

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> C07D 403/04 C07D 215/00	(45) 공고일자 1995년 10월 02일 (11) 공고번호 특 1995-0011396 (24) 등록일자 1995년 10월 02일
(21) 출원번호 특 1995-0016771 (22) 출원일자 1995년 06월 21일	(65) 공개번호 (43) 공개일자
(30) 우선권 주장 88-180557 1988년 07월 20일 일본(JP) (71) 출원인 상교 가부시끼가이샤 가와무라 요시부미 일본국 도오꼬도 쥬오쿠 니혼바시 혼쑈 3쑈메 5방 1고우베고오산 가부시끼가이샤 시미즈 야스오 일본국 야마구찌켄 우베시 미나미혼마찌 1쑈메 12방 32고	
(72) 발명자 이와따 마사유키 일본국 도오꼬도 시나가와쿠 히로마찌 1쑈메 2방 58고 상교 가부시끼가이샤 나이 기무라 도미오 일본국 야마구찌켄 우베시 오와자 고구시 1978반찌노 5 우베고오산 가부시끼가이샤 나이 우베 켄규쇼 나이 이노우에 데루히꼬 일본국 야마구찌켄 우베시 오와자 고구시 1978반찌노 5 우베고오산 가부시끼가이샤 나이 우베 켄규쇼 나이 후지하라 요시미 일본국 야마구찌켄 우베시 오와자 고구시 1978반찌노 5 우베고오산 가부시끼가이샤 나이 우베 켄규쇼 나이 가쓰베 데쓰시 일본국 야마구찌켄 우베시 오와자 고구시 1978반찌노 5 우베고오산 가부시끼가이샤 나이 우베 켄규쇼 나이	
(74) 대리인 이준구	

심사관 : 노재철 (책자공보 제4149호)

(54) 4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 유도체 제조용 중간체 화합물

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 유도체 제조용 중간체 화합물

[발명의 상세한 설명]

본 발명의 귀중하고 강력한 항균 활성을 갖는 것으로 발견된 일련의 신규 8-(플루오르화 메톡시)-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 유도체 제조를 위한 중간체 화합물에 관한 것이다.

본 발명 화합물은 3-플루오로메톡시-2-할로게노, 2,4-디플루오로-6-벤조산, 1-시클로프로필-4-옥소-6,7-디플루오로 8-(플루오르화 메톡시)-퀴놀린-3-카르복실산 유도체 및 1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 보론 디플루오라이드 킬레이트 화합물에 관한 것이다.

많은 감염성 세균이 점진적으로 이들에 의해 유발된 감염증을 처리하는데 통상적으로 사용되는 항생제에 내성을 길러가고 있고, 그 결과로 공지의 항균제가 점점 더 효율성이 제한되어 가고 있다는 것은 현대의 약의 불행한 사실이다. 그러므로, 제한된 기간동안 만이라도, 감염성 세균에 유효한 새로운 항균제 개발의 지속적인 요구가 존재한다. 현재 사용되는 일반적인 항균제의 대부분은 비록 일부가 완전히 합성에 의해 생성되었지만, 처음에는 발효 산물에서 개발되었다.

특정의 4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 유도체를 항균제로서 사용하는 것이 제안되어 왔다. 예를 들면, 유럽 특허 공보 제 78362호는 한정된 부류의 1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐)퀴놀린-3-카르복실산 유도체로서, 피페라지닐기가 치환되지 않거나 또는 4-위치에 메틸, 에틸 또는  $\beta$ -히드록시에틸 치환체를 갖는 것을 개시하

고 있다. 상기 화합물은 본 발명의 몇몇 화합물과 유사하기는 하나, 본 발명 화합물들이 뛰어난 활성의 성취에 중요한 것으로 알려진 8-플루오르화 메톡시기가 결핍되어 있다.

유럽 특허 공보 제 106489 호, 제 153163호, 제 230295호, 제 235762호 및 제241206호는 퀴놀린 유도체를 개시하고 있다. 이들은 다른 많은 것 중에서, 몇몇의 1-치환된-4-옥소-1,4-디히드로-6-할로-7-(임의로 치환된 헥테시클릭)-8-치환된-퀴놀린-3-카르복실산 유도체를 포함하고, 이 중에서 어떤 것은 8-치환체가 알콕시기이지만, 8-치환체가 플루오르화 메톡시기인 화합물은 어느 것도 기재되어 있지 않다.

유럽특허 공보 제78362호에 개시된 화합물중에서, 노프플록사신, 구조식이 1-에틸-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐)-퀴놀린-3-카르복실산인 것이 머트 인덱스(Merk Index 10판, 1983, 논문번호 6541)에 개시되어 있다. 유럽특허 공보 제78362호의 다른 화합물과 마찬가지로 상기 화합물은 본 발명의 결정적인 8-플루오르화 메톡시 치환체를 갖고 있지 않다.

놀랍게도 본 발명자는 제한된 부류의 8-플루오르화 메톡시 치환체를 어느 제한된 고도의 특이적인 부류의 7-위치 헥테로 시클릭치환체 및 임의로 5-위치 아미노기와 결합시키면 그램 양성 및 그램음성균에 대하여 기대 이상으로 좋은 항균 활성을 갖는 화합물의 제조를 유도하고, 많은 경우에 공지 화합물을 훨씬 능가함을 발견하였다.

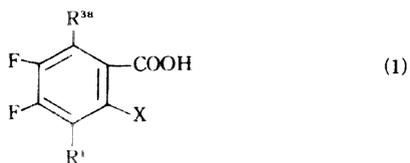
특히, 본 발명 화합물은 공지 화합물이 비효율적이거나 고농도에서만 효과적인 여러 그램양성균, 예를 들어 스태필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 및 엔테로코커스 파에칼리스(*Enterococcus faecalis*)에 대하여 놀라운 정도로 양호한 활성을 갖는다.

가장 최근의 선행기술은 상술한 유럽특허 공보 제78362호, 제230295호 및 제241206호인 것으로 사료된다.

놀랍게도 본 발명자는 본 발명의 화합물들이  $\beta$ -락탐 항생체에 의해서만 어렵게 조절될 수 있으며, 그래서 의학 분야에서 중요한 문제가 되는 페니실린-및 세팔로스포린-내성 그램 양성균 및 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)에 대하여 예외적인 항균 활성을 나타내는 것을 밝혀내었다.

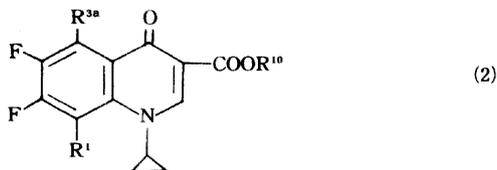
그러므로, 본 발명의 목적은 예외적인 항균 활성을 갖는 일련의 1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 유도체를 제조하기 위한 중간체를 제공하려는 것이다.

본 발명의 화합물은 하기 일반식(1)의 화합물이다.



(식중, R<sup>1</sup>은 플루오르화 메톡시기이고, X는 할로겐 원자이고, R<sup>3a</sup>는 수소 원자, 니트로기 또는 아미노기이다.)

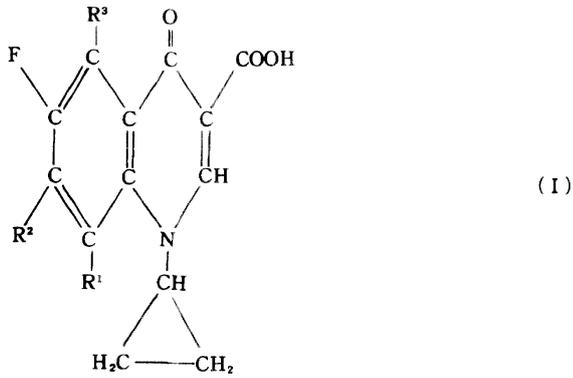
또한, 본 발명의 다른 화합물은 하기 일반식(2)의 화합물이다.



(식중, R<sup>1</sup>은 플루오르화 메톡시기이고, R<sup>10a</sup>는 수소 원자 또는 카르복시-보호기이고, R<sup>3a</sup>는 수소원자, 니트로기 또는 아미노기이다.)

상기 식중, R<sup>10a</sup>는 수소 원자, 저급 알킬기 또는 퀴놀린 고리의 4-산소 원자와 공유 결합을 형성할 수 있는 보론 디플루오라이드기를 나타낼 수 있다. 또한, 상기 식중, R<sup>1</sup>은 디플루오로메톡시기일 수 있다.

상기 본 발명의 화합물을 중간체로서 사용하여 항균 활성을 갖는 하기 일반식(1)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르 및 아마이드가 제조된다.



상기식에서 R<sup>1</sup>은 하나 이상의 플루오르 치환체를 갖는 메톡시기를 나타내고 R<sup>2</sup>은 (I) 식(II)의 기 :



[식중, R<sup>4</sup>은 수소원자, 히드록시기, 아미노기, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알킬기, 후술한 치환체(a)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체 적어도 1개 이상 갖는 치환된 C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알킬기, 아르알킬기, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 지방족 아실기, 또는 후술한 치환체(a)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체를 적어도 1개 이상 갖는 치환된 C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 지방족 아실기를 나타내고, R<sub>5</sub>은 수소원자, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알킬기, 또는 후술한 치환체(b)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체를 1개 이상 갖는 치환된 C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알킬기를 나타내며, A는 에틸렌기, 트리메틸렌기, 또는 식-COCH<sub>2</sub> 기를 나타내고, m은 1 또는 2를 나타낸다.]

(ii) 식(III)의 기 :



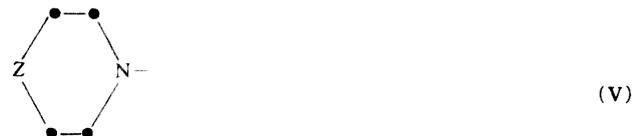
[식중, R<sup>6</sup>은 수소원자, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알킬기, 후술한 치환체(b)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체를 1개 이상 갖는 치환된 C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알킬기, 히드록시기, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알콕시기 또는 하나 이상의 플루오르 치환체를 갖는 C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알콕시기를 나타내고, R<sup>7</sup>은 식 R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- (여기에서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>은 독립적으로 수소원자, C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알킬기 및 아르알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되며, q는 0 또는 1을 나타낸다.)의 기, 히드록시기, 또는 C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알콕시기를 나타내며, B는 메틸렌기, 에틸렌기, 트리메틸렌기 또는 테트라메틸렌기를 나타내고, n은 1 또는 2를 나타낸다.]

(iii)식(IV)의 기 :



[식중, R<sup>10</sup>은 수소원자 또는 C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알킬기를 나타낸다.]

및 (iv)식(V)의 기 :



[식중, Z은 산소원자 또는 황원자를 나타낸다.]

로 이루어진 군으로부터 선택된 기를 나타내며, R<sup>3</sup>은 수소원자 또는 아미노기를 나타내고, 상기 아르알킬기는 알킬 부분에 1~4개의 탄소원자를 갖고, 후술한 치환체(c)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체를 1개 이상 갖거나 치환되지 않은 탄소수 6~10개의 아릴 부분을 갖는다.

치환체(a), 치환체(b) 및 치환체(c)는 다음과 같다.

치환체(a)

히드록시기,  $C_1\sim C_6$  알콕시기,  $C_2\sim C_6$  지방족 아실옥시기,  $C_1\sim C_6$  지방족 아실기, 카르복시기,  $C_2\sim C_6$  알콕시카르보닐기, 술포기, 아미노기,  $C_2\sim C_6$  지방족 아실아미노기, 및 모노- 및 디-( $C_1\sim C_6$  알킬)치환된 아미노기

치환체(b)

히드록시기,  $C_1\sim C_6$  알콕시기 및 할로겐원자

치환체(c)

히드록시기,  $C_1\sim C_6$  알킬기,  $C_1\sim C_6$  알콕시기,  $C_2\sim C_6$  지방족 아실옥시기,  $C_1\sim C_6$  지방족 아실기, 카르복시기,  $C_2\sim C_6$  알콕시카르보닐기, 술포기, 니트로기, 시아노기, 아미노기,  $C_2\sim C_6$  지방족 아실아미노기, 및 모노- 및 디-( $C_1\sim C_6$  알킬)치환된 아미노기, 본 발명의 화합물에 있어서, R은 하나 이상의 플루오르 치환체를 갖는 메톡시기를 나타내는데, 모노플루오로메톡시기, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기일 수 있고, 그중에서 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시기가 바람직하다.

$R^2$ 은 식(II)의 기를 나타내고,  $R^4$ 이 알킬기를 나타내는 경우, 이는 1~6, 바람직하게는 1~4개의 탄소원자를 함유하는 직쇄 또는 측쇄 알킬기일 수 있는데, 이러한 기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 이소펜틸, t-펜틸, 헥실 및 1, 3-디메틸부틸기가 있다. 그중에서, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 이소부틸기가 바람직하다. 이와같은 알킬기는 치환되지 않거나 상술한 치환체(a), 즉 :

히드록시기 :

탄소수 1~6, 바람직하게는 1~3의 직쇄 및 측쇄 알콕시기, 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, 펜틸옥시, 이소펜틸옥시, t-펜틸옥시 및 헥실옥시기, 바람직하게는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 이소프로폭시기 :

탄소수 2~6, 바람직하게는 2~4의 지방족 아실옥시기, 예를 들어 아세톡시, 프로피오닐옥시, 부티릴옥시, 이소부티릴옥시, 발레릴옥시, 이소발레릴옥시, 피발로일옥시 및 헥사노일옥시기, 바람직하게는 아세톡시, 프로피오닐옥시, 부티릴옥시 및 이소부티릴옥시기, 탄소수 1~6, 바람직하게는 1~4의 지방족 아실기, 예를 들어 프로밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴 이소부티릴, 발레릴, 이소발레릴, 피발로일 및 헥사노일기, 바람직하게는 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴 및 이소부티릴기, 카르복시기, 총 탄소수 2~6, 바람직하게는 2~4의(즉, 알콕시 부분의 탄소수는 1~5, 바람직하게는 1~3임)알콕시카르보닐기, 예를 들어 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, t-부톡시카르보닐 및 펜틸옥시카르보닐기, 바람직하게는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐 및 이소프로폭시카르보닐기, 술포기, 아미노기, 탄소수 2~6, 바람직하게는 2~4의 지방족 아실아미노기, 예를 들어 아세토아미노, 프로피오나미노, 부티르아미노, 이소부티르아미노, 발레르아미노, 이소발레르아미노 및 피발로일아미노기, 바람직하게는 아세토아미노, 프로피오나미노, 부티르아미노 및 이소부티르아미노기, 및 각 알킬기의 탄소수사 1~6, 바람직하게는 1~4인 모노 및 디-알킬-치환 아미노기, 예를 들어 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노, 부틸아미노, 이소부틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디프로필아미노, 디이소프로필아미노, 펜틸아미노 및 헥실아미노기, 바람직하게는 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노, 부틸아미노 및 이소부틸아미노기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 지닐 수 있다.

$R^4$ 이 아르알킬기를 나타내는 경우, 이는 알킬 부분에 1~4개의 탄소원자와 아릴부분에 6~10개의 탄소원자를 갖는다. 이러한 기의 예로는 벤질, 펜에틸, 1-페닐에틸, 1-페닐프로필, 2-페닐프로필, 3-페닐프로필, 4-페닐부틸, 1-나프틸메틸 및 2-나프틸메틸기가 있다. 이들은 치환되지 않거나, 상술한 치환체(c)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 아릴부분상에 지닐 수 있다. 치환체(c)중에 포함될 수 있는 기의 예로는 치환체(a)중에 포함된 동일기에 관련하여 예시된 것뿐만 아니라,  $R^4$ 로 나타낼 수 있는 알킬기에 관련하여 예시된 것과 같은  $C_1\sim C_6$  알킬기, 니트로기 및 시아노기가 예시되며, 특히 알콕시기, 아미노기, 및 모노- 및 디-알킬아미노기가 있다. 이러한 기의 예로는 벤질, D-메톡시벤질, p-아미노벤질, p-메틸아미노벤질 및 p-디메틸아미노벤질기가 있다.

$R^4$ 이 지방족 아실기를 나타내는 경우, 이는 1~6, 바람직하게는 1~4개의 탄소원자를 함유할 수 있고, 예로서 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 발레릴, 이소발레릴, 피발로일 및 헥사노일기를 들 수 있으며, 그중에서 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴 및 이소부티릴기가 바람직하다. 이들 기는 치환되지 않거나, 상기 정의되고 예시된 치환체(a)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 지닐 수 있다.

$R^2$ 이 상기의 식(II)의 기 또는 식(IV)의 기를 나타내는 경우,  $R^5$  및  $R^{10}$ 은 각각 수소원자 또는 탄소수 1~6, 바람직하게는 탄소수 1~3의 알킬기를 나타낼 수 있다. 이러한 기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 이소펜틸, t-펜틸, 헥실 및 1,3-디메틸부틸기가 있다. 그 중에서도 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필기가 바람직하다. 또한,  $R^5$ 은 상술한 치환체(b), 즉, 히드록시기, 탄소수 1~6, 바람직하게는 1~3의 직쇄 및 측쇄 알콕시기, 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, 펜탈옥시, 이소펜탈옥시, t-펜탈옥시 및 헥실옥시기, 바람직하게는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 이소프로폭시기, 할로겐원자, 예를 들어 플루오르, 염소, 브롬 및 요오드원자, 바람직하게는 플루오르 및 염소원자로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 갖는 알킬기를 나타낼 수 있다.

$R^2$ 이 상기 식(III)의 기를 나타내면,  $R^6$ 은 수소원자, 탄소수 1~6, 바람직하게는 1~3의 알킬기, 예를 들어

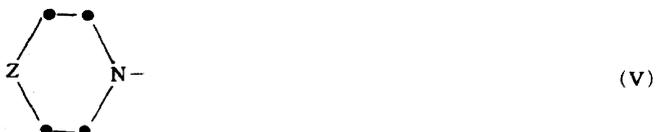
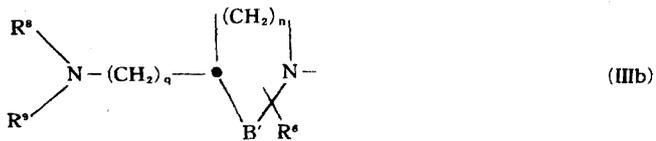
메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 이소펜틸, t-펜틸, 헥실 및 1,3-디메틸부틸기, 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필기, 상기 예시한 치환되지 않은 기 중 어느 것일 수 있고, 치환체가 상기 정의하고 예시한 치환체(b)로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 탄소수 1~6의 치환 알킬기, 히드록시기, 탄소수 1~6, 바람직하게는 1~3의 알콕시기, 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭기, 이소프로폭기, 부톡시, 이소부톡시, 펜톡시, 이소펜톡시, t-펜톡시 및 이소프로폭시기, 또는 탄소수 1~6, 바람직하게는 1~3이고, 하나 이상의 플루오르치환체를 갖는 알콕시기, 예를 들어 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 1-플루오로메톡시, 2-플루오로메톡시, 2,2-디플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로메톡시, 3-플루오로프로폭기, 4-플루오로부톡시, 5-플루오로펜톡시, 6-플루오로헥실희, 3,3-디플루오로프로폭기, 3,3,3-트리플루오로프로폭기, 4,4-디플루오로메톡시, 및 4,4,4-트리플루오로부톡시기, 바람직하게는 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 1-플루오로메톡시, 2-플루오로메톡시, 2,2-디플루오로메톡시 및 2,2,2-트리플루오로메톡시기를 나타낼 수 있다.

R<sup>2</sup>이 상기식(III)의 기를 나타내고, R<sup>7</sup>이 상기식 R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-의 기를 나타내는 경우, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>은 동일하거나 다를 수 있으며, 각각 수소원자, 탄소수 1~6, 바람직하게는 1~3의 알킬기, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 이소펜틸, t-펜틸, 헥실 및 1, 3-디메틸부틸기, 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필기, 또는 R<sup>4</sup>로 나타낼 수 있는 아르알킬기에 관련하여 상기 정의 하고 예시한 바와 같을 수 있으며, 임의로는 상기 정의하고 예시한 치환체(c)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있으며, 바람직하게는 C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 알콕시기, 아미노기 또는 모노-또는 디-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)알킬아미노기를 지닌 아르알킬기, 예를 들어 벤질, p-메톡시벤질, p-아미노벤질, p-메틸아미노벤질 및 p-디메틸아미노벤질기를 나타낼 수 있다.

이와는 달리, R<sup>7</sup>히드록시기, 또는 탄소수 1~6, 바람직하게는 1~3의 알콕시기, 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭기, 이소프로폭기, 부톡시, 이소부톡시, 펜톡시, 이소펜톡시, t-펜톡시 및 헥실희시기를 나타낼 수 있는데, 그 중에서 메톡시, 에톡시, 프로폭기 및 이소프로폭시기가 바람직하다.

식(V)의 기에 있어서, Z은 산소원자 또는 황원자일 수 있는데, 산소원자인 경우 모르폴리노기이며, 황원자인 경우에는 티오모르폴리노기(즉, 피히도르-1 4-티아진-4-일기)이다.

식(I)의 화합물들중에서, 바람직한 화합물은 R<sup>2</sup>이 하기식(II), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IVa)또는 (V)의 기를 나타내는 것이다.



(식중, R<sup>6</sup>은 수소원자 또는 탄소수 1~3의 알킬기를 나타내고, B'은 메틸렌기 또는 에틸렌기를 나타내며, R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>은 독립적으로 히드록시기 및 탄소수 1~3의 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되고, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, A, Z, m, n 및 q는 상기 정의한 바와 같다.)

또한 R<sup>3</sup>이 수소원자를 나타내거나 아미노기를 나타내는 경우 모두 R0이 디플루오로메톡시기 또는 트리플루오로메톡시기를 나타내는 식(I)의 화합물이 바람직하며, 특히 R<sup>1</sup>이 디플루오로메톡시기 또는 트리플루오로메톡시기를 나타내고, R<sup>2</sup>이 상술한 식(II), (IIa), (IIb), (IVa) 또는 (V)의 기를 나타내는 화합물이 바람직하다.

본 발명 화합물은 퀴놀린 고리의 3-위치에 하나의 카르복시기를 갖고, 이 카르복시기가 에스테르, 아마이드 및 염을 형성할 수 있다.

카르복시기가 에스테르화되면, 생성된 에스테르의 특성은 본 발명에 결정적인 영향을 미치지 않는다. 원칙적으로, 본 발명 화합물은, 카르복실산으로, 임의의 에스테르-형성 알코올과도 에스테르를 형성할 수 있고, 모든 그와 같은 에스테르는 본 발명의 일부를 이룬다. 그러나, 상기 에스테르가 치료 목적으로 사용되면, 물론 생성 에스테르가 약학적으로 허용될 수 있어야 하고, 이는 당업자에 잘 이해되고 있듯이, 생성 에스테르가 유리산과 비교하여 감소된 활성(또는 허용될 수 없을 정도로 감소된 활성) 및 증가된 독성(또는 허용될 수 없을 정도로 증가된 독성)을 가지지 말아야함을 의미한다. 그러나, 상기 에스테르가 다른 목적, 예를 들면, 다른 화합물 제조의 중간체로 사용되면, 상기 기준조차도 적용되지 않는다.

상기 에스테르의 예는 C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>, 더욱 바람직하게는 C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>, 알킬 에스테르, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실 에스테르, 벤질, p-니트로벤질 및 벤즈히드릴 에스테르와 같은 아르알킬(디아르알킬 포함)에스테르, 아세톡시메틸 또는 피발로일옥시메틸기와 같은 저급 지방족 아실옥시알킬기, 알콕시 및 알킬부가 모두 C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>, 특히 알콕시카르보닐메틸에스테르 및 1-(알콕시카르보닐)에틸에스테르인, 에톡시카르보닐메틸 및 t-부톡시카르보닐메틸에스테르와 같은 알콕시카르보닐알킬에스테르, 알콕시 및 알킬부가 모두 C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 특히 1- 및 2-(알콕시카르보닐옥시)에틸에스테르인, 1-(에톡시카르보닐옥시)에틸, 1-(이소프로폭시카르보닐옥시)에틸, 2-메톡시카르보닐옥시에틸, 2-에톡시카르보닐옥시에틸 및 2-t-부톡시카르보닐옥시에틸 에스테르와 같은 알콕시 카르보닐옥시알킬에스테르, 알킬기가 C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>, 바람직하게는 C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 이고 아미노기상의 치환체가 바람직하게는 C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 알킬기인, N,N-디메틸아미노카르보닐메틸에스테르와 같은 N,N-디-치환된 아미노카르보닐알킬에스테르, 및 프탈리딜, 치환된 프탈리딜, 펜아실, 치환된 펜아실(예, p-니트로펜아실), (5-페닐-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸 및 (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸에스테르와 같은 특정한 에스테르이다.

마찬가지로, 카르복시기가 아마이드를 형성하면, 아마이드의 정확한 특성은 아마이드가 치료 목적으로 사용될 때 생성아미드가 약학적으로 허용되는 것이라면, 결정적인 영향을 미치지 않는다. 따라서, 카르복시기는 카르바모일기 또는 치환된 카르바모일기, 바람직하게는 전체 또는 각 알킬기가 C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> 알킬기(예로, R<sup>4</sup>에 관해 상기 정의된 바대로), 예를 들면 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 디메틸카르바모일 또는 디에카르바모일기인 알킬카르바모일 또는 디알킬카르바모일기로 치환될 수 있다.

카르복시기는 또한 적절한 염기와 염을 형성할 수 있다. 상기염의 특성은 마찬가지로, 치료 목적으로 사용될 때, 상기염이 약학적으로 허용되는 것이라면 결정적인 영향을 미치지 못한다. 염기와 염에는 금속, 특히 알칼리 금속 및 알칼리 토금속으로 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘과의 염, 및 망간, 철 및 알루미늄과 같은 다른 금속과의 염, 암모늄염, 시클로헥실아민, 디이소프로필아민 또는 트리에틸아민과 같은 유기아민과의 염, 리신 또는 아르기닌과 같은 염기성 아미노산과의 염이다.

본 발명 혼합물은 염기성 질소를 포함하므로, 산부가염을 또한 형성할 수 있다. 상기염의 특성은 마찬가지로 본 발명에 결정적인 영향을 갖지 않으나 단, 상기염이 치료 목적으로 사용되면, 상기 염은 약학적으로 허용되는 것이어야 한다. 다양한 종류의 산이 상기 염을 형성하는데 사용될 수 있는데, 상기 산의 대표적인 예는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 인산, 메타인산, 질산 또는 황산과 같은 무기산, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 글리콜산, 글루콘산, 락투코론산, 숙지산, 말레산 또는 푸마르산과 같은 유기 카르복실산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산 또는 p-톨루렌 술폰산과 같은 유기 술폰산이다. 상기 산 부가염은 통상의 방법으로 제조될 수 있다.

본 발명 화합물은 또한 수화물의 형태로 존재할 수 있고, 이것도 마찬가지로 본 발명의 일부를 형성한다.

본 발명 화합물에 의해 제조되는 항균 활성을 갖는 8-(플루오르화 메톡시)-4-옥소 퀴놀린-3-카르보산 유도체의 구체적인 예를 상기식(I)로 나타내는데, 식에서 치환체는 하기 표 1 에 기재된 바와 같다.

표에서 다음의 약어를 사용한다.

Ac	아세틸
Azp	퍼히드로아제피닐
Azt	아제티디닐
Bz	벤질
Diz	퍼히드로-1, 4-디아제피닐 (= 호모피페라지닐)
Et	에틸
Etc	에톡시카르보닐
Imid	이미다졸릴
Me	메틸
Mor	모르폴리노
Pip	피페리딜
Piz	피페라지닐
iPr	이소프로필
Pyrd	피롤리디닐
Sfo	술포
Thz	퍼히드로-1, 4-티아진-4-일 (= 티오모르폴리노)

[표 1a]

화합물 번호	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
1	OCHF <sub>2</sub>	H	1-Piz
2	OCHF <sub>2</sub>	H	3-Me-1-Piz
3	OCHF <sub>2</sub>	H	3, 5-diMe-1-Piz
4	OCHF <sub>2</sub>	H	2, 5-dime-1-Piz
5	OCHF <sub>2</sub>	H	4-Me-1-Piz
6	OCHF <sub>2</sub>	H	3, 4-diMe-1-Piz
7	OCHF <sub>2</sub>	H	3, 4, 5-triMe-1-Piz
8	OCHF <sub>2</sub>	H	4-Et-1-Piz
9	OCHF <sub>2</sub>	H	4-(2-HOEt)-1-Piz
10	OCHF <sub>2</sub>	H	4-(2-MeOEt)-1-Piz
11	OCHF <sub>2</sub>	H	4-(2-AcOEt)-1-Piz
12	OCHF <sub>2</sub>	H	4-(2-NH <sub>2</sub> Et)-1-Piz
13	OCHF <sub>2</sub>	H	4-(2-NMe <sub>2</sub> Et)-1-Piz
14	OCHF <sub>2</sub>	H	4-(4-NH <sub>2</sub> Bz)-1-Piz
15	OCHF <sub>2</sub>	H	4-HCO-1-Piz
16	OCHF <sub>2</sub>	H	4-Ac-1-Piz
17	OCHF <sub>2</sub>	H	4-(EcMe)-1-Piz

[ 丑 1b ]

18	OCHF <sub>2</sub>	H	4-(EtcMe)-1-Piz
19	OCHF <sub>2</sub>	H	4-(SfoMe)-1-Piz
20	OCHF <sub>2</sub>	H	1-Diz
21	OCHF <sub>2</sub>	H	4-Me-1-Diz
22	OCHF <sub>2</sub>	H	3-oxo-1-Piz
23	OCHF <sub>2</sub>	H	4-Me-3-oxo-1-Piz
24	OCHF <sub>2</sub>	H	3-HO-1-Pyrd
25	OCHF <sub>2</sub>	H	4-HO-1-Pip
26	OCHF <sub>2</sub>	H	3, 4-diHO-1-Pyrd
27	OCHF <sub>2</sub>	H	3-HO-4-MeO-1-Pyrd
28	OCHF <sub>2</sub>	H	3-NH <sub>2</sub> -1-Azt
29	OCHF <sub>2</sub>	H	3-NHMe-1-Azt
30	OCHF <sub>2</sub>	H	3-NMe <sub>2</sub> -1-Azt
31	OCHF <sub>2</sub>	H	3-(NH <sub>2</sub> Me)-1-Azt
32	OCHF <sub>2</sub>	H	3-[(NH <sub>2</sub> Et)Me]-1-Azt
33	OCHF <sub>2</sub>	H	3-[(NMe <sub>2</sub> )Me]-1-Azt
34	OCHF <sub>2</sub>	H	3-NH <sub>2</sub> -1-pyrd
35	OCHF <sub>2</sub>	H	3-NHEt-1-Pyrd
36	OCHF <sub>2</sub>	H	3-NMe <sub>2</sub> -1-Pyrd
37	OCHF <sub>2</sub>	H	3-(NH <sub>2</sub> Me)-1-Pyrd
38	OCHF <sub>2</sub>	H	3-[(NHMe)Me]-1-Pyrd
39	OCHF <sub>2</sub>	H	3-[(NH <sub>2</sub> Et)Me]-1-Pyrd
40	OCHF <sub>2</sub>	H	3-[(NMe <sub>2</sub> )Me]-1-Pyrd
41	OCHF <sub>2</sub>	H	3-NH <sub>2</sub> -4-Me-1-Pyrd
42	OCHF <sub>2</sub>	H	3-NH <sub>2</sub> -4-HO-1-Pyrd
43	OCHF <sub>2</sub>	H	3-NH <sub>2</sub> -4-MeO-1-Pyrd
44	OCHF <sub>2</sub>	H	3-NH <sub>2</sub> -4-EtO-1-Pyrd
45	OCHF <sub>2</sub>	H	4-NH <sub>2</sub> -1-Pip
46	OCHF <sub>2</sub>	H	4-NHMe-1-Pip
47	OCHF <sub>2</sub>	H	4-NMe <sub>2</sub> -1-Pip
48	OCHF <sub>2</sub>	H	3-NH <sub>2</sub> -1-Pip
49	OCHF <sub>2</sub>	H	3-NHMe-1-Pip
50	OCHF <sub>2</sub>	H	3-NH <sub>2</sub> -1-Azp
51	OCHF <sub>2</sub>	H	3-NH <sub>2</sub> -3-Me-1-Pyrd
52	OCHF <sub>2</sub>	H	1-Imid
53	OCHF <sub>2</sub>	H	4-Me-1-Imid
54	OCHF <sub>2</sub>	H	Mor
55	OCHF <sub>2</sub>	H	Thz

[ 丑 1c ]

56	OCHF <sub>2</sub>	H	3-Et-1-Piz
57	OCHF <sub>2</sub>	H	3, 3-diMe-1-Piz
58	OCHF <sub>2</sub>	H	3-iPr-1-Piz
59	OCHF <sub>2</sub>	H	3-(MeOMe)-1-Piz
60	OCHF <sub>2</sub>	H	4-(HCOMe)-3-Me-1-Piz
61	OCHF <sub>2</sub>	H	3, 5-di(CH <sub>2</sub> F)-1-Piz
62	OCHF <sub>2</sub>	H	4-NH <sub>2</sub> -1-Piz
63	OCHF <sub>2</sub>	H	4-HO-1-Piz
64	OCHF <sub>2</sub>	H	4-(2-HOEt)-3-Me-1-Piz
65	OCHF <sub>2</sub>	H	4-(2-MeOEt)-3-Me-1-Piz
66	OCHF <sub>2</sub>	H	3-CH <sub>2</sub> F-1-Piz
67	OCHF <sub>2</sub>	H	4-NH <sub>2</sub> -3-Me-1-Piz
68	OCHF <sub>2</sub>	H	4-(HCOMe)-1-Piz
69	OCHF <sub>2</sub>	H	4-HO-3-Me-1-Piz
70	OCHF <sub>2</sub>	H	4-(AcMe)-3-Me-1-Piz
71	OCHF <sub>2</sub>	H	3-Me-1-Diz
72	OCHF <sub>2</sub>	H	3-NH <sub>2</sub> -4-(MeOMe)-1-Pyrd
73	OCHF <sub>2</sub>	H	3-NH <sub>2</sub> -4-(CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O)-1-Pyrd
74	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	1-Piz
75	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-Me-1-Piz
76	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3, 5-diMe-1-Piz
77	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	2, 5-diMe-1-Piz
78	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-Me-1-Piz
79	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3, 4-diMe-1-Piz
80	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3, 4, 5-triMe-1-Piz
81	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-Et-1-Piz
82	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(2-HOEt)-1-Piz
83	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(2-MeOEt)-1-Piz
84	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(2-AcOEt)-1-Piz
85	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(2-NH <sub>2</sub> Et)-1-Piz
86	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(2-NMe <sub>2</sub> Et)-1-Piz
87	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(4-NH <sub>2</sub> Bz)-1-Piz
88	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-HCO-1-Piz
89	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-Ac-1-Piz
90	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(AcMe)-1-Piz
91	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(EtcMe)-1-Piz
92	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(SfoMe)-1-Piz
93	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	1-Diz

[ 丑 1d]

94	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-Me-1-Diz
95	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-oxo-1-Piz
96	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-Me-3-oxo-1-Piz
97	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-HO-1-Prrd
98	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-HO-1-Pip
99	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3, 4-diHO-1-Pyrd
100	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-HO-4-MeO-1-Pyrd
101	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -1-Azt
102	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NHMe-1-Azt
103	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NMe-1-Azt
104	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-(NH <sub>2</sub> Me)-1-Azt
105	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-[(NH <sub>2</sub> Et)Me]-1-Azt
106	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-[(NMe <sub>2</sub> )Me]-1-Azt
107	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -1-Pyrd
108	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NMe <sub>2</sub> -1-Pyrd
109	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NMe <sub>2</sub> -1-Pyrd
110	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-(NH <sub>2</sub> Me)-1-Pyrd
111	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-[(NHMe)Me]-1-Pyrd
112	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-[(NH <sub>2</sub> Et)Me]-1-Pyrd
113	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-[(NMe <sub>2</sub> )Me]-1-Pyrd
114	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -4-Me-1-Pyrd
115	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -4-HO-1-Pyrd
116	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -4-MeO-1-Pyrd
117	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -4-Eto-1-Pyrd
118	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-NH <sub>2</sub> -1-Pip
119	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-NHMe-1-Pip
120	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-NMe <sub>2</sub> -1-Pip
121	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -1-Pip
122	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NHMe-1-Pip
123	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -1-Azp
124	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -3-Me-1-Pyrd
125	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	1-Imid
126	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-Me-1-Imid
127	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	Mor
128	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	Thz
129	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-Et-1-Piz
130	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3, 3-diMe-1-Piz
131	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-iPr-1-Piz

[ 卅 1e]

132	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-(MeOMe)-1-Piz
133	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(HCOMe)-3-Me-1-Piz
134	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3, 5-di(CH <sub>2</sub> F)-1-Piz
135	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-NH <sub>2</sub> -1-Piz
136	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-HO-1-Piz
137	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(2-HOEt)-3-Me-1-Piz
138	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(2-MeOEt)-3-Me-1-Piz
139	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-CH <sub>2</sub> F-1-Piz
140	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-NH <sub>2</sub> -3-Me-1-Piz
141	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(HCOMe)-1-Piz
142	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-HO-3-Me-1-Piz
143	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(AcMe)-3-Me-1-Piz
144	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-Me-1-Diz
145	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -4-(MeOMe)-1-Pyrd
146	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -4-(CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O)-1-Pyrd
147	OCF <sub>3</sub>	H	1-Piz
148	OCF <sub>3</sub>	H	3-Me-1-Piz
149	OCF <sub>3</sub>	H	3, 5-diMe-1-Piz
150	OCF <sub>3</sub>	H	2, 5-diMe-1-Piz
151	OCF <sub>3</sub>	H	3, 3-diMe-1-Piz
152	OCF <sub>3</sub>	H	4-Me-1-Piz
153	OCF <sub>3</sub>	H	3, 4-diMe-1-Piz
154	OCF <sub>3</sub>	H	4-Et-1-Piz
155	OCF <sub>3</sub>	H	4-(2-HoEt)-1-Piz
156	OCF <sub>3</sub>	H	4-(2-MeOEt)-1-Piz
157	OCF <sub>3</sub>	H	4-(2-AcOEt)-1-Piz
158	OCF <sub>3</sub>	H	4-(2-NH <sub>2</sub> Et)-1-Piz
159	OCF <sub>3</sub>	H	4-(4-NH <sub>2</sub> Bz)-1-Piz
160	OCF <sub>3</sub>	H	4-HCO-1-Piz
161	OCF <sub>3</sub>	H	4-Ac-1-Piz
162	OCF <sub>3</sub>	H	4-(AcMe)-1-Piz
163	OCF <sub>3</sub>	H	4-(HOOCMe)-1-Piz
164	OCF <sub>3</sub>	H	4-(EtcMe)-1-Piz
165	OCF <sub>3</sub>	H	1-Diz
166	OCF <sub>3</sub>	H	4-Me-1-Diz
167	OCF <sub>3</sub>	H	3-oxo-1-Piz
168	OCF <sub>3</sub>	H	4-Me-3-oxo-1-Piz

[ 丑 1f ]

169	OCF <sub>3</sub>	H	3-HO-1-Azt
170	OCF <sub>3</sub>	H	3-HO-1-Pyrd
171	OCF <sub>3</sub>	H	3-HO-4-MeO-1-Pyrd
172	OCF <sub>3</sub>	H	3, 4-diMeO-1-Pyrd
173	OCF <sub>3</sub>	H	3-NH <sub>2</sub> -1-Azt
174	OCF <sub>3</sub>	H	3-NHMe-1-Azt
175	OCF <sub>3</sub>	H	3-NHEt-1-Azt
176	OCF <sub>3</sub>	H	3-(NH <sub>2</sub> Me)-1-Azt
177	OCF <sub>3</sub>	H	3-[(NHMe)Me]-1-Azt
178	OCF <sub>3</sub>	H	3-[(NMe <sub>2</sub> )Me]-1-Azt
179	OCF <sub>3</sub>	H	3-NH <sub>2</sub> -1-Pyrd
180	OCF <sub>3</sub>	H	3-NHMe-1-Pyrd
181	OCF <sub>3</sub>	H	3-NMe <sub>2</sub> -1-Pyrd
182	OCF <sub>3</sub>	H	3-(NH <sub>2</sub> Me)-1-Pyrd
183	OCF <sub>3</sub>	H	3-[(NHMe)Me]-1-Pyrd
184	OCF <sub>3</sub>	H	3-[(NHEt)Me]-1-Pyrd
185	OCF <sub>3</sub>	H	3-[(NMe <sub>2</sub> )Me]-1-Pyrd
186	OCF <sub>3</sub>	H	3-NH <sub>2</sub> -4-Me-1-Pyrd
187	OCF <sub>3</sub>	H	3-NH <sub>2</sub> -4-HO-1-Pyrd
188	OCF <sub>3</sub>	H	3-NH <sub>2</sub> -4-MeO-1-Pyrd
189	OCF <sub>3</sub>	H	3-NH <sub>2</sub> -4-Eto-1-Pyrd
190	OCF <sub>3</sub>	H	4-NH <sub>2</sub> -1-Pip
191	OCF <sub>3</sub>	H	4-NHMe-1-Pip
192	OCF <sub>3</sub>	H	3-HN <sub>2</sub> -1-Pip
193	OCF <sub>3</sub>	H	3-NHMe-1-Pip
194	OCF <sub>3</sub>	H	3-NMe <sub>2</sub> -1-Pip
195	OCF <sub>3</sub>	H	3-NH <sub>2</sub> -1-Azp
196	OCF <sub>3</sub>	H	3-NH <sub>2</sub> -3-Me-1-Pyrd
197	OCF <sub>3</sub>	H	1-Imid
198	OCF <sub>3</sub>	H	4-Me-1-Imid
199	OCF <sub>3</sub>	H	Mor
200	OCF <sub>3</sub>	H	Thz
201	OCH <sub>2</sub> F	H	3, 3-diMe-1-Piz
202	OCH <sub>2</sub> F	H	4-Me-1-Diz
203	OCH <sub>2</sub> F	H	1-Piz
204	OCH <sub>2</sub> F	H	1-Diz
205	OCH <sub>2</sub> F	H	3-NH <sub>2</sub> -1-Pyrd
206	OCH <sub>2</sub> F	H	3-Me-1-Piz

[ 卅 1g]

207	OCH <sub>2</sub> F	H	4-Me-1-Piz
208	OCH <sub>2</sub> F	H	3-NH <sub>2</sub> -4-Me-1-Pyrd
209	OCH <sub>2</sub> F	H	3, 5-diMe-1-Piz
210	OCH <sub>2</sub> F	H	3, 4-diMe-1-Piz
211	OCH <sub>2</sub> F	H	3-NHMe-1-Pyrd
212	OCH <sub>2</sub> F	H	3-NMe <sub>2</sub> -1-Pyrd
213	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	1-Piz
214	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-Me-1-Piz
215	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3, 5-diMe-1-Piz
216	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	2, 5-diMe-1-Piz
217	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3, 3-diMe-1-Piz
218	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	4-Me-1-Piz
219	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3, 4-diMe-1-Piz
220	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	4-Et-1-Piz
221	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(2-HOEt)-1-Piz
222	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(2-MOEt)-1-Piz
223	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(2-AcOEt)-1-Piz
224	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(2-NH <sub>2</sub> Et)-1-Piz
225	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(4-NH <sub>2</sub> Bz)-1-Piz
226	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	4-HCO-1-Piz
227	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	4-Ac-1-Piz
228	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(AcMe)-1-Piz
229	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(HOOCMe)-1-Piz
230	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(EtcMe)-1-Piz
231	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	1-Diz
232	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	4-Me-1-Diz
233	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-oxo-1-Piz
234	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	4-Me-3-oxo-1-Piz
235	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-HO-1-Azt
236	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-HO-1-Pyrd
237	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-HO-4-MeO-1-Pyrd
238	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3, 4-diMeO-1-Pyrd
239	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -1-Azt
240	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NHMe-1-Azt
241	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NHEt-1-Azt
242	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-[(NH <sub>2</sub> )Me]-1-Azt
243	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-(NHMe)Me--Azt
244	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-[(NMe <sub>2</sub> )Me]-1-Azt

[표 1h]

245	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -1-Pyrd
246	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NHMe-1-Pyrd
247	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NMe <sub>2</sub> -1-Pyrd
248	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-[(NH <sub>2</sub> )Me]-1-Pyrd
249	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-[(NHMe)Me]-1-Pyrd
250	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-[(NH <sub>2</sub> Et)Me]-1-Pyrd
251	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-[(NMe <sub>2</sub> )Me]-1-Pyrd
252	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -4-Me-1-Pyrd
253	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -4-HO-Pyrd
254	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -4-MeO-1-Pyrd
255	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -4-Eto-1-Pyrd
256	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	4-NH <sub>2</sub> -1-Pip
257	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	4-NHMe-1-Pip
258	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -1-Pip
259	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NHMe-1-Pip
260	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NMe <sub>2</sub> -1-Pip
261	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -1-Azp
262	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -3-Me-1-Pyrd
263	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	1-Imid
264	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	4-Me-1-Imid
265	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	Mor
266	OCF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	Thz
267	OCH <sub>2</sub> F	NH <sub>2</sub>	3,3-diMe-1-Piz
268	OCH <sub>2</sub> F	NH <sub>2</sub>	4-Me-1-Diz
269	OCH <sub>2</sub> F	NH <sub>2</sub>	1-Piz
270	OCH <sub>2</sub> F	NH <sub>2</sub>	1-Diz
271	OCH <sub>2</sub> F	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -1-Pyrd
272	OCH <sub>2</sub> F	NH <sub>2</sub>	3-Me-1-Piz
273	OCH <sub>2</sub> F	NH <sub>2</sub>	4-Me-1-Piz
274	OCH <sub>2</sub> F	NH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> -4-Me-1-Pyrd
275	OCH <sub>2</sub> F	NH <sub>2</sub>	3,5-diMe-1-Piz
276	OCH <sub>2</sub> F	NH <sub>2</sub>	3,4-diMe-1-Piz
277	OCH <sub>2</sub> F	NH <sub>2</sub>	3-NHMe-1-Pyrd
278	OCH <sub>2</sub> F	NH <sub>2</sub>	3-NMe <sub>2</sub> -Pyrd
279	OCHF <sub>2</sub>	H	3-(HOMe)-1-Piz
280	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	3-(HOMe)-1-Piz
281	OCHF <sub>2</sub>	H	4-(SfoMe)-3-Me-1-Piz
282	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(SfoMe)-3-Me-1-Piz
283	OCHF <sub>2</sub>	H	4-(AcEt)-1-Piz
284	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(AcEt)-1-Piz
285	OCHF <sub>2</sub>	H	4-(AcEt)-3-Me-1-Piz
286	OCHF <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4-(AcEt)-3-Me-1-Piz

상기 기재된 화합물들 중에서, 화합물 번호 1, 2, 3, 5, 24, 34, 39, 41, 43, 45, 46, 48, 56, 59, 72, 74, 75, 76, 78, 79, 82, 93, 94, 97, 107, 114, 116, 129, 131, 133, 136, 137, 139, 141, 142, 144, 179, 186, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 213, 214, 245, 252, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285 및 286이 바람직하며, 화합물 번호 1, 2, 3, 5, 24, 34, 39, 43, 45, 46, 48, 56, 59, 72, 74, 75, 76, 78, 79, 78, 82, 93, 94, 97, 107, 116, 129, 131, 133, 136, 137, 139, 141, 142, 144, 179 및 284가 더욱 바람직하다.

다음의 화합물들이 가장 바람직하다.

1. 1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7-(1-피페라지닐)-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 ;

2. 1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7-(3-피페라지닐)-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 ;

3. 1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7-(3,5-디메틸-피페라지닐)-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 ;

34. 1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7-(3-아미노-1-피롤리디닐)-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 ;

74. 5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7-(1-피페라지닐)-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 ;

75. 5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7(3-메틸-1-피페라지닐)-1, 4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 ;

76. 5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7-(3,5-디메틸-1-피페라지닐)-1, 4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 ;

78. 5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7-(4-메틸-1-피페라지닐)-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 ;

93. 5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7-(1-호모피페라지닐)-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 ;

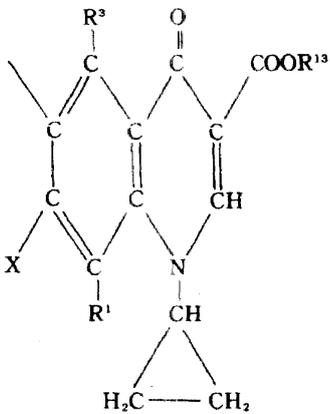
107. 5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7-(3-아미노-1-피롤리디닐)-1, 4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 ;

139. 5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7-(3-플루오로메틸-1-피페라지닐)-1, 4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 ;

144. 5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7-(3-메틸-호모피페라지닐)-1, 4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산.

또한 상기의 바람직한 화합물 및 가장 바람직한 화합물들의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르 및 아마이드들도 바람직하며, 염 및 에스테르가 더욱 바람직하고 히드로클로라이드 및 메탄술포네이트가 가장 바람직하다.

일반적으로, 항균 활성을 갖는 신규의 8-(플루오르화 메톡시)-4-옥소 퀴놀린-3-카르복실산 유도체는 하기 식(VI)의 화합물 또는 그의 활성 유도체나 동족체를 하기식(VII)의 화합물 또는 그의 활성유도체나 동족체와 반응시키고, 필요한 경우 생성물에 탈보호, 염화, 에스테르화 및 아마이드화 반응중 어느 하나 또는 그 이상의 반응을 가함으로써 제조할 수 있다.



(VI)

R<sup>2</sup>-II

(VII)

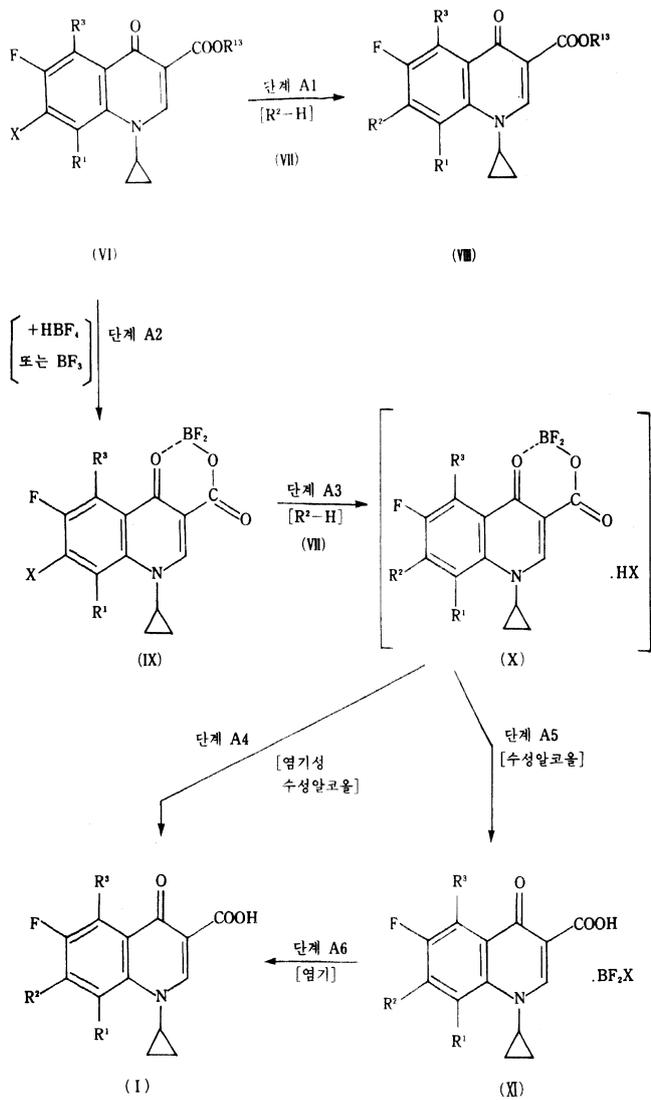
[식중, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 및 R<sup>3</sup>, 은 상기 정의한 바와 같고, X는 할로겐원자, 바람직하게는 플루오르원자를 나타내며, R<sup>13</sup>은 수소원자 또는 카르복시-보호기를 나타낸다.]

R<sup>15</sup>은 상기형의 화합물을 사용하는 유기화학에 공지된 임의의 카르복시-보호기를 나타낼 수 있고, 어려움이 전혀 없는 잘 알려진 방법으로 화합물로 도입될 수도 있고(목적에 따라)제거될 수도 있다. 그러나, R<sup>13</sup>은 바람직하게는 수소원자 또는 C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>, 바람직하게는 C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 알킬기, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸 또는 헥실기 가장 바람직하게는 수소원자, 메틸기 또는 에틸기이다.

또한, R<sup>13</sup>은 브론 디플루오로라이드(BF<sub>2</sub>)기를 나타낼수 있다. 이 경우에, 브론 디플루오로라이드기는 통상 퀴놀린고리의 4-위치에서 산소원자와 공유 결합을 형성할 것이다.

본 발명의 화합물의 바람직한 제조방법은 반응식 A로 더욱 상세하게 설명된다.

## [반응식 A]



(식중,  $R^1, R^2, R^3, X$  및  $R^{13}$ 은 상기 정의한 바와 같다.)

상기 반응식에서, 본 발명의 식(I)의 화합물은 식(VI)의 화합물 또는 이의 보론 디플루오라이드 킬레이트 (IX)를 식(VII)의 아민 화합물과 각 단계 A1 및 A3에서 반응시켜 제조할 수 있다. 반응은 산 결합체의 존재 또는 부재하에서 및 용매의 존재 또는 부재하에서 수행할 수 있다.

식(VI) 또는 (IX)의 화합물 대 식(VII)의 아민의 몰 비율은 결정적인 영향을 미치지 않으나, 본 발명자는 일반적으로 두 반응물의 동량 또는 몰과량의 아민을 사용하기를 선호한다.

용매를 사용하면, 용매의 특성은 반응에 나쁜 영향을 미치지 않는 한 특별히 결정적인 영향을 미치지 않는다. 적절한 용매의 예에는 비양자성 극성 용매로 디메틸술폰과 같은 술폰, 또는 디메틸포름아미드, 핵사메틸포스포릭 트리아미드 또는 디메틸아세트아미드와 같은 아미드가 포함되지만, 아세톤 또는 메틸에틸케톤과 같은 케톤, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 또는 디옥산과 같은 에테르, 에틸아세테이트와 같은 에스테르, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올 또는 부탄올과 같은 알코올, 아세트니트릴과 같은 니트릴을 포함하여 다른 용매들도 또한 사용할 수 있다. 이들중에서 비양자성 극성 용매가 바람직하다.

산결합체가 사용되면, 그의 특성은 마찬가지로 반응에 나쁜 영향을 갖지 않고, 반응중에 제조된 산에 결합하여 반응 혼합물로부터 효율적으로 제거할 수 있으면 특별히 결정적인 영향을 미치지 않는다. 적절한 산 결합체의 예에는 1, 8-디아자비시클로-[5.4.0]-7-운데센, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]-5-노넨, 트리에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, 피콜린, 루티딘 또는 콜리딘과 같은 3차 아민, 무기염기, 바람직하게는 탄산나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 알칼리금속 탄산염, 또는 소듐메톡사이드, 소듐에톡사이드 또는 포타슘 t-부톡사이드와 같은 알칼리금속 알콕사이드가 포함된다. 사용된 산 결합체의 양은 바람직하게는 식(VI) 또는 (IX)의 화합물에 대해 동몰 또는 몰과량, 더욱 바람직하게는 상기식(VI) 또는 (IX)의 화합물 대 상기 산결합체의 몰 비율이 1 : 1-1 : 5이다. 그러나, 상기 언급한 아민중의 하나가 산결합체로 사용되면 그것은 많은 과량으로 사용되는 것이 바람직하고 그러한 경우에 아민은 산결합체 및 용매 모두로서 작용한다. 반응은 또한 산결합체를 사용하지 않아도 과량의 식(VII)의 아민이 산결합체로 작용할 수 있기 때문에 부드럽게 진행될 수 있다.

반응은 넓은 범위의 온도에서 수행될 수 있고, 정확한 반응온도는 본 발명에 결정적인 영향을 미치지 않

는다. 그러나, 본 발명자는 일반적으로 0°C~200°C의 온도 범위에서 반응을 수행하는 것이 편리함을 알았다.

식(VIII)의 혼합물에 있어서, R<sup>13</sup>이 카르복시-보호기를 나타내는 경우에는 이를 제거하여 R<sup>13</sup>이 수소원자를 나타내는 상응화합물을 제조한다. 이와같은 제거는 R<sup>13</sup>으로 나타낸 카르복시-보호기의 특성에 적합한 공지의 방법에 의해 수행할 수 있다.

반응 종결후에, 본 발명의 목적 화합물은 반응 혼합물을 통상의 방법으로 처리하여 회수할 수 있고, 목적에 따라서, 재결정 또는 여러종류의 크로마토그래피, 특히, 컬럼 크로마토그래피와 같은 통상의 기법에 의하여 더욱 정제시킬 수 있다.

단계 A2~A6로 표시되는 반응에서, 식(X)의 목적 화합물의 킬레이트가 최초로 수득되는데, 이것은 수성 알코올 또는 염기성 수성알코올로 처리하여 식(I)의 화합물 그 자체 또는 식(I)의 화합물의 BF<sub>2</sub>X부가물(XI)로 전환시킬 수 있다. 식(I)의 화합물의 BF<sub>2</sub>X부가물(XI)은 염기처리에 의하여 화합물(I)자체로 쉽게 전환된다.

사용될 수 있는 염기의 예에는 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 알칼리금속 수산화물, 탄산나트륨, 또는 탄산칼륨과 같은 알칼리금속 탄산염, 소듐 메톡시드, 소듐 에톡시드 또는 포타슘 t-부톡시드와 같은 알칼리 금속 알콕시드, 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7운데센, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]-5-노벤, 트리에틸아민 또는 4-디메틸아미노피리딘과 같은 3차 아민이 포함된다.

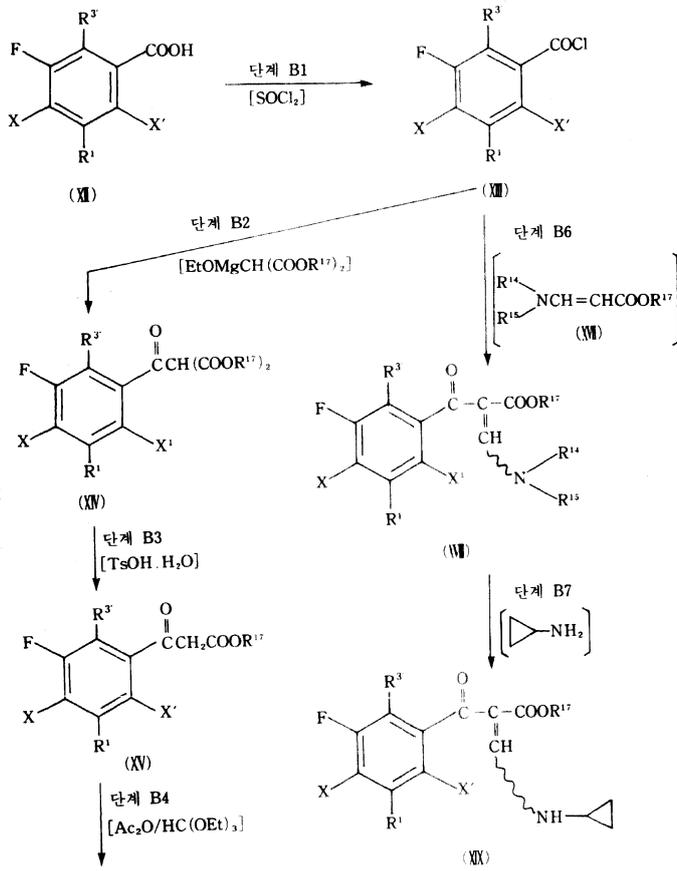
식(I)의 화합물 또는 그의 BF<sub>2</sub>X 부가물(XI)은 목적에 따라서 통상 방법에 의해 목적하는 염으로 전환될 수 있다.

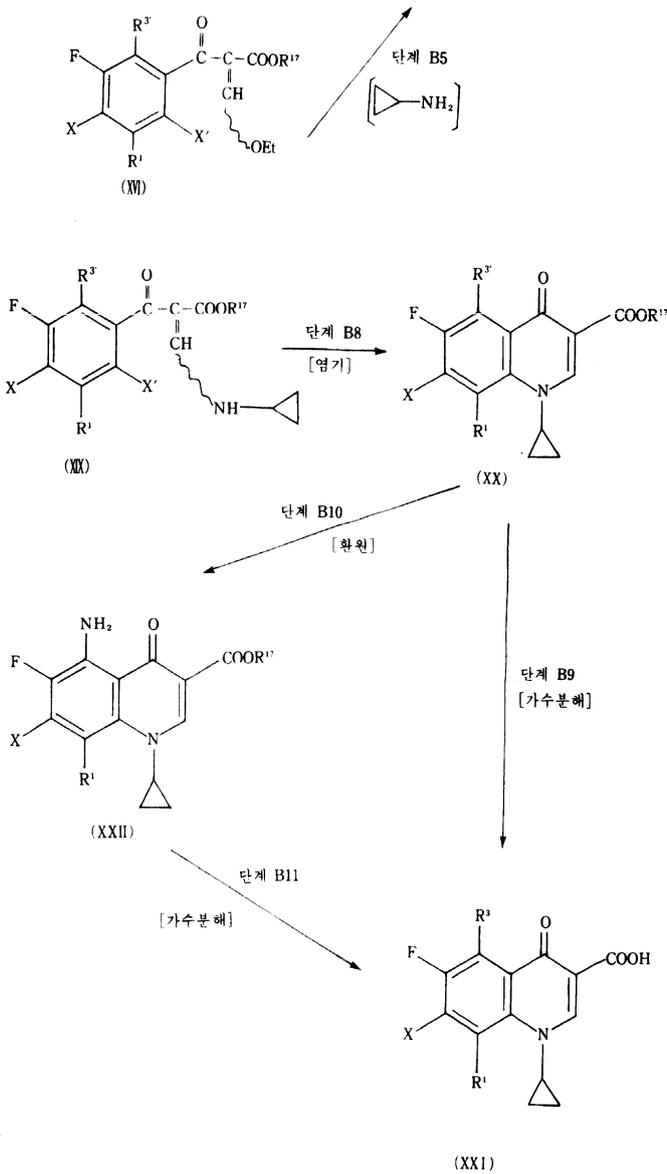
(VI)의 화합물의 식(IX)의 브론 디플루오로라이드 킬레이트로의 전환은, 예를 들어 일본국 특허출원 공개 제 67290/84호에 기재되어 있는 방법에 의한 히드로플루오로보론산 또는 브론 트리플루오로라이드와의 반응에 의해 수행될 수 있다.

상기 방법으로 제조된 식(I)의 화합물은 R<sup>2</sup>로 표시되는 잔기에 존재하는 부제탄소 때문에 광학 이성질체의 혼합물로 존재할 수 있고 또는 둘 이상의 치환체가 R<sup>2</sup>로 표시되는 헤테로고리기에 존재하는 등의 이유로 기하 이성질체(시스 또는 트랜스)로 존재할 수 있다. 상기의 경우에, 화합물의 각 이성질체는 목적에 따라 미리 광학적으로 분해되거나 분리된 화합물의 식 R<sup>2</sup>H(VII)의 출발물질로 사용하여 목적 화합물(I)의 상응하는 광학 또는 기하 이성질체를 제조할 수 있다. 다른 방법으로, 화합물(I)의 광학 또는 기하 이성질체의 혼합물을 제조하고, 이를 통상의 기법으로 각각의 이성질체로 분해 또는 분리할 수 있다.

상술한 반응에서 출발물질로 사용된 식(VI)의 화합물은 예를 들어 하기의 반응식(B)에 의해 제조될 수 있다.

[반응식 B]





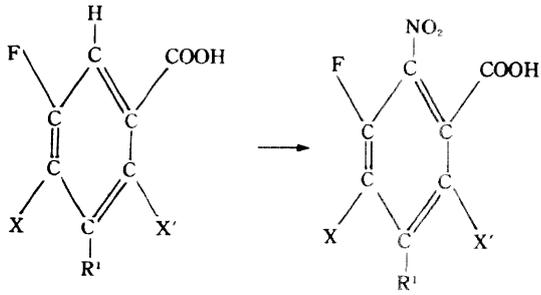
상기식에서,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$  및  $\text{X}$ 는 상기 정의한 바와 같고,  $\text{R}^{3'}$ 은 수소원자 또는 니트로( $\text{NO}$ )기를 나타내며,  $\text{R}^{17}$ 은  $\text{R}^{13}$ 으로 나타낼 수 있는 기에 대해 예시한 바와 같은 카르복시-보호기를 나타내고,  $\text{X}'$  할로겐원자, 예를 들어 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드를 나타내며,  $\text{R}^{14}$  및  $\text{R}^{15}$ 은 동일하거나 다르며, 각각 예를 들어  $\text{R}^4$ 로 나타낼 수 있는 알킬기에 대해 상기 예시한 바와 같은  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬기를 나타내거나,  $\text{R}^{14}$  및  $\text{R}^{15}$ 은 질소원자에 결합하여 그와 함께 0 또는 1개가 질소, 산소 및 황 헤테로-원자로 이루어진 군으로부터 선택된 추가적 헤테로-원자인 5-6개 고리원자를 갖는 헤테로 고리기를 형성하는데, 여기에서 헤테로 고리기는 치환되지 않거나 황헤테로-원자상에 1개 또는 2개의 옥소 치환체를 지녀 술피닐기를 형성하며,  $\text{Ac}$ 은 아세틸기를 나타내며,  $\text{Et}$ 은 에틸기를 나타내고,  $\text{Ts}$ 는 p-톨릴(p-톨루엔술포닐)기를 나타낸다.

반응 조건 및 각 단계에서의 반응 종결후의 처리는 이하의 제법에서 보다 상세히 설명한다. 물론, 이들 제법에서 주어진 반응 조건등의 설명은 단지 예시일 뿐이며, 이들 공지의 반응들이 여러다른 방법으로써 수행될 수 있음을 인식해야 한다.

단계 B8에 있어서, 적합한 염기의 예에는 수소화나트륨 또는 수화칼륨과 같은 알칼리 금속 수소화물, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 알칼리 금속 탄산염, 및 소듐 메톡사이드 또는 포타슘 t-부톡사이드와 같은 알칼리금속 알콕사이드가 포함된다.

식(XX)의 화합물에 있어서,  $\text{R}^{3'}$ 이 수소원자를 나타내면 이 화합물은 식(VI)의 목적 화합물일 수 있으며, 또는 단계 B9에서 가수분해하여 식(XXI)의 유리산을 제공할 수 있다. 그러나,  $\text{R}^{3'}$ 이 니트로기를 나타내면, 아미노기로 환원시켜 식(XXII)의 화합물을 형성해야 할 필요가 있는데, 이 화합물은 목적 화합물일 수 있으며, 또는 마찬가지로 가수분해하여 식(XXI)의 화합물을 제공할 수 있다.

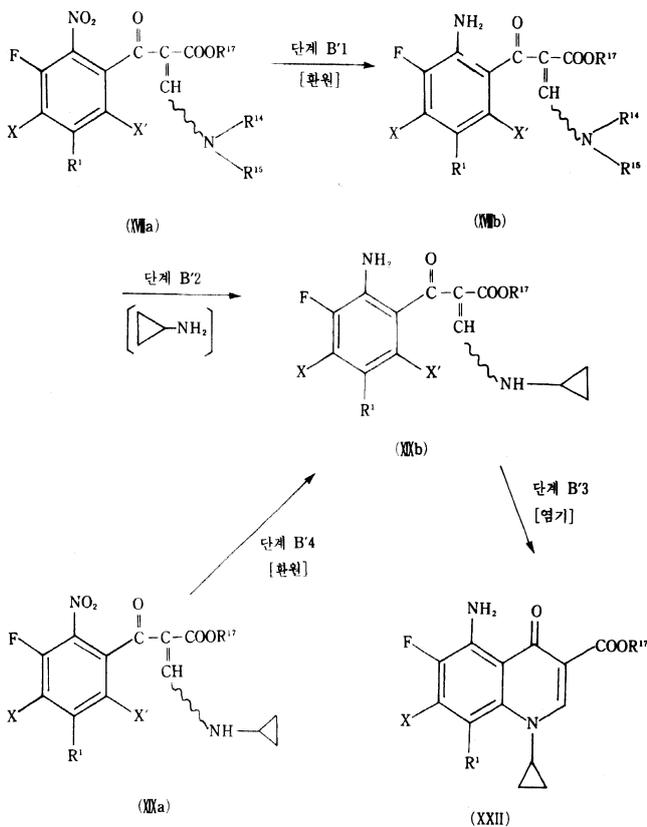
상기 반응식에서 출발물질로 사용되는 식(XII)의 화합물중의  $\text{R}^{3'}$ 이 니트로기를 나타내는 경우, 이 화합물은  $\text{R}^3$ 이 수소원자를 나타내는 상응 화합물의 니트로화에 의해 제조될 수 있는데, 예를 들면 다음과 같다.



단계 B8, B10 및 B11 중 어느 하나에 있어서, R<sup>3'</sup>이 니트로기를 나타내면, 식(XIX)[하기 반응식에서는 식(XIXa)로 나타냄]의 화합물을 환원시켜 아미노 화합물을 제공할 수 있으며, 또한 R<sup>3'</sup>이 니트로기를 나타내는 식(XVIII)[하기 반응식에서는 식(XVIIIa)로 나타냄]의 화합물도 환원시켜 상응하는 아미노 화합물을 제공할 수 있는데, 그 후에 생성물은 반응식 B'에 나타낸 바와 같이 처리할 수 있다.

[반응식 B']

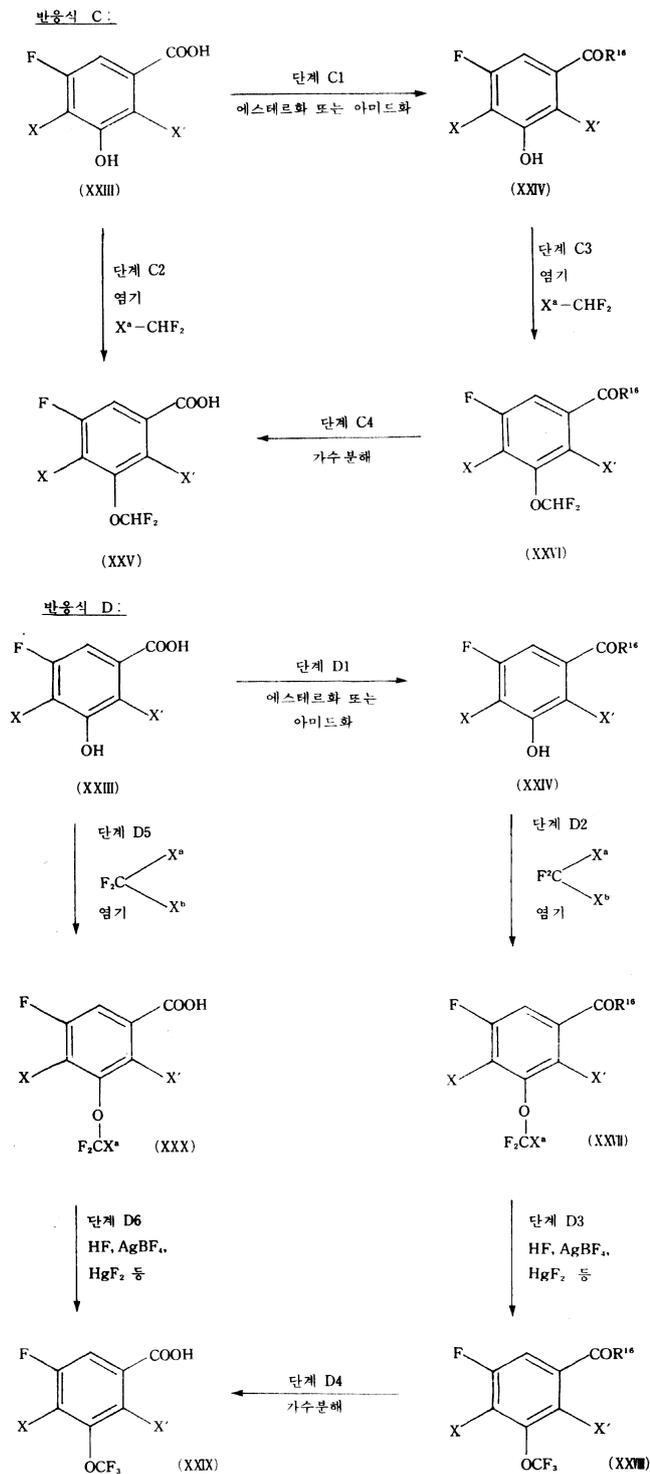
반응식 B':



상기식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>17</sup>, X 및 X'는 상기 정의한 바와 같다.

R<sup>3'</sup>이 수소원자를 나타내고, R<sup>1</sup>이 디플루오로메톡시를 나타내는 식(XI)의 화합물은 반응식 C에 도시된 바와 같이 제조할 수 있으며, R<sup>3'</sup>이 수소원자를 나타내고 R<sup>1</sup>이 트리플루오로메톡시를 나타내는 화합물은 반응식 D에 도시된 바와 같이 제조할 수 있다.

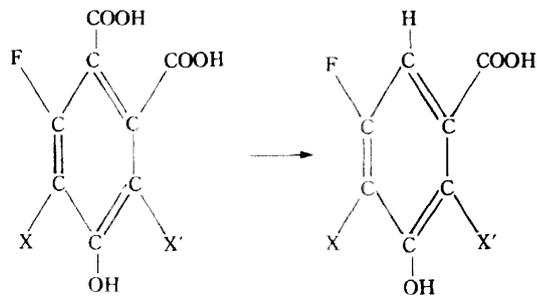
## [반응식 C']



상기식에서, X 및 X'는 상기 정의한 바와 같고, R<sup>16</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기 또는 아미노기를 나타내며, X<sup>a</sup> 및 X<sup>b</sup>는 동일하거나 다르며, 각각 염소, 브롬, 요오드 원자와 같은 할로겐 원자를 나타내지만 플루오르 원자는 나타내지 않는다.

반응식 C에서는, 식 X<sup>a</sup>-CHF<sub>2</sub>의 화합물을 식 X<sup>a</sup>-CH<sub>2</sub>F의 화합물로 대체함으로써, 3-위치에 모노플루오르메톡시기를 갖는 상응 화합물이 제조될 수 있다.

이들 반응식에서 출발 물질로 사용될 수 있는 2,4,5-트리플루오로-3-히드록시벤조산, 및 2-위치와 4-위치에 다른 할로겐원자들이 갖는 상응 화합물들은 수성 매질, 예를 들어 물 또는 수성 용매중에서 공지의 화합물인 3,5,6-트리플루오로-4-히드록시프탈산, 또는 3-위치와 5-위치에 다른 할로겐 원자들을 갖는 상응 화합물들을 가열하여 탈카복실화시킴으로써 제조할 수 있는데, 아래에 나타난 바와 같다.



(XXIII)

본 발명의 중간체 화합물에 의해 제조된 8-(플루오로메톡시)-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 유도체 화합물은 강력한 항균 활성을 갖는다. 한천 평판 희석법으로 측정하면 넓은 범위의 병원성 세균으로 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 또는 엔테로코커스(*Enterococcus*)종과 같은 그람-양성 세균 및 에스케리키아 콜리(*Escherichia coli*), 이질바실루스, 쉬겔라(*Shigella*), 클렙시엘라 뉴모니아에(*Klebsiella pneumoniae*), 므소미세테스(*Myxomycetes*), 세라티아(*Serratia*), 엔테로박터(*Enterobacter*), 살모넬라(*Salmonella*) 또는 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 등의 그람-음성 세균과 통상적으로 이들의 내성균주를 포함하는 세균에 탁월한 성장억제 효과를 보여준다.

본 발명에 의해 제조된 8-(플루오로메톡시)-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 유도체 화합물은 의도하는 투여 경로에 따라 통상의 약학적 제제로 투여될 수 있다. 예를 들면, 경구 투여용으로는, 분제, 과립, 경제, 캡슐, 시럽 또는 유사 경구 도어제제로 제제화할 수 있는데, 활성 화합물을 담체, 부형제 또는 희석제로서 글루코오스, 수크로오스, 락토오스, 소르비톨, 전분, 폴리비닐 피롤리돈, 만니톨, 탄산칼슘, 인산칼슘, 염화나트륨 또는 붕산등과 혼합하여 제조할 수 있다. 비경구 투여용으로는 예를 들어 정맥 또는 근육내 주사에 적절한 통상의 주사제로 제제화할 수 있다. 투여량은 질환의 특성, 투여 경로 및 환자의 증세, 연령 및 체중에 따라 변한다. 그러나, 성인 환자의 경우 경구 투여에 적절한 양은 1일당, 100mg~1000mg이 될 것이고, 1회 또는 수회로 나누어 투여될 수 있다.

본 발명을 하기 실시예로 더 설명하는데, 본 발명의 일반식(1)의 화합물은 실시예 1 내지 5에 기재되어 있고, 일반식(2)의 화합물중  $R^{10a}$ 가 수소 원자 또는 저급 알킬기인 화합물은 실시예 6, 7, 9 및 11에 기재되어 있고,  $r^{10a}$ 가 보른 디플루오라이드인 화합물은 실시예 8, 10 및 12에 기재되어 있다. 또한, 상기 반응도식 A, B, C 및 D에서 사용된 기타 출발 물질의 제조 방법은 뒤이은 제조예에서 설명한다. 또한, 본 발명의 중간체 화합물에 의해 제조된 8-(플루오르화메톡시)-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 유도체는 참고예에서 설명한다. 상기 항균 활성을 가진 8-(플루오르화메톡시)-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 유도체 화합물 중 특정 화합물의 활성은 뒤이은 생물활성 자료로 설명한다.

## [실시예 1]

3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조산[(XXV),  $X=X'=F$ ](에스테르 경로)

1(a)에틸 2,4,5-트리플루오로-3-히드록시벤조에이트[(XXIV),  $X=X'=F$ ,  $R^{16}=C_2H_5O$ ]

5ml의 진한 황산을 500ml의 에탄올에 용해시킨 20.0g(0.104몰)의 2,4,5-트리플루오로-3-히드록시벤조산[(XXIII),  $X=X'=F$ ](제조예 1에 기재된 바와 같이 제조)의 용액에 가하고, 혼합물을 환류하에 4시간 동안 가열하였다. 이어서, 에탄올을 감압하에 증류 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 중탄산나트륨 포화 수용액과 물의 순서대로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압하에 증발 농축시켜, 16.9g의 에틸 2,4,5-트리플루오로-3-히드록시벤조에이트를 무색분말로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e221(M^+-OC_2H_5)$ , ("CI"는 "화학적 이온화"를 의미한다.)

1(b)에틸-3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조에이트[(XXVI),  $X=X'=F$ ,  $R^{16}=C_2H_5O$ ]

광물유 중의 수소화나트륨 60% w/w현탁액 1.76g(0.004몰)을 교반 및 빙냉하면서 40ml의 디메틸포름아미드에 용해시킨 8.83g(0.04몰)의 에틸 2,4,5-트리플루오로-3-히드록시벤조에이트[(XXIV),  $X=X'=F$ ,  $R^{16}=C_2H_5O$ ]의 용액에 소량씩 가하고, 첨가완료후에 혼합물을 빙냉하면서 추가로 30분동안 교반하였다. 이 시간이 경과한 다음 반응 혼합물을 200ml의 스테인레스 스틸 오토클레이브 중에 넣고, 28.0g(0.32몰)의 클로로디플루오로메탄을 함유하는 100ml의 디메틸포름아미드를 가한 다음, 혼합물을 가압하, 95~100°C에서 5시간 동안 교반하였다. 이 시간이 경과한 다음 디메틸포름아미드를 감압하에 증류 제거하고, 잔류물에 물을 가한 후, 톨루엔으로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고 무수 황산 나트륨으로 건조시킨후, 용매를 감압하에 증발 제거하였다. 용리액으로서 톨루엔을 사용하면서 잔류물을 시리카겔 컬럼 크로마토그래피하여, 4.85g의 에틸-3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조에이트를 무색의 액체로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e271(M^+)$ , 225( $m^+-OC_2H_5$ ), 1(c)3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조산[X(XVI),  $X=X'=F$ ]

20ml의 수소화나트륨 6%w/v수용액을 40ml의 에탄올에 용해시킨 5.79g(0.021몰)의 에틸-3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조에이트[(XXVI),  $X=X'=F$ ,  $R^{16}=C_2H_5O$ ][상기의 단계(b)에 기재된 바와 같이 제조]의 용액에 가하고, 혼합물을 실온에서 밤새도록 방치하였다. 3.5ml의 진한 수성 염산을 첨가하여 반응 혼합

물을 산성화시키고, 감압하에 증발농축시킨 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여, 5.22g의 3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조산을 무색분말로서 수득하였다.

용점 68~70°C

질량 스펙트럼(CI) : m/e 243(M<sup>+</sup>+1), 225(M<sup>+</sup>-OH), 223(M<sup>+</sup>-F), 192(M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>), 175(M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-OH),

핵자기 공명 스펙트럼(CDCl<sub>3</sub>, σppm) :

6. 67(1H, t, H=72Hz), 7. 83(1H, m), 10. 74(1H, br)

[실시에 2]

3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조산[(XXV), X=X'=F](아מיד 경로)

2(a)2,4,5-트리플루오로-3-히드록시벤조에이트[(XXIV), X=X'=F, R<sup>16</sup>=NH<sub>2</sub>]

300ml의 티오닐 클로라이드를 400ml의 벤젠에 용해시킨 100.0g(0.52몰)의 2,4,5-트리플루오로-3-히드록시벤조산[(XXIII), X=X'=F](제조예1에 기재된 바와 같이 제조)의 용액에 가하고, 혼합물을 환류하에 3시간동안 가열하였다. 이 시간이 경과한 다음, 용매와 과량의 티오닐 클로라이드를 감압하에 증류 제거하여, 2,4,5-트리플루오로-3-히드록시벤조일 클로라이드를 수득하였다. 이 염화물 전부를 빙냉·교반하면 1500ml의 28% w/v수성 암모니아에 적가한 다음, 혼합물을 추가로 2시간동안 교반하였다. 이 시간이 경과한 다음, 혼합물을 실온에서 밤새도록 방치한 후, 묽은 수성 염산을 첨가하여 산성화시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 물로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 이어서, 용매를 감압하에 증류 제거하여 88.2g의 2,4,5-트리플루오로-3-히드록시벤조일아미드를 무색분말로 수득하였다.

용점 153~155°C

질량 스펙트럼(CI) : m/e192(M<sup>+</sup>1), 175(M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>)

2(b)3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조아מיד[(XXVI), X=X'=F, R<sup>16</sup>=NH<sub>2</sub>]

5.00g(0.026몰)의 2,4,5-트리플루오로-3-히드록시벤조아מיד[(XXIV), X=X'=F, R<sup>16</sup>=NH<sub>2</sub>]

[상기의 단계(a)에 기재된 바와 같이 제조]를 130ml의 대메틸포름아미드에 용해시켰다. 이어서, 생성용액에 4.70g(0.034몰)의 탄산칼륨과 6.8g(0.079몰)의 클로로디플루오로메탄을 가하고, 혼합물을 오토클레이브중, 100°C에서 3시간동안 교반하였다. 이 시간이 경과한 다음, 500ml의 물을 반응 혼합물에 가하고, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고, 용매를 감압하에 증발제거하였다. 용리액으로서 툴루엔과 에틸 아세테이트의 1 : 1용적 혼합물을 사용하면서, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여, 5.08g의 3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조아미드를 무색 침상물로 수득하였다. 용점 102~104°C 질량 스펙트럼(CI) : m/e242(M<sup>+</sup>+1), 225(M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>)

2(c)3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조산[(XXV), X=X'=F]

6.60g(0.096몰)의 아질산 나트륨을 함유하는 수용액 30ml을 20ml의 진한 수성 황산중의 15.53g(0.064몰)의 3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조일아מיד[(XXVI), X=X'=F, R<sup>16</sup>=NH<sub>2</sub>][상기의 단계(b)에 기재된 바와 같이 제조]의 현탁액에 빙냉 및 교반 하면서 서서히 적가하고, 혼합물을 환류하에 30분 동안 가열하였다.

이 시간이 경과한 다음, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 50ml의 물을 그에 가하였다. 이어서 반응 혼합물을 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 다음, 용매를 감압하에 증류 제거하여 15.59g의 3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조산을 무색분말로 수득하였다.

이 화합물은 실시예 1에서 에스테르 경로를 통하여 수득한 것과 동일한 용점, 질량 스펙트럼 및 핵자기 공명 스펙트럼 데이터를 지녔다.

[실시에 3]

3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조산[(XXV), X=X'=F](직접법)

5ml의 물에 용해시킨 2.18g(0.052몰)의 수산화나트륨의 용액에, 빙냉하면서 소량씩 20ml의 디메틸포름아미드를 가한후, 4.97g(0.052몰)의 2,4,5-트리플루오로-3-히드록시벤조산[(XXIII), X=X'=F]을 가하였다. 이어서, 용액을 빙냉하면서 30분동안 교반하였다. 반응 혼합물을 200ml들이 스테인레스 스틸 오토클레이브로 옮긴 다음, 24.0g(0.277몰)의 클로로디플루오로메탄을 함유하는 100ml의 디메틸포름아미드를 가하였다. 이어서, 혼합물을 100~110°C에서 가압하에 5시간 동안 교반하였다. 이 시간이 경과한 다음, 반응 혼합물을 물 중에 붓고 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름추출물을 물로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에 증발 제거하였다. 용리액으로서 에틸 아세테이트와 에탄올과의 9 : 1용적혼합물을 사용하면서 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2.00g의 3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조산을 무색분말로 수득하였다.

이 화합물은 실시예 1에서 에스테르 경로를 통하여 수득한 것과 동일한 용점, 질량 스펙트럼 및 핵자기 공명 스펙트럼 데이터를 지녔다.

## [실시예 4]

2,4,5-트리플루오로-3-트리플루오로메톡시벤조산[(XXIX), X=X'=F]

4(a)에틸3-브로모디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조에이트[(XXVII), X=X'=F, R<sup>16</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O]

60% w/w광물유 중 수소화나트륨 현탁액 1.0g(0.025몰)을 병냉 및 교반하면서 20ml의 디메틸포름아미드에 용해시킨 5.0g(0.023몰)의 에틸 2,4,5-트리플루오로-3-히드록시벤조에이트[(XXIV), X=X'=F, R<sup>16</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O][실시예1(a)에 기재된 바와 같이 제조]의 용액에 소량씩 가하고, 첨가완료후에 혼합물을 병냉하면서 추가로 30분동안 교반하였다. 이 후에 28.0g(0.13몰)의 디브로모디플루오로메탄을 함유하는 130ml의 디메틸포름아미드를 가하고, 혼합물을 실온에서 23시간동안 교반하였다. 이 시간이 경과한 다음, 반응 혼합물을 300ml의 물 중에 붓고, 톨루엔으로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 용리액으로서 톨루엔을 사용하면서, 잔류물을 실리카겔컬럼크로마토그래피하여, 5.60g의 에틸3-브로모디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조에이트를 무색액체로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) : m/e351(M<sup>+</sup> + 3), 349(M<sup>+</sup> + 1)4(b)에틸 2,4,5-트리플루오로-3-트리플루오로메톡시벤조에이트[(XXVIII), X=X'=F, R<sup>16</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O]

1. 50g(0.0043몰)의 에틸3-브로모디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조에이트[(XXVII), X=X'=F, X<sup>a</sup>=Br, R<sup>16</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O][상기된 단계(a)에 기재된 바와 같이 제조]를 10ml의 톨루엔에 용해시키고, 2.50g(0.013몰)의 4플루오르화 붕산은 (silver tetrafluoroborate ; AgBF<sub>4</sub>)을 그에 가하였다. 이어서, 혼합물을 교반하면서 암실에서 환류하에 8시간 동안 가열하였다. 이 시간이 경과한 다음, 반응혼합물을 여과하고, 여액을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 증발하여 농축시켰다. 용리액으로서 톨루엔을 사용하면서, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여, 1.12g의 에틸2,4,5-트리플루오로-3-트리플루오로메톡시벤조에이트를 무색 액체로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) : m/e289(M<sup>+</sup> + 1), 269(M<sup>+</sup> - F)

4(c)2,4,5-트리플루오로-3-트리플루오로메톡시벤조산[(XXIX), X=X'=F]

19.3ml(0.0193몰)의 수산화나트륨 1N수용액을 100ml의 에탄올에 용해시킨 5.50g(0.0175몰)의 에틸 2,4,5-트리플루오로-3-트리플루오로 메톡시벤조에이트[(XXVIII), X=X'=F, R<sup>16</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O][상기의 단계(b)에 기재된 바와 같이 제조]의 용액에 가하고, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 방치하였다. 이 시간이 경과한 다음, 19.3ml의 1N수성염산을 가하고, 이어서 반응 혼합물을 감압하에 증발 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 증발 건조시켜, 3.98g의 2,4,5-트리플루오로-3-트리플루오로메톡시벤조산을 무색분말로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) : m/e261(M<sup>+</sup>1)243(M+OH).핵자기 공명 스펙트럼(CDCl<sub>3</sub>, σppm) : 7.88(1H, m).

## [실시예 5]

3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로-6-니트로벤조산[(XII), R<sup>1</sup>=-OCHF<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>=NO<sub>2</sub>, X=X'=F]

물로 냉각하고 교반하면서, 20ml의 진한 수성 질산(d=1.42)을 40ml의 진한 수성 황산에 용해시킨 15.0g(0.062몰)의 3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조산[(XXV), X=X'=F](실시예 1, 2 또는 3에 기재된 바와 같이 제조)의 용액에 적가하고, 혼합물을 60°C에서 7시간 동안 교반하였다. 이 시간이 경과한 다음, 방치하여 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 빙수중에 붓고 디에틸에테르로 추출하였다. 추출물을 염화나트륨 포화 수용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에 증발 제거하여, 16.6g의 3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로-6-니트로벤조산을 황색분말로 수득하였다. 용점 77~80°C

질량 스펙트럼(CI) : m/e287(M<sup>+</sup>), 243(M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>)

## [실시예 6]

에틸 1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실레이트[(XX), R<sup>3</sup>'=-OCHF<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>'=H, R<sup>17</sup>'=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, X=F]6(a)디에틸 3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조일말로네이트[(XIV), R<sup>1</sup>'=-OCHF<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>'=H, R<sup>17</sup>'=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, X=X'=F]

15ml의 티오닐 클로라이드를 300ml의 벤젠에 용해시킨 5.22g(0.0216몰)의 3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조산[(XII) R<sup>1</sup>'=-OCHF<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>'=H, X=X'=F][실시예 1, 1, 2 또는 3에 기재된 바와 같이 제조]의 용액에 가하고, 혼합물을 환류하에 3시간동안 가열하였다. 이 시간이 경과한 다음, 벤젠과 과량의 티오닐 클로라이드를 감압하에 증류 제거하여, 3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조일클로라이드[(XIII), R<sup>1</sup>'=-OCHF<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>'=H, X=X'=F]를 수득하였다.

그 사이, 2.80g(0.00238몰)의 마그네슘 에톡시드와 3.81g(0.0238몰)의 디에틸 말로네이트와의 혼합물을 60ml의 무수 디에틸에테르 중에서 교반하면서 1시간동안 환류하에 가열하여, 디에틸에테르 중의 디에틸에톡시마그네슘 말로네이트의 현탁액을 제조하였다. 이어서, 50ml의 무수디에틸에테르에 용해시킨, 상술한 바와 같이 제조한 3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조일클로라이드의 용액을 실온에서 교반하면서 상기 현탁액에 적가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 2시간동안 교반하였다. 35ml의 1N 수성 염산을 반응 혼합물에 가하고, 혼합물을 격렬하게 교반하였다. 이어서, 유기층을 분리하여 물로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 이어서, 용매를 감압하에 증발 제거하여, 7.07g의 디에틸3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조일말로네이트[(XIV),  $R^1=-OCHF_2$ ,  $R^{3'}=H$ ,  $R^{17}=C_2H_5$ ,  $X=X'=F$ ]를 갈색 액체로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e385(M^+ + 1)$ ,  $339(M^+ - C_2H_5)$ .

6(b)에틸 3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조일아세테이트[(XV),  $R^1=-OCHF_2$ ,  $R^{3'}=H$ ,  $R^{17}=C_2H_5$ ,  $X=X'=F$ ]

[상기 단계(a)에 기재된 바와 같이 제조한]디에틸3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조일말로네이트[(XIV),  $R^1=-OCHF_2$ ,  $R^{3'}=H$ ,  $R^{17}=C_2H_5$ ,  $X=X'=F$ ]전량을 200ml의 디옥산에 용해시킨 후, 4.52g(0.0238몰)의 P-톨루엔술포산 모노히드레이트를 생성 용액에 가하였다. 이어서, 혼합물을 6시간 동안 환류하에 가열하였다. 이 시간이 경과한 다음, 반응혼합물을 감압하에 증발 농축시켰다. 100ml의 물과 2.52g(0.03몰)의 중탄산나트륨을 잔류물에 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고 무수 황산 나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여, 5.66g의 에틸 3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조일아세테이트를 적갈색 액체로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e313(M^+ + 1)$ ,  $225(M^+ - CH_2COCOC_2H_5)$ .

6(c)에틸 3-시클로프로필아미노-2-(3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조일)아크릴레이트[(XIX),  $R^1=-OCHF_2$ ,  $R^{3'}=H$ ,  $R^{17}=C_2H_5$ ,  $X=X'=F$ ]

20ml의 아세트산무수물 및 6ml의 에틸 오르토포메이트를 상기의 단계(b)에 기재된 바와 같이 제조한 에틸 3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조일아세테이트[(XV),  $R^1=-OCHF_2$ ,  $R^{3'}=H$ ,  $R^{17}=C_2H_5$ ,  $X=X'=F$ ]전량에 가하고, 혼합물을 2시간동안 환류하에 가열한 후, 과량의 아세트산 무수물과 에틸오르토포메이트를 감압하에 증발 제거하였다. 잔류물을 200ml의 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 1.25g(0.022몰)의 시클로프로필아민을 빙냉 및 교반하면서 적가한 후, 빙냉하면서 교반을 추가로 1시간동안 계속 하였다. 이 시간이 경과한 다음, 반응 혼합물을 감압하에 증발 농축시키고, 용리액으로서 톨루엔과 에틸 아세테이트와의 9 : 1용적 혼합물을 사용하면서 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여, 3.29g의 에틸3-시클로프로필아미노-2-(3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조일)아크릴레이트를 호박색 액체로 수득하였다. 질량 스펙트럼(CI) :  $m/e380(M^+ + 1)$ ,  $225(M^+ - cPr-NH-CH=C(COOEt))$

6(d)에틸 1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트[(XX),  $R^1=-OCHF_2$ ,  $R^{3'}=H$ ,  $R^{17}=C_2H_5$ ,  $X=X'=F$ ]

[상기 단계(c)에 기재한 바와 같이 제조한]에틸-3-시클로프로필아미노-2-(3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조일)아크릴레이트[(XIX),  $R^1=-OCHF_2$ ,  $R^{3'}=H$ ,  $R^{17}=C_2H_5$ ,  $X=X'=F$ ]전량을 150ml의 무수 디에틸에테르에 용해시킨 후, 광물유중의 수소화나트륨 60% w/w현탁액 0.39g(0.0098몰)을 교반하면서 생성 용액에 소량씩 가하였다. 첨가 완료 후, 실온에서 추가로 1시간 동안 교반을 계속한 다음, 1N수성염산을 격렬하게 교반하면서 첨가하여 혼합물을 산성화시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고, 물 및 디에틸 에테르의 순서대로 세척하여, 1.44g의 에틸1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트를 무색 침상물로 수득하였다.

용점225~226°C

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e351(M^+ + 1)$

[실시예 7]

1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산[(XXI),  $R^1=-OCHF_2$ ,  $R^{3'}=H$ ,  $X=F$ ]

9ml의 아세트산, 1.2ml의 진한 황산 및 7ml의 물을 1.40g(0.0039몰)의 에틸-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트[(XX),  $R^1=-OCHF_2$ ,  $R^{3'}=H$ ,  $R^{17}=C_2H_5$ ,  $X=F$ ](실시예 6에 기재된 바와 같이 제조)에 가하고, 혼합물을 1시간동안 환류하에 가열하였다.

이 시간이 경과한 다음, 실온으로 냉각시키고 빙수중에 부었다. 침전결정을 여과수집하고, 물 및 디에틸 에테르의 순서대로 세척하여, 109g의 1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산을 무색 침상물로 수득하였다. 용점 202~207°C

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e332(M^+ + 1)$

원소분석( $C_{14}H_9F_4NP_4$ ) :

계산치 : C, 50. 77% ; H, 2. 74% ; N, 4. 23%

실측치 : C, 50. 53% ; H, 2. 79% ; N, 4. 06%

[실시예 8]

1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 보론 디플루오로라이드킬레이트[(IX),  $R^1 = -OCHF_2$ ,  $R^3 = H$ ,  $X = F$ ]

5. 63g의 보론 트리플루오라이드·디에틸 에테레이트를 150ml의 메틸 이소부틸케톤에 용해시킨 9.50g(0.0265몰)의 에틸-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트[(VI),  $R^1 = -OCHF_2$ ,  $R^3 = H$ ,  $R^{13} = C_2H_5$ ,  $X = F$ ](실시예 6에 기재된 바와 같이 제조)의 용액에 가하고, 혼합물을 6시간 동안 환류하에 가열하였다. 이 시간이 경과한 다음, 반응 혼합물을 냉각하고, 침전 결정을 여과 수집하고, 디에틸에테르 및 클로로포름의 수소대로 세척하여, 6.15g의 1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 보론 디플루오로라이드킬레이트를 무색분말로 수득하였다.

용점 225~233°C

질량 스펙트럼(CI) : m/e380(M<sup>+</sup>)

원소분석(C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>BF<sub>6</sub>N<sub>4</sub> · 1/2H<sub>2</sub>O) :

계산치 : C, 43. 33% ; H, 2. 34% ; N, 3. 61%

실측치 : C, 43. 06% ; H, 2. 09% ; N, 3. 78%

[실시예 9]

에틸-1-시클로프로필-6,7-디플루오로-8-트리플루오로메톡시-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트[(VI),  $R^1 = -OCF_3$ ,  $R^3 = H$ ,  $R^{13} = C_2H_5$ ,  $X = F$ ]

6.02g의 2,4,5-트리플루오로-3-트리플루오로메톡시벤조산(실시예 4에 기재된 바와 같이 제조)[(XXIX),  $X = X' = F$ ]을 사용하면서 실시예 6에 기재된 것과 유사한 공정을 따라서, 2.41g의 에틸-1-시클로프로필-6,7-디플루오로-8-트리플루오로메톡시-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트를 무색침상물로 수득하였다.

용점 160~161°C

질량 스펙트럼(CI) : m/e378(M<sup>+</sup>)

[실시예 10]

1-시클로프로필-6,7-디플루오로-8-트리플루오로메톡시-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 보론 디플루오로라이드 킬레이트[(IX),  $R^1 = -OCHF_2$ ,  $R^3 = H$ ,  $X = F$ ]

2.10g의 에틸-1-시클로프로필-6,7-디플루오로-8-트리플루오로메톡시-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트[(VI),  $R^1 = -OCF_2$ ,  $R^3 = H$ ,  $R^{13} = C_2H_5$ ,  $X = F$ ](실시예 9에 기재된 바와 같이 제조)를 사용하면서 실시예 8에 기재된 것과 유사한 공정을 따라서, 1.82g의 1-시클로프로필-6,7-디플루오로-8-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 보론 디플루오로라이드 킬레이트를 무색분말로 제조하였다. 용점 266~271°C

질량 스펙트럼(CI) : m/e398(M<sup>+</sup> + 1)

원소분석(C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>BF<sub>7</sub>N<sub>4</sub> · 1/2H<sub>2</sub>O) :

계산치 : C, 41. 42% ; H, 1. 99% ; N, 3. 45%

실측치 : C, 41. 26% ; H, 1. 69% ; N, 3. 57%

[실시예 11]

5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 [(XXII),  $R^1 = -OCHF_2$ ,  $R^{17} = H$ ,  $X = F$ ]

11(a)디에틸(3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로-6-니트로벤조일)말로네이트[(XIV),  $R^1 = -OCHF_2$ ,  $R^{3'} = NO_2$ ,  $X = X' = F$ ]

40ml의 티오닐 클로라이드를 50ml의 벤젠에 용해시킨 15.97g(0.056몰)의 3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로-6-니트로 벤조산[(VII),  $R^1 = -OCHF_2$ ,  $R^{3'} = NO_2$ ,  $X = X' = F$ ]의 용액에 가하고, 혼합물을 2시간동안 환류하에 가열하였다. 이 시간이 경과한 다음, 벤젠 및 과량의 티오닐클로라이드를 감압하에 증류 제거하여, 16.50g의 3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로-6-니트로벤조일 클로라이드[(XIII),  $R^1 = -OCHF_2$ ,  $R^{3'} = NO_2$ ,  $X = X' = F$ ]를 수득하였다.

그 사이, 6.82g(0.058몰)의 마그네슘 에톡시드와 9.35g(0.058몰)의 디에틸 말로네이트와의 혼합물을

150ml의 무수 디에틸에테르 중에서 교반하면서 2시간동안 환류하에 가열하여, 디에틸에테르 중의 디에틸 에톡시마그네슘 말로네이트의 현탁액을 제조하였다.

상기 기재된 바와 같이 제조한 3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로-6-니트로벤조일 클로라이드 [(XIII),  $R^1=OCHF_2$ ,  $R^{3'}=NO_2$ ,  $X=X'=F$ ] 전량을 150ml의 무수 디에틸에테르에 용해시키고, 이 용액을 실온에서 교반하면서 디에틸에톡시마그네슘 말로네이트의 현탁액에 적가하였다. 이어서, 생성 혼합물을 실온에서 추가로 2시간동안 교반하였다. 이 시간이 경과한 다음 100ml의 1N수성염산을 반응 혼합물에 가하고, 혼합물을 격렬하게 교반한 후, 유기층을 분리시켜 물로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 이어서, 용매를 감압하에 증발 제거하여, 31.2g의 디에틸(3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로-6-니트로벤조일)말로네이트[(XIV),  $R^1=OCHF_2$ ,  $R^{3'}=NO_2$ ,  $R^{17}=C_2H_5$ ,  $X=X'=F$ ]를 적색 액체로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e430(M^+ + 1)384(M^+ - OEt)$ ,  $270(M^+ - CH(COOEt)_2)$

11(b)에틸3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로-6-니트로벤조일아세테이트[(XV),  $R^1=OCHF_2$ ,  $R^{3'}=NO_2$ ,  $R^{17}=C_2H_5$ ,  $X=X'=F$ ]를 적색 액체로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e430(M^+ + 1)384(M^+ - OEt)$ ,  $270(M^+ - CH(COOEt)_2)$

11(b)에틸3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로-6-니트로벤조일아세테이트[(XV),  $R^1=OCHF_2$ ,  $R^{3'}=NO_2$ ,  $R^{17}=C_2H_5$ ,  $X=X'=F$ ]를

상기 단계(a)에 기재된 바와 같이 수득한

디에틸(3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로-6-니트로벤조일)말로네이트[(XV),  $R^1=OCHF_2$ ,  $R^{3'}=NO_2$ ,  $R^{17}=C_2H_5$ ,  $X=X'=F$ ] 전량을 300ml의 디옥산에 용해시키고, 10.6g(0.056몰)의 p-톨루엔술폰산 모노히드레이트를 생성용액에 가하였다. 이어서, 혼합물을 4시간동안 환류하에 가열하였다. 이 시간이 경과한 다음, 반응 혼합물을 감압하에 증발농축시켰다. 150ml의 물 및 4.7g(0.056몰)의 중탄산 나트륨을 잔류물에 가한 다음, 톨루엔으로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 용매를 감압하에 증류제거하여, 19.4g의 에틸3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로-6-니트로벤조일아세테이트를 적색액체로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e358(M^+ + 1)312(M^+ - OEt)$ ,  $270(M^+ - CH_2CO_2Et)$

11(c)에틸2-(3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로-6-니트로벤조일)-3-에톡시아크릴레이트[(XVI),  $R^1=OCHF_2$ ,  $R^{3'}=NO_2$ ,  $R^{17}=C_2H_5$ ,  $X=X'=F$ ]

38ml의 아세트산 무수물 및 11ml의 에틸오르토포르메이트를 상기 단계(b)에 기재된 바와 같이 제조한 에틸3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로-6-니트로벤조일아세테이트[(XV),  $R^1=OCHF_2$ ,  $R^{3'}=NO_2$ ,  $R^{17}=C_2H_5$ ,  $X=X'=F$ ] 전량에 가한 다음, 혼합물을 3시간 동안 환류하에 가열하고, 이어서 과량의 아세트산 무수물 및 에틸 오르토포르메이트를 감압하에 증발 제거하여, 20.6g의 에틸2-(3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로-6-니트로벤조일)-3-에톡시아크릴레이트를 적색 액체로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e414(M^+ + 1)$ ,  $367(M^+ - NO_2)$ .

11(d)에틸3-시클로프로필아미노-2-(3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로-6-니트로벤조일)아크릴레이트[(XIV),  $R^1=OCHF_2$ ,  $R^{3'}=NO_2$ ,  $R^{17}=C_2H_5$ ,  $X=X'=F$ ]

상기 단계(c)에 기재된 바와 같이 수득한 에틸 2-(3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로-6-니트로벤조일)-3-에톡시아크릴레이트[(XIV),  $R^1=OCHF_2$ ,  $R^{3'}=NO_2$ ,  $R^{17}=C_2H_5$ ,  $X=X'=F$ ] 전량을 500ml의 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 3.5g(0.06몰)의 시클로프로필아민을 생성 용액에 빙냉 및 교반하면서 적가하였다. 이어서, 혼합물을 빙냉하면서 1시간동안 교반하고, 실온에서 추가로 1시간동안 교반한 후, 용매를 감압하에 증발 제거하였다. 용리액으로서 톨루엔과 에틸아세테이트와의 9 : 1용적 혼합물을 사용하면서 생성 잔류물을 실리카겔컬럼 크로마토그라피하여, 19.8g의 에틸3-시클로프로필아미노-2-(3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로-6-니트로벤조일)아크릴레이트를 황색분말로 수득하였다. 융점 105~106°C

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e425(M^+ + 1)$ ,  $379(M^+ - OEt)$

11(e)에틸-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-5-니트로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실레이트[(XX),  $R^1=OCHF_2$ ,  $R^{3'}=NO_2$ ,  $R^{17}=C_2H_5$ ,  $X=F$ ]

1.0g(0.0024몰)의 에틸 3-시클로프로필아미노-2-(3-디플루오로메톡시-2-(3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로-6-니트로벤조일)아크릴레이트[(XIV),  $R^1=OCHF_2$ ,  $R^{3'}=NO_2$ ,  $R^{17}=C_2H_5$ ,  $X=X'=F$ ][상기의 단계(d)에 기재된 바와 같이 제조]를 10ml의 테트라히드로푸란에 용해시키고, 광물유중의 수소화나트륨의 60% W/W현탁액 0.09g(0.0024몰)을 생성 혼합물에 가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반하여 1N수성염산을 가한 후, 혼합물을 격렬하게 교반하여 전체혼합물을 산성화시켰다. 침전된 결정들을 여과 수집하고 물과 디에틸에테르의 순서대로 세척하여, 0.6g의 에틸-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-

5-니트로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트를 담황색 분말로 수득하였다.

융점 262~268°C

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e405(M^+ + 1)$ ,  $349(M^+ - NO_2)$

핵자기 공명 스펙트럼(6중수소 치환 디메틸 솔폭시드,  $\sigma$ ppm)

1.05(4H, m);

1.22(3H, t);

3.91(1H, m);

4.18(2H, quart);

7.24(1H, t,  $j=72\text{Hz}$ );

8.56(1H, s).

11(f)에틸 5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트[(XXI)],  $R^1 = -OCHF_2$ ,  $R^{17} = C_2H_5$ ,  $X = F$

3.0g(0.0074몰)의 에틸 1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-5-니트로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트 [(XX),  $R^1 = -OCHF_2$ ,  $R^{3'} = NO_2$ ,  $R^{17} = C_2H_5$ ,  $X = X' = F$ ][상기의 단계(e)에 기재된 바와 같이 제조]를 800ml의 아세트산에 가열에 의해 용해시켰다. 0.75g의 5% w/w팔라듐/탄소를 용액에 가한후, 혼합물을 수소기류하에 70~80°C에서 3시간동안 교반하였다.

이 시간이 경과한 다음, 반응 혼합물을 여과시키고, 여액을 감압하여 증발 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르로 세척하여, 1.78g의 에틸-5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트를 무색 분말로 수득하였다.

융점 295~296°C

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e375(M^+ + 1)$ ,  $329(M^+ - OEt)$ .

11(f)에틸-5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트[(XXI)],  $R^1 = -OCHF_2$ ,  $R^{17} = C_2H_5$ ,  $X = F$

또한 실시예11(f)의 화합물은 이하의 방법에 의해서도 합성하였다.

33.63g(0.079몰)의

에틸3-시클로프로필아미노-2-(3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로-6-니트로벤조일)아크릴레이트[(XIXa) :  $X = X' = F$ ,  $R^1 = -OCHF_2$ ,  $R^{17} = C_2H_5$ ]를 1300ml의 에탄올에 가열하면서 용해시켰다. 이어서, 8.4g의 5% w/w 팔라듐/탄소의 존재하에 실온에서 교반하면서 40분동안 수소 기류를 용액을 통하여 발포시켰다. 이 시간이 경과한 다음, 반응 혼합물을 여과시키고, 여액을 감압하에 증발농축시켰다. 이어서 용리액으로서 톨루엔과 에틸 아세테이트와의 9 : 1 용적 혼합물을 사용하면서 생성 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 25.1g의 에틸3-시클로프로필아미노-2-(6-아미노-3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로-6-니트로벤조일)아크릴레이트[(XIXb) :  $X = X' = F$ ,  $R^1 = -OCHF_2$ ,  $R^{17} = C_2H_5$ ]를 담황색분말로 수득하였다.

융점 103~104°C

질량 스펙트럼(CI) :  $m/E395(M^+ + 1)$

상기 기재된 바와 같이 제조한 에틸3-시클로프로필아미노-2-(6-아미노-3-디플루오로메톡시-2,4,5-트리플루오로벤조일)아크릴레이트 전량을 340ml의 테트라히드로푸란에 용해시키고, 광물유 중의 수소화나트륨의 60% w/w분산액 3.82g(0.096몰)을 빙냉하면서 생성 용액에 서서히 가하였다. 이어서, 혼합물을 동 온도에서 30분동안 교반한 다음, 실온에서 추가로 1시간 교반하였다. 이 시간이 경과한 다음, 반응 혼합물을 격렬하게 교반하면서 96ml의 1N수성염산을 첨가하여 산성화시켰다. 생성 침전물을 여과 수집하고, 물과 에탄올의 순서대로 세척하여, 18.76g의 에틸-5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트[(XXI)] :  $R^1 = -OCHF_2$ ,  $R^{17} = C_2H_5$ ,  $X = F$ ]를 무색분말로 수득하였다.

융점 295~296°C

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e395(M^+ + 1)$

11(g)5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산[(XX) $R^1 = -OCHF_2$ ,  $R^3 = NH_2$ ,  $X = F$ ]

3.58g(0.0096몰)의 에틸-5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트[(XXI)] :  $R^1 = -OCHF_2$ ,  $R^{17} = C_2H_5$ ,  $X = F$ ][상기의 단계(f)또는 (f)에 기재된 바와 같이 제조], 21ml의 아세트산, 2.8ml의 진한 황산 및 15ml의 물의 현탁액을 교반하면서 1시간동안 환류하여 가열한 후, 방치하여 냉각시켰다. 이어서, 물을 반응 혼합물에 가하고, 불용성 물질을 여과제거하

고 물과 디에틸에테르의 순서대로 세척하여, 3.0g의 5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산을 담황색 녹색분말로 수득하였다. 융점 284~286℃

질량 스펙트럼(CI) : m/e347(M<sup>+</sup> + 1), 329(M<sup>+</sup>-OH), 302(M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>)

핵자기 공명 스펙트럼(6중 수소치환 디에틸술폰시드, σ ppm) :

0.8~1.2(4H, m);

3.92(1H, m);

7.05(1H, t, J=73Hz)

7.92(2H, br s);

8.62(1H, s);

14.25(1H, s),

원소분석(C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

계산치 : C, 48. 57% ; H, 2. 91% ; N, 8. 09%

실측치 : C, 48. 45% ; H, 2. 53% ; N, 8. 03%

[실시에 12]

5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 보론 디플루오라이드 킬레이트[(IX), R<sup>1</sup>=-OCHF<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>=NH<sub>2</sub>, X=F]

0.96g의 보론 트리플루오로라이드·디에틸에테레이트를 1.17g(0.0034몰)의 5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산[(XXI)R<sup>1</sup>=-OCHF<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>=NH<sub>2</sub>, X=F, 또는 (VI), R<sup>1</sup>=-OCHF<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>=NH<sub>2</sub>, R<sup>13</sup>=H, XF](실시에 11에 기재된 바와 같이 제조)과 30ml의 메틸이소부틸케톤과의 혼합물에 가하고, 혼합물을 6시간 동안 환류하에 가열하였다. 이 시간이 경과한 다음, 혼합물을 빙냉하고, 반응 혼합물로부터 침전된 결정을 여과 수집하고 디에틸에테르로 세척하여, 1. 29g의 5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 보론 디플루오라이드 킬레이트를 황색 결정으로 수득하였다.

융점 300℃ 이상

질량 스펙트럼(CI) : m/e395(M<sup>+</sup> + 1)

원소분석(C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BF<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

계산치 : C, 42. 68% ; H, 2. 30% ; N, 7. 11%

실측치 : C, 42. 29% ; H, 2. 20% ; N, 7. 08%

[제조예 1]

2,4,5-트리플루오르-3-히드록시벤조산[(XVIIII), X=X'=F]

2700g의 3,5,6-트리플루오르-4-히드록시프탈산 및 6l의 물을 오토클레이브중에 주입하고, 혼합물을 질소 대기하에 140℃에서 3시간동안 가열하였다. 이 시간이 경과한 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 증발 농축시켜 결정을 침전시키고, 그를 여과 수집하여 클로로포름으로 세척하고 건조시켜, 1623g의 2,4,5-[(XXIIII) : X=X'=F]무색분말로 수득하였다.

융점 144~146℃

질량 스펙트럼(CI) : m/e192(M<sup>+</sup>)

핵자기 공명 스펙트럼(CD<sub>3</sub>Cl, σ ppm) :

4.94(1H, br s)

7.25(1H, m)

[제조예 2]

(2S)-메틸피페라진

2(a)에틸N-시아노메틸-L-알라네이트

10g(0.065몰)의 에틸L-알라네이트 히드로클로라이드에 10ml의 물을 가한 후, 3.2g(0.065몰)의 시안화 나트륨을 가하였다. 이어서, 물에 용해시킨 포름알데히드 37중량%용액 5.3g(0.065몰)을 혼합물에 적가하였다. 첨가동안 반응 온도는 대략 40℃로 상승시켰다. 이어서, 생성 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 후, 동 온도에서 밤새도록 방치하였다. 이어서 반응 혼합물을 메틸렌클로라이드로 추출하고, 유기 추출물을 중탄산 나트륨의 포화 수용액 및 물의 순서대로 세척하였다. 이어서, 무수황산 나트륨으로 건조시키고 감압하에 증발농축시켰다. 용리액으로서 톨루엔과 에틸아세테이트와의 9 : 1용적 혼합물을 사용하면, 잔류물을 실리카겔컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 5.6g의 에틸N-시아노메틸-L-알라네이트를 무색

유상물로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e157(M^+1)130(M^+-CN)$ .

핵자기 공명 스펙트럼( $CDCl_3$ ,  $\sigma$  ppm) :

1.28(3H, t,  $J=6Hz$ );  
 1.33(3H, d,  $J=6Hz$ );  
 2.15(1H, s);  
 3.45(1H, quart,  $J=6Hz$ );  
 3.60(2H, s);  
 4.20(2H, quart,  $J=6Hz$ ).

#### 2(b)(3S)-메틸-2-옥소피페라진

5.0g(0.321몰)의 에틸N-사아노메틸-L-알라네이트[상기의 단계(a)에 기재된 바와 같이 제조], 56g의 4% w/w암모니아 함유 에탄올 및 1.38g의 라니 닉켈의 혼합물을 오토클레이브 중에 주입하고, 이어서  $50kg/cm^2$ 의 수소압력하에  $90^\circ C$ 에서 2시간동안 교반하였다. 이 시간이 경과한 다음, 촉매를 여과에 의해 제거하고, 용매를 감압하 증발에 의해 여액으로 부터 스트리핑 시켰다. 용리액으로서 메탄올과 클로로포름과의 1 : 20용적 혼합물을 사용하면서, 실리카겔 컬럼크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제시켜, 2.8g의 (3S)-메틸-2-옥소피페라진을 무색 결정으로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e115(M^+1)$

핵자기 공명 스펙트럼( $CDCl_3$ ,  $\sigma$  ppm)

1.40(3H, d,  $J=6Hz$ );  
 1.78(1H, s);  
 2.9-3.6(5H, m);  
 7.00(1H, br).

#### 2(c)(2S)-메틸피페라진

35ml의 테트라히드로푸란에 용해시킨 2.29g(0.020몰)의 (3S)-메틸-2-옥소피페라진[상기의 단계(b)에 기재된 바와 같이 제조]의 용액을 35ml의 테트라히드로푸란중의 1.53g(0.040몰)의 수소화알루미늄리튬의 현탁액에 적가하고, 혼합물을 5시간동안 환류하에 가열하였다.

이어서, 빙냉후, 반응 혼합물에 빙냉하면서 소량의 물을 가하여, 어느정도 과량의 환원제를 분해시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 여과시키고, 여액을 10ml의 진한 수성 염산과 혼합하고 감압하에 증발건조시켰다. 디에틸에테르와 에탄올과의 혼합물을 사용하면서 잔류물을 분쇄하여, 2.73g의 (2S)-메틸피페라진 디히드로클로라이드를 무색분말로 수득하고 이를 10ml의 물에 용해시켰다. 수산화나트륨의 10% w/v수용액을 첨가하여 수용액의 pH를 10보다 큰 값으로 조정한다. 다음, 혼합물을 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름 추출물을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압하에 증발 제거하였다. 잔류물을 진공 증류하여, 1.30g의 (2S)-메틸피페라진을 무색침상물로 수득하였다. 고압 액체 크로마토그래피분석 [GITC(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- $\beta$ -D-글루코피라노실 이소티오시아네이트)유도체 사용]에 의해, 생성물이 광학순도 98.5%의 S-이성질체임을 밝혀냈다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e101(M^+1)$

핵자기 공명 스펙트럼( $CDCl_3$ )  $\sigma$  ppm :

1.00(3H, d,  $J=6Hz$ );  
 1.85(2H, s);  
 2.30-2.45(1H, m);  
 2.6-3.0(6H, m).

#### [제조예 3~6]

표 2에 도시된 출발물질들을 사용하면서 제조예 2에 기재된 것과 유사한 공정을 따라서, 하기의 피페라진 유도체를 합성하였다.

[표 2]

제조예 번호	출발물질	생성물(피페라진)	용점 (°C)
3	L- $\alpha$ -아미노부티르산	(2S)-에틸피페라진 2HCl	231~234
4	L1-발린	(2S)-이소프로필피페라진2HCl	261~264
5	2-아미노이소부티르산	2, 2-디에틸피페라진 2HCl	229~240
6	DL-0-메틸세린	DL-2-메톡시메틸피페라진 2HCl	199~204

## [제조예 7]

## (3S)-아미노피롤리딘 디히드로클로라이드

## 7(a)에틸-N-t-부톡시카르보닐-L-아스파르테이트

7.33g(0.072몰)의 트리에틸아민을 200ml의 메틸렌 클로라이드에 용해시킨 14.88g(0.066몰)의 에틸-L-아스파르테이트 디히드로클로라이드의 용액에 빙냉하면서 가하였다. 이어서, 혼합물을 20분동안 교반한 후에 14.4g(0.066몰)의 디-t-부틸 디카르보네이트를 소량씩 가하였다. 첨가가 완료 되었을 때, 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음 감압하에 증발농축시켰다. 톨루엔을 잔류물에 가하고, 침전된 트리에틸아민 디히드로클로라이드를 여과에 의해 제거하였다. 여액을 감압하에 증발 농축시키고, 용리액으로서 톨루엔과 에틸 아세테이트와의 4 : 1용적 혼합물을 사용하면서 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 18.61g의 에틸-N-t-부톡시카르보닐-L-아스파르테이트를 무색 유상물로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) : m/e 234(M<sup>+</sup> + 1-CH<sub>2</sub>=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 190(M<sup>+</sup> + 1-CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

## 7(b)(2S)-t-부톡시카르보닐아미노-1,4-디히드로시부탄

10.0g(0.035몰)의 에틸-N-t-부톡시카르보닐-L-아스파르테이트[상기의 단계(a)에 기재된 바와 같이 제조]를 함유하는 40ml의 테트라히드로푸란을 100ml의 테트라히드로푸란에 용해시킨 3.01g(0.138몰)의 수소화붕소리튬의 용액에 적가하였다. 적가속도는 반응온도가 40°C 유지되도록 조성하였다. 첨가완료 후, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이 시간이 경과한 다음, 소량의 물을 첨가하여 어느 정도 과량의 환원제를 분해시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 여과시키고, 여액을 감압하에 증발 농축시켜, 테트라히드로푸란을 제거하였다. 이어서, 염화나트륨을 가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 증발 농축시켜, 6.15g의 (2S)-t-부톡시카르보닐아미노-1,4-디히드로시부탄을 무색 유상물로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) : m/e 206(M<sup>+</sup> + 1), 150(M<sup>+</sup> + 1-(CH<sub>2</sub>=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 106(M<sup>+</sup> + 1-CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

## 7(c)(2S)-t-부톡시카르보닐아미노-1,4-디(메틸술포닐옥시)부탄

15.12g(0.132몰)의 메탄술포닐 클로라이드를 250ml의 메틸렌클로라이드에 용해시킨 13.0g(0.060몰)의 (2S)-t-부톡시카르보닐아미노-1,4-디히드로시부탄[상기의 단계(b)에 기재된 바와 같이 제조]및 14.54g(0.144몰)의 트리에틸아민의 용액에 빙냉하면서 적가하였다. 혼합물을 빙냉하면서 3시간동안 교반한후, 실온에서 밤새도록 방치하였다. 이 시간이 경과한 다음, 그를 물 메틸렌 클로라이드와 혼합하였다. 유기층을 분리시키고 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 다음, 건조된 유기층을 감압하에 증발 농축시켜, 20.22g의 (2S)-t-부톡시카르보닐아미노-1,4-디(메틸술포닐옥시)부탄을 무색결정을 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) : m/e 210(M<sup>+</sup> + OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

## 7(d)(3S)-아미노피롤리딘 디히드로클로라이드

6.0g(0.059몰)의 트리에틸아민을 130ml의 메탄올중의 20.22g(0.056몰)의 (2S)-t-부톡시카르보닐아미노-1,4-디(메틸술포닐옥시)부탄[상기의 단계(c)에 기재된 바와 같이 제조]의 현탁액에 가하였다. 혼합물중에 암모니아 기체를 포화에 이룰 때 까지 통과시킨 다음, 혼합물을 실온에서 2일간 교반하였다. 이 기간이 경과한 다음, 그를 감압하에 증발 농축시켰다. 생성 잔류물을 150ml의 메틸렌클로라이드에 용해시킨후, 12.22g(0.056몰)의 디-t-부틸 디카르보네이트를 생성용액에 가하였다. 이어서, 23ml의 트리에틸아민을 적가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 세척하고 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 후, 그를 감압하에 증발 농축시켰다. 용리액으로서 톨루엔과 에틸 아세테이트와의 9 : 1용적 혼합물을 사용하면서 실리카겔컬럼크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제시켜, (3S)-t-부톡시카르보닐아미노-1-t-부톡시카르보닐피롤리딘을 무색 유상물로 수득하였다. 유상물을 10ml의 진한 수성 염산과 혼합하고, 혼합물을 감압하에 증발 건조시키고, 에탄올로 분쇄하여, 2.87g의 (3S)-아미노피롤리딘 디히드로클로라이드를 무색 분말로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) : m/e87(M<sup>+</sup> + 1), 70(M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>)

## [제조예 8]

## 3-아미노-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피롤리딘 디히드로클로라이드

## 8(a)1-t-부톡시카르보닐-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-4-메틸술포닐옥시피롤리딘

광유물중의 수소화나트륨 60% w/w분산액 1.08g(0.027몰)을 물로 냉각하면서 15ml의 2,2,2-트리플루오로에탄올에 가하고, 혼합물을 20분동안 교반하였다. 이 시간이 경과한 다음, 5.0g(0.027몰)의 1-t-부톡시카르보닐-3,4-에폭시피롤리딘을 혼합물에 가한 후, 3시간동안 환류하에 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을

염화나트륨 포화 수용액과 혼합하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에 증발 농축시켰다. 농축물을 50ml의 피리딘에 용해시키고, 3.23g(0.028몰)의 메탄술폰 포닐 클로라이드를 냉각하면서 생성용액에 가하였다. 이어서, 혼합물을 5시간동안 실온에서 교반한 다음, 실온에서 밤새도록 방치하였다. 30ml의 물로 희석시킨 후, 반응 혼합물을 톨루엔으로 추출하였다.

유기 추출물을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에 증발 농축시켰다. 용리액으로서 톨루엔과 에틸아세테이트와의 9 : 1용적 혼합물을 사용하면서, 잔류물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피에 의해 정제시켜, 7.07g의 1-t-부톡시카르보닐-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-4-메틸술폰포닐옥시피롤리딘을 수득하였다.

8(b)3-아미노-1-t-부톡시카르보닐-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피롤리딘

1-t-부톡시카르보닐-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-4-메틸술폰포닐옥시피롤리딘[상기의 단계(a)에 기재된 바와 같이 제조]3.95g(0.011몰)과 20% w/v 암모니아 함유 메탄올 100ml과의 혼합물을 오토클레이브중에 주입한 다음, 140℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이 시간이 경과한 다음, 용매를 감압하에 증류 제거하고, 잔류물을 탄산나트륨 포화 수용액과 혼합하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 증발 농축시켰다. 용리액으로서 에탄올과 에틸 아세테이트와의 1 : 9용적 혼합물을 사용하면서, 잔류물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피에 의해 정제시켜, 1.61g의 3-아미노-1-t-부톡시카르보닐-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피롤리딘을 무색 유상물로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e285(M^+ + 1)$ ,  $229(M^+ + 1-CH_2=C(CH_3)_2)$

8(c)3-아미노-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피롤리딘 디히드로클로라이드

1.61g(0.006몰)3-아미노-1-t-부톡시카르보닐-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피롤리딘[상기의 단계(b)에 기재된 바와 같이 제조], 30ml의 에탄올 2ml의 진한 수성 염산 및 4ml의 물의 혼합물을 실온에서 밤새도록 방치한 후, 감압하에 증발 건조시켜, 1.60g의 3-아미노-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피롤리딘 디히드로클로라이드를 무색결정으로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e185(M^+ + 1)$

[제조예 9]

3-아미노-4-메톡시메틸피롤리딘디히로클로라이드

9(a)1-벤질-3-에톡시카르보닐-4-히드록시이미노피롤리딘

135ml의 에탄올에 용해시킨 24.7g(0.1몰)의 1-벤질-3-에톡시카르보닐-4-피롤리딘의 용액을, 135ml의 물에 용해시킨 34.7g(0.5몰)의 히드록실아민 히드로클로라이드의 용액에 실온에서 적가한 다음, 28.1g(0.265몰)의 탄산나트륨을 혼합물에 가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 6.5시간동안 교반한 후, 300ml의 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름 추출물을 물로 세척하고 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 이어서, 감압하에 증발 농축시켰다. 용리액으로서 톨루엔과 에틸아세테이트와의 2 : 1용적 혼합물을 사용하면서 잔류물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피에 의해 정제시켜, 15.8g의 1-벤질-3-에톡시카르보닐-4-히드록시이미노피롤리딘을 갈색유상물로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e263(m^+ + 1)$

적외선 흡수 스펙트럼(모세관)  $\nu_{max}cm^{-1}$  :

3300, 1740.

9(b)3-아미노-1-벤질-4-히드록시메틸피롤리딘

10ml의 톨루엔에 용해시킨 5.24g(0.02몰)의 1-벤질-3-에톡시카르보닐-4-히드록시이미노피롤리딘[상기의 단계(a)에 기재된 바와 같이 제조]의 용액을, 톨루엔에 용해시킨 소듐 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 히드라이드의 3.4M 용액 28ml에 1시간에 걸쳐서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간동안 교반한 다음, 2시간동안 환류하에 가열하였다. 이 시간이 경과한 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 얼음과 물을 그에 가하여 침전물을 형성시키고, 여과에 의해 제거하였다. 여액을 감압하에 증발 농축시키고, 용리액으로서 메탄올을 사용하면서 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 2.16g의 3-아미노-1-벤질-4-히드록시메틸피롤리딘을 갈색 유상물로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e207(M^+ + 1)$

적외선 흡수 스펙트럼(모세관)  $\nu_{max}cm^{-1}$  :

3150-3400.

9(c)1-벤질-3-(N-t-부톡시카르보닐)아미노-4-히드록시메틸피롤리딘

6.21g(0.0285몰)의 디-t-부틸디카르보네이트를 100ml의 메틸렌클로라이드에 용해시킨 5.87g(0.0285몰)의 3-아미노-1-벤질-4-히드록시메틸피롤리딘[상기의 단계(b)에 기재된 바와 같이 제조]의 용액에 실온에서 소량씩 가하였다. 혼합물을 실온에서 1일간 교반한 다음, 용매를 감압하여 증류 제거하였다. 용리액으로 에틸아세테이트를 사용하면서 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 6.32g의 1-벤질-3-(N-t-부톡시카르보닐)아미노-4-히드록시메틸피롤리딘을 담갈색 유상물로 수득하였다.

적외선 흡수 스펙트럼(모세관)  $\nu_{max}cm^{-1}$  :

3350, 1680-1720.

## 9(d)3-(N-t-부톡시카르보닐)아미노-4-히드록시메틸피롤리딘

100ml의 에탄올 용해시킨 6.32g(0.0207몰)의 1-벤질-3-(N-t-부톡시카르보닐)아미노-4-히드록시메틸피롤리딘[상기의 단계(c)에 기재된 바와 같이 제조]의 용액과 2.0g의 20% w/w의 팔라듐/탄소와의 혼합물을 스테인레스 스틸 오토클레이브에 주입하고 100kg/cm<sup>2</sup>의 수소 압력하에 실온에서 27시간 동안 교반하였다.

이시간이 경과한 다음, 촉매를 여과에 의해 제거하고 여액을 감압하에 증발 농축시켜, 3.99g의 3-(N-t-부톡시카르보닐)아미노-4-히드록시메틸피롤리딘을 무색의 결정성 유상물로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e217(M^+ + 1)$

적외선 흡수 스펙트럼(모세관)  $\nu_{max}cm^{-1}$  :

3350, 3270, 1680-1690.

## 9(e)1-t-부톡시카르보닐-3-(N-t-부톡시카르보닐)아미노-4-히드록시메틸피롤리딘

3.12g의 디-t-부틸디카르보네이트를, 50ml의 메틸렌클로라이드에 용해시킨 3.08g(0.0413몰)의 3-(N-t-부톡시카르보닐)아미노-4-히드록시메틸피롤리딘[상기의 단계(d)에 기재된 바와 같이 제조]의 용액에 실온에서 소량씩 가하고, 혼합물을 실온에서 1일간 교반하였다. 이 시간이 경과한 다음, 용매를 감압하여 증류 제거하였다. 용리액으로 톨루엔과 에틸 아세테이트와의 1 : 1용적 혼합물을 사용하면서 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 3.99g의 1-t-부톡시카르보닐-3-(N-t-부톡시카르보닐)아미노-4-히드록시메틸피롤리딘을 무색 결정으로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e317(M^+ + 1)$

## 9(f)1-t-부톡시카르보닐-3-(N-t-부톡시카르보닐)아미노-4-히드록시메틸피롤리딘

0.3ml의 보론 트리플루오라이드·디에틸 에테레이트를 빙냉한 190ml의 디에틸에테르의 용해시킨 3.86g(0.0122몰)의 1-t-부톡시카르보닐-3-(N-t-부톡시카르보닐)아미노-4-히드록시메틸피롤리딘[상기의 단계(e)에 기재된 바와 같이 제조]의 용액에 적가한 다음, 0.126몰의 다아조메탄을 함유하는 에테르성용액을 1.5시간에 걸쳐서 혼합물에 가하였다. 혼합물을 동온도에서 0.5시간동안 교반한후, 밤새도록 실온에서 방치하였다. 이어서, 그를 염화나트륨 포화수용액과 혼합하고, 에테르성 층을 분리시켰다. 에테르성 층을 건조시킨후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 용리액으로서 톨루엔과 에틸 아세테이트와의 2 : 1용적 혼합물을 사용하면서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제시켜, 0.47g의 1-t-부톡시카르보닐-3-(N-t-부톡시카르보닐)아미노-4-메톡시메틸피롤리딘을 무색 유상물로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e331(M^+ + 1)$

적외선 흡수 스펙트럼(모세관)  $\nu_{max}cm^{-1}$  :

3330, 1670-1730.

## 9(g)3-아미노-4-메톡시메틸피롤리딘 디히드로클로라이드

7ml의 6N수성 염산을, 30ml의 에탄올에 용해시킨 0.58g(0.0021몰)의 1-t-부톡시카르보닐-3-(N-t-부톡시카르보닐)아미노-4-메톡시메틸피롤리딘[상기의 단계(f)에 기재된 바와 같이 제조]의 용액에 가하였다. 이어서, 혼합물을 2시간동안 환류하게 가열한 후, 그를 감압하에 증발건조시켜, 0.43g의 3-아미노-4-메톡시메틸피롤리딘 디히드로클로라이드를 갈색 유상물로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e131(M^+ + 1)$

[제조예 10]

## 2-플루오로메틸피페라진 디히드로클로라이드

## 10(a)N-벤질-N-(3-플루오로-2-히드록시프로필)에탄올아민

200ml의 에탄올에 용해시킨 22.20g(0.3몰)의 에피플루오로히드린 및 67.95g(0.45몰)의 N-벤질에탄올아민의 용액을 5시간동안 환류하에 가열하였다. 이 시간이 경과한 다음, 반응 혼합물을 감압하에 증발 농축시키고, 용리액으로서 에틸아세테이트를 사용하면서, 실리카겔컬럼크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제시켜, 64.93g의 N-벤질-N-(3-플루오로-2-히드록시프로필)에탄올아민을 무색 유상물로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e228(M^+ + 1)$

## 10(b)N-(3-플루오로-2-메틸술포닐옥시프로필)-N-(2-메틸술포닐옥시에틸)벤질아민

7.27g(0.072몰)의 트리에틸아민을 200ml 에틸아세테이트에 용해시킨 6.75g(0.03몰)의 N-벤질-N-(3-플루오로-2-히드록시프로필)에탄올아민[상기의 단계(a)에 기재된 바와 같이 제조]의 용액에 가하였다.

혼합물을 빙냉 및 교반하면서, 8.24g(0.072몰)의 메탄술포닐클로라이드를 그에 가하였다. 생성 혼합물을 동온도에서 3시간동안 교반한 후, 중탄산 나트륨 수용액을 그에 가하였다.

유기층을 분리하여, 물로 세척하고 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다.

이어서, 용매를 감압하에 증류 제거하고, 12.49g의 N-(3-플루오로-2-메틸술포닐옥시프로필)-N-(2-메틸술포닐옥시에틸)벤질아민을 담황색 유상물로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e384(M^+ + 1)$

## 10(c) 1,4-디벤질-2-플루오로메틸피페라진

4.82(0.045몰)의 벤질아민 및 9.09g(0.09몰)의 트리에틸아민을, 200ml의 에탄올에 용해시킨 N-(3-플루오로-2-메틸술폰닐옥시프로필)-N-(2-메틸술폰닐옥시에틸)벤질아민[상기의 단계(b)에 기재된 바와 같이 제조]의 용액에 가하였다. 혼합물을 2시간동안 환류하에 가열한 다음, 감압하에 증발 농축하였다.

100ml의 에탄올과 40ml의 수산화나트륨 2N수용액을 잔류물에 가하고, 혼합물을 감압하에 증발 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 혼합하고, 불용성 물질을 여과 제거하였다. 여액을 감압하에 증발시켜 용매를 제거하고, 용리액으로서 톨루엔과 에틸 아세테이트와의 9 : 1용적 혼합물을 사용하면서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제시켜, 3.60g의 1,4-디벤질-2-플루오로메틸피페라진을 황색유상물로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e299(M^+ + 1)$

## 10(d) 2-플루오로메틸피페라진 디히드로클로라이드

500ml의 에탄올에 용해시킨 23.85g(0.08몰)의 1,4-디벤질-2-플루오로메틸피페라진[상기의 단계(c)에 기재된 바와 같이 제조]의 용액과 33ml의 진한수성 염산과의 혼합물을 수소대기하 및 1.0gDML 20% w/w팔라듐/탄소의 존재하에 실온에서 1시간동안 격렬하게 교반하였다. 이 시간이 경과한 다음, 촉매를 여과에 의해 제거하고, 물로 세척하였다. 여액과 세척액을 감압하에 증발 농축시키고, 잔류물을 200ml의 물에 용해시켰다. 생성 수용액을 에틸아세테이트로 강하게 세척하고 분리시켰다. 수성층을 감압하에 증발농축시키고, 잔류물을 에탄올로 세척하여, 13.76g의 2-플루오로메틸피페라진 디히드로클로라이드를 무색분말로 수득하였다.

용점 205~218°C

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e119(M^+ + 1)$

원소분석( $C_5H_{13}Cl_2FN_2$ )

계산치 : C, 31.43% ; H, 6.86% ; N, 14.66%

실측치 : C, 31.42% ; H, 6.81% ; N, 14.71%

[제조예 11]

## (2S)-메틸호모피페라진 디히드로클로라이드

## 11(a) 에틸-N-시아노에틸-L-알라네이트

150ml의 에탄올에 용해시킨 15.3g(0.131몰)의 에틸 L-알라네이트, 7.0g(0.132몰)의 아크릴로니트릴 및 1.0g(0.018몰)의 소듐 메톡시드의 용액을 7시간 동안 환류하에 가열하였다. 그를 방치하여 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 감압하에 증발농축시키고, 용리액으로서 톨루엔과 에틸아세테이트와의 4 : 1용적 혼합물을 사용하면서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제시켜, 12.5g의 에틸-N-시아노에틸-L-알라네이트를 무색 유상물로 수득하였다.

질량스펙트럼(CI :  $m/e171(M^+ + 1)$

## 11(b) (3S)-메틸-2-옥소호모피페라진

9.8g(0.057몰)의 에틸 N-시아노에틸-L-알라네이트[상기의 단계(a)에 기재된 바와 같이 제조], 70g의 40% w/w암모니아 함유에탄올 및 1.79g의 라니 니켈의 혼합물을 오토클레이브중에 주입한다음, 60kg/cm<sup>2</sup>의 수소 압력하에 90°C에서 3시간동안 교반하였다. 혼합물을 방치하여 냉각시킨 후, 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압하에 증발 농축시켰다. 잔류물을 200ml의 크실렌 및 1.4g의 디부틸틴 옥시드와 혼합하고, 혼합물을 10시간동안 환류하에 가열하였다. 반응동안 형성된 에탄올 함유 분액을 반응계로 부터 제거하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압하에 증발 농축시키고, 용리액으로서 클로로포름과 메탄올과의 9 : 1용적 혼합물을 사용하면서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제시켜, 5.3g의 (3S)-메틸-2-옥소호모피페라진을 담갈색 결정으로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e171(M^+ + 1)$

## 11(c) (2S)-메틸호모피페라진 디히드로클로라이드

60ml의 테트라히드로푸란중의 4.92g(0.038몰)의 (3S)-메틸-2-옥소호모피페라진[상기의 단계(b)에 기재된 바와 같이 제조]의 혼합물을 빙냉하면서, 60ml의 테트라히드로푸란중의 2.91g(0.077몰)의 수소화알루미늄 리튬의 현탁액에 적가하고, 혼합물을 5시간동안 환류하에 가열하였다. 반응 혼합물을 방치하여 냉각시킨 후, 소량의 물을 빙냉하면서 그에 가하여, 어느 정도 과량의 환원제를 분해시켰다.

이어서, 반응 혼합물을 여과 시키고, 20ml의 진한 수성 염산을 여액에 가한 후, 감압하에 증발 건조시켰다. 잔류물을 에탄올로 분쇄하여, 5.93g의 (2S)-메틸호모피페라진 디히드로클로라이드를 무색결정으로 수득하였다.

용점 211~220°C

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e115(M^+ + 1)$

[제조예 12]

## 2,6-비스(플루오로메틸)피페라진 디히드로클로라이드

## 12(a)N,N-비스(3-플루오로-2-히드록시프로필)벤질아민

200ml의 에탄올에 용해시킨 27.28g(0.359몰)의 에피플루오로히드린 및 19.20g(0.1795몰)의 벤질아민의 용액을 4시간동안 환류하에 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압하에 증발 농축시켜, 46.6g의 N,N-비스(3-플루오로-2-히드록시프로필)벤질아민을 무색유상물로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e260(M^+ + 1)$

## 12(b)1,4-디벤질-2,6-비스(플루오로메틸)피페라진

300ml의 테트라히드로푸란에 용해시킨 33.67g(0.13몰)의 N,N-비스(3-플루오로-2-히드록시프로필)벤질아민 [상기의 단계(a)에 기재된 바와 같이 제조]의 용액에 28.89g(0.286몰)의 트리에틸아민을 가하였다. 이어서, 32.76g 90.286몰)의 메탄술폰닐클로라이드를 빙냉하면서 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간동안이나 교반한후, 39.40g(0.39몰)의 트리에틸아민, 20.87g(0.195몰)의 벤질아민 및 300ml 에탄올을 그에 가한 다음 3시간동안 환류하에 가열하였다. 이 시간이 경과한 다음, 반응 혼합물을 감압하에 증발 농축시키고, 30g의 수산화나트륨을 포함하는 300ml의 물을 잔류물에 가하였다. 이와같이 수득한 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하여, 유기 추출물을 물로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고 감압하에 증발 농축시켰다. 용리액으로서 톨루엔과 에틸 아세테이트와의 20 : 1용적 혼합물을 사용하면서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제시켜, 1,4-디벤질-2,6-비스(플루오로메틸)피페라진을 6.29g의 이성질체A 및 6.60g의 이성질체 B를 포함하여 무색 결정으로 수득하였다.

이성질체 A의 Rf값 : 0.7

이성질체 B의 Rf값 : 0.5

(박층 플레이트 : 실리카겔 F<sub>254</sub>, Merck, 전개용매, 톨루엔과 에틸아세테이트와의 9 : 1용적 혼합물)

이성질체 A 및 B 모두의 질량 스펙트럼(CI) :  $m/e331(M^+ + 1)$

## 12(c)2,6-비스(플루오로메틸)피페라진 디히드로클로라이드

130ml의 메탄올중의 5.03g(0.015몰)의 1,4-디벤질-2,6-비스(플루오로메틸)피페라진 이성질체 (B[상기의 단계(B)에 기재된 바와 같이 제조]의 현탁액과 6ml의 진한 수성 염산과의 혼합물을 수소기류하에 실온에서 1시간 동안 0.6g의 20% w/w팔라듐/탄소의 존재하에 격렬하게 교반하였다. 이 시간이 경과한 다음, 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압하에 증발 농축시켰다. 잔류물을 50ml의 물과 혼합하고, 생성된 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여액을 감압하에 증발 농축시키고, 잔류물을 에탄올로 세척하여, 3.10g의 2,6-비스(플루오로메틸)피페라진(이성질체(B)디히드로클로라이드를 무색분말로 수득하였다. 융점 207~225℃

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e151(M^+ + 1)$

원소분석(C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) :

계산치 : C, 32.30% ; H, 6.32% ; N, 12.56%

실측치 : C, 32.38% ; H, 6.26% ; N, 12.60%

1,4-디벤질-2,6-비스(플루오로메틸)피페라진(이성질체A)을 사용하면서 상기의 공정을 반복하여, 2,6-비스(플루오로메틸)피페라진(이성질체A)디히드로클로라이드를 무색분말로 수득하였다.

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e151(M^+ + 1)$

원소분석(C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub> · 1/2H<sub>2</sub>O) :

계산치 : C, 31.04% ; H, 6.51% ; N, 12.07%

실측치 : C, 30.66% ; H, 6.22% ; N, 11.78%

## [참고예 1]

## 1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7-(3-메틸피페라진)-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산

20ml의 디메틸술폰에 용해시킨 2.5g(0.0068몰)의 1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산보론 디플루오라이드 칼레이트(실시예8에 기재된 바와 같이 제조)의 용액을 1.63g(0.016몰)의 2-메틸피페라진을 가하고, 혼합물을 실온에서 방해도록 방치하였다. 이어서, 반응 혼합물을 100ml의 물중에 붓고, 침전된 결정을 여과 수집하여 물로 세척하였다. 결정을 15ml의 트리에틸아민을 함유하는 80% v/v수성 메탄올 50ml에 용해시키고, 용액을 3시간동안 환류하에 가열하였다. 이 시간이 경과한 다음, 용매를 감압하에 증발 제거하고, 잔류물을 에탄올로 세척하여, 2.30g의 당황색 분말을 수득하였다.

이분말 전량을 50ml의 물에 용해시키고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 1N수산화나트륨 수용액을 첨가하여 여액의 pH값을 조정하였다. 침전된 결정을 여과 수집하고, 물 및 에탄올의 순서대로 세척하여, 1.74g의 표제 화합물을 미세한 당황색 침상물로 수득하였다.

융점 223~225℃

질량 스펙트럼(CI) :  $m/e412(M^+ + 1)$

원소분석( $C_{19}H_{20}F_3N_3O_4 \cdot H_2O$ ) :

계산치 : C, 53. 14% ; H, 5. 17% ; N, 9. 79%

실측치 : C, 53. 44% ; H, 4. 93% ; N, 9. 77%

[참고예 2]

1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7-(3-메틸페라지닐)-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 히드로클로라이드

50ml의 메탄올 중의 1.00g(0.0024몰)의 1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7-(3-메틸피레라지닐)-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산(참고예 1에 기재된 바와 같이 제조)의 현탁액에 240ml(0.0024몰)의 1N수성염산을 가하여, 투명 용액을 수득하였다. 이를 감압하에 증발 농축시키고, 잔류물을 에탄올로 세척하여, 0.97g의 표제화합물(염산염)을 무색분말로 수득하였다.

융점 227~287°C(분해).

원소분석( $C_{19}H_{21}ClF_3N_3O_4$ ) :

계산치 : C, 50. 95% ; H, 4. 73% ; N, 9. 38%

실측치 : C, 50. 84% ; H, 4. 44% ; N, 9. 29%

[참고예 3]

1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7-(3-메틸페라지닐)-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산 메탄술폰산염

50ml의 메탄올중의 0.40g의 1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7-(3-메틸피레파지닐)-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산(참고예 1에 기재된 바와 같이 제조)의 현탁액에 0.093g(0.00097몰)의 메탄 술폰산을 가하여, 투명 용액을 수득하였다. 이를 감압하에 증발농축 시키고, 잔류물을 에탄올로 세척하여, 0.47g의 표제화합물(메탄술폰산염)을 무색분말로 수득하였다.

융점 289~292°C(분해).

원소분석( $C_{19}H_{24}F_3N_3O_7S \cdot 1/2H_2O$ ) :

계산치 : C, 46. 51% ; H, 4. 88% ; N, 8. 14%

실측치 : C, 46. 44% ; H, 4. 65% ; N, 7. 97%

[참고예 4~29]

참고예 1, 2 또는 3에 기재된 것과 유사한 공정을 따라서, 이하의 화합물을 제조하였다.

[표 3]

참고예 No.	화합물 No.	수화물, 염 등	융점 (°C)
4	34	수화물	220-221
5	34	염산염, $1\frac{1}{2}$ 수화물	218-224
6	34	메탄술포네이트	282-284 (분해)
7	5	염산염, $1\frac{1}{2}$ 수화물	247-251
8	43 시스	수화물	187-188
9	39	염산염	249-253
10	3 시스	수화물	240-241
11	3 시스	염산염, 수화물 (295부터 서서히 분해)	>300
12	3 시스	메탄술포네이트	>300
13	32	염산염, 2수화물	213-217
14	45	$1\frac{1}{2}$ 수화물	167-170
15	1	수화물	265-268 (분해)
16	179	수화물	251-253 (분해)
17	148	수화물	232-237
18	152	-	226-229
19	188 시스	$1\frac{1}{2}$ 수화물	241-245 (분해)
20	149 시스	-	237-241
21	147	수화물	249-251
22	72	염산염, $1\frac{1}{2}$ 수화물	230-235
23	59	염산염, $\frac{1}{2}$ 수화물	252-255
24	73	염산염	228-235 (분해)
25	46	수화물	269-271 (분해)
26	48	수화물	160-163
27	2	염산염 (피페라지닐의 3-탄소원자는 R배열이다)	283-289 (분해)
28	2	염산염 (피페라지닐의 3-탄소원자는 S배열이다)	283-286 (분해)
29	56	염산염, $1\frac{1}{2}$ 수화물	270-275 (분해)

## [참고예 30]

5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7-(3-메틸피레라지닐)-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산

8ml의 피리딘에 용해시킨 0.90g(0.0026몰)의 5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6,7-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산(실시에 11에 기재된 바와 같이 제조)의 용액에 1.30g(0.013몰)의 2-메틸피레라진을 가하고, 혼합물을 105~110°C에서 2시간동안 교반하였다. 이 시간이 경과한 다음, 용매를 감압하에 증류제거 하였다. 물을 잔류물에 가하고, 아세트산을 첨가하여 생성 혼합물을 중화시킨(대략 pH7로)후 ; 혼합물을 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 증발농축시켰다. 생성 잔류물로 에탄올로 세척하여, 0.72g의 5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7-(3-메틸피레라지닐)-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산을 황색분말로 수득하였다.

융점 283~286°C(분해).

원소분석(C<sub>9</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) :

계산치 : C, 53. 52% ; H, 4. 96% ; N, 13. 14%

실측치 : C, 53. 35% ; H, 4. 93% ; N, 13. 00%

[참고예 31~60]

참고예 30에 기재된 것과 유사한 공정을 따라서, 이하의 화합물들을 수득하였다.

[표 4]

참고예 No.	화합물 No.	수화물, 염등	용점 (°C)
31	107	1/2수화물	242-245
32	74	1/2수화물	282-283
33	78	1/2수화물	>300
34	76 시스	2수화물	297-300
35	116 시스	-	244-245
36	76 시스	염산염	>300
37	75	염산염, 1/2수화물	296-298 (분해)
38	75	1/2수화물 (피페라지닐의 3-탄소원자는 R배열이다.)	278-281
39	75	11/2수화물 (피페라지닐의 3-탄소원자는 S배열이다.)	278-281
40	129	-	275-280 (분해)
41	93	수화물	264-266 (분해)
42	94	-	274-275 (분해)
43	139	-	270-273 (분해)
44	129	2수화물 (피페라지닐의 3-탄소원자는 S배열이다.)	270-275 (분해)
45	109	염산염, 1/2수화물	257-259
46	82	-	273-274 (분해)
47	130	-	285-291 (분해)
48	134	염산염	255-259 (분해)
49	144	1/2수화물 (디아제피닐의 3-탄소원자는 S배열이다.)	252-256
50	131	(피페라지닐의 3-탄소원자는 S배열이다.)	264-267
51	90	-	254-257 (분해)
52	143	-	217-221 (분해)
53	107	(피페라지닐의 3-탄소원자는 S배열이다.)	234-238
54	79	-	291-294 (분해)
55	141	-	239-242 (분해)
56	133	-	242-246 (분해)
57	137	-	271-273 (분해)
58	136	-	253-257 (분해)
59	142	-	263-265 (분해)
60	284	-	252-253 (분해)

[참고예 61]

마그네슘[5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7-(3-메틸피페라지닐)-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복레이트]

23.0ml (0.0023몰)의 0.1N 수산화나트륨 수용액을 1.00g(0.00234몰)의 5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7-(3-메틸피페라지닐)-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실산(참고예 30에 기재된 바와 같이 제조)에 가하고, 생성된 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 0.11g(0.00115몰)의 무수 염화 마그네슘을 여액에 가하고, 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 이 시간이 경과한 다음, 생성된 침전물을 여과 수집하고 물로 세척하여, 0.91g의 마그네슘[5-아미노-1-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-6-플루오로-7-(3-메틸피페라지닐)-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트]를 황색분말로 수득하였다.

융점 291~296°C(분해).

원소분석( $C_{38}H_{40}F_6N_8O_8 \cdot 2H_2O$ ) :

계산치 : C, 50.09% ; H, 4.86% ; N, 12.29%

실측치 : C, 50.13% ; H, 4.75% ; N, 12.19%

생물학적 활성

본 발명 화합물 다수의 항균활성을 다양한 그람-양성균 및 그람-음성균 모두에 대해서 조사하였는데, 그 결과는 그의 최소억제 농도( $\mu\text{g/ml}$ )로 나타내어 하기의 표 5 및 6에 도시한다.

비교를 위해, 공지 화합물인, 표에서는 간략하게 "화합물A"로 나타낸 노르플록사신에 대한 결과도 또한 도시한다. 본 발명의 각 화합물은 그의 제법을 예시한 상술의 참고예의 번호로 나타낸다.

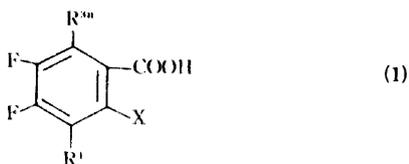
[표 5]

미생물		참고예 번호의 화합물					A
		1	5	30	31	39	
스타필로코커스	209P	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.2
아우레우스	56	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.4
	535	0.2	<0.01	0.02	0.02	<0.01	6.2
엔테로코커스 파에칼리스	681	0.2	0.05	0.05	0.05	0.05	3.1
에스케리키아	NIHJ	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.2
콜리	609	0.4	0.4	0.2	0.2	0.05	3.1
살모넬라 엔테리티디스	<0.01	$\leq 0.01$	$\leq 0.01$	$\leq 0.01$	$\leq 0.01$	0.1	
클렙시엘라	806	0.05	$\leq 0.01$	0.05	0.02	0.02	0.4
뉴모니아에	846	0.02	$\leq 0.01$	0.02	$\leq 0.01$	$\leq 0.01$	0.4
엔테로박터 클로아카에	963	0.1	0.02	0.1	0.05	0.05	0.4
세라티아 마르세센스	1184	0.4	0.1	0.4	0.2	0.2	0.2
프로테우스 불가리스	1420	$\leq 0.01$	0.02				
모르가넬라 모르가니이	1510	0.1	0.02	0.2	0.1	0.2	0.05
슈도모나스 아에루기노사	1001	0.4	0.4	0.4	0.4	0.2	0.8

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1

하기 일반식(1)의 화합물 :



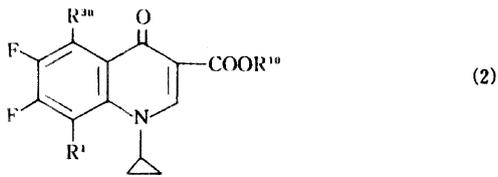
식중,  $R^1$ 은 플루오르화 메톡시기이고, X는 할로겐 원자이고  $R^{3a}$ 은 수소원자, 니트로기 또는 아미노기이다.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 식중  $R^1$ 이 디플루오로메톡시기인 화합물.

**청구항 3**

하기 일반식(2)의 화합물 :



식중, R<sup>1</sup>은 플루오르화 메톡시기이고, R<sup>10a</sup>은 수소 원자 또는 카르복시보호기이고, R<sup>3a</sup>은 수소원자, 니트로기 또는 아미노기이다.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 식중 R<sup>10a</sup>가 저급 알킬기인 화합물.

**청구항 5**

제3항에 있어서, 식중 R<sup>10a</sup>가 수소 원자인 화합물.

**청구항 6**

제3항에 있어서, 식중 R<sup>10a</sup>가 퀴놀린 고리의 4위치의 산소 원자와 함께 공유 결합을 형성할 수 있는 보론 디플루오라이드(BF<sub>2</sub>)인 화합물.

**청구항 7**

제3항 내지 6항중 어느 한 항에 있어서, 식중 R<sup>1</sup>이 디플루오로메톡시기인 화합물.