

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 401/04

(45) 공고일자 1988년04월23일
(11) 공고번호 특1988-0000689

(21) 출원번호	특1982-0000951	(65) 공개번호	특1983-0009084
(22) 출원일자	1982년03월05일	(43) 공개일자	1983년12월17일
(30) 우선권주장	32274/81 1981년03월06일 일본(JP)		
(71) 출원인	교린 세이야꾸 가부시키 가이샤 오기하라 히데시 일본국 도오쿄도 지요다꾸 간다 수루가다이 2-쫘메 5		
(72) 발명자	이리꾸라 쫘또무 일본국 도오쿄도 네리마꾸 오오이주미가 꾸엡-쫘 388 고가 히로시 일본국 사이다마궡 오오미야시 히가시-오오미야 1-쫘메 33-9 이또 아끼라 일본국 사이다마궡 구기시 요시바 180-3		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 김효정 (책자공보 제1391호)

(54) 퀴놀린 카복실산 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

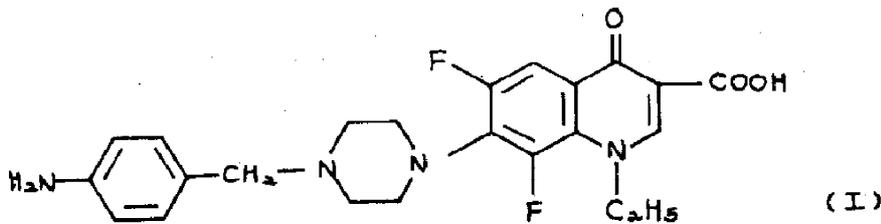
명세서

[발명의 명칭]

퀴놀린 카복실산 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

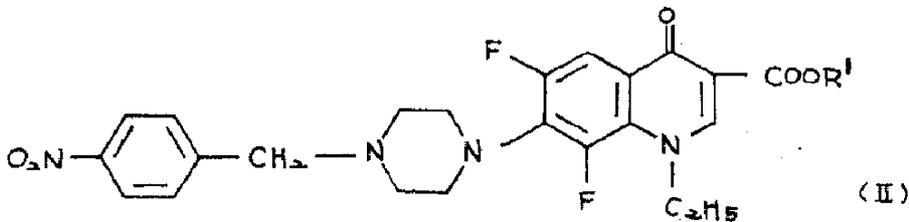
본 발명은 항균제로 유효한 하기 구조식(1)의 신규한 퀴놀린 카복실산 유도체 및 이의 약학적으로 허용되는 산부가염의 제조방법에 관한 것이다.



나리딕스산, 피로미드산, 피페미드산과 같은 항균제는 그람음성 박테리아에 의한 감염의 치료에는 매우 효과적이지만 대부분의 그람양성 박테리아에 대하여는 약한 활성을 나타내는 불리한 점이 있다. 본 발명의 화합물은 그람양성 및 그람음성 박테리아에 대하여 강력한 항균작용을 가지고 있으므로 특히 효과적이다.

본 발명의 구조식(1)의 화합물은 그람음성 및 그람양성 박테리아에 의한 감염을 치료하는데 매우 효과적이며, 구조식(1)의 화합물을 동물에 투여한 경우 그람음성 박테리아에 대하여 탁월한 활성을 가진 1-에틸-6, 8-디플루오로-1, 4-디히드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산으로 일부 대사된다는 것이 밝혀졌다.

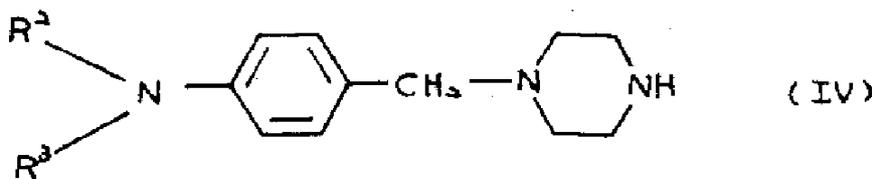
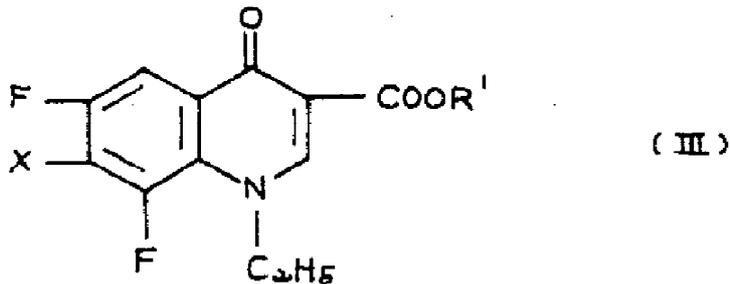
구조식(1)의 화합물은 하기 일반식(II)의 화합물을 환원시킨 후, 필요시 통상적인 방법으로 가수분해시켜 제조할 수 있다.



상기식에서, R¹은 수소 또는 저급알킬기이다.

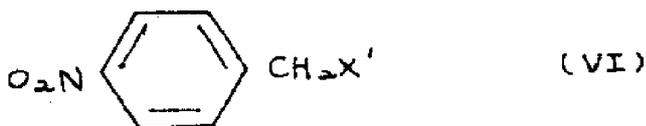
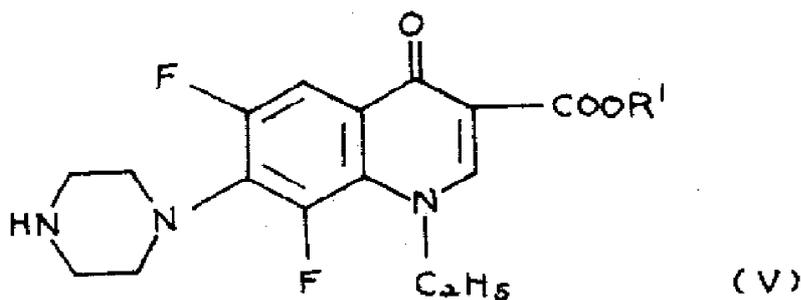
환원 반응은 불활성용매(예 : 알코올, 에테르 또는 유기산)중에서 촉매로서 목탄상 팔라듐, 라니-니켈, 산화백금 등을 사용하여 촉매적 수소화시키거나, 또는 산(예를 들면, 염산, 황산, 또는 아세트산)의 존재하에 금속(예를 들면, 철, 주석 또는 아연)또는 할라이드 또는 설페이트와 반응시켜 수행한다.

또한, 구조식(1)의 화합물은 하기 일반식(III)의 화합물을 불활성용매, 예를 들면 물, 알코올, 에테르, 아민, 니트릴, 디메틸포름아미드 또는 디메틸 설펡사이드중에서, 바람직하게는 유기 또는 무기염기의 존재하에 실온 내지 170°C에서 하기 일반식(IV)의 피페라진 유도체와 아미노화시킨 후 필요시 통상적인 방법으로 산 또는 알칼리로 가수분해시켜 수득한다.



상기식에서, R¹은 상술한 바와 같고, X는 이탈그룹, 예를 들면 할로겐 또는 설포닐옥시그룹이며, R² 및 R³는 수소 또는 보호그룹(예 : 아실그룹)이다.

출발물질인 일반식(II)의 화합물은 일반식(III)의 화합물을 N-(P-니트로벤질)피페라진과 반응시키거나, 또는 하기 일반식(V)의 화합물을 하기 일반식(IV)의 화합물로 처리하여 수득한다.



상기식에서, R¹은 상술한 바와 같고, X'는 할로겐이다.

구조식(1)화합물의 염, 예를 들면 메탄설포네이트, 벤젠설포네이트, 아세테이트, 말리에이트, 시트레이트, 말레이트, 락테이트, 하이드로클로라이드, 설페이트, 포스페이트, 나트륨염, 칼륨염 및 아민염등은 통상의 방법으로 수득한다.

구조식(1)의 화합물 또는 이의 염은 인체 또는 동물에 경구 또는 비경구로 하루에 체중 kg당 1내지 100mg을 투여한다. 구조식(1)의 화합물 또는 이의 염은 약학적 제제형태, 예를 들면 정제, 캡슐제,

시럽제, 주사제, 과립제, 분말, 좌제 또는 유제로 사용할 수 있다. 약학적 제제는 보조제와 혼합된 화합물을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법으로 제조한다.

하기 실시예는 본 발명을 구체적으로 설명한다.

[실시예 1]

1-에틸-6, 8-디플루오로-1, 4-디히드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 염산염(6.7g), 트리메틸아민(5.45g), P-니트로벤질브로마이드(5.8g) 및 디메틸포름아미드(200ml)의 혼합물을 90℃에서 10.5시간 동안 교반한다. 용매를 증발제거하고 잔사를 물로 처리한다. 고체를 여과하고 물로 세척하여 건조시키고 디메틸포름아미드와 에탄올의 혼합물로 재결정시켜 6.9g의 1-에틸-6, 8-디플루오로-1, 4-디히드로-7-[4-(P-니트로벤질)-1-피페라지닐]-4-옥소퀴놀린-3-카복실산을 수득한다.

용점 : 214 내지 242℃

원소분석 : C₂₃H₂₂F₂N₄O₅

이론치 : C 58.47 H 4.69 N 11.86

실측치 : 58.50 4.59 11.95

[실시예 2]

1-에틸-6, 8-디플루오로-1, 4-디히드로-7-[4-(P-니트로벤질)-1-피페라지닐]-4-옥소퀴놀린-3-카복실산(6.0g), 아세트산(150ml), 5% 목탄상의 팔라듐(1.0g)의 혼합물을 수소화시킨다. 슬러리를 여과하고 여액을 농축건조시킨다. 잔사를 물로 처리하고, 수산화나트륨 수용액으로 중화시키고 디클로로메탄으로 추출한다. 유기층을 건조 및 증발시킨다. 잔사를 실리카겔상에서 크로마토그래피한다. 클로로포름과 에탄올의 혼합물(20 : 1)로 용출하고 클로로포름과 에탄올의 혼합물로부터 재결정하여 7-[4-(P-아미노벤질)-1-피페라지닐]-1-에틸-6, 8-디플루오로-1, 4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산을 수득한다.

용점 : 220 내지 221℃

원소분석 : C₂₃H₂₄F₂N₄O₃

이론치 : C 62.43 H 5.47 N 12.66

실측치 : 62.53 5.36 12.68

[실험 1 항균활성(시험관내)]

구조식(1)화합물의 최소 억제농도(MIC)는 그람양성 및 그람음성 박테리아 표준균주에 대하여 한천 희석법(일본 화학요법학회의 표준방법)으로 측정한다.

표1에서 보는 바와 같이, 날리딕스산, 피페미드산은 주로 그람음성 박테리아에 항균활성을 나타내며 그람양성 박테리아 균주에는 불활성이다.

한편, 구조식(1)의 화합물은 그람양성 및 그람음성 박테리아 모두에 대해 날리딕스산과 피페미드산 보다 우수한 활성을 나타낸다. 특히 구조식(1)화합물의 항균활성은 날리딕스산과 피페미드산에 영향을 받지 않는 스트렙토 코커스 종(Streptococcus SPP.)을 함유하는 그람 양성 박테리아에 대하여 더욱 강력하다.

[실험 2 : 항균활성(생체내)]

구조식(1)화합물의 생체내 항균활성은 마우스의 전신 감염으로 측정한다. 스타필로코커스 아우레우스 스미스(Staphylococcus aureus Smith) 및 이. 콜라이(E. Coli)ML 4707을 수컷 마우스 ICR(체중 19±2g)의 복강내로 접종하여 전신감염시킨다. 감염시킨후 0 및 4시간에 본 발명의 화합물을 경구로 분복투여한다. 약물의 치료 효과는 7일간 관찰하여 살아 남은 마우스의 수로 판단한다.

생체내항균 활성은 리치필드 및 윌콕슨(Litchfield and Wilcoxon)의 방법에 따라 계산한 평균 유효 용량(ED 50)을 기준으로 비교한다.

표2에서 보는 바와 같이, 생체내에서 구조식(1)화합물의 항균활성은 S. 아우레우스 스미스에 대한 날리딕스산 및 피페미드산의 항균활성보다 훨씬 더 효과적이다. 구조식(1)화합물의 역가는 날리딕스산 보다 172배, 피페미드산보다 62배 더 우수하다.

[실험 3 : 래트 및 마우스에 50mg/kg을 단일용량으로 경구투여한 후 화합물(J)의 조직농도]

구조식(1)화합물의 조직 농도는 시험 미생물로서 바실러스 서브틸리스(Bacillus Subtilis)ATCC 6633을 사용하여 박충균 방법을 사용하는 미생물학적 분석방법으로 측정한다. 구조식(1)화합물의 혈장 및 조직 농도는 각각 시험 동물 중의 정상 혈장 및 M/15인산염 완충액(pH7.5)을 사용하여 만든 표준 곡선으로 계산한다. 결과는 표3과 같다. 래트 및 마우스에 구조식(1)의 화합물 50mg/kg을 단일 용량으로 경구투여한후 혈장농도의 피크는 30 내지 60분내에 각각 8.6 및 5.3mg/ml이다. 허파, 간 및 신장에서 구조식(1)화합물의 농도는 래트 및 마우스의 혈장중의 농도보다 높다. 조직내에서 구조식(1)화합물의 전이력은 매우 우수하다.

[실험 4 : 구조식(1)화합물의 급성독성]

구조식(1)화합물의 급성독성을 마우스(7주된 ICR 균주)에서 시험한다. 경구 및 정맥내로 1회 투여한지 7일후에 관찰한다.

표4에서 보는 바와 같이, 화합물(1)의 독성은 낮다.

[표 1] 시험관내에서 본 발명 화합물의 항균활성

미 생 물	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	그램	본 발명의 화합물	대사*	NA**	PAA ***
마실루스 서브틸리스 PCI 21	+	0.1	0.2	6.25	6.25
스타필로코카스 아우레우스 209 P	+	0.1	0.78	100	25
S. 아우레이수 IID 670(테라지마)	+	0.2	0.78	> 100	25
S. 에피데미디스 (epidermidis) IID 886	+	0.2	0.78		
스트렙토코카스 피오제네스 (Streptococcus pyogenes) IID 692	+	0.78	3.13	> 100	> 100
S. 피오제네스 S-8	+	0.78	12.5	> 100	> 100
S. 뉴모니아 (pneumoniae) IID 552	+	0.39	6.25	> 100	> 100
S. 페칼리스 (faecalis) IID 682	+	0.78	3.13	> 100	> 100
이. 클라이 NIHJ JC-2	-	0.20	0.05	3.13	1.56
이. 클라이 ATCC 10536	-	0.39	0.05	3.13	1.56
해모필루스 인플루엔자 (Haemophilus influenzae) IID 986	-	0.20	0.025	1.56	3.13
클렙시엘라 뉴모니아 (Klebsiella pneumoniae) IFO 3512	-	0.1	0.05	1.56	1.56
프로테우스 쾨가리스 (Proteus vulgaris) IFO 3167	-	1.56	0.05	3.13	3.13
P. 미라비리스 (mirabilis) IID 994	-	1.56	0.05		
P. 몰가니 (morganii) IID 602	-	1.56	0.1		
엔테로박터 클로아케 (Enterobacter Cloace) IID 977	-	1.56	0.1		
시트로박터 프레운디 (Citrobacter freundii) IID 976	-	1.56	0.1		
시겔라 손나이 (Shigella Sonnei) IID 969	-	0.39	0.05	1.56	1.56
살모넬라 엔테리티디스 (Salmonella enteritidis) IID 604	-	1.56	0.1	12.5	12.5
에르시니아 엔테로콜리타 (Yersinia enterocolitica) IID 981	-	1.56	0.1		
세라티아 마세센스 (Serratia marcescens) IID 618	-	3.13	0.1		
슈도모나스 아우루기노사 (Pseudomonas aeruginosa) V-I	-	12.5	0.78	100	12.5
P. 아우루기노사 IFO 12689	-	25	1.56	> 100	25
아시네토박터 에니트라투스 (Acinetobacter enitratu) IID 876	-	0.78	0.78		
알카리게네스 페칼리스 (Alcaligenes faecalis) 0104002	-	3.13	0.78		

접종량 : 10^8 셀/ml

* : 1-에틸-6, 8-디플루오로-1, 4-디히드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산

** : 날리딕스산

*** : 피페미드산

[표 2] 생체내에서 본 발명 화합물의 항균 활성

균주	공격 용량 (셀/동물)	화합물	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ (mg/kg)
스타필로코카스	2.4×10 ⁶	본 발명의 화합물	0.05	3.7
아우레우스 슘이스	(뮤신이 들어있는 BMI *중에서)		NA**+	635
			PPA ***	231
이.콜라이 ML4707	1.2×10 ⁷ (영수중에서)	본 발명의	0.39	13.8
		NA**	3.13	38.3
		PPA***	1.56	38.9

* : 브레인 하트 침출액(Brain heart infusion)

** : 날리딕스산

*** : 피페미드산

[표 3] 본 발명 화합물의 조직농도

동물	조직	농도($\mu\text{g/ml}$)				
		투여후의 시간(시간)				
		0.5	1.0	2.0	4.0	6.0
마우스	혈장	8.6	6.5	5.0	2.7	1.8
	허파	12.8	9.5	5.5	4.3	2.8
	간	22.5	17.5	12.0	9.0	5.8
	신장	13.0	13.0	7.8	4.6	4.6
랫	혈장	4.8	5.3	1.2	0.2	0.2
	허파	6.0	8.6	2.1	0.6	*
	간	14.0	15.4	6.2	2.2	0.8
	신장	6.6	6.8	2.7	1.0	0.3

* : 검출되지 않음

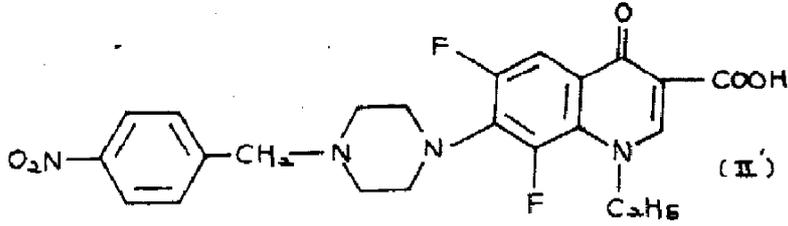
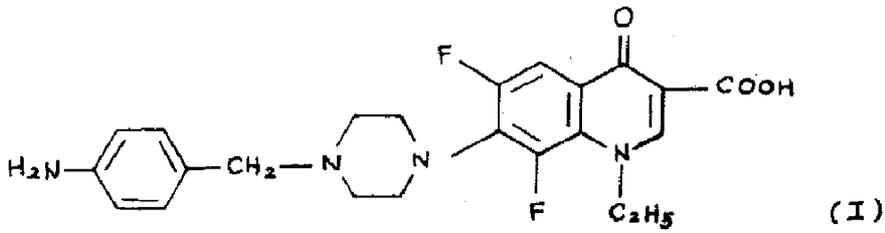
[표 4] 수컷 마우스에 대한 본 발명의 화합물의 급성독성.

투여경로	LD50
	(mg/kg)
정맥내	250 내지 300
경구	> 4,000

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기구조식(II')의 화합물을 수소화시킴을 특징으로 하여, 하기 구조식(I)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법.



청구항 2

제1항에 있어서, 하기 구조식(V')의 화합물을 p-니트로벤질 할라이드와 반응시킨후 수득된 하기 구조식(II')의 화합물을 수소화시킴을 특징으로 하여, 하기 구조식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

