로세린; 바리오틴; 사르코마이신 A; 노보비오신; 그리세오풀빈; 클로람페니콜; 미토마이신; 푸마길린; 모넨신; 피롤니트린; 포스포마이신; 푸시드산; D-(*p*-하이드록시페닐)글리신; D-페닐글리신; 에네디인을 포함한다.

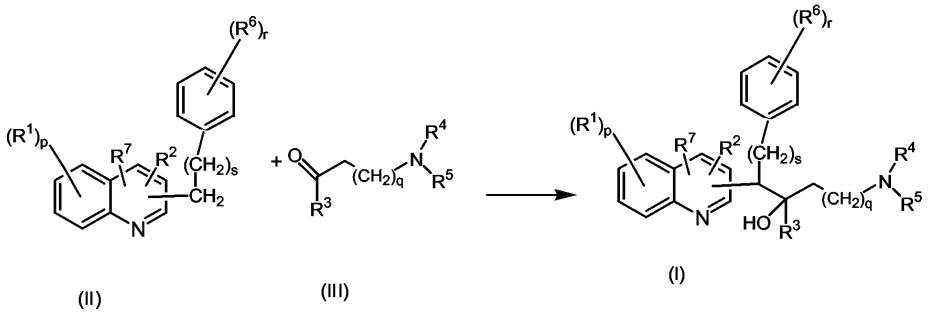
[0192] 본 발명의 화학식 (I) 화합물과 배합될 수 있는 특정 항생제는 예를 들어 벤질페니실린(포타슘, 프로카인, 벤자틴), 페녹시메틸페니실린(포타슘), 페네티실린 포타슘, 프로피실린, 카르베니실린(디소듐, 페닐 소듐, 인단일 소듐), 술베니실린, 티카르실린 디소듐, 메티실린 소듐, 옥사실린 소듐, 클록사실린 소듐, 디클록사실린, 플루클록사실린, 암피실린, 메즐로실린, 피페라실린 소듐, 아목실린, 시클라실린, 헥타실린, 술박탐 소듐, 탈람피실린 하이드로클로라이드, 바캄피실린 하이드로클로라이드, 피브메실리남, 세팔렉신, 세파클로르, 세팔로글리신, 세파드록실, 세프라딘, 세프록사딘, 세파피린 소듐, 세팔로틴 소듐, 세파세트릴 소듐, 세프술로딘 소듐, 세팔로리딘, 세파트리진, 세포페라존 소듐, 세파만돌, 베포티암 하이드로클로라이드, 세파졸린 소듐, 세프티족심 소듐, 세포탁심 소듐, 세프메녹심 하이드로클로라이드, 세푸록심, 세프트리악손 소듐, 세프타지딤, 세폭시틴,

세프메타졸, 세포테탄, 라타목세프, 클라불란산, 이미페넴, 아즈트레오남, 테트라사이클린, 클로르테트라사이클린 하이드로클로라이드, 데메틸클로르테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 메타사이클린, 독시사이클린, 롤리테트라사이클린, 미노사이클린, 다우노루비신 하이드로클로라이드, 독소루비신, 아클라루비신, 카나마이신 설페이트, 베카나마이신, 토브라마이신, 젠타마이신 설페이트, 디베카신, 아미카신, 미크로노마이신, 리보스타마이신, 네오마이신 설페이트, 파로모마이신 설페이트, 스트렙토마이신 설페이트, 디하이드로스트렙토마이신, 데스토마이신 A, 히드로마이신 B, 아프라마이신, 시소미신, 네틸미신 설페이트, 스펙티노마이신 하이드로클로라이드, 아스트로미신 설페이트, 발리다마이신, 카수가마이신, 폴리옥신, 블라스티시딘 S, 에리트로마이신, 에리트로마이신 에스톨레이트, 올레안도마이신 포스페이트, 트라세틸올레안도마이신, 키타사마이신, 조사마이신, 스피라마이신, 틸로신, 이베멕틴, 미데카마이신, 블레오마이신 설페이트, 페플로마이신 설페이트, 그라미시딘 S, 폴리믹신 B, 바시트라신, 콜리스틴 설페이트, 콜리스틴메탄설포네이트 소듐, 엔라마이신, 미카마이신, 비르기니아마이신, 카프레오마이신 설페이트, 비오마이신, 엔비오마이신, 반코마이신, 악티노마이신 D, 네오카르지노스타틴, 베스타틴, 펩스타틴, 모넨신, 라살로시드, 살리노마이신, 암포테리신 B, 니스타틴, 나타마이신, 트리코마이신, 미트라마이신, 린코마이신, 클린다마이신, 클린다마이신 팔미테이트 하이드로클로라이드, 플라보포스폴리폴, 사이클로세린, 페실로신, 그리세오풀빈, 클로르암페니콜, 클로르암페니콜 팔미테이트, 미토마이신 C, 피롤니트린, 포스포마이신, 푸시드산, 비코자마이신, 티아물린, 시카닌이다.

[0193] 일반적인 제조

[0194] 본 발명에 따른 화합물은 일반적으로 각각 당업자들에게 공지된 일련의 단계로 제조할 수 있다.

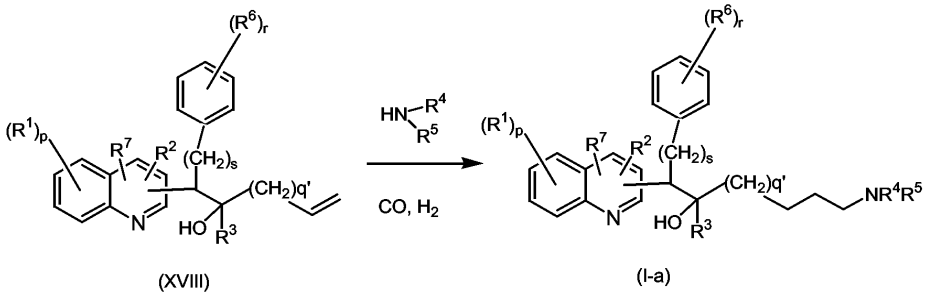
[0195] 화학식 (II)의 중간체를 적합한 커플링제, 예를 들어 n-부틸 리튬, sec-BuLi의 존재하 및 적합한 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란의 존재하, 및 임의로 적합한 염기, 예를 들어 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘, $NH(CH_2CH_2CH_3)_2$, N,N-디이소프로필아민 또는 트리메틸에틸렌디아민의 존재하에서 화학식 (III)의 중간체와 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 제조할 수 있다:



[0196]

[0197] 상기 반응에서, 얻은 화학식 (I)의 화합물을 당업계에 일반적으로 알려져 있는 방법, 예를 들어, 추출, 결정화, 증류, 연마 및 크로마토그래피에 따라 분리하고, 필요하다면 정제할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물이 석출되는 경우, 이는 여과하여 분리할 수 있다. 다르게는, 적절한 용매, 예를 들어 물, 아세토니트릴, 알콜, 예를 들어 메탄올, 에탄올 및 이들 용매의 배합물을 첨가하여 결정화시킬 수 있다. 또한, 반응 혼합물은 증발 건조시킨 후, 잔사를 크로마토그래피(예를 들어, 역상 HPLC, 플래쉬 크로마토그래피 등)에 의해 정제할 수 있다. 반응 혼합물은 또한 용매를 미리 증발시킴이 없이 크로마토그래피에 의해 정제될 수도 있다. 화학식 (I)의 화합물은 또한 용매를 증발시킨 다음, 적절한 용매, 예를 들어 물, 아세토니트릴, 알콜, 예를 들어 메탄올 및 이들 용매의 배합물중에서 재결정하여서도 분리할 수 있다. 당업자들이라면 어느 방법이 사용되어야 하고 어느 용매가 사용하기에 가장 적절하며, 이것이 최적의 분리 방법을 찾기 위한 관례적인 실험에 속한다는 것을 인식할 것이다.

[0198] q가 2, 3 또는 4인 화학식 (I)의 화합물 [화학식 (I-a)로 나타내어짐]은 또한 화학식 (XVIII)의 중간체(여기에서, q'는 0, 1 또는 2임)를 적합한 촉매, 예를 들어 $Rh(cod)_2BF_4$의 존재하, 임의로 제 2의 촉매 (환원을 위해), 예를 들어 $Ir(cod)_2BF_4$의 존재하, 적합한 리간드 예를 들어 Xantphos의 존재하에 적합한 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란 및 알콜, 예를 들어 메탄올중에 CO 및 H_2 (압력하)에서 승온으로 일차 또는 이차 아민 HNR^4R^5과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이 반응은 바람직하게는 q'가 1인 화학식 (XVIII)의 중간체에 대해 수행된다.

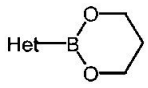


(XVIII) (I-a)

[0199]

[0200] 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물을 당업계에 공지된 변환 반응에 따라 다른 화학식 (I)의 화합물로 전환시킴으로써 추가로 제조될 수 있다.

[0201] 화학식 (I)의 화합물은 3가의 질소를 그의 *N*-옥사이드 형태로 전환시키는 것에 대해 당업계에 공지된 방법에 따라 상응하는 *N*-옥사이드로 전환될 수 있다. 상기 *N*-산화 반응은 일반적으로 화학식 (I)의 출발물질을 적당한 유기 또는 무기 퍼옥사이드와 반응시킴으로써 수행될 수 있다. 적합한 무기 퍼옥사이드는, 예를 들어, 과산화수소, 알칼리 금속 또는 알칼리토금속 퍼옥사이드, 예컨대, 소듐 퍼옥사이드, 포타슘 퍼옥사이드를 포함하며; 적당한 유기 퍼옥사이드는 예컨대, 벤젠카보퍼옥소산 또는 할로 치환된 벤젠카보퍼옥소산, 예컨대, 3-클로로벤젠카보퍼옥소산, 퍼옥소알카노산, 예컨대, 퍼옥소아세트산, 알킬하이드로퍼옥사이드, 예컨대, t-부틸 하이드로-퍼옥사이드와 같은 퍼옥시산을 포함할 수 있다. 적합한 용매는 예를 들어, 물, 저급 알콜, 예컨대, 에탄올 등, 탄화수소, 예컨대, 톨루엔, 케톤, 예컨대, 2-부타논, 할로겐화 탄화수소, 예컨대, 디클로로메탄 및 이러한 용매의 혼합물이다.

[0202] R^1이 할로를 나타내는 화학식 (I)의 화합물은 적합한 촉매, 예를 들어 $Pd(PPh_3)_4$, 적합한 용매, 예를 들어 디메틸에테르 또는 알콜, 예를 들어 메탄올 등 및 적합한 염기, 예를 들어 탄산이나트륨 또는 탄산이칼륨의 존재하에서  과 반응시켜 R^1이 Het, 예를 들어 피리딜을 나타내는 화학식 (I)의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0203] R^1이 할로를 나타내는 화학식 (I)의 화합물은 또한 적합한 촉매, 예를 들어 $Pd(PPh_3)_4$, 적합한 용매, 예를 들어 톨루엔의 존재하에서 $Sn(CH_3)_4$과 반응시켜 R^1이 메틸을 나타내는 화학식 (I)의 화합물로 전환시킬 수 있다.

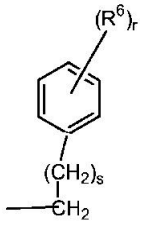
[0204] 본 발명에서 화학식 (I)의 화합물 일부와 중간체 일부는 입체화학적 이성체의 혼합물로 구성될 수 있다. 이 화합물과 중간체의 순수한 입체화학적 이성체는 당업계에 공지된 기술을 적용하여 수득될 수 있다. 예를 들어, 디아스테레오머는 선택적 결정화 또는 크로마토그래피 기술, 예를 들어 향류 분배, 액체 크로마토그래피 등의 방법과 같은 물리적 방법에 의해 분리될 수 있다. 에난티오머는 라세미 혼합물을 우선, 예를 들어 키랄산과 같은 적합한 분할제에 의해 디아스테레오머 염 또는 화합물의 혼합물로 전환시킨 다음; 이 디아스테레오머 염 또는 화합물의 혼합물을 예를 들어 선택적 결정화 또는 크로마토그래피 기술, 예를 들어 액체 크로마토그래피 등의 방법에 의해 물리적으로 분리하고; 마지막으로 이 분리된 디아스테레오머 염 또는 화합물을 상응하는 에난티오머로 전환함으로써 라세미 혼합물로부터 수득될 수 있다. 순수한 입체화학적 이성체는 또한 적합한 중간체 및 출발 물질의 순수한 입체화학적 이성체로부터 수득될 수 있지만, 단 개입 반응은 입체특이적으로 일어난다.

[0205] 화학식 (I)의 화합물 및 중간체의 에난티오머 형태를 분리하는 별도 방식은 액체 크로마토그래피, 특히 키랄 정지상을 이용한 액체 크로마토그래피 또는 초임계 유체 크로마토그래피를 포함한다.

[0206] 상기 또는 다음 제조 방법에서, 반응 생성물은 예를 들어 추출, 결정화, 증류, 연마 및 크로마토그래피와 같은 본 기술에 일반적으로 공지된 방법에 따라 반응 매질로부터 분리될 수 있으며 필요한 경우 정제될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

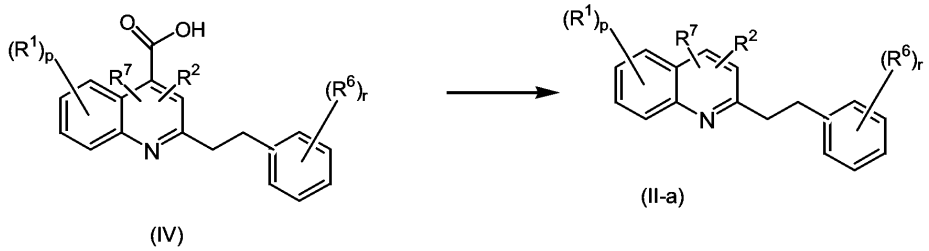
[0207] 중간체와 출발 물질 일부는 공지된 화합물이며 상업적으로 입수할 수 있거나, 당업계에 공지된 방법 또는 본 원에 참고로 포함되는 WO 2004/011436호에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0208] 래디칼



[0209]

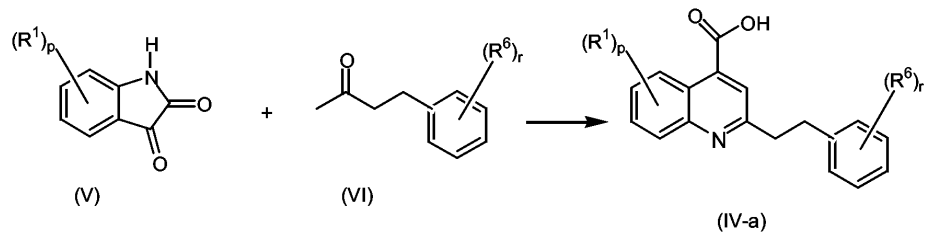
[0210] 이 퀴놀린 환의 2번에 위치하고, s는 1의 정수이며, 퀴놀린 환의 4번 위치가 비치환된 화학식 (II)의 중간체(이 중간체는 화학식 (II-a)로 나타내어짐)는 화학식 (IV)의 중간체를 에틸 아세테이트의 존재하에서 페닐옥시벤젠과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.



(IV) (II-a)

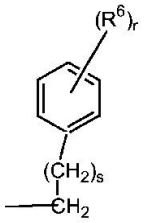
[0211]

[0212] R^2 및 R^7이 수소를 나타내는 화학식 (IV)의 중간체(이 중간체는 화학식 (IV-a)로 나타내어짐)는 화학식 (V)의 중간체를 적합한 염기, 예를 들어 수산화나트륨의 존재하에서 화학식 (VI)의 중간체와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

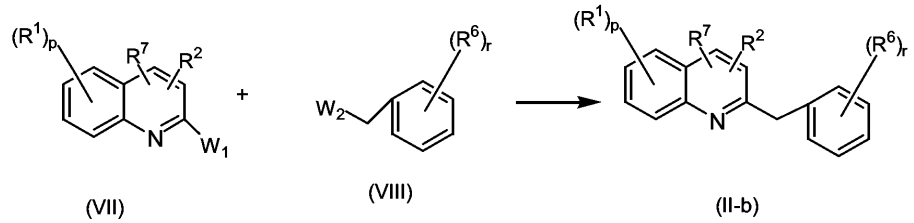


(V) (VI) (IV-a)

[0213]



[0214] 래디칼이 퀴놀린 환의 2번에 위치하고, s는 0인 화학식 (II)의 중간체(이 중간체는 화학식 (II-b)로 나타내어짐)는 W_1이 적합한 이탈기, 예를 들어 할로, 이를테면 클로로 등을 나타내는 화학식 (VII)의 중간체를 Zn, 클로로트리메틸실란, 1,2-디브로모에탄 및 $Pd(PPh_3)_4$ 및 적합한 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란의 존재하에서 W_2가 적합한 이탈기, 예를 들어 할로, 이를테면 클로로, 브로모 등을 나타내는 화학식 (VIII)의 중간체와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

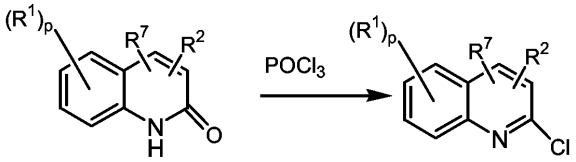


(VII) (VIII) (II-b)

[0215]

[0216] W_1이 클로로를 나타내는 화학식 (VII)의 중간체(이 중간체는 화학식 (VII-a)로 나타내어짐)는 화학식 (IX)의 중

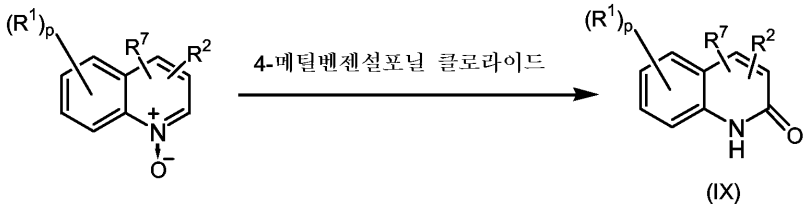
간체를 $POCl_3$와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.



(IX) (VII-a)

[0217]

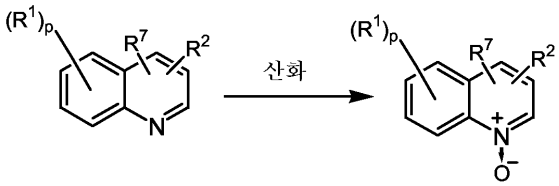
[0218] 화학식 (IX)의 중간체는 화학식 (X)의 중간체를 적합한 용매, 예를 들어 메틸렌 클로라이드 및 적합한 염기, 예를 들어 탄산이칼륨의 존재하에서 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.



(X) (IX)

[0219]

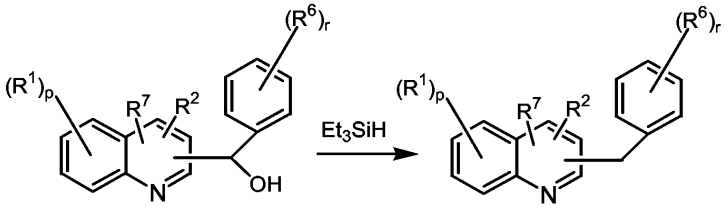
[0220] 화학식 (X)의 중간체는 화학식 (XI)의 중간체를 적합한 용매, 예를 들어 메틸렌 클로라이드의 존재하에서 적합한 산화제, 예를 들어 3-클로로벤젠카보퍼옥소산과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.



(XI) (X)

[0221]

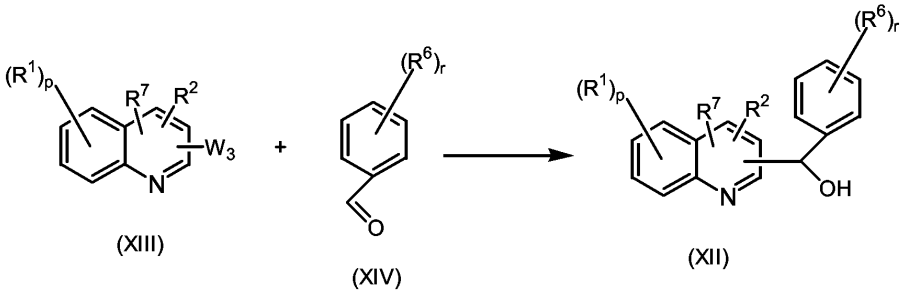
[0222] s가 0인 화학식 (II)의 중간체(이 중간체는 화학식 (II-c)로 나타내어짐)는 화학식 (XII)의 중간체를 적합한 산, 예를 들어 트리플루오로아세트산 및 적합한 용매, 예를 들어 메틸렌 클로라이드의 존재하에서 Et_3SiH와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.



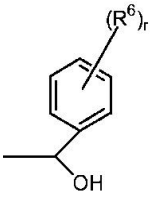
(XII) (II-c)

[0223]

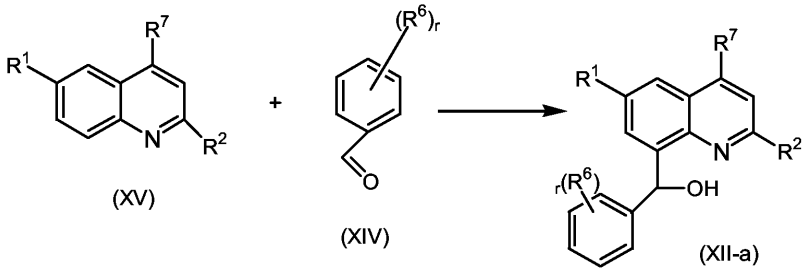
[0224] 화학식 (XII)의 중간체는 W_3이 적합한 이탈기, 예를 들어 할로, 이를테면 클로로 또는 브로모 등을 나타내는 화학식 (XIII)의 중간체를 적합한 커플링제, 예를 들어 n-부틸 리튬, sec-BuLi의 존재하 및 적합한 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란의 존재하, 및 임의로 적합한 염기, 예를 들어 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘, $NH(CH_2CH_2CH_3)_2$, N,N-디이소프로필아민 또는 트리메틸에틸렌디아민의 존재하에서 화학식 (XIV)의 중간체와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.



[0225]



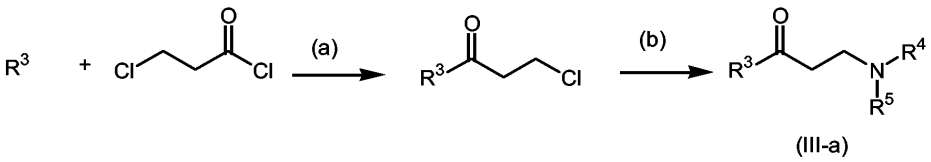
[0226] 래디칼이 퀴놀린 환의 8번에 위치하고, R^2는 2번에 위치하며, R^7은 4번에 위치하고, R^1은 퀴놀린 환의 6번에 위치하는 화학식 (XII)의 중간체(이 중간체는 화학식 (XII-a)로 나타내어짐)는 화학식 (XV)의 중간체를 적합한 커플링제, 예를 들어 n-부틸 리튬, sec-BuLi의 존재하, 적합한 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란의 존재하, 및 임의로 적합한 염기, 예를 들어 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘, $NH(CH_2CH_2CH_3)_2$, N,N-디이소프로필아민 또는 트리메틸에틸렌디아민의 존재하에서 화학식 (XIV)의 중간체와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.



[0227]

[0228] 화학식 (III)의 중간체는 상업적으로 입수가능하거나, 당업계에 일반적으로 공지된 통상적인 반응 절차에 따라 제조될 수 있는 화합물이다. 예를 들어, q가 1인 화학식 (III)의 중간체 화합물(이 중간체는 화학식 (III-a)로 나타내어짐)은 하기 반응식 (1)에 따라 제조될 수 있다:

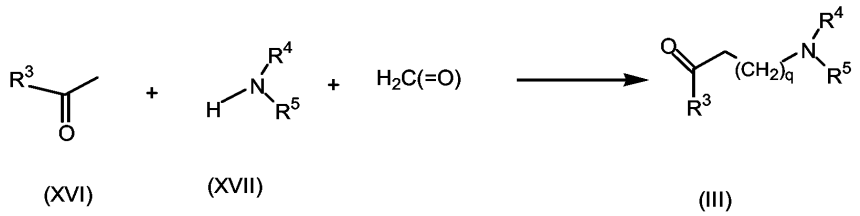
[0229] 반응식 1



[0230]

[0231] 반응식 (1)은 적절한 R^3이 적합한 루이스산, 예컨대 $AlCl_3$, $FeCl_3$, $SnCl_4$, $TiCl_4$ 또는 $ZnCl_2$ 및 적합한 반응-불활성 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드 또는 에틸렌 디클로라이드의 존재하에 적절한 아실클로라이드, 예컨대 3-클로로프로피오닐 클로라이드 또는 4-클로로부티릴 클로라이드와 프리델-크라프트(Friedel-Craft) 반응하는 단계 (a)를 포함한다. 반응은 편의상 실온 내지 환류 온도 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 다음 단계 (b)에서, 단계 (a)에서 수득한 중간체 화합물을 적절한 아민 HNR^4R^5와 반응시킴으로써 아미노 그룹 (예: $-NR^4R^5$)을 도입시킨다.

[0232] 화학식 (III)의 중간체는 또한 화학식 (XVI)의 중간체 및 화학식 (XVII)의 중간체를 적합한 용매, 예를 들어 알콜, 예를 들어 에탄올, 및 적합한 산, 예를 들어 HCl의 존재하에서 포름알데하이드와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

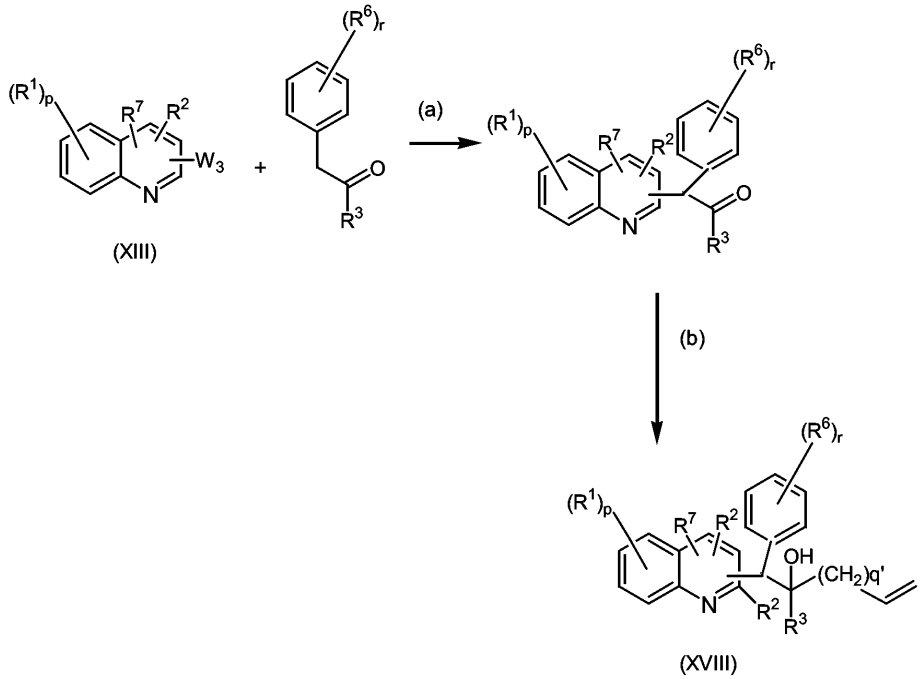


(XVI) (XVII) (III)

[0233]

[0234] 상기 및 하기의 반응에서, 반응 생성물은 당업계에 일반적으로 알려져 있는 방법, 예를 들어, 추출, 결정화 및 크로마토그래피에 따라 반응 매질로부터 분리되고, 필요하다면 정제될 수 있음은 자명하다. 추가로, 복수개의 에난티오머로 존재하는 반응 생성물은 그들의 혼합물로부터 공지 기술, 특히 분취용 크로마토그래피, 예를 들어, 분취용 HPLC, 키랄 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있음이 자명하다. 개별적인 디아스테레오머 또는 개별적인 에난티오머는 또한 초임계 유체 크로마토그래피(SCF)의해서도 수득될 수 있다.

[0235] 먼저 적절히 치환된 화학식 (XIII)의 퀴놀린을 적합한 촉매, 예를 들어 팔라듐 디아세테이트, 적합한 리간드, 예를 들어 X-PHOS, 적합한 염기, 예를 들어 탄산세슘, 적합한 용매, 예를 들어 크실렌의 존재하에 N_2 흐름하에서 적절히 치환된 데옥시벤조인과 반응시킴으로써 화학식 (XVIII)의 중간체를 제조할 수 있다(하기 반응식의 단계 (a) 참조). 다음 단계 (b)에서, 단계 (a)에서 수득한 생성물을 적합한 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란 중에서 적합한 그리냐드 시약(Grignard reagent)(예: CH_2=CH-(CH_2)$_{q'}$-Mg-Br, 이를테면 알릴마그네슘 브로마이드)과 반응시킨다.



(XIII) (XVIII)

[0236]

[0237] 이하, 실시예로 본 발명이 설명되나, 이로 제한되지 않는다.

[0238] 실험 부분

[0239] 일부 화합물 중에서 입체 탄소 원자(들)의 절대적인 입체화학적 배위는 실험적으로 결정되지 않았다. 이 경우, 실제 입체화학적 형태를 더 이상 고려하지 않고 첫번째로 분리된 입체화학적 이성체를 "A", 두번째로 분리된 것을 "B"로 지정하였다. 그러나, "A" 및 "B" 이성체는 공지된 방법, 예를 들면, X-레이 회절법을 사용하여 당업자들에 의해 명백하게 특정화될 수 있다.

[0240] "A" 및 "B"가 입체이성체 혼합물, 특히 디아스테레오머의 혼합물인 경우, 이들은 실제 입체화학적 형태를 더 이상 고려하지 않고, 분리된 첫번째 분획을 각각 "A1" 및 "B1"로 지정하고, 두번째 분획을 각각 "A2" 및 "B2"로서 지정한다. 그러나, 상기 "A1, A2" 및 "B1, B2" 이성체, 특히 "A1, A2" 및 "B1, B2" 에난티오머는 공지된

방법, 예를 들면, X-레이 회절법을 사용하여 당업자에 의해 명백하게 특정화될 수 있다.

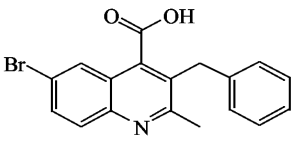
[0241] 본 발명의 화합물을 합성하는데 있어서, 본 원에 참고로 포함되는 WO 2005/075428호가 참조된다.

[0242] 이후, "DIPE"는 디이소프로필 에테르를 의미하고, "THF"는 테트라하이드로푸란을 의미하며, "HOAc"는 아세트산을 의미하고, "EtOAc"는 에틸아세테이트를 의미하며, Rt는 LCMS 방법으로 얻은 체류시간으로서 분으로 표시된다.

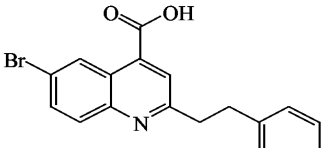
[0243] **A. 중간체 화합물의 제조**

[0244] **실시예 A1**

[0245] 중간체 1 및 중간체 2의 제조



중간체 1



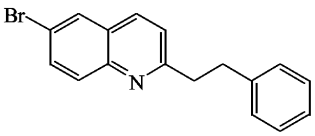
중간체 2

[0246]

[0247] 3N NaOH (500 ml) 중의 5-브로모-7H-인돌-2,3-디온 (0.221 mol)의 혼합물을 80 ℃에서 30 분동안 교반 한 후, 실온으로 냉각하였다. 4-페닐-2-부타논 (0.221 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 90 분동안 교반 환류한 후, 실온으로 냉각하고, HOAc로 pH=5가 되도록 염기화하였다. 침전을 여과하여 H_2O로 세척하고, 건조시켰다. 수율: 75 g (95%)의 중간체 1 및 중간체 2의 혼합물.

[0248] **실시예 A2**

[0249] 중간체 3의 제조

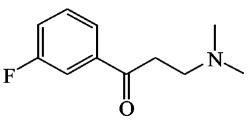


[0250]

[0251] 1,1'-옥시비스[벤젠] (600 ml)중의 중간체 1 및 중간체 2 (0.21 mol)의 혼합물을 300 ℃에서 12 시간동안 교반하였다. EtOAc를 첨가하였다. 혼합물을 6N HCl로 3회 추출하고, K_2CO_3 고체로 염기화한 후, CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (36 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1; 15-40 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 11 g (16%)의 중간체 3.

[0252] **실시예 A3**

[0253] 중간체 4의 제조



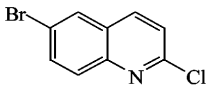
[0254]

[0255] 에탄올 (300ml) 및 농 HCl (1 ml)중의 1-(3-플루오로페닐)에타논 (0.195 mol), 포름알데하이드 (0.235 mol) 및 $NH(CH_3)_2.HCl$ (0.235 mol)의 혼합물을 밤새 교반 환류시킨 후, 실온으로 하였다. 침전을 여과하여 에탄올로 세척하고, 건조시켰다. 모층을 증발시켰다. 잔사를 디에틸 에테르에 취하였다. 침전을 여과하여 디에틸 에테르로 세척한 후, 건조시켰다. 이 분획을 10% K_2CO_3에 취하였다. 침전을 CH_2Cl_2로 세척하고, 건조시켰다. 수율:

18.84 g (49%)의 중간체 4.

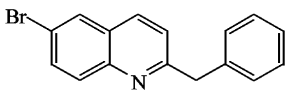
[0256] **실시예 A4**

[0257] a. 중간체 5의 제조

[0258] 

[0259] $POCl_3$ (55 ml)중의 6-브로모-2(1H)-퀴놀리논 (0.089 mol)의 혼합물을 60 ℃에서 밤새 교반한 후, 100 ℃에서 3 시간동안 교반하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 CH_2Cl_2에 취한 후, 빙수에 붓고, 농 NH_4OH로 염기화한 뒤, 셀라이트상에서 여과하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 수율: 14.5 g의 중간체 5 (67%).

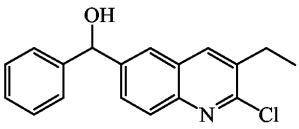
[0260] b. 중간체 6의 제조

[0261] 

[0262] THF (6 ml)중의 Zn (0.029 mol) 및 1,2-디브로모에탄 (0.001 mol)의 혼합물을 10 분동안 교반 환류한 후, 실온으로 냉각하였다. 클로로트리메틸실란 (0.001 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반하였다. THF (25 ml)중의 브로모메틸벤젠 (0.025 mol) 용액을 5 ℃에서 90 분동안 적가하였다. 혼합물을 0 ℃에서 2 시간동안 교반하였다. THF (75 ml)중의 중간체 5 (A4.a에 따라 제조됨) (0.021 mol) 용액을 첨가하였다. $Pd(PPh_3)_4$ (0.0008 mol)를 첨가하고, 혼합물을 2 시간동안 교반 환류한 후, 실온으로 냉각하고, 10% NH_4Cl에 부어 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 H_2O로 세척한 후, 포화 NaCl로 세척하여 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과한 다음, 용매를 증발시켰다. 잔사 (12 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: 사이클로헥산/CH_2Cl_2 50/50; 20-45 μm). 두 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 제 2 분획의 수율: 2.5 g의 중간체 6.

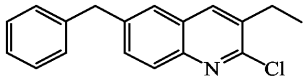
[0263] **실시예 A5**

[0264] a. 중간체 7의 제조

[0265] 

[0266] n-BuLi (1.6M) (0.066 mol)를 -50 ℃에서 THF (150 ml)중의 6-브로모-2-클로로-3-에틸퀴놀린 (0.055 mol)의 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 -50 ℃에서 1 시간동안 교반하였다. THF (70 ml)중의 벤즈알데하이드 (0.066 mol)의 용액을 -70 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -70 ℃에서 1 시간동안 교반한 후, 0 ℃에서 H_2O에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과한 후, 용매를 증발시켰다. 잔사 (15 g)를 DIPE/iPrOH로 결정화하였다. 침전을 여과하여 건조시켰다. 수율: 7.6 g의 중간체 7 (46%).

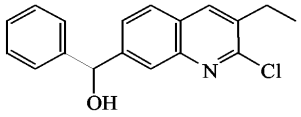
[0267] b. 중간체 8의 제조

[0268] 

[0269] CH_2Cl_2 (100 ml)중의 중간체 7 (A5.a에 따라 제조됨) (0.021 mol), Et_3SiH (0.21 mol) 및 CF_3COOH (0.21 mol)의 혼합물을 실온에서 3 일간 교반하였다. H_2O를 첨가하였다. 혼합물을 CH_2Cl로 추출하였다. 유기층을 분리하여 10% K_2CO_3로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시켜 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (8 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: 사이클로헥산/AcOEt 95/5; 15-40 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 3.8 g의 중간체 8 (64%, m.p.: 66 ℃).

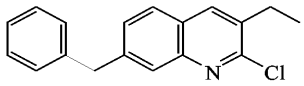
[0270] **실시예 A6**

[0271] a. 중간체 9의 제조

[0272] 

[0273] H-부틸 리튬 (0.055 mol)을 -70 ℃에서 N_2 흐름하에의 THF (100 ml)중의 7-브로모-2-클로로-3-에틸퀴놀린 (0.037 mol)의 혼합물에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반한 후, THF (55 ml)중의 벤즈알데하이드 (0.055 mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 3 시간동안 교반한 후, 물을 -20 ℃에서 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (12.2 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: 사이클로헥산/AcOEt 80/20; 15-40 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 6.1 g의 중간체 9 (56%).

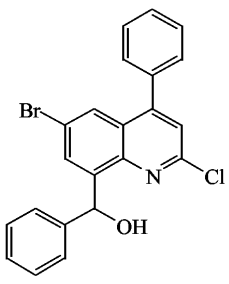
[0274] b. 중간체 10의 제조

[0275] 

[0276] CH_2Cl_2 (300 ml)중의 중간체 9 (A6.a에 따라 제조됨) (0.0205 mol), Et_3SiH (0.205 mol) 및 CF_3COOH (0.205 mol)의 혼합물을 실온에서 7 일간 교반하였다. H_2O를 첨가하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기층을 분리하여 10% K_2CO_3로 세척한 뒤, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 다음, 용매를 증발시켰다. 잔사 (7.1 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: 사이클로헥산/AcOEt 95/5; 15-40 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 4.8 g의 중간체 10 (83%).

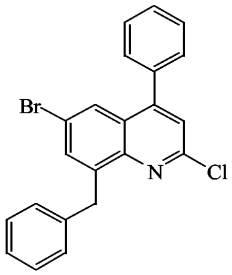
[0277] **실시예 A7**

[0278] a. 중간체 11의 제조

[0279] 

[0280] n-부틸 리튬 (0.0090 mol)을 -20 ℃에서 N_2 흐름하에 THF (15 mL)중의 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 (0.0090 mol)의 혼합물에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 20 분동안 교반한 후, -70 ℃로 냉각시켰다. THF (40 mL)중의 6-브로모-2-클로로-4-페닐퀴놀린 (0.0060 mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반하였다. THF (15 ml)중의 벤즈알데하이드 (0.0090 mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -70 ℃에서 1 시간동안 교반한 후, 실온에서 3 시간동안 교반하였다. H_2O를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (3.0 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: 사이클로헥산/AcOEt: 95/5; 15-40 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 1.8 g의 중간체 11 (71%).

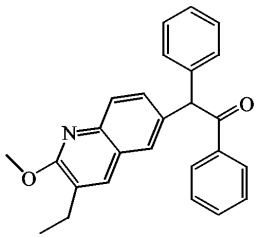
[0281] b. 중간체 12의 제조

[0282] 

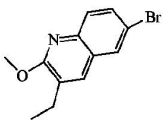
[0283] CH_2Cl_2 (100 ml)중의 중간체 11 (A7.a에 따라 제조됨) (0.0042 mol), Et_3SiH (0.0424 mol) 및 CF_3COOH (0.0424 mol)의 혼합물을 실온에서 24 시간동안 교반하였다. H_2O를 첨가하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기층을 분리하여 10% K_2CO_3로 세척한 뒤, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 다음, 용매를 증발시켰다. 잔사 (1.3 g)를 DIPE로 결정화하였다. 침전을 여과하여 건조시켰다. 수율: 0.66 g의 중간체 12 (38%, m.p.: 121 ℃).

[0284] **실시예 A8**

[0285] a) 중간체 13의 제조

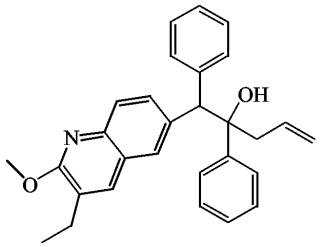
[0286] 

중간체 13

[0287] 크실렌 (4 ml)중의 데옥시벤조인 (1 mmol), 

(1 mmol), XPHOS (0.08 mmol), 팔라듐 디아세테이트 (0.04 mmol), 탄산세슘 (2 mmol)의 혼합물을 N_2로 플러싱하고, 145 ℃에서 20 시간동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 2 ml의 H_2O 및 10 ml의 CH_2Cl_2를 첨가하였다. 유기층을 분리하고 (Extralute), 분리한 유기층을 진공중에서 농축하였다. 잔사를 RP 상에서 NH_4HCO_3 완충액을 사용하여 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 중간체 13.

[0288] b) 중간체 14의 제조



중간체 **14**

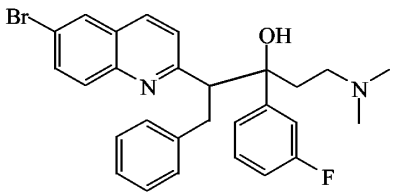
[0289]

[0290] 중간체 13 (0.000466 mol)을 THF (3 ml)에 용해시키고, 알릴마그네슘 브로마이드 (Et_2O중 1M, 1 mmol) 용액을 첨가하였다. 실온에서 2 시간동안 교반한 후, 2 ml 포화 NH_4Cl 용액을 첨가하고, 1 시간동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하고, 층을 Extralute 상에서 분리한 다음, 유기층을 진공중에서 농축하였다. 잔사를 RP 상에서 NH_4HCO_3 완충액을 사용하여 HPLC에 의해 정제하였다. 수율: 0.053 g (17 %)의 중간체 14.

[0291] **B. 최종 화합물의 제조**

[0292] **실시예 B1**

[0293] 화합물 1 및 화합물 4의 제조



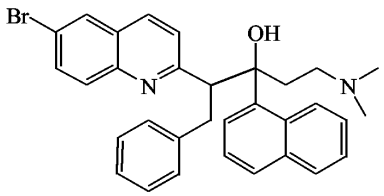
화합물 **1** (디아스테레오머 **A**)
화합물 **4** (디아스테레오머 **B**)

[0294]

[0295] 1.6M n-BuLi (0.0072 mol)를 -20 ℃에서 THF (25 ml)중의 N-(1-메틸에틸)-2-프로판아민.하이드로클로라이드 (1:1) (0.0071 mol)의 혼합물에 질소 기류하에 첨가하였다. 혼합물을 20 분간 교반한 후, -70 ℃로 냉각하였다. THF (5 ml)중의 중간체 3 (0.0061 mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반하였다. THF (5 ml)중의 중간체 4 (0.0061 mol)의 용액을 -70 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -70 ℃에서 3 시간동안 교반하였다. 10% NH_4Cl을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과한 후, 용매를 증발시켰다. 잔사 (3.4 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 97/3/0.1; 15-40 μm). 두 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 제 1 잔사 (0.9 g)를 디이소프로필 에테르로 결정화하였다. 침전을 여과하여 건조시켰다. 수율: 0.49 g의 화합물 1 (디아스테레오머 A) (m.p.: 136 ℃). 제 2 잔사 (0.79 g)를 디이소프로필 에테르로 결정화하였다. 침전을 여과하여 건조시켰다. 수율: 0.105 g의 화합물 4 (디아스테레오머 B) (m.p.: 179 ℃).

[0296] **실시예 B2**

[0297] 화합물 2 및 화합물 3의 제조



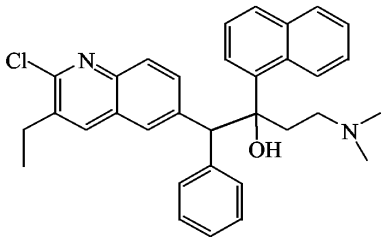
화합물 **2** (디아스테레오머 A)
화합물 **3** (디아스테레오머 B)

[0298]

[0299] 1.6M n-BuLi (0.0072 mol)를 -20 ℃에서 THF (25 ml)중의 N-(1-메틸에틸)-2-프로판아민.하이드로클로라이드 (1:1) (0.0071 mol)의 혼합물에 질소 기류하에 첨가하였다. 혼합물을 20 분간 교반한 후, -70 ℃로 냉각하였다. THF (5 ml)중의 중간체 3 (0.0061 mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반하였다. THF (5 ml)중의 3-(디메틸아미노)-1-(1-나프탈레닐)-1-프로파논 (0.0062 mol)의 용액을 -70 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -70 ℃에서 3 시간동안 교반하였다. 10% NH_4Cl을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과한 후, 용매를 증발시켰다. 잔사 (4 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 97/3/0.1; 15-40㎛). 두 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 제 1 잔사 (0.61 g)를 DIPE로 결정화하였다. 침전을 여과하여 건조시켰다. 수율: 0.303 g의 화합물 2 (디아스테레오머 A) (m.p.: 143 ℃). 제 2 잔사 (0.56 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.104 g의 화합물 3 (디아스테레오머 B) (m.p.: 69 ℃).

[0300] **실시예 B3**

[0301] 화합물 5 및 화합물 6의 제조



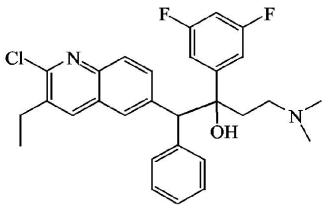
화합물 **5** (디아스테레오머 A)
화합물 **6** (디아스테레오머 B)

[0302]

[0303] n-부틸 리튬 (0.013 mol)을 -20 ℃에서 N_2 흐름하에 THF (50 mL)중의 디이소프로필 아민 (0.013 mol)의 혼합물에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 20 분동안 교반한 후, -70 ℃로 냉각하였다. THF (20 mL)중의 중간체 8 (0.0106 mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반하였다. THF (10 mL)중의 3-(디메틸아미노)-1-(1-나프탈레닐)-1-프로파논 (0.013 mol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반하였다. H_2O를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사 (5.5 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH_2Cl_2/MeOH 99/1; 15-40㎛). 두 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.33 g의 화합물 5 (디아스테레오머 A) (3%, MH+ = 509, Rt: 5.46) 및 0.11 g의 화합물 6 (디아스테레오머 B) (1%, MH+ = 509, Rt: 5.58).

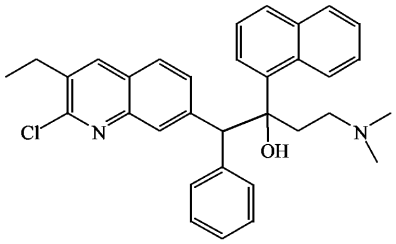
[0304] 상기 과정에 따라 하기 화합물이 제조되었다. 상술된 것과 상이하기 때문에 잔사의 정제 (*)가 제시되었다.

[0305]

화합물 11	잔사 (5.4 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2; 15-40 μm). 두 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.17 g의 화합물 13 (디아스테레오머 A와 디아스테레오머 B의 혼합물: 45/55) (3%, MH+ = 495, Rt: 5.23).	 화합물 11 (A/B 45/55)

[0306] **실시예 B4**

[0307] 화합물 7 및 8의 제조



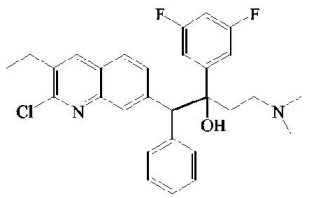
화합물 7 (디아스테레오머 A)
화합물 8 (디아스테레오머 B)

[0308]

[0309] n-부틸 리튬 (0.013 mol)을 -20 ℃에서 N_2 흐름하에 THF (10 mL)중의 디이소프로필 아민 (0.0043 mol)의 혼합물에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 20 분동안 교반한 후, -70 ℃로 냉각하였다. THF (10 mL)중의 중간체 10 (A6.b에 따라 제조됨) (0.0036 mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반하였다. THF (10 mL)중의 3-(디메틸아미노)-1-(1-나프탈레닐)-1-프로파논 (0.0043 mol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반하였다. H_2O를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 뒤, 용매를 증발시켰다. 잔사(*) (1.8 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 98/2/0.2; 15-40 μm). 두 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.17 g의 분획 1 및 0.15 g의 분획 2. 분획 1을 MeOH로 결정화하였다. 침전을 여과하여 건조시켰다. 수율: 0.082 g의 화합물 7 (5%, 디아스테레오머 A). 분획 2를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH_2Cl_2/MeOH 98/2; 15-40 μm). 순수한 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 0.13 g의 화합물 8 (7%, 디아스테레오머 B, MH+ = 509, Rt: 5.58).

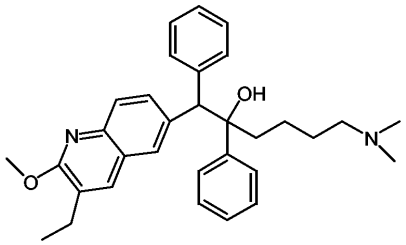
[0310] 상기 과정에 따라 하기 화합물이 제조되었다. 상술된 것과 상이하기 때문에 잔사의 정제 (*)가 제시되었다.

[0311]

화합물 9 및 화합물 10	잔사 (1.9 g)를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용리제: CH_2Cl_2/MeOH 99/1; 15-40 μm). 두 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 분획 1: 0.42 g의 디아스테레오머 A 및 분획 2: 0.31 g (18%)의 화합물 9 (디아스테레오머 B, MH+ = 495, Rt: 5.8). 분획 1을 CH_3OH로 결정화하였다. 침전을 여과하고, 건조시켰다. 수율: 0.22 g의 화합물 10 (디아스테레오머 A) (13%; m.p.: 185 ℃).	 화합물 10 (디아스테레오머 A) 화합물 9 (디아스테레오머 B)

[0312] **실시예 B5**

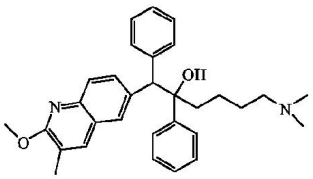
[0313] 화합물 12의 제조



[0314] 화합물 12

[0315] THF (15 ml) 및 MeOH (15 ml)중의 중간체 14 (0.000125 mol), 디메틸아민 (0.000125 mol), $Rh(cod)_2BF_4$ (0.000005 mol), $Ir(cod)_2BF_4$ (0.01 mmol), Xantphos (0.02 mmol)의 혼합물을 오토클레이브에 넣어 CO (7 atm) 및 H_2 (33 atm) 하에 100 ℃에서 48 시간동안 가열하였다. 냉각후, 반응 혼합물을 진공중에서 농축하였다. 잔사를 CH_2Cl_2에 용해시키고, 용액을 실리카 SCX 칼럼 (IST 530-0100-C)을 통해 여과하여 화합물을 포획하였다. 칼럼을 CH_2Cl_2/MeOH: 90/10로 세척하고, CH_2Cl_2-MeOH/NH_3 70/30으로 생성물을 방출시켰다. 용액을 농축시키고, 잔사를 RP 상에서 NH_4HCO_3 완충액을 사용하여 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 모으고, 용매를 증발시켰다. 수율: 화합물 12 (디아스테레오머 A/디아스테레오머 B 19/81) (MH+ = 483, Rt: 6.42).

[0316] 하기 화합물 13 (디아스테레오머 A/디아스테레오머 B 35/65) (MH+ = 469, Rt: 6.17)을 화합물 12에 상술된 프로토콜에 따라 제조하였다:

[0317] 

[0318] C. 분석 방법

[0319] 화합물 질량을 LCMS(액체 크로마토그래피 질량 분광분석법)로 기록하였다. 후술하는 세가지 방법이 이용되었다. 데이터는 하기 표 1에 요약하였다.

[0320] 일반적인 방법 A

[0321] HPLC 구배를 탈기장치 (degasser), 주입기 (autosampler) 및 DAD 검출기를 갖춘 쿼터너리 펌프로 구성된 Alliance HT 2795(Waters사) 시스템으로 제공한다. 칼럼으로부터의 유출물은 MS 검출기로 분리시켰다. MS 검출기에 전자분무 이온화원을 배치하였다. 모세관 바늘 전압은 3 kV이고, 원료 온도는 LCT (Waters사로부터의 비행시간-Z-스프레이 질량 분광계) 상에서 100 ℃로 유지하였으며, ZQ (Waters사로부터의 단순 4극자-Z-스프레이 질량 분광계) 상에서 110 ℃ 및 3.15 kV 로 유지하였다. 질소를 네뷸라이저 가스로서 이용하였다. 데이터는 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 데이터 시스템으로 수행하여 획득하였다.

[0322] 일반적인 방법 B

[0323] HPLC 구배를 탈기장치 (degasser), 주입기 (autosampler), 칼럼 오븐 (40 ℃로 설정) 및 DAD 검출기를 갖춘 쿼터너리 펌프로 구성된 Alliance HT 2795(Waters사) 시스템으로 제공한다. 칼럼으로부터의 유출물은 MS 검출기로 분리시켰다. MS 검출기에 전자분무 이온화원을 배치하였다. 0.1초의 체류시간을 이용하여 1초에 100 내지 1000으로 스캐닝하여 질량 스펙트럼을 얻었다. 모세관 바늘 전압은 3 kV이고, 원료 온도는 140 ℃로 유지하였다. 질소를 네뷸라이저 가스로서 이용하였다. 데이터는 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 데이터 시스템으로 수행하여 획득하였다.

[0324] LCMS-방법 1

[0325] 일반적인 방법 A 이외에: 유속을 1 ㎖/분으로 하여 크로마실 C18 칼럼 (Interchim, Montlucon, FR; 5 ㎛, 4.6x150 mm) 상에서 LCMS 분석을 수행하였다 (양성 모드로 전자분무 이온화, 100 내지 1000 amu 스캐닝 모드). 2 개의 이동상 (이동상 A: 30% 6.5 mM 암모늄 아세테이트 + 40% 아세토니트릴 + 30% 포름산(2 ㎖/l); 이동상 B: 100% 아세토니트릴)을 100% A로서 1분간으로부터, 4분내에 100% B, 100% B로서 5분간으로부터 3분내에 100% A의 구배 조건으로 로딩하고, 100% A로 2분간 재평형화하였다.

[0326] LCMS-방법 2

[0327] 일반적인 방법 A 이외에: 유속을 0.8 ㎖/분으로 하여 크로마실 C18 칼럼 (Interchim, Montlucon, FR; 5 ㎛, 3.5x150 mm) 상에서 LCMS 분석을 수행하였다 (양성 및 음성 (펄스) 모드로 전자분무 이온화, 100 내지 1000 amu 스캐닝 모드). 2개의 이동상 (이동상 A: 35% 6.5 mM 암모늄 아세테이트 + 30% 아세토니트릴 + 35% 포름산(2 ㎖/l); 이동상 B: 100% 아세토니트릴)을 100% A로서 1 분간으로부터 4분내에 100% B, 100% B로서 유속 1.2 ml/분으로 4분간으로부터 3분내에 0.8 ml/분으로 100% A의 구배 조건으로 로딩하고, 100% A로 1.5분간 재평형화하였다.

[0328] LCMS-방법 3

[0329] 일반적인 방법 B 이외에: 유속을 1.6 ㎖/분으로 하여 역상 Xterra MS C18 칼럼 (3.5 mm, 4.6x100 mm) 상에서 역상 HPLC를 수행하였다. 3개의 이동상 (이동상 A: 95% 25 mM 암모늄 아세테이트 + 5% 아세토니트릴; 이동상 B: 아세토니트릴; 이동상 C: 메탄올)을 6.5분 동안 100% A에서 1% A, 49% B 및 50% C - 1분내에 1% A 및 99% B 분의 구배 조건으로 로딩하고, 100% A로 1.5분간 재평형화하였다. 10 ㎕의 주입 용적이 이용되었다. 콘 전압은 양성 이온화 모드에 대해 10V 및 음성 이온화 모드에 대해 20V 이었다.

[0330] 표 1

[0331] LCMS 모 피크(MH+) 및 사용한 LCMS 방법

[0332]

번호	MH+	LCMS-방법
화합물 7	509	1
화합물 8	509	1
화합물 9	495	2
화합물 11	495	1
화합물 5	509	1
화합물 6	509	1
화합물 12	483	3
화합물 13	469	3

[0333] **약물학적 실시예**

[0334] ***감수성 시험을 위한 박테리아 현탁액의 제조:***

[0335] 본 조사에 사용된 박테리아를 무균 탈이온수중에 100 ㎖ 뮐러-힌톤 브로쓰 (Becton Dickinson-카탈로그 번호 275730)를 함유하는 플라스크 내에서 37 ℃에서 교반하면서 밤새 증식시켰다. 원액 (0.5 ㎖/튜브)을 사용시까지 -70 ℃에서 저장하였다. 박테리아 역가 측정을 미량역가판에서 수행하고 집락 형성 세포 (CFU)를 결정하였다. 일반적으로, 대략적인 100 CFU의 접종물 수준이 감수성 시험을 위하여 사용되었다.

[0336] ***항박테리아 감수성 시험: IC_{90} 측정***

[0337] *미량역가판 분석*

[0338] 평저 무균 96-웰 플라스틱 미량역가판을 0.25% BSA가 보충된 180 ㎕의 멸균 탈이온수로 채웠다. 이어서, 화합물의 원액 (7.8 x 최종 시험 농도)을 칼럼 2에 45 ㎕ 용적으로 가했다. 일련의 5배 희석액 (180 ㎕ 중에 45 ㎕)을 칼럼 2에서 칼럼 11에 이르기까지 미량역가판에 직접 제조하였다. 접종물을 포함하는 (칼럼 1) 비처리된 대조군 샘플 및 이를 포함하지 않는 (칼럼 12) 비처리된 대조군 샘플을 각 미량역가판에 포함시켰다. 박테리아 종류에 따라, 2.8 x 뮐러-힌톤 브로쓰 배지 중에 100 ㎕의 용적으로 약 10 내지 60 CFU/웰의 박테리아 접종물 (100 TCID50)을 칼럼 12를 제외한 A 내지 H 열에 가하였다. 접종물을 포함하지 않는 동량의 브로쓰 배지를 A 내지 H 열의 칼럼 12에 가하였다. 일반 대기(개방 대기 밸브를 구비하고 연속 환기되는 인큐베이터)에서 24 시간동안 37 ℃로 배양물을 인큐베이션시켰다. 인큐베이션이 끝나고, 접종 하루 후에, 세균 증식을 면역형광측정법으로 측량하였다. 이에 따라, 접종 3 시간 후, 레사주린 (0.6 mg/ml)을 20 ㎕의 용량으로 모든 웰에 가하고 미량역가판을 밤새 재인큐베이션시켰다. 청색에서 핑크색으로 색이 변함에 따라 박테리아 증식이 있었다. 컴퓨터-제어 형광측정기(Cytofluor Biosearch)에서 530 nm의 여기 파장 및 590 nm의 방출 파장으로 형광을 판독하였다. 화합물에 의해 달성된 증식 저해율(%)을 표준 방법에 따라 산출하였다. IC_{90} (㎍/㎖로 표현)은 박테리아 증식에 대한 90% 저해 농도로 정의된다. 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

[0339] ***아가 희석 방법***

[0340] MIC_{99} 수치(박테리아 증식의 99% 저해를 얻기 위한 최소 농도)는 NCCLS 표준*에 따른 표준 아가 희석 방법을 수행하여 측정할 수 있으며, 여기에서 사용된 배지는 뮐러 힌톤 아가를 포함한다.

[0341] * 임상 실험 표준 연구소(Clinical laboratory strandard institute). 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically; 개정 표준-6판.

[0342] ***타임 킬 분석 (Time kill assays)***

[0343] 화합물의 살균 또는 정균 활성은 브로쓰 미세희석 방법(broth microdilution method)*을 이용한 타임 킬 분석으로 측정할 수 있다. 스타필로코코스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*) 및 메티실린 내성 *S. aureus*(MRSA)에 대한 타임 킬 분석에서, *S. aurues* 및 MRSA의 개시 접종물은 뮐러 힌톤 브로쓰 중에 10^6 CFU/㎖이다. 항박테리아 화합물은 0.1 내지 10배 MIC(즉, 미량역가판 분석에서 결정된 IC_{90})의 농도로 사용되었다. 항박테리아제가 제공되지 않은 웰이 배양 증식 대조군으로 구성된다. 미생물 및 시험 화합물을 함유하는 플레이트를 37 ℃에서 인큐베이션하였다. 접종 0, 4, 24 및 48 시간 후, 샘플을 멸균 PBS 중에서 연속 희석 (10^{-1} 내지 10^{-6}) 하여 뮐러 힌톤 아가상에 플레이팅(200 ㎕) 하였다. 플레이트를 37 ℃에서 24시간 동안 인큐베이션하고 콜로니 수를 측정했다. 사멸 곡선은 시간에 대한 ㎖ 당 $\log_{10}$CFU를 플로팅하여 작성할 수 있다. 살균 효과는 통상 비처리된 접종물과 비교하여 ㎖ 당 CFU 수의 3-$\log_{10}$ 감소로서 정의된다. 일련의 희석과 플레이팅에 사용된 최고 희석에서 콜로니를 계수하여 약물의 잠재적인 잔효를 제거하였다. 플레이팅을 위해 사용된 10^{-2}의 희석에서 잔효는 관찰되지 않았다. 이는 5 x 10^2 CFU/ml 또는 <2.7 log CFU/ml의 검출 한계를 나타낸다.

[0344] * Zurenko, G.E. *et al*. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob. Agents Chemother*. **40**, 839-845 (1996).

[0345] ***세포의 ATP 수준의 측정***

[0346] 총 세포 ATP 농도의 변화를 분석하기 위하여 (ATP 생물발광 키트 이용, Roche), *S. aureus* (ATCC29213) 스톡 배양물을 100 ㎖의 뮐러 힌톤 플라스크에서 증식시키고, 37 ℃에서 24 시간동안 교반-배양기 (300 rpm)에서 인

큐베이션하여 분석을 수행하였다. OD_{405} nm를 측정하고, CFU/㎖을 계산하였다. 배양물을 $1x10^6$ CFU/㎖로 희석하고(ATP 측정을 위한 최종 농도: 웰당 $1x10^5$ CFU/100 ㎕), 0.1 내지 10 배 MIC (즉, 미량역가판 분석에서 결정된 IC_{90})로 시험 화합물을 가했다. 이들 튜브를 37 ℃에서 300 rpm으로 0, 30, 60 분동안 인큐베이션하였다. 스냅-캡 튜브로부터의 0.6 ㎖ 박테리아 현탁액을 이용하고, 새로운 2 ㎖ 에펜도르프(eppendorf) 튜브에 가했다. 0.6 ㎖의 세포 용해제를 가하고(Roche kit), 최고 속도로 와동한 후, 5 분동안 실온에서 인큐베이션하였다. 얼음 상에서 냉각시켰다. 발광측정기(luminometer)를 30 ℃까지 가온시켰다(주입기를 구비한 Luminoskan Ascent Labsystems). 하나의 칼럼(=6웰)을 100 ㎕의 동일한 샘플로 채웠다. 주입기 시스템을 이용하여 각 웰에 100 ㎕의 루시퍼라제 시약을 가하였다. 1 초간 발광을 측정했다.

[0347] 표 2: 미량역가판 분석에 따라 결정된 IC_{90} 값(㎍/㎖)

IC90 (μg/ml)											
Comp	**STA**	**SPN**	**SPY**	**SMU**	**EFA**	**LMO**	**BSU**	**PAE**	**STA**	**STA**	**EFA**
No.	**29213**	**6305**	**8668**	**33402**	**29212**	**49594**	**43639**	**27853**	**RMETHIC**	**25923**	**14506**
5	12.8	12.8	12.8		12.8	12.8	12.8	12.8	12.8	5.1	11.4
9	11.1	12.4	9.9	9.9	12.4	12.4	12.4	9.9	12.4	12.4	11.1
11	12.4	12.4	12.4		12.4	7.9	39.3	12.4	49.5	49.5	
2	12.1	13.6	10.8	10.8	10.8	10.8	13.6	10.8	13.6	13.6	12.1
10	12.4	12.4	12.4		12.4	12.4	12.4	9.9	12.4	12.4	
1	12.8	12.8	10.1	10.1	12.8	10.1		12.8	12.8	12.8	
6	12.8	12.8	12.8		12.8	12.8	12.8	12.8	50.9	12.8	11.4
8	12.8	12.8	12.8		12.8	12.8	12.8	12.8	12.8	12.8	
13	7.43	7.43									
12	1.53	1.53									

[0348]

[0349] BSU43639는 *Bacillus substilis* (ATCC43639)를 의미하고; EFA 14506은 *Enterococcus faecalis* (ATCC14506)을 의미하며; EFA 29212는 *Enterococcus faecalis* (ATCC29212)를 의미하고; LMO 49594는 *Listeria monocytogenes* (ATCC49594)를 의미하며; PAE 27853은 *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853)을 의미하고; SMU 33402는 *Streptococcus mutans* (ATTC33402)를 의미하며; SPN 6305는 *Streptococcus pneunoniae* (ATCC6305)를 의미하고; SPY 8668은 *Streptococcus pyogene* (ATCC8668)을 의미하며; STA 25923은 *Staphylococcus aureus* (ATTC29213)을 의미하고; STA 29213은 *Staphylococcus aureus* (ATCC29213)을 의미하며; STA RMETH는 메티실린 내성 *Staphylococcus aureus* (MRSA) (Antwerp 대학으로부터의 임상 분리물)을 의미한다.

[0350] ATCC는 미국 미생물 보존센터(American type tissue culture)를 의미한다.