(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl. [6]
C07D 471/04
C07D 215/32

(45) 공고일자 2001년09월17일
(11) 등록번호 10-0295483
(24) 등록일자 2001년04월30일

(21) 출원번호 10-1993-0029472
(22) 출원일자 1993년12월24일

(65) 공개번호 특1994-0014397
(43) 공개일자 1994년07월18일

(30) 우선권주장 92-346030 1992년12월25일 일본(JP)

(73) 특허권자 다이이찌 세이야꾸 가부시기가이샤
스즈키 다다시
일본국 도꾜도 주오구 니혼바시 3죠메 14반 10고

(72) 발명자 다케무라마코토
일본국도쿄도에도가와쿠기타카사이1초메16-13
기무라요이치
일본국도쿄도에도가와쿠기타카사이1초메16-13
마쯔하사노리카즈
일본국도쿄도에도가와쿠기타카사이1초메16-13

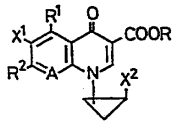
(74) 대리인 이병호

심사관 : 이영완

(54) 비사이클릭아민유도체및이를포함하는항균제

요약

본 발명은 일반식(Ⅰ)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.



(Ⅰ)

상기식에서, X^1 및 X^2 는 각각 할로겐 원자이고; R^7 은 수소원자 또는 지환체이고: R^2 는 지환되거나 치환되지 않은 비사이클릭 헤테로사이클릭 지환체이고; A는 질소원자 또는 치환된 탄소원자이며, R은 수소원자 또는 지환체이다.

본 발명의 화할물은 강력한 항균 활성을 나타내며 감소된 친유성으로 인하여 안정성도 높게 나티난다.

명세서

[발명의 명칭]

비사이클릭 아민 유도체 및 이를 포함하는 항균제

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 사람, 동물 및 어류용 약제 및 항균성 방부제(antimicrobial preservative)로서 유용한 항균성 화합물 및 이를 함유하는 항균제에 관한 것이다.

퀴놀린 유도체는 융합된 피리돈카복실산 골격을 갖는 합성 항균제로서 공지되어 있다. 1-위치에 사이클로프로필 그룹을 갖는 퀴놀린 유도체는 강력한 항균활성을 나타내는 것으로 공지되어 있다. 또한, 융합된 피리돈카복실산 잔기에 대하여 시스-배위에서 사이클로프로필 그룹의 2-위치에 도입된 불소원자를 갖는 퀴놀린 유도체도 강력한 항균 활성을 갖는다. 이러한 퀴놀린 유도체는 높은 항균 활성을 지닐 뿐만 아니라 매우 안전하다고도 생각된다[참조; 유럽 특허원 제0191185호 및 제0341493호].

항균 활성 외에도, 퀴놀린 유도체의 생체내 거동은 안전성과 효능의 측면에 서 중요하다. 경구 흡수성, 분배 및 분비와 같은 퀴놀린 유도체의 생체내 거동은 퀴놀린 분자의 친유성 및 수용성과 깊은 관계가 있다. 퀴놀린 유도체의 항균 활성은 퀴놀린 골격의 7-위치(또는 7-위치에 상응하는 위치)의 사이클릭 아민 치환체의 구조에 의해 상당한 영향을 받는다. 그러나, 강력한 항균 활성을 나타낸다는 것을 실험적으로 입증해온 사이클릭 아민 치환체를 지닌 퀴놀린 화합물은 이들의 우수성을 임상적으로 나타내는데는 종종 실패하게 된다. 본 발명의 발명자들은 이러한 현상의 한가지 원인이 퀴놀린 분자의 친유성에 기인하며 이의 1-위치(또는 1-위치에 상응하는 위치)에 할로게노사이클로프로필 그룹, 특히 플루오로사이클로프로필 그룹을 갖는 퀴놀린 유도체는 매우 균형된 친유성을 지니기 때문에 항균 활성이 우수할 뿐만 아니라 안전성과 효능이 높게 나타난다는 것을 밝혀내었다.

다른 한편으로는, 1-위치에 시스-할로게노사이클로프로필 그룹을 갖는 퀴놀린 유도체는 항균 활성과 안전성의 면에서 우수한 특성을 지닌다. 이러한 퀴놀린 유도체는 사이클로프로판 환의 피리돈카복실산 잔기와 할로겐 원자 사이의 입체화학적 관계에 기인하는, 다른 위치에서의 입체이성체와는 무관하게 할로게노사이클로프로판 환 잔기에 기인하는 한 쌍의 거울상이성체(enantiomer)를 함유한다. 거울상이성체의 혼합물인 퀴놀린 유도체의 라세미체 화합물 그 자체를 약제로서 적용할 수 있다.

입체이성체가 할로게노사이클로프로판 잔기 이외의 위치, 특히 7-위치의 치환체에 존재하는 경우, 이러한 퀴놀린 유도체는 부분입체이성체(diastereomer), 즉 4종류 이상의 입체이성체를 함유한다. 부분입체이성체의 혼합물은 상기한 물리적 특성을 갖는 이성체들의 혼합물이며 그 자체뤌 약제로서 적용하기는 힘들다.

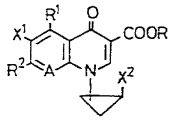
본 발명의 발명자들은 부분입체이성체를 함유할 수 있을지라도 단일의 입체 이성체로 이루어진 1-(1.2-시스-2-플루오로사이클로프로필)-치환된 퀴놀린 유도체를 수득할 목적으로 집중적인 연구를 수행하였다.

그 결과, 본 발명의 발명자들은 순수한 이성체로서 시스-2-플루오로사이플로프로필아민의 각각의 입체이성체를 별도로 수득하는데 성공하였다. 당해 시스-플루오로사이클로프로필아민을 출발물질로 하여, 본 발명의 발명자들은 플루오로사이클로프로판 환의 입체 구조에만 기여하는 퀴놀린 유도체의 각각의 대장체를 별도로 수득하였다.

본 발명에 이르러, 중간체로서 유용한 위에서 언급한 퀴놀린 유도체를 수득하였고, 중간체 퀴놀린 유도체를, 질소 함유 헤테로사이클릭 치환체를 단일 이성체의 7-위치로 도입시키는 단일 이성체만으로 이루어진 질소 함유 헤테로사이클릭 화합물과 반응시킴으로써 단일 부분입체이성체 단독으로 이루어진 광학 활성 퀴놀린 유도체를 합성할 수 있게 되었다.

본 발명의 발명자들은 생성된 각각의 부분입체이성체가 강력한 항균 활성을 나타내며 또한 현저하게 증진된 선택적 독성을 지닌다는 점을 측인하여 본 발명을 완결하였다.

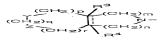
본 발명은 일반식(l)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

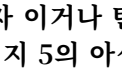
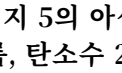
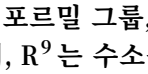
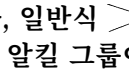
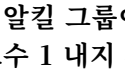
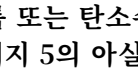
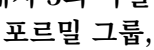
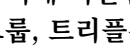


(I)

상기 식에서,

X^1 및 X^2는 등일하거나 상이할 수 있고 각각 할로겐 원자를 나타내고; R^1은 수소원자, 하이드록실 그룹, 티올 그룹, 할로게노메틸 그룹, 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹 또는 탄소수 1 내지 6의 알콕시 그룹 또는 치환되거나 치환되지 않은 아미노 그룹이고;

R^2는 일반식 

의 비사이클릭 헤테로사이클릭 치환체[여기서, R^3 및 R^4는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 수소원자, 탄소수 1 내지 4의 알킬 그룹 또는 탄소 1 내지 4의 알콕시 그룹이거나, R^3과 R^4는 함께 결합하여 단일 결합을 형성하여, 이들이 결합되는 두 개의 탄소원자 사이에 이중결합을 제공할 수 있고; Y는 산소원자. 황원자, 일반식  의 그룹(여기서, R^5 및 R^6은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 수소원자 이거나 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이다), 일반식  의 그룹(여기서, R^7은 수소원자, 포르밀 그룹, 탄소수 2 내지 5의 아실 그룹 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬그룹이다), 일반식  의 그룹(여기서, R^8은 수소원자, 포르밀 그룹, 탄소수 2 내지 5의 아실 그룹 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬 그룹이다) 또는 일반식 의 그룹(여기서, R^9는 수소원자, 포르밀 그룹, 탄소수 2 내지 5의 아실 그룹 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬 그룹이다)이고, Z는 산소원자, 황원자, 일반식  의 그룹(여기서, R^{10} 및 R^{11}은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 수소원자이거나 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이다), 일반식  의 그룹(여기서, R^{12}는 수소원자, 포르밀 그룹, 탄소수 2 내지 5의 아실 그룹 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬 그룹이다), 일반식  의 그룹(여기서 R^{13}은 수소원자 포르밀 그룹, 탄소수 2 내지 5의 아실 그룹 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬 그룹이다) 또는 일반식  의 그룹(여기서, R^{14}는 수소원자, 포르밀 그룹, 탄소수 2 내지 5의 아실 그룹 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬 그룹이다)이고, m 및 n은 각각 독립적으로 0 내지 2의 정수이고, 단 m과 n의 합은 2 또는 3의 정수이며, p, q 및 r은 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, 단 p, q 및 r의 합은 0 내지 3의 정수이며, 비사이클릭 헤테로사이클릭 치환체는 각각 탄소수가 1 내지 6인 1개 내지 4개의 알킬 그룹에 의해 치환될 수 있다]이고; A는 질소원자 또는 일반식  의 그룹(여기서, X^3은 수소원자, 할로겐 원자, 시아노 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 그룹 또는 치환되거나 치환되지 않은 아미노 그룹이다)이며; R은 수소원자, 페닐 그룹, 아세톡시메틸 그룹, 피발로일옥시데틸 그룹, 에톡시카보닐 그룹, 콜린 그룹, 디메틸아미노에틸 그룹, 5-인단일 그룹, 프탈리디닐 그룹, 5-알킬-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일메틸 그룹, 3-아세톡시-2-옥소부틸 그룹, 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹, 탄소수 2 내지 7의 알킬옥시메틸 그룹, 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬렌 잔기와 페닐 잔기로 이루어진 페닐알킬 그룹이다.

본 발명은 R^2가 단일 입체이성체를 갖는 헤테로사이클릭 치환체인 일반식(I)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

본 발명은 1,2-시스-할로게노사이클로프로필 그룹이 단일 입체이성체를 갖는 치환체인 일반식(I)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

본 발명은 1,2-시스-할로게노사이클로프로필 그룹이 (1R,2S)-2-할로게노사이 클로프로필 그룹인 일반식(I)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

본 발명은 X^2가 불소원자인 일반식(I)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

본 발명은 R^2가 2,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일 그룹, 3,7-디아자비사이 클로(3.3.0)옥트-1(5)-엔-3-일 그룹 및 2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체인 일반식(I)의 화합물에 관한 것 이다.

본 발명은 단일 부분입체이성체로 이루어진 일반식(I)의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

본 발명은 8-클로로-7-(2,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일)-8-클로로-6-플루오로-1-[(1R,25)-2-플루오로사이클로프로필1-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산, 5-아미노-7-[(S,S)-2,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일]-6,8-디플루오로-1-[(1R.2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산, 7-[(S,S)-2,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일]-6-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-8-메틸-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산, 7-[(S,S)-2,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일]-6,8-디플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산, 8-클로로-7-(3,7-디아자비사이클로(3.3.0)옥트-1(5)-엔-3-일]-6-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산, (+)-8-클로로-6-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-7-[트랜스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산, (-)-8-클로로-6-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-7-[트랜스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로(4.3.0)노난-8-일]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산, 5-아미노-6,8-디플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이플로프로필]-7-(트랜스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산,(-)-5-아미노-7-[시스-2-아자비사이클로[4.3.0]노난-8-밀]-6,8-디플루오로-1-[(1R, 2S)-2-플루오로사이클로프로필7-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린털-카복실산 및 8-클로로춘-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-7-(시스닉-옥사든,8-디아자비사이클로[4.3,0]노난-8-일)-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산으로 이루어진 그룹으로 부터 선택된 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

본 발명은 활성 성분으로서 위에서 언급한 화합물을 함유하는 항균제에 관한 것이다.

본 발명의 화합물에 대한 상세한 설명을 하기에 기술한다. 먼저, 치환체에 대하여 기술한다.

치환체 X^1, X^2 및 X^3에 관해서, 이들이 할로겐 원자인 경우, X^1 및 X^3은 바람직하게는 불소원자이고, X^2는 바람직하게는 불소훤자 또는 염소원자, 바람직하게는 불소원자이다.

R^1은 수소원자, 하이드록실 그룹, 티올 그룹, 할로게노메틸 그룹, 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 그룹 또는 치환되거나 치환되지 않은 아미노 그룹이다. R^1으로 나타내어진 알킬 그룹은 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 측쇄의 알킬 그룹이며, 바람직하게는 메틸 그룹, 에틸 그룹, n-프로필 그룹 및 이 소프로필 그룹을 포함한다. 불소원자는 할로게노알킬 그룹에 대한 바람직한 종류이고, 할로게노알킬 그룹은 바람직하게는 1 내지 3개의 불소원자를 포함한다. R^1으로서의 할로게노메틸 그룹은 바람직하게는 1 내지 3개의 불소원자를 포함한다. 할로게노메틸 그룹의 바람직한 예는 플루오로메틸 그룹 및 디플루오로메틸 그룹을 포함한다. R^1으로서 아미노 그룹 위에 존재할 수 있는 치환체는 포르밀 그룹, 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹 및 탄소수 2 내지 5의 아실 그룹을 포함한다. 알킬 치환된 아미노 그룹의 경우에, 아미노 그룹은 2개의 알킬 그룹을 지닐 수 있다.

R^1 으로서의 아미노 그룹, 하이드록실 그룹 또는 티올 그룹은 알콕시카보닐 그룹[예; t-부톡시카보닐 그룹 및 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐 그룹]; 아르알킬옥시카보닐 그룹 [예; 벤질옥시카보닐 그룹, p-메톡시벤질옥시카보닐 그룹 및 p-니트로벤질옥시카보닐 그룹]; 아실 그룹[예;아세틸 그룹, 메톡시아세틸 그룹, 트리플루오로아세틸 그룹, 클로로아세틸 그룹, 피발로일 그룹, 포르밀 그룹 및 벤질 그룹]; 알킬 그룹 또는 아르알킬 그룹[예; t-부틸 그룹, 벤질 그룹, p-니트로벤질 그룹, p-메톡시벤질 그룹 및 트리페닐메틸 그룹]; 에테르 그룹[예; 메톡시메틸 그룹, t-부톡시메틸 그룹, 테트라하이드로피라닐 그룹 및 2,2,2-트리클로로에톡시메틸 그룹] 및 실릴 그룹[예; 트리메틸실릴 그룹, 이소프로필디메틸실릴 그룹, t-부틸디페닐실릴 그룹, 트리벤질실릴 그룹 및 t-부틸디페닐실릴 그룹]과 같은 일반적으로 사용되는 보호그룹에 의해 보호될 수 있다.

치환체 R^2 는 비사이클릭 질소 함유 헤테로사이클릭 치환체이다. 질소 함유 헤테로사이클릭 치환체는 질소 함유 헤테로사이클릭 화합물로부터 유도된 치환체이다. 바람직한 헤테로사이클릭 치환체는 포화된 것이며, 다시 말해서, 이의 사이클릭 구조를 구성하는 탄소원자가 질소원자로 치환된 지환족 화합물로부터 유도된 치환체이다.

비사이클릭 치환체의 바람직한 환 시스템은 비사이클로[3.3.0], [4.3.0], [5.3.0], [4.4.0] 또는 [5.4.0] 시스템이다. 2개의 환 중의 하나는 하나의 질소원자를 함유하는 5원 또는 6원 환인데, 이를 통해서 헤테로사이클릭 치환체 R^2 는 대개 퀴놀린 환 또는 나프틸리덴 환의 7-위치에 결합된다. 당해 질소 함유 환은 질소원자, 산소원자 및 황원자로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 함유할 수 있는 두번째 4원 내지 7원 환과 융합된다. 두번째 환이 질소원자를 함유하는 경우, 질소원자는 수소원자, 포르밀 그룹, 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹 또는 탄소수 2 내지 5의 아실 그룹으로 치환될 수 있으며, 당해 질소원자 다음에 카보닐 그룹이 존재할 수 있다.

R^2 를 구성하는 2개의 환에 의해 공유된 2개의 탄소원자는 각각 R^3 및 R^4 에 의해 치환된다. R^3 및 R^4 는 각각 수소원자, 탄소수 1 내지 4의 알킬 그룹 또는 탄소 수 1 내지 4의 알콕시 그룹이다. R^3 및 R^4 는 환에 의해 형성된 평면의 동일한 쪽(시스-배위)이나 상이한 쪽(트랜스-배위)에 존재할 수 있다. 2개의 환에 의해 공유된 2개의 탄소원자 사이의 결합은 단일결합이거나 이중결합일 수 있다.

R^2 는 또한 각각 탄소수가 1 내지 6인 1 내지 4개의 알킬 그룹에 의해 추가로 치환될 수 있다.

바람직한 비사이클릭 질소 함유 헤테로사이클릭 치환체는 다음을 포함한다; 2,8-디아자비사이클로(4.3.0)-노난-8-일 그룹 및 이의 8-알킬화된 동족체 [예; 8-메틸-, 8-에틸-, 8-프로필-, 8-이소프로필- 등]:

3,7-디아자비사이클로[3.3.0]-옥트-1(5)-엔-3-일 그룹 및 이의 7-알킬화된 동족체[예; 7-메틸-, 7-에틸-, 7-프로필-, 7-이소프로필- 등];

3,7-디아자비사이클로[3.3.0]-옥탄-3-일 그룹 및 이의 7-알킬화된 동족체[예; 7-메틸-, 7-에틸-, 7-프로필-, 7-이소프로필- 등];

3,8-디아자비사이클로[4.3.0]-논-1(6)-엔-8-일 그룹 및 이의 3-알킬화된 동족체[예; 3-메틸-, 3-에틸-, 3-프로필-, 3-이소프로필- 등];

3,8-디아자비사이클로[4.3.0]-노난-8-일 그룹 및 이의 3-알킬화된 동족체[예; 3-메틸-, 3-에틸-, 3-프로필-, 3-이소프로필- 등];

3-옥소-2,5,8-트리아자[4.3.0]-노난-8-일 그룹 및 이의 모노- 또는 디알킬화된 동족체[예; 2-메틸-, 2-에틸-, 2-프로필-, 2-이소프로필-, 5-메틸-, 5-에틸-, 5-프로필-, 5-이소프로필-, 2,5-디메틸-, 2,5-디에틸-, 2,5-디프로필-, 2,5-디이소 프로필-, 2-메틸-5-에틸-, 2-메틸-5-프로필-, 2-메틸-5-이소프로필-, 2-메틸-5-메틸-, 2-에틸-5-메틸-, 2-프로필-5-메틸-, 2-이소프로필-5-메틸-, 2-에틸-5-프로필, 2-에틸-5-이소프로필-, 2-프로필-5-에틸, 2-이소프로필-5-에틸-, 2-프로필-5-이소프로필-, 5-프로필-2-이소프로필- 등

5-옥소-2,4,8-트리아자[4.3.0]-노난-8-일 그룹 및 모노- 또는 이의 디알킬화된 동족체[예; 2-메틸-, 2-에틸-, 2-프로필-, 2-이소프로필-, 4-메틸-, 4-에틸-, 4-프로필-, 4-이소프로필-, 2,4-디메틸-, 2,4-디에틸, 2,4-디프로필-, 2,4-디이소프로필-, 2-메틸-4-에틸-, 2-메틸-4-프로필-, 2-메틸-4-이소프로필-, 2-메틸-4-메틸-, 2-에틸-4-메틸-, 2-프로필-4-메틸-, 2-이소프로필-4-메틸-, 2-에틸-4-프로필-, 2-에틸-4-이소프로필-, 2-프로필-4-에틸-, 2-이소프로필-4-에틸-, 2-프로필-4-이소프로필-, 4-프로필-2-이소프로필- 등; 2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]-노난-8-일 그룹 또는 이의 5-알킬화된 동족체[예: 8-메틸-, 8-에틸-. 8-프로필-, 8-이소프로필 등].

질소 함유 헤테로사이클릭 치환체 R^2는 이의 질소원자를 통해 퀴놀린 핵의 7-위치에 결합되는 것이 특히 바람직하다. 질소 함유 헤테로사이클릭 치환체가 이의 탄소원자에 결합되는 화합물은 또한 본 발명의 범위내에 포함된다.

비사이클릭 질소 함유 헤테로사이클릭 치환체 R^2를 도입시키는데 사용되는 질소 함유 헤테로사이클릭 화합물이 입체이성체를 포함하는 경우, 입체이성체의 혼합물과 퀴놀린 화합물 사이의 반응은 1-위치에서 도입된 비사이클릭 질소 함유 헤테로사이클릭 치환체와 1,2-시스-2-할로게노사이클로프로필 그룹 사이의 입체화학적 관계에 기인한 퀴놀린 유도체의 부분입체이성체들의 혼합물을 형성시킨다. 따라서, 이러한 경우에, 출발 물질로서 질소 함유 헤테로사이클릭 화합물의 단일 입체이성체를 사용하는 것이 바람직하다.

퀴놀린 핵의 7-위치에 비사이클릭 질소 함유 헤테로사이클릭 치환체를 도입시키기 위한 반응을 수행하는데 있어서, 헤테로사이클릭 환의 질소원자는, 알콕시 카보닐 그룹(예; t-부톡시카보닐 그룹 및 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐 그룹), 아르알콕시카보닐 그룹[예; 벤질옥시카보닐 그룹, p-메톡시벤질옥시카보닐 그룹 및 p-니트로벤질옥시카보닐 그룹]; 아실 그룹[예, 아세틸 그룹, 메톡시아세틸 그룹, 트리플루오로아세틸 그룹, 클로로아세틸 그룹, 피발로일 그룹, 포르밀 그룹 및 벤조일 그룹]; 알킬 그룹 또는 아르알킬 그룹[예; t-부틸 그룹, 벤질 그룹, p-니트로 벤질 그룹, p-메톡시벤질 그룹 및 트리페닐메틸 그룹]; 에테르 그룹[예; 메톡시메틸 그룹, t-부톡시메틸 그를, 테트라하이드로피라닐 그룹 및 2,2,2-트리클로로에톡시메틸 그룹]; 및 실릴 그룹[예, 트리메틸실릴 그룹, 이소프로필디메틸실릴 그룹 및 t-부틸디페닐실릴 그룹]과 같은 일반적으로 사용되는 보호그룹에 의해 보호될 수 있다.

1,2-시스-2-할로게노사이클로프로필 그룹은 이후에 기술한다.

본 발명의 화합물의 N_1-위치에서의 사이클로프로필 그룹은 할로겐 원자, 바람직하게는 불소원자에 의해 치환되는데, 이는 전체 분자의 친유성을 감소시키는 효과가 있다. 본 발명의 발명자는 중추신경계로의 약제의 분배 및 담즙으로의 분기는 화합물의 친유성이 증가함에 따라 가속되며, 따라서 본 발명의 N_1-(1,2-시스-2-할로게노사이클로프로필) 치환된 피리돈카복실산 유도체는 독성이 낮다는 것을 밝혀냈다. 사이클로프로필 그룹위의 할로겐 원자는 불소원자 및 염소원자를 포함하며, 불소원자가 특히 바람직하다.

할로겐 원자와 피리돈카복실산 잔기는 사이클로프로판 환에 대하여 시스-배위로 존재하는 것이 바람직하다. 7-위치에서의 비사이클릭 질소 함유 헤테로사이클릭 치환체의 입체이성체화에 관계없이, 1-위치에서의 시스-2-할로게노사이클로프로필 잔기는 한쌍의 대장체를 제공한다. 각각의 대장체는 강력한 항균 활성 및 높은 안전성을 나타내는 것으로 밝혀졌다.

부분입체이성체가 일반식(I)의 화합물에 존재할 수 있는 경우, 사람 또는 동물에 단일 부분입체이성체를 포함하는 화합물을 투여할 필요가 있다. 본 발명에서 사용된 " 단일 부분입체이성체" 라는 용어는 기타의 부분입체이성체를 전혀 함유하지 않는 화합물 뿐만 아니라 전체 구조가 화학적으로 순수하다고 인식되는 정도로 기타의 부분입체이성체를 항유하는 화합물을 포함하는 것으로 해석된다. 다시말해서 이는 기타의 부분입체이성체가 생리학적 활성 또는 생리화학적 상수에 실질적인 영향을 주지 않는 한 일정한 정도로 존재할 수 있다는 의미로서 해석된다. 더구나, 화합물이 이성체적으로 순수한 상태로 존재하는 경우, 이러한 화합물은 " 단일 입체이성체를 갖는" 것으로 해석하는 것이 안전하다.

본 발명의 피리돈카복실산 유도체는 유리 형태로나 또는 산 부가염 또는 카복실 그룹에서의 염의 형태로 존재할 수 있다. 산 부가염은 무기산염[예; 하이드로클로라이드, 설페이트, 니트레이트, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드 및 포스페이트] 및 유기산염 [예; 아세테이트, 메탄설포네이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 시트레이트, 말레에이트, 푸마레이트 및 락테이트]을 포함한다.

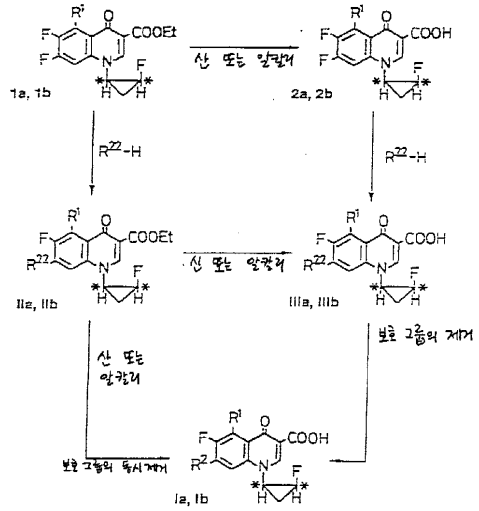
카복실 그룹에서의 염은 무기염 및 유기염 [예; 알칼리 금속염(예; 리튬염, 나트륨염 및 칼륨염); 알칼리 토금속염(예; 마그네슘염 및 칼슘염); 암모늄염; 트리에틸아민염; N-메틸글루카민염 및 트리스-(하이드록시메틸)아미노메탄염] 둘 다를 포함한다.

유리 피리돈카복실산 유도체, 이의 산 부가염 및 카복실 그룹에서의 이의 염은 수화물로서 존재할 수 있다.

다른 한편으로는, 퀴놀린 유도체의 카복실산 잔기가 에스테르 잔기인 경우, 이들은 합성 중간체 또는 프로 드럭(pro-drug)(약물 전구체)로서 유용하다. 예를들면, 알킬 에스테르, 벤질 에스테르, 알킬옥시알킬 에스테르, 페닐알킬 에스테르 및 페닐 에스테르는 합성 중잔체로서 유용하다.

프로 드럭으로서 사용할 수 있는 에스테르는 생체내에서 쉽게 분해되어 유리 카복실산을 제공할 수 있는 에스테르이며, 아세톡시메틸 에스테르, 피발로일옥시메틸 에스테르, 에톡시카보닐 에스테르, 콜린 에스테르, 디메틸아미노에틸 에스테르, 5-인단일 에스테르, 프탈리디닐 에스테르, 5-알킬-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일 메틸 에스테르 및 옥소알킬 에스테르(예; 3-아세톡시-2-옥소부틸 에스테르)를 포함한다.

본 발명에 따르는 화합물을 제조하는 방법은 퀴놀린 골격을 갖는 화합물에 대한 설명적인 실시예를 사용하여 하기에 설명한다.



상기 반응도식에서, R^{22} 는 R^2 로서나 또는 이의 보호 그룹으로서 동일한 비사이플릭 질소 함유 헤테로사이클릭 치환체를 나타낸다.

일반식(la) 또는 (1b)의 광학적으로 활성이고 입체이성체적으로 순수한 1-(1,2-시스-2-플루오로사이클로프로필)-6,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로퀴 놀린-3-카복실산 에틸 에스테르를 산성 또는 알칼리성 조건하에서 가수분해시켜 일반식(2a) 또는 (2b)의 유리 카복실산 유도체를 수득한다. 이후에, 일반식(2a) 또는 (2b)의 화합물을 일반식 R^{22} -H의 비사이클릭 질소 함유 헤테로사이클릭 화합물과 반응시켜 일반식(IIIa) 또는 (IIIb)의 목적하는 화합물을 수득한다. 목적하는 경우, R^{22} 의 보호 그룹을 보호 그룹에 따라 선택된 조건하에서 제거시켜 일반식(Ia) 또는 (Ib)의 목적하는 화합물을 수득한다. 퀴놀린 화합물과 비사이클릭 질소 함유 헤테로사이클릭 화합물 사이의 치환반응은 용매[예; 디메틸 설폭사이드, 피리딘, 아세토니트릴 또는 3-메톡시부탄올] 중에서 실온 내지 약 150℃, 바람직하게는 약 40 내지 약 120℃의 온도에서 수행할 수 있다. 반응시간은 약 30분 내지 약 5시간이며, 약 30분 내지 약 2시간의 반응시간 동안에 대개 반응이 완결된다.

또는, 일반식(Ia) 또는 (Ib)의 화합anf을 위에서 기술한 바와 유사한 조건하에서 비사이클릭 질소 함유 헤테로사이클릭 화합물과 반응시키고, 생성된 일반식 (IIa) 또는 (IIb)의 화합물을 분리시키지 않고 산성 또는 알칼리성 조건하에서 가수분해시키고 정제한 다음, 필요한 경우, R^{22} 로부터의 보호 그룹을 분해 처리하여 일반식(IIIa), (IIIb), (la) 또는 (Ib)의 목적하는 화합물을 수득한다.

일반식(Ia) 또는 (Ib)의 화합물을 합성하는데 필요한 입체이성체적으로 순수한 시스-2-플루오로사이클로프로필아민은 다음과 같이 합성할 수 있다.

2-플루오로사이클로프로판카복실산을 (R)-(+)-α-메틸벤질아민과 반응시켜 N-[1-(R)-페닐에틸]-1,2-시스-2-플루오로사이클로프로판카복스아미드를 수득한다. 당해 반응은 N,N'-카보닐디이미다졸의 존재하에 테트라하이드로푸란 중에서 수행하거나 혼합된 무수물 방법에 따라 수행한다. 혼합된 무수물 방법에서, 카복실산을 비양성자성 용매에 용해시키고 저온에서 염기의 존재하에서 할로게노포름산 에스테르와 반응시킨다. 이후에, 반응 생성물을 위에서 언급한 벤질아민과 반응시키고, 반응 혼합물을 공지된 방법으로 처리하여 카복스아미드를 수득한다. 생성된 카복스아미드를 크로마토그래피하여 N-[1-(R)-페닐에틸]-1,2-시스-2-플루오로사이클로프로판카복스아미드의 각각의 거울상이성체로 분리시킨다.

혼합된 무수물 방법에 사용되는 용매는 바람직하게는 에테르[예, 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산 및 1,2-디메톡시에탄]; 할로겐화 탄화수소[예; 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 및 1,1,2,2-테트라클로로에탄]; 방향족 탄화수소(예; 벤젠, 톨루엔 및 크실렌) 및 지방족 탄화수소(예; 펜탄, 헥산, 헵탄 및 사이클로헥산)과 같은 비양자성 용매를 포함한다. 이들 용매 중에서, 테트라하이드로푸란, 클로로포름 등이 일반적으로 사용된다. 반응을 수행함에 있어서, 용매에 함유된 물은 일반적으로 미리 제거된다.

할로게노포름산 에스테르중의 할로겐 원자는 대개 염소원자이다. 에스테르는 메틸, 에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 페닐, p-니트로페닐, 벤질 등의 에스테르를 포함한다.

사용되는 염기는 무기 염기이거나 또는 유기 염기일 수 있다. 무기 염기의 예는 알칼리 금속의 수산화물, 탄산염 또는 탄산수소염[예; 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산수소나트륨 및 탄산수소칼륨]를 포함한다.

유기 염기의 예는 트리알킬아민[예; 트리에틸아민, 트리프로필아민, 트리부틸아민 및 N,N-디이소프로필에틸아민]; 디알킬아닐린[예; 디에틸아닐린 및 디메틸 아닐린] 및 포화 또는 방향족 헤테로사이클릭 화합물I예; N-메틸모르폴린, 피리딘 및 N,N-디메틸미노피리딘]을 포함한다.

생성된 카복스아미드의 광학 이성체로의 분리는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피, 압력하의 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피, 예비 TLC, 고성능 액체 크로마토 그래피 등을 사용하여 통상적인 방법으로 수행할 수 있다. 크로마토그래피 이외의 일반적으로 사용되는 분리 기술[예; 재결정법, 재침전법 등]을 통해서 광학 이성체로도 분리시킬 수도 있다.

이와 같이 분리된 광학 활성 카복스아미드 화합물은 산정 조건에서 가열시킴으로써 광학 활성 시스-2-플루오로사이클로프로판카복실산을 수득한다. 가열 공정은, 예를 들면, 카복스아미드를 진한 황산에 용해시킨 다음, 가열시킴으로써 수행 한다. 황산, 질산등을 사용할 수도 있다. 반응은 또한 용매[예;아세트산, 저급 알콜 등]의 존재하에 수행할 수 있다.

생성된 카복실산 화합물은 t-부탄올의 존재하에서 커티우스 반응(Curtius reaction)을 수행하여 보호된 시스-1-(t-부톡시카보닐아미노)-2-플루오로사이클로프로판으로 직접 전환시킨다. 당해 반응은 디페닐포스포릴 아지드를 사용하여 편리하게 수행할 수 있고, 중간체 아지드 화합물의 합성 반응은 이에 제한되지 않으며, 일반적인 합성 공정을 적용시킬 수 있다.

이와 같이 수득된 입체이성체적으로 순수한 시스-2-플루오로사이클로프로필아민 유도체를 출발물질로 하여, 1-위치에 시스-플루오로사이클로프로필 그룹을 갖는 퀴놀린 유도체를 단일 대장체로서 수득할 수 있는데, 이후에 이를 위에서 기술된 바와 같은 비사이클릭 질소 함유 헤테로사이클릭 화합물과 반응시켜 본 발명의 퀴놀린 유도체를 수득한다.

본 발명의 화합물은 강력한 항균 활성을 지니기 때문에 사람. 동물 또는 어류용의 약제, 농업용 화학물질 또는 식품용 방부제로서 유용하다.

사람용 약제로서 사용하기 위한 본 화합물의 용량은 성인에 대해 1일에 50mg 내지 1g, 및 바람직하게는 100 내지 300mg의 범위내이다.

가축 용도에 있어서, 이 용량은 일반적으로 체중 kg당 1일에 1 내지 200mg, 바람직하게는 5 내지 100mg이나, 투여 목적(치료용 또는 예방용), 동물의 종류 및 크기, 전염체의 종류, 및 증상에 따라 다르다.

상술한 1일 투여량은 1일 1회 또는 2 내지 4회의 분할 용량이다. 경우에 따라, 1일 용량은 상기 정의한 범위를 초과할 수 있다.

본 발명에 따른 화합물은 다양한 감염 질환을 유발하는 광범위한 범위의 미생물에 대해 활성이며 이들 전염체에 의해 유발된 질병을 예방, 완화 또는 치료하는데 효과적이다.

본 발명의 화합물이 효과적인 세균 또는 세균형 미생물의 예에는 스타필로콕시(Staphylococci), 스트렙토코쿠스 피오게네스(Streptococcus pyogenes), 스트렙 토코쿠스 해롤리티쿠스(Streptococcus haemoloyt icus), 엔테로콕시 (enterococci), 스트렙토코쿠스 뉴모니아에(Streptococcus pneumoniae), 펩토스트렙토콕시(peptostreptococci), 네이세리아 고노로에아에(Neisseria gonorrhoeae), 에스케리키아 콜라이(Escherichia coli), 시트로박터 종(Citrobacter sp.)., 시겔라 종(Shigella sp.), 클렙시엘라 뉴모니아에(Klebsiella pneumoniae), 엔테로박터 종(Enterobacter sp.), 세라티아 종(Serratia sp.), 프로테우스 종(Proteus sp.), 슈도모나스 아에루기노사(Pseudomonas aeruginosa), 하에모필루스 인플루엔자에(Haemophilus influenzae), 아시네토박터 종(Acinetobacter sp.), 캄필로박터 종(Campylobacter sp.) 및 클라마이도준 트라코마티스(Chlamydozoon trachomatis)가 포함된다.

이들 병원체에 의해 유발되는 질병에는 모낭염, 푸릉클(furuncle), 옹(carbuncle), 단독, 결합조직염, 림프관염/림파선염, 표저, 피하농양, 한선염, 좌창 응괴, 감염성 죽종, 항문성 농양, 유선염, 외상, 화상 또는 외과적 상해후의 표재성 이차감염. 인두후두염, 급성 기관지염 , 편도염, 만성 기관지염. 기관지확장, 산재성 판기관지초염, 만성 호흡질환의 2차 감염, 폐염, 신우신염, 방광염, 전립선염, 부고환염, 임균성 요도염, 비-임균성 요도염, 담낭염, 담관염, 세균성 이질, 장염, 부속기염, 자궁내 감염, 바르톨린선염, 안전염, 맥립종, 누낭염, 건선염, 각막궤양, 골염, 정맥동염, 치주증, 치관주위염, 하악염, 복막염, 심내막염, 패혈증, 수막염 및 피부감염이 포함된다.

본 발명의 화합물은 또한 에스케리키아(Escherichia), 살모넬라(Salmonella), 파스퇴렐라(Pasteurella), 해모필루스(Haemophithus), 보르데텔라(Bordetella), 스타필로코커스(Staphylococcus) 및 마이코플라스마(Mycoplasma) 속에 속하는 것과 같이 가축 질병을 유발시키는 다양한 미생물에 효과적이다. 가축질병의 예에는 대장균증, 풀로륨 질병, 조류 파라티푸스, 가금 콜레라, 감염성 코감기, 포도상구균 감염증 및 마이코플라스모시스와 같은 가금의 질병; 대장균증, 살모넬라증. 파스퇴렐라균 감영증, 혈호균속 감염증, 위축성 비염, 삼출성 표피염 및 마이코플라스모시스와 같은 돼지의 질병; 대장균증, 살모넬라증, 출혈성 패혈증, 마이코플라스모시스, 소 전염성 흉막폐염 및 소 유선염과 같은 가축의 질병; 대장균 패혈증, 살모넬라증, 출혈성 패혈증, 자궁농증 및 방광염과 같은 개의 질병; 삼출성 늑막염, 방광염, 만성 비염 및 혈로균속 감염과 같은 고양이의 질병; 및 세균성 설사 및 마이코플라스모시스와 같은 고양이 새끼의 질병이 포함된다.

본 발명의 화합물을 함유하는 약제학적 항균성 제제의 투여형은 투여 경로에 따라 적절히 선택되며 통상적인 제조방법에 의해 제조할 수 있다. 경구 투여용 투여 형태의 예에는 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 액제, 시럽제, 엘릭서제 및 오일 또는 수성 현탁제가 포함된다.

주사용 제제는 안정화제, 방부제 및 가용화제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 이러한 보조제를 함유할 수 있는 주사용 액제는 용기내로 집어넣어서, 예를 들면, 동결건조에 의해 고화시킴으로써 사용시 용해되는 고체 제제를 제조할 수 있다. 용기는 단일 투여량 또는 다중 투여량을 함유할 수 있다.

외용 제제에는 액제, 현탁제, 유제, 연고, 겔, 크림 , 로션 및 분사제가 포함 된다.

고형 페제는 활성 화합몰외에, 약제학적으로 허응되는 첨가제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 활성 화합물은 충전제, 증량제(bulking agent), 결합제, 붕해제, 흡수 가속화제, 습윤제 및 윤활제 중에서 필요에 따라 선택된 첨가제와 혼합하여 고형 제제로 제형화할 수 있다.

액체 제제에는 액제, 현탁제 및 유제가 포함된다. 이들은 현탁화제, 유화제 등과 같은 보조제를 함유할 수 있다.

이 화합물은 동물에게 직접 또는 사료와 혼합하거나, 동물에게 직접 주는 용해된 형태로 또는 물 또는 사료와 혼합하여 경구적으로 투여하거나, 주사에 의해 비경구적으로 투여할 수 있다.

가축용으로, 당해 화합물은 당해 분야의 통상적인 방법에 따라 산제, 세립제, 가용성 산제, 세립제, 액제 및 주사제로 제형화할 수 있다.

이제 본 발명을 제형 실시예, 참조 실시예 및 실시예의 방법으로 예시하지만, 본 발명은 이에 한정되지는 않는다. 모든 %는 달리 제시하지 않는 한 중량%이다. 항균 활성 검정은 문헌[참조; Japan Society of Chemotherapy (Chemotherapy) 29(1), 76 (1981)]에서 정의한 방법으로써 수행하며, 이 결과를 최소 억제 농도(MIC)로서 [표 1]에 요약한다

[제형 실시예 1]

[캡슐제]

실시예 2의 화합물 100.0mg

옥수수 전분 23.7mg

CMC · Ca 22.5mg

하이드록시메틸 셀룰로즈 3.0mg

마그네숨 스테아레이트 1.5mg

합계 : 150.0mg

[제형 실시예 2]

[액제]

실시예 2의 화합물 1-10g

아세트산 또는 수산화나트름 0.5-2g

에틸 p-하이드록시벤조에이트 0.1g

정제수 88.9-98.4g

합계 : 100g

[제형 실시예 3]

[사료와 혼합용 산제]

실시예 2의 화합물 1-10g

옥수수 전분 98,5-89.5g

약간의 무수성 규산 0.5g

합계 : 100g

[참조 실시예 1]

[N-[1-(R)-페닐에틸]-1,2-시스-2-플루오로사이클로프로판카복스아미드(4a), (4b)]

1-1. 카보닐디이미다졸 방법:

테트라하이드로푸란(이후, THF로 약술) 30mℓ에 시스-2-폴루오로사이클로프로판카복실산 1.0g을 용해시키고, 여기에 N,N'-카보닐디이미다졸 1.789을 가한 다음 실온에서 1시간 동안 교반한다. 이 혼합물에 추가로 (R)-(+)-α-메틸벤질아민 1.45g을 가하고. 이 혼합물을 추가로 2시간 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 클로로포름으로 추출한다. 이 추출몰을 10% 시트르산 수용액 및 물로 계속 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 감압하에 용매를 제거한다. 잔류하는 점성 오일 물질을 고성능 액체 크로마토그래피하여 각각의 입체이성체로 분리한다. 각각의 입체이성체를 디이소프로필 에테르로부터 재결정화하여 화합물 (4a) 및 (4b)를 수득한다.

분리 조건:

컬럼 : 뉴클레오실(Nucleosil) 50-5[20mm (내부직경) x 250mm (길이)], 「제조원:센슈 사이언티픽 캄파니, 리미티드(Senshu Scientific Co.. Ltd.); 센슈팩 SCC 실리카, 782-lN)

용매 : 에틸 아세테이트/THF(9:1의 용적비)

유속 : 9.0ml/분

체류시간 : 화합물(4a)의 경우, 11분 화합물(4b)의 경우 13분

[화합물(4a)]

융점 : 108℃

C_{12} H_{14} FNO에 대한 원소분석 :

계산치 : C 69.55; H 6.81; N 6.76

실측치 : C 69.31; H 7.01; N 6.65

$[\alpha]_D$: +6l.96 ° (c=0.965; 클로로포름)

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δppm :

0.92-1.34 (2H, m), 1.50 (3H, d, J=7Hz), 1.50-1.96 (1H, m), 4.68 (1H, dm, J=64Hz), 5.14 (1H. m), 7.4 (5H, s)

[화합물(4b)]

융점 : 102℃

C_{12} H_{17} NO에 대한 원소분석 :

계산치 : C 69.55; H 6.81; N 6.76

실측치 : C 69.45; H 6.87; N 6.70

$[\alpha]_D$: +143.61 ° (c=0.830 ; 클로로포름)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm :

0.98-1.34 (2H, m), 1.52 (3H, d, J=7Hz), 1.64-1.96 (IH, m), 4.58 (1H, dm. J=66Hz), 5.24 (1H. m), 7 4 0 (5H, m)

1-2. 혼합 무수물 방법 :

THF 50m1에 2-플루오로사이클로프로판카복실산(시스-트랜스 혼합물) 4.19g 및 트리에틸아민 4.07g을 용해시키고, 이 용액을 -10℃로 냉각시킨다. 이 용액에

THF 20ml 중의 에틸 클로로포르메이트 4.73g의 용액을 적가한 후 10분 동안 교반하며, THF 30m1 중의 (R)-(+)-α-메틸벤질아민 4,88g의 용액을 이 온도에서 추가로 적가한 다음 실온에서 15분 동안 교반한다. 감압하에 용매를 제거하고, 잔사는 벤젠으로 추출한다. 추출물을 10% 시트르산 수용액, 1N 수산화나트륨 수용액 및 물로 계속 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 제거하고 잔류하는 담황색 오일 물질을 용출제로서 벤젠과 에틸 아세테이트의 혼합물을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물(4a) 및 (4b)를 수득한다.

[참조 실시예 2]

[(-)-시스-2-플루오로사이클로프로판카복실산(5a)]

농축 염산 15ml에 아미드 화합물(4a) 530mg을 용해시키고, 이 용액을 5시간 동안 교반하면서 100 내지 110℃로 가열한다. 이 반응 혼합물에 물 20ml를 가하고, 이 혼합물은 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 탄산수소나트륨 수용액으로 추출하고 에틸 아세테이트로 세척한다. 농축 염산으로 수성층의 pH를 5로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 용매를 제거하여 담황색 오일 물질로서의 표제 화합물을 수득한다.

$[\alpha]_D$: -23.13° (c=1.020, 클로로포름)

^{1}H-MNR ($CDC1_3$) δppm :

1.0-1.42 (1H, m), 1.60-2.10 (2H, m), 4.82 (1H, dm, J=65Hz), 12.0 (1H, s)

[참조실시예 3]

[(+)-시스-2-플로우로사이클로플로판카복실산(5b)]

진한 염산 30ml에 아미드 화합물(4b) 1.65g을 용해시키고, 이 용액을 5시간 동안 교반하면서 100 내지 110℃에서 가열한다. 탄산수소나트륨을 사용하여 반응 혼합물의 pH를 8 내지 9로 조정하고 클로로포름으로 세척한다. 농축 염산을 사용하여 수성층의 pH를 4로 조정하고 에털 아세테이트로 추출한다. 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 담황색 오일 물질로서의 표제 화합물을 수득한다

$[\alpha]_D$: +21.56° (c=1.113, 클로로포름)

1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

1.0-1.42 (1H, m), 1.56-1.98 (2H, m), 4.76(1H, dm, J=66Hz), 11.32 (1H, s)

[참조 실시예 4]

[(+)-시스-1-(t-부톡시카보닐아미노)-2-플루오로사이클로프로판(6a)]

3급-부탄올 5ml에 참조 실시예 2에서 수득한 카복실산 화합물(5a) 200mg, 디페닐포스포릴 아지트 603mg 및 트리에틸아민 203mg을 용해시키고, 이 용액을 환류하에 4.5시간 동안 가열한다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사는 클로로포름으로 추출한다. 추출물은 10% 시트르산 수용액, 2% 수산화나트륨 수용액 및 물로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사는 용출제로 클로로포름을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 적용시켜 무색 결정으로서의 표제 화합물을 수득한다.

융점 : 73℃

$[\alpha]_D$: +65.7℃(c=0.610, 클로로포름)

^{1}H-NMR ($CDC1_3$) δ ppm :

0.6-1.3 (2H. m), 1.46 (9H, s), 2.50-2.76 (1H, m), 4.62 (1H. dm, J=65Hz), 4.5-5.0 (1H. 광범위)

[참조 실시예 5]

[(-)-시스-1-(t-부톡시카보닐아미노)-2-플루오로사이클로프로판(6b)]

3급-부탄올 6ml에 참조 실시예 3에서 수득한 카복실산 화합물(5b) 265mg, 디페닐포스포릴 아지드 800mg 및 트리에틸아민 270mg을 용해시킨다. 이 용액을 참조 실시예 4에서와 동일한 방식으로 후처리하여 무색 결정으로서의 표제 화합물을 수득한다.

융점 : 63℃

$[\alpha]_D$: -60.2° (c=0.740, 클로로포름)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

0.66-1.3 (2H, m). 1.46 (9H, 5). 2.48-2.74 (1H. m), 4,58 (1H. dm, J=75Hz), 4.6-5,1 (1H, 광범위)

생성물은 이로부터 유도된 퀴놀린 유도체의 X-선 분석으로부터 (1R, 2S)-1-(t-부톡시카보닐아미노)-2-플루오로사이클로 프로판임 이 할인된다.

[참조 실시예 A]

[에틸 (+)-2-[[(1,2-시스-2-플루오로-1-사이클로프로필)아미노]에틸렌-1-3-옥소-3-(3-클로로-2,4,5-트리플루오로페닐)프로피오네이트]

에틸 3-클로로-2,4,5-트리플루오로벤조일아세테이트 1.5g, 에틸 오르토포르 메이트 6ml 및 아세트산 무수물 10m1의 혼합몰을 1.5시간 동안 교반하면서 110 내지 120℃에서 가열한다. 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시괴 건조시키고, 잔사는 디클로로메탄 10m1에 용해시킨다.

트리플루오로아세트산 10ml를 얼음으로 냉각시키고, 여기에 (-)-시스-1-(t-부톡시카보닐아미노)-2-플루오로사이클로프로판(6b) 1.12g을 용해시킨다. 이 용액을 실온에서 20분 동안 교반한 후 감압하에 농축시켜 건조시킨다. 잔사를 디클로로메탄 20ml에 현탁시키고 얼음으로 냉각시키며, 트리에틸아민 7.0g을 가한후 20분 동안 교반한다. 혼합물을 가하여 모두를 1시간동안 교반한다. 이 혼합물을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 용매를 강압하에 제거한다. 잔사를 벤젠과 에틸 아세테이트의 흔합물(4:1의 용적)로 용출시켜 섬광 크로마토그래피한다. 생성물을 함유하는 분획으로부터 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 디이소프로펄 에테르-n-헥산으로 세척하여 결정으로서의 표제 화합물 1 74g을 수득한다.

융점 : 99-100℃

$[\alpha]_D$: +6.70° (c=0.895, 클로로포름)

$C_{15}H_{12}ClF_4NO_3$에 대한 원소분석:

계산치(%) : C 49.26; H3.31; N3.83

실측치(%) : C 49.41; H 3.60; N 4.06

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm :

0.95 및 1.08 (3H. 1:2.5, 각각 t. J=7H2), 1.0-1.5 (2H, m), 2.8-3.15 (1H, m), 4.03 및 4.07 (2H. 1:2.5, 각각 q, J=7Hz), 4.78 (1H, dm, J=65Hz), 7.13 (1H. ddd, J=5.9, 8.6, 9.5Hz), 8.20 및 8.25(1H, 1:2.5, 각각 d, J=14Hz).

[참조 실시예 B]

[에틸 (-)-8-클로로-6,7-디플루오로-1-(1,2-시스-2-플루오로-1-사이클로프로필)-4-옥소-1-1,4-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트]

60% 수산화나트륨 560mg을 무수 n-헥산으로 2회 세척하고 무수 디옥산 10ml에 현탁시킨다. 이 현탁액을 무수 디옥산 20m1 중의 에틸 (+)-2-[[(1,2-시스-2-플루오로-1-사이클로프로필)아미노]메틸렌]-3-옥소-3-(3-클로로-2,4,5-트리플루오로페닐)프로피오네이트 1.70g의 용액에 가한 다음 실온에서 2시간 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고 0.1N 염산을 잔사에 가한다. 이렇게 형성된 결정을 여과하여 수집하고, 물 및 디에틸 에테르로 세척하며, 감압하에 건조시켜 무색 결정으로서의 표제 화합물 1.44g을 수득한다. 이 화합물은 X-선 분석에 의해 에틸 8-클로로-6,7-디플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실레이트임이 확인된다.

융점 : 174℃

$[\alpha]_D$: -45.3° (c=1.05, 클로로포름)

$C_{15}H_{11}ClF_3NO_3$에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C 52.12; H 3.21; N 4.05

실측치(%): 51.80; M 3.45; N 4.15

^{1}H-HMR ($CDCl_3$) δ ppm;

1.40 (3H, t, J=7Hz), 1.4-1.9 (2H, m), 4.08 (1H, m), 4.39 (2H, q. J=7Hz), 4.90 (1H, dm, J=65Hz), 8.24 (1H, dd, J=10, 11Hz)

IR (KBr) : ν_{max} cm^{-1} : 3100, 2998, 1731, 1638, 1614, 1470, 1317

[참조 실시예 C]

[(-)-8-클로로-6,7-디플루오로-1-(1,2-시스-2-플루오로-1-사이클로프로필)-4-옥소-1,4-디하이드로퀴놀린-3-카복실산]

에틸 (-)-8-클로로-6,7-디플루오로-1-(1,2-시스-2-플루오로-1-사이클로프로필)-4-옥소-1,4-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트 1.40g 및 농축 염산 10ml의 혼합물을 2.5시간 동안 교반하면서 110℃에서 가열한다. 이 반응 혼합물에 물 50m1를 가하고, 침전된 결정은 여과하여 수집하며 물 및 디에틸 에테르로 세척하고, 감압 하에 농축시켜 무색 결정으로서의 표제 화합물 1.16g을 수득한다.

융점 : 177-182℃

$[\alpha]_D$: -26.8° (c=0.90. 클로로포름)

$C_{13}H_7ClF_3NO_3$에 대한 원소분석:

계산치(%) : C 49.16; H 2.22; N 4.05

실측치(%) : C 49.28; H 2.40; N 4.66

^{1}H-HMR ($CDCl_3$) δ ppm;

1.3-2.0 (2H, m), 4.12-4.34 (1H, m), 4.95 (1H, dm, J=63Hz), 8.27 (1H, dd. J=8, 8Hz), 8.87 및 8.89(1H, 각각 s 스플릿, 1:1)

[참조 실시예 6]

[6-벤질-5,6-디하이드로-5,7-디옥소피롤로[3,4-b]피리딘]

2,3-피리딘디카복실산 100g에 실온에서 아세트산 무수물 170ml를 적가하고, 이 혼합물을 110℃까지 가열하며, 4시간 동안 교반한다. 반응이 완료된 후, 용매를 감압하에 제거한다. 이 잔사에 디에틸 에테르 200ml를 가하고, 침전된 결정은 여과하여 수집하며 디에틸 에테르로 추출(100mlx4회)하여 산 무수물 화합물 86g을 수득한다. 이 생성물에 벤질아민 76ml를 얼음으로 냉각시키면서 가하고, 혼합물 180℃에서 30분 동안 교반한다. 반응 화합물에 아세트산 무수물 170ml을 얼음으로 냉각시키면서 적가한 다음 110℃에서 2시간 동안 교반한 반응이 완료된 후 반응 혼합물을 냉각시키고, 에탄올 500ml를 가한다. 이렇게 형성된 결정을 여과하여 수집하고 에탄올로 세척(100m1×3회)하여 표제 화합물 89.4g을 수득한다.

융점 : 163-165℃ (에탄올로부터 재결정화됨)

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm :

4.28 (2H, 5), 7.26-7.34 (5H, m), 7.80 (1H, dd, J=7.8, 5.4Hz), 8.31 (1H, dd, J=7.8, 1.5Hz), 8.99 (1H, d d, J=5.4. 1.5Hz)

[참조 실싱예 7]

[6-벤질-5,7-디옥소-옥타하이드로피롤로[3.4-b]피리딘]

6-벤질-5,7-디하이드로-5,7-디옥소피롤로(3.4-b)피리딘 10g에 2-메톡시 메탄올 84ml 및 탄소상 루테늄 촉매 1.5g을 가하고 4.5kg/cm^{2}의 가압 수소 가스 대기하에 22시간 동안 수소화한다. 여과하여 촉매를 제거하고, 여액은 농축시킨다. 농축물에 2-메톡시에탄을 84ml 및 목탄상 팔라듐 촉매 2g을 가하고 4.5kg/cm^{2}의 가압 수소 가스 대기하에 7시간 동안 수소화한다. 촉매를 여과하여 제거하고, 여액은 농축시켜 표제 화합물 10.4g을 수득한다. 수소화 전체를 통해 반응 용기는 텅스텐 램프로 가열된다.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm :

1.52 (2H, dt, J=11.8, 5.9Hz), 1.65 (1H, dt, J=6.8, 13.4Hz), 1.97 (1H. dt, J=5.9, 13 4Hz), 2 68 (1H, dt, J=11.8, 5.9Hz), 2.79 (1H, dt, J=11,8, 5.9Hz). 2.86 (1H, dd, J=6.8, 7.3Hz), 3.85 (1H, d, J=7.3Hz), 4.65 (2H, s), 7.26-7.34 (5H, m)

[참조 실시예 8]

[6-벤질-옥타하이드로피롤로[3.4-b]피리딘]

무수 THF 50ml에 수소화리튬알루미늄 4.9g을 현탁시키고, 무수 THF 50m1 중의 6-벤질-5,7-디옥소-옥타하이드로피롤로[3.4-b]피리딘 3g의 용액을 얼음으로 냉각시키면서 교반하면서 적가한다. 첨가 후, 반응 혼합물을 환류하 6시간 동안 가열한다. 반응이 완료된 후, 물 4.9ml, 수성 암모니아 4.9ml 및 물 15ml를 이 순서로 얼음으로 냉각시키면서 반응 혼합물에 가한다. 반응 혼합물을 셀라이트(Celite®)를 통해 여과하고 여과 케이크는 THF로 세척(10mlx4회)한다. 합한 여액 및 세척액을 무수 황산나트륨으로 건조 및 농축시켜 오일성 물질로서의 표제 화합물 2.49g을 수득한다.

^{1}H-HMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

1.31-1.4 (2H, m), 1.46-1.65 (2H, m), 2.02 (1H, br s), 2.12-2.20 (1H, m). 2.47-2,54 (2H, m), 2.56 및 2.69(각각 1H, 각각 t, J=8.8Hz), 2.78 (1H, dd. J=5.4, 10.3Hz), 2.91 (1H. dt, J=12.7, 3.9Hz), 3.15 (1H, dt, J=5.4, 2.0Hz), 3.63 및 3.69 (각각 1H, 각각 d, J=12.7Hz), 7.14-7 28(5H, m)

[참조 실시예 9]

[6-벤질-1-t-부톡시카보닐옥타하이드로피롤로[3.4-b]피리딘]

아세토니트릴 25m1에 6-벤질-옥타하이드로피롤로[3.4-b]피리딘 2.49g을 용해시키고, 여기에 아세토니트릴 27ml 중의 $Boc_2$0 3.75g의 용액을 실온에서 적가한 다음, 이 온도에서 14시간 동안 교반한다. 반응이 완료된 후, 에틸 아세테이트 200m1를 반응 혼합물에 가하고 이 혼합물을 포화된 탄산수소나트륨 100ml로 세척하며 무수 황산나트름으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사는 용출제로서 n-헥산과 에틸 아세테이트의 4:1(용적비) 혼합물을 사용하는 플로리실(Florisil®) 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 오밀성 물질로서의 표제 화합물 2.86g을 수득한다.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δppm :

1.44 (9H, s), 1.38-1.56 (2H, m), 1.59-1.73 (2H, m), 2.11-2.18 (1H, m). 2.45-2.55 (1H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 2.70-2.85 (3H, m), 3.63 및 3 70 (각각 1H, 각각 J=13.2Hz), 3.88 및 4,60 (각각 1H, 각각 br s), 7.23-7.32 (5H, m)

[참조 실싱예 10]

[1-t-부톡시카보닐옥타하이드로피롤로[3,4-d]피리딘]

에탄올 50ml에 6-벤질-1-t-부톡시카보닐옥타하이드로피롤로[3.4-b]피리딘 2.86g을 용해시키고, 5% 탄소상 팔라듐 500mg을 여기에 가한다. 반응 용기가 텅스텐 램프로 가열되는 동안 4kg/㎠의 가압 수소 가스 대기하에서 1.5시간 동안 수소화시킨다. 반응이 완료된 후, 촉매를 여과하여 제거하고, 여액을 농축시켜 오일성 물질로서의 표제 화합물 1.98g을 수득한다.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm :

1.46 (9H, s), 1.40-1.52 (2H, m), 1.66-1.71 (2H, m), 2.07-2.10 (1H, m). 2.71-2.80 (3H, m), 3.09-3.19 (2H, m), 3.91 및 4.50 (각각 1H, 각각 br s).

[참조 실시예 11]

[(4aS,7aS)-6-벤질옥타하이드로피롤로[3,4-b]피리딘]

뜨거운 에탄올에 6-벤질옥타하이드로피롤로[3.4-b]피리딘 16.4g 및 D-(-)-타르타르산 11,3g을 용해시키고, 아세

톤을 이 용액에 가한다. 침전된 결정을 여과하여 수집하고 메탄올과 아세토니트릴의 혼합물로부터 3회 재결정화시켜 타르타레이트 7.1g을 수득한다. 타르타레이트를 1N 수산화나트륨 수용액 100ml에 용해시키고 혼합물을 클로로포름으로 추출(100ml×3회)한다. 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물 3.49g을 수득한다

[참조 실시예 12]

[(4aS,7aS)-6-벤질-1-t-부톡시카보닐옥타하이드로피롤로[3,4-b]피리딘]

아세토니트릴 100ml에 참조 실시예 11에서 수득한 광학 활성 (4aS,7aS)-t-벤질옥타하이드로피롤로[3.4-b]피리딘 3.49g을 용해시키고, 아세토니트릴 30m1 중의 Boc_2O 4,27g의 용액을 빙냉하에 여기에 적가한 다음, 실온에서 14시간 동안 교반한다. 반응이 완료된 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사는 용출제로서 n-헥산과 에틸 아세테이트의 4:1 혼합 용액(용적비)을 사용하여 플로리실 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 용출제로부터 오일성 물질로서의 표제 화합물 4.0g을 수득한다. 생성물은 하기 조건하에서 수행한 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 광학 순도가 99.6%ee임이 밝혀졌다.

컬럼: 다이젤 키랄셀(Daicel Chiralcel) OD, 25cm x 0.46cm

이동상: n-헥산: 이소프로필 알콜 = 99:1(용적비)

유속: 0.2ml/분

온도: 실온

검측: UV (254nm)

체류시간: (R.R)-화합물의 경우 23.49분

(S.S)-화합물의 경우 26.59분

[참조 실시예 13]

[(4aS,7aS)-1-t-부톡시카보닐옥타하이드로피롤로[3,4-b]피리딘]

에탄올 130m1에 (4aS,7aS)-6-벤질-1-t-부톡시 카보닐옥타하이드로피롤로[3.4-b]피리딘 3.86g을 용해시키고 5% 탄소상 팔라듐 1g을 여기에 가한다. 반응 용기는 텅스텐 램프로 가열되고 4kg/㎠의 가압 수소 가스 대기하에서 수소화한다.

반응이 완료된 후, 촉매는 여과하여 제거하고, 여액은 농축시켜 표제 화합물 2.75g을 수득한다.

[실시예 1]

[7-([S,S]-2-t-부톡시 카보닐-2,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일)-8-클로로-6-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산]

아세토니트릴 20ml에 8-클로로-6,7-디플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 344mg, (S,S)-1-t-부톡시 카보닐옥타하이드로피롤로[3.4-b)피리딘[또한, " (S,S)-2-t-부톡시카보닐-2,8-아자비사이클로[4.3.0]노난" 이라고도함], 490mg 및 트리에틸아민 1ml를 용해시키고, 이

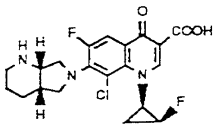
용액을 환류하에 5시간 동안 가열한다. 반응이 완료된 후, 용매는 감압하에 제거한다. 잔사에 물 30ml를 가한후, 클로로포름으로 추출(30ml×4회)한다. 합한 유기층은 10% 시트르산 수용액 100ml로 세척하여 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 감압하에 용매를 제거하고, 잔사를 아세토니트릴로부터 재결정화하여 표제 화합물 317mg을 수득한다.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

1.49 (9H, s) 1.46-1.57 (4H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.23-2.29(1H, m), 2.83-2.89 (1H, m), 3.14-3.18 (1H m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.90-3.97 (1H, m), 4.08-4.18 (2H, m), 4.23-4.32 (1H, m), 4.73-4.95 (2H, m), 7.98 (1H, d. J=13.2Hz), 8.78 (1H, s), 14.51 (1H, br s).

[실시예 2]

[7-클로로-7-([S,S]-2,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일)-8-플로로손-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산]



7-([S.S)-2-t-부톡시카보닐-2,8-디아자비사이클로[4.3.0]-노난-8-일)-8-클로로-6-플루오로-1-[(1R, 2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 314mg과 트리플루오로아세트산 10ml의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한다. 반응이 완료된 후, 트리플루오르아세트산을 감압하에 제거하고, 잔사를 1N 수산화나트륨 수용액에 용해시켜 pH가 12가 되도록 한다. 이 용액의 pH는 염산을 사용하여 7.4로 조정하고 클로로포름으로 추출(30m1×4회)한다. 합한 유기상은 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 용매를 제거한다. 잔사를 에탄올과 클로로포름의 혼합물로부터 재겉정화하여 침상형 결정으로서 표제 화합물 173mg을 수득한다.

융점: 240-241℃ (분해)

$[\alpha]_D^{25}$: -270.0° (c=0.50, 1N NaOH)

$C_{20}H_{20}ClF_2N_3O_3$에 대한 원소분석:

계산치(%): C 56.68; H 4.76; N 9.91

실측치(%): C 56.69; H 4.75; N 9.87

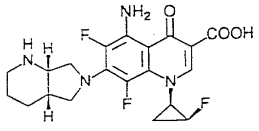
^{1}H-NMR (400MHz, 0.1N NaOD) δ ppm.

1.23-1.40 (1H, m), 1.50-1.80 (3H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.35-2.47 (1H, m), 2.52-2.63 (1H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.36-3.43 (2H, m), 4.10-4.25 (3H, m), 4.93-5.18 (1H, m), 7.78 (1H, d, J=13.6Hz), 8.43 (1H, 5)

실리카 겔 박층 크로마토그래피(전개 용액: 클로로포름:메탄올:물 = 용적비로 7:3:1)로써 분석하는 경우, 본 발명의 화합물의 R_f치는 0.26이다. 한편, N_1-위치에서 불소원자 없이 단순히 사이클로프로필 그룹만을 지닌 화합물(즉, 일본 공개 특허공보 제2-69474호의 화합물)의 R_f치는 0.38이다. 당해 비교로 본 발명의 화합물이 덜 친지성이므로 후자보다 우수함이 입증된다.

[실시예 3]

[5-아미노-7-[(S.S)-2,8-디아자비사이클로(4.3.0)노난-8-일]-6,8-디플루오로-1-[(1R.2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1.4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산]



아세토니트릴 5ml 중의 5-아미노-6,7,8-디플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산(EP-A 제0 341 493호) 158mg, 2-3급-부톡시카보닐-(S,S)-2,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난 226mg, 트리에틸아민 1ml의 용액을 환류하에 22시간 동안 가열한다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 클로로포름 50m1에 용해시킨다. 용액은 10% 시트르산 수용액(200m1, 1회) 및 포화 염화나트름 수용액(100m1, 1회)으로 세척한다. 용액은 무수 황산나트름으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 제거한다. 잔사를 트리플루오로아세트산 10ml에 용해시키고, 용액을 실온에서 5시간 동안 교반한다. 트리플루오로아세트산을 감압하에 제거하고 pH가 12에 이를때까지 1N NaOH를 이 잔사에 가한다. pH가 7.4에 이를때까지 이 용액에 염산을 가한다. 용액을 4분획의 클로로포름 50ml로 추출한다.

추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시린다. 용매는 감압하에 제거하고 잔사는 에탄올에 용해시킨다. 이 용액은 급속 냉동기(deep freezer)내에 보관한다. 수득되는 결정성 생성물을 수집하고 건조시켜 표제 화합들 118mg을 수득한다.

융점 :145-149℃

$[\alpha]_D^{25}$: -271.30° (c = 0.12, MeOH)

^{1}H-NMR(400MHz. 0.1N NaOD) δ ppm :

1.45-1.79 (6H. m), 2.26-2.38 (1H, m), 2.54-2.63(1H, m), 2.88-2.94 (1H, m), 3.29-3.58 (3H. m), 3.79-4.02 (3H, m), 4.85-5.08 (1H, m), 8.18 (1H. s)

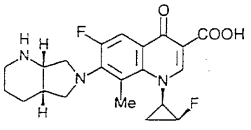
$C_{20}H_{21}F_3N_4O_3 \cdot 1/4H_2O$에 대한 원소분석:

계산치(%): C 56.27; H 5.08; N 13.12

실측치(%): C 56.66; H 5.10; N 12.88

[실시예 4]

[7-[(S,S)-2,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일]-6-플루오로-1-[(1R.2S)-2-플루오로사이클로프로필]-8-메틸-1.4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산]



설포란 6ml 중의 6,7,8-디플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 BF2-킬레이트(6.7.8-디플루오로-1-[(1R,25)-2-플루로로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산(EPA 제0 341 493호)과 삼불소화붕소 에테레이트의 반응으로부터 수득) 590mg, 2-3급-부톡시카보닐-(S,S)-2.8-디아자비사이클로[4.3.0]노난 798mg, 트리에 틸아민 0.49m1의 용액을 실온에서 10일 동안 교반한다. 이 용액에 10% 시트르산 수용액 50ml를 가하고 수득되는 결정을 여과하여 수집한다. 결정을 90% 메탄올 100ml 및 트리에틸아민 2ml에 용해시킨다. 혼합물을 환류하에 3시간 동안 가열한다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 트리플루오로아세트산 6ml에 용해시킨다. 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 용매는 감압하에 제거한다. 잔사에 1N 염산 50ml를 가하고, 혼합물을 클로로포름 50ml로 세척한다. 수성층의 pH가 12가 될때까지 1N 수산화나트륨 수용액을 가한다. 여기에 염산을 가하고 pH를 7.4로 재조정한다. 혼합물은 4분획의 클로로포름 100m1로 추출한다. 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매는 감압하에 제거한다. 잔사를 클로로포름과 에탄올의 혼합물로부터 2회 재결정화하여 표제 화합물 133mg을 수득한다.

융점 : 244-245℃

$[\alpha]_D^{25}$: -343.48° (c = 0.545, 1N NaOH)

^{1}H-HMR (400MHz, 0.1N NaOD) δ ppm :

1.21-1.83 (6H, m), 2.39-2.65 (5H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.18-3.42 (3H, m),

3.88-4.15 (3H, m), 4.95-5.15 (1H, m), 7.68(1H, d, J=14.6Hz), 8.44 (1H , s).

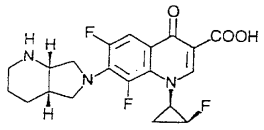
$C_{21}H_{23}F_2N_3O_3$에 대한 원소분석:

계산치(%):C 62.52; H 5.75; N 10.42

실측치(%):C 62.50; H 5.59; N 10.24

[실시예 5]

[7-[(S,S)-2,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일]-6,8-디플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산]



아세토니트릴 10m1 중의 6,7,8-트리플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산(일본 공개특허공보 제5-163244호) 301mg, (S,S)-2,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난 463mg, 트리에틸아민 1ml의 용액을 환류하에 13시간 동안 가열한다. 이 혼합물에 물 50ml를 가하고, 용매는 감압하에 제거한다. 이 혼합물을 3분획의 클로로포름 50ml로 추출하고, 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 제거한다. 잔사를 트리플루오로 아세트산 10ml에 용해시키고, 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 트리플루오로아세트산을 감압하에 제거하고 이 잔사에 1N 수산화나트륨 수용액을 pH가 12가 될 때까지 가한다. 용액에 pH가 7.4가 될때까지 염산을 가한다. 용액을 6분획의 클로로포름 50ml로 추출한다. 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 에탄올로부터 재결정화하여 표제 화합물 320mg을 수득한다.

융점: 271-273℃

$[\alpha]_D^{25}$: -130.90° (c = 0.99, 1N NaOH)

^{1}H-NMR (400MHz, 0.1 NaOD) δ ppm :

1.45-1.80 (6H, m), 2.29-2.39 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.88-2.95 (1H, m), 3.31-3.38 (1H, m) , 3.43-3.60 (2H, m), 3.90-4.04 (3H, m), 4.92-5.14 (1H, m), 7.64 (1H, d, J=14.7Hz), 8.39 (1H, s).

$C_{20}H_{20}F_3N_3O_3$에 대한 원소분석:

계산치(%):C 58.97; H 4.95 ; N 10.31

실측치(%):C 58.72; H 4.91; N 10.22

[참조 실시예 14]

[트랜스-1-3급-부톡시카보닐-4-하이드록시-3-[(1R)-1-페닐에틸아미노]피롤리딘(7)]

에탄올 250ml 중의 1-3급-부톡시카보닐-3,4-에폭시피롤리딘 29.7g 및 (R)-(+)-α-메틸벤질아민 41ml의 용액을 환류하에 16시간 동안 가열한다. 용매를 강압하에 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피한다. 클로로포름과 메탄올의 혼합물(98:2의 용적비)의 용출제로부터 오일성 표제 화합물 15.3g을 수득한다.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

1.30-1,50 (12H, m), 2.84-4.10 (7H, m), 7.22-7.35 (5H, m).

[참조 실시예 15]

[트랜스-1-3급-부톡시카보닐-4-하이드록시-3-[(1R)-1-페닐에틸-아미노]피롤리딘(8a).(8b)]

디클로로메탄 50ml 중의 트랜스-1-3급-부톡시카보닐-4-하이드록시-3-[(1R)-1-페닐에틸아미노]피롤리딘 7.56g의 용액에 클로로아세틸 클로라이드 2.4ml를 -70℃에서 가하고 이 혼합물을 이 온도에서 2시간 동안 교반한다. 이 혼합물에 물 50ml를 가하고 유기상을 분리한다. 유기상은 1N 염산(50ml, 1회)으로 세척하고 포화 염화나트륨 수용액(50ml, 1회)으로 세척한다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 용매는 감압하에 제거한다. 잔사는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피한다. 헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물(4:1의 용적비)의 분획으로부터 표제 화합물의 저극성 부분입체이성체(8a) 3.14g을 수득한다. 또한, 헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물(1:1)의 분획으로부터, 표제 화합물의 다른 고극성 부분입체이성질(8b) 3.85g을 수득한다.

부분입체이성체(8a):

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm :

1.43 (9H, s), 1.68 (3H , d, J=6.8Hz), 3,10-3.87 (5H, m), 4.20 및 4.25 (각각 1H, 각각 d, J=12.7Hz), 4.64 (1H, brs), 5.17 (1H, brs).

부분입체이성체(8b):

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm :

1.37 (9H, 5), 1.75 (3H, d, 1=6.8Hz), 2.80-2.90 (1H, m), 3.05-3.13 (1H, m), 3.26-3.35 (1H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.79-3.84 (1H, m), 4.23 (2H, 5), 4.89-4.95 (1H, m), 5.12-5.19 (1H, m).

[참조 실시예 6]

[트랜스-8-3급-부톡시 카보닐-5-[(1R)-1-페닐에틸]-4-옥소-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난(9a)]

테트라하이드로푸란 200ml 중의 트랜스-1-3급-부톡시카보닐-4-하이드록시-3-((1R)-1-페닐에틸아미노]피롤리딘(8a) 3.14g의 용액에 칼륨 3급-부톡사이드 1g을 가한다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피시킨다. 헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물(1:1의 용적비)의 용출제로부터 표제 화합물(9a) 2.45g을 오일로서 수득한다.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm :

1.41 (9H, 5), 1.56-1.62 (3H, m), 2.95-3.73 (5H, m), 3.97-4.05 (1H, m), 4.43 및 4.49 (각각 1H, 각각 d, J=16.6Hz), 5.85-6.01 (1H, m), 7.30-7.43(5H, m).

[참조 실시예 17]

[트랜스-8-3급-부톡시카보닐-5-[(1R)-1-페닐에틸]-4-옥소-2-옥사-5,8-디아자비사이클로-[4.3.0]노난(9b)]

테트라하이드로푸란 200ml 중의 트랜스-1-3급-부톡시카보닐-4-하이드록시-3-[(1R)-1-페닐에틸아미노]피롤리딘(8b) 3.85g의 용액에 칼륨 3급-부톡사이드 1.23g을 가한다. 참조 실시예 16에 기술된 바와 동일한 방법에 따라서, 표제 화합물(9b) 2.31g을 오일로서 수득한다.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

1.34, 1 40 (9H, m), 1.66 (3H, d, J=7.3Hz), 2.10-2.29 (1H, m), 3.05-4.00 (5H, m), 4.48 (2H, 5), 6.02 (1H, q, J=7.3Hz), 7.25-7.33(5H, m).

[참조 실시예 18]

[트랜스-8-3급-부톡시카보닐-5-[(1R)-1-페닐에틸]-2-옥사-5,8-디아자비사이 클로[4.3.0]노난(10a)]

테트라하이드로푸란 50ml 중의 트랜스-8-3급-부톡시카보닐-5-[(1R)-1-페닐에틸]-4-옥소-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난(9a) 2.45g의 용액에 디보란 테트라하이드로푸란 복합체 1M 용액 7.1ml를 0℃에서 적가한다. 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반한다. 이어서, 디보란 테트라하이드로푸란 복합체 12ml를 이 용액에 가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한다. 빙냉 혼합물에 물 10m1를 가한 다음, 포화 중탄산나트름 수용액 20ml를 실온에서 가한다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 에틸 아세테이트 100m1로부터 추출한다. 유기상을 분리하고 2분획의 포화 염화나트륨 수용액 100m1로 세척하며 무tn 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피한다. 헥산과 에틸 아세테이트 혼합물(2.1)의 용출제로부터 표제 화합물(10a) 1.85g을 오일로서 수득한다.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

1.31-1.45 (12H, m), 2.37-3.95 (l1H, m), 7.20-7.45 (5H, rn).

[참조 실시예 19]

[트랜스-8-3급-부톡시카보닐-5-[(1R)-1-페닐에틸]-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난(10b)]

트랜스-8-3급-부톡시카보닐-5-[(1R)-1-페닐에틸]-4-옥소-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난 (9b) 2.31g으로부터 출발하여 참조 실시예 18에 기술된 것과 동일한 방법에 의해 오일로서의 표제 화합물 (l0b) 1.88g을 수득한다.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDC1_3$) δ ppm :

1.41-1.47 (12H, m), 2.l5-2.25 (2H, m), 2.73-2.83 (1H, m), 2.96-3.05 (2H, m), 3.70-3.95 (6H, m), 7.20-7.38(5H, m)

[참조 실시예 20]

[트랜스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난디트리플루오로아세테이트(11a)]

에탄올 100m1 중의 트랜스-8-3급-부톡시카보닐-5-[(1R)-1-페닐에틸]-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4,3.0]노난(10a) 1.87g과 목탄상 팔라듐 500mg의 혼합물을 4kg/㎠의 가압 수소 대기하에서 6시간 동안 교반한다. 반응 전체를 통해, 반응 용기는 텅스텐 램프를 조사하여 가열시킨다. 촉매를 여과하여 제거한 다음 여액의 용매를 강압하에 제거한다. 잔사를 트리플루오로아세트산 13ml에 용해시키고, 여기에 트리플루오로아세트산 13m1를 0℃에서 가한다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사에 디이소프로필 에테르를 가한다. 수득되는 결정을 수집하고 건조시켜 표제 화합물 1.64g을 수득한다.

^{1}H-NMR (400MHz, D_2O) δ ppm:

3.16-3.42 (3H, m), 3.53-3.64 (2H, m), 3.72-3.79 (2H, m), 3.83-4.02 (1H, m), 4.10-4,17 (1H, m), 4.27-4.32(1H, m) .

[참조 실시예 21]

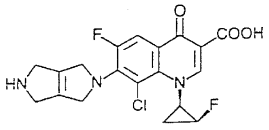
[트랜스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난] 디트리플루오로아세테이트(11b)]

트랜스-8-3급-부톡시카보닐-5-[(1R)-1-페닐에틸]-2-옥사-5,8-디아자비사이 클로[4.3.0]노난(l0b)로부터 출발하여, 참조 실시예 20에 기술된 바와 동일한 방법에 의해 표제 화합물(11b) 1.69g을 수득한다.

^{1}H-NMR스펙트럼은 다른 거울상이성체(lla)의 것과 동일하다.

[실시예 6]

[8-클로로-7-(3,7-디아자비사이클로[3.3.0]옥트-1(5)-엔-3-일]-6-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산]



아세트니트릴 20ml 중의 8-클로로-6,7-디플루오로-1-[(1R,2S)-2-를루오로사 이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 318mg, 3,7-디아자비사이클로[3.3.0]옥트-1(5) 디하이드로브로마이드(일본 공개특허공보 제3-193779호) 544mg 및 DBU 2ml의 용액을 환류하에 15시간 동안 가열한다. 이 혼합물에 1N 수산화나트륨 용액을 가하고, 불용성 물질은 여과하여 제거한다. 여액에 염산을 가하여 pH가 7.4가 되도록 하고, 이 혼합물을 5분획의 클로로포름 50m1로 추출한다. 합한 유기층을 무수 황산나트름으로 건조시키며 용매를 감압하에 제거한다. 잔사를 에탄올과 암모니아수의 혼합물로부터 재결정화하여 표제 화합물 43.7mg을 수득한다.

융점:221-223℃

$[\alpha]_D^{25}$: -66.31° (c = 0.19, 1N NaOH)

^{1}H-HMR (400MHz, 0.1N MaOD) δ ppm :

1,37-1.4 (1H, m), 1.62-1.73 (1H, m), 3.68 (4H, 5), 4.14-4,20, 4.25-4.37 (5H 각각 m), 4.95-4.99 및 5, 11-5.14 (1H, m), 7.95 (1H, d, J=12.7Hz), 8.54 (1H, m).

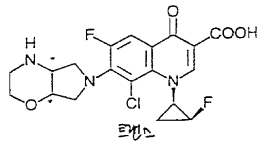
$C_{19}H_{l6}ClF_2N_30_3 \cdot H_2O$에 대한 원소분석:

계산치(%):C 53.59; H 4.26; N 9.87

실측치(%):C 53.60; H 4.06; N 9.76

[실시예 7]

[(+)-8-클로로-6-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-7-[트랜스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]-노난-8-일]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실]



아세토니트릴 5ml 중와 8-클로로-6,7-디플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필-1.7-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 159mg, 트랜스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난 디트리플루오로아세테이트(11a) 356mg 및 트리에틸아민 1ml를 환류하에 6시간 동안 가열한다. 감압하에 용매를 제거하고 잔사에 1N 수산화나트륨을 가하여, pH가 12가 되도록 한다. 혼합물의 pH는 염산을 가함으로써 7.4로 재조정한다. 수득되는 결정은 여과하여 수집하고 에탄올로 세척한다. 이어서, 결정을 에탄올과 클로로포름의 혼합물로부터 재결정화하여 표제 화합물 40.5mg을 수득한다.

융점:141-145℃

$[\alpha]_D^{25}$: 179.38° (c = 0.485, 1N NaOH)

^{1}H-NMR (400MHz, 0.1N NaOD) δ ppm :

1 44-1.75 (2H, m), 3.00-3.17 (3H, m), 3.55-3.85 (6H, m), 4.06-4.12 (1H, m), 4.29-4.35 (1H, m), 4.95-5.09(1H, m), 7.84 (1H, d , J=13.2Hz), 8.54 (1H, s).

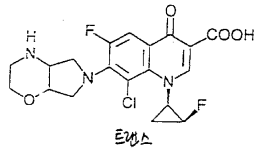
$C_{19}H_{18}ClF_2N_3O_4$에 대한 원소분석:

계산치(%):C 53.59; H 4.26; N 9.87

실측치(%):C 53.33; H 4.54; N 9.63

[실시예 8]

[(-)-8-클로로-6-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-7-[트랜스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일]-1.4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산]



아세토니트릴 5ml 중의 3-클로로-6,7-디플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 159mg, 트랜스-2-옥사-5,8-디아자비사인클로[4.3.0]노난 디트리플루오로아세테이트(11b) 356mg 및 트리에틸아민 1ml의 용액을 환류하에 6시간 동안 가열한다. 용매를 감압하에 제거하고 수득되는 결정은 아세토니트릴, 물 및 에탄올로 계속 세척한다. 결정을 에탄올, 클로로포름 및 알모니아수로부터 재결정화하여 표제 화합물 40.5mg을 수득한다.

융점: 267-270℃ (분해)

$[\alpha]_D^{25}$: -295.38° (c=0.715, 1N NaOH)

^{1}H-NMR (400MHz, 0.1N NaOD) δ ppm:.

1.21-1.35, 1.53-1.66 (각각 1H, 각각 m), 3.00-3.15(3H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.78-4.02 (4H, m), 4.07-4.13 (1H, m), 4.17-4.23 (1H, m), 4.97-5.15(1H, m), 7.80 (1H, d, J=13.7Hz), 8.44 (1H, s).

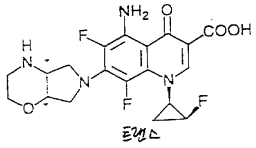
$C_{19}H_{18}ClF_2N_3O_4 \cdot 1/4H_2O$에 대한 원소분석:

계산치(%):C 53.03; H 4.33: N 9.76

실측치(%):C 53.08; H 4.36; N 9.60

[실시예 9]

[5-아미노-6.8-디플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-7-(트랜스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일)-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산]



아세토니트릴 5ml 중의 5-아미노-6,7,8-디플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 158mg, 트랜스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난 디플루오로아세테이트(11b) 356mg 및 트리에틸 아민 1ml의 용액을 환류하에 22시간 동안 가열한다. 감압하에 용매를 제거하고 결정을 수집하여 아세토니트릴, 물 및 에탄올로 세척한다. 결정을 에탄올과 암모니아수의 혼합물로부터 재결정화하여 표제 화합물 147mg을 수득한다.

융점:292-294℃

$[\alpha]_D^{25}$: -297.14° (c=0.595, 1N NaOH)

1H-NMR (400MHz, 0.1N NaOD) δ ppm:

1.41-1.59 (1H, m), 2.82-2.97 (3H, m), 3.51-3.79 (7H, m), 4.01-4.04 (1H, m), 4.82-5.03 (1H, m). 8.18 (1H, 5).

$C_{19}H_{19}F_3N_4O_4$에 대한 원소분석:

계산치(%): C 53.77; H 4.51; N 13.30

실측치(%): C 54.03; H 4.34; N 13.29

[참조 실시예 22]

[1-3급-부톡시카보닐-3-[N-클로로아세틸-N-(1R)-1-페닐에틸아미노]-4-옥소피롤리딘(12a)]

디클로로메탄 5ml 중의 피리디늄 클로로 크로메이트 1.13g의 용액에 디클로로메탄 10ml 중의 트랜스-1-3급-부톡시카보닐-3-[N-클로로아세틸-(1R)-페닐에틸아미노]-4-하이드록시피롤리딘(3a)의 용액을 가하고 이 혼합물을 2시간 동안 교반한다. 이 혼합물에 피리디늄 클로로 크로메이트 0.565g을 가하고, 혼합몰을 밤새 교반한다. 혼합물의 상층액은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피한다. 헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물(1:1의 용적비)의 용출제로부터 표제 화합물(12a) 995mg을 수득 한다.

^{1}H-NMR ($CDC1_3$) δ ppm:

1.42 (9H, 2s), 1.67-1.75 (3H, m), 3.31-4.26 (8H, m), 5.17-5.24 (1H, m), 7.31-7.53 (5H, m).

[참조 실시예 23]

[1-3급-부톡시 카보닐-3-[N-클로로아세틸-N-(1R)-1-페닐에틸아미노]-4-옥소피롤리딘(12b)]

디클로로메탄 50ml 중의 피리디늄 클로로 크로메이트 19.77g의 용액에 디클로로메탄 100m1 중의 트랜스-1-3급-부톡시카보닐-3-[N-클로로아세틸-(1R)-페닐에틸아미노]-4-하이드록시피롤리딘(8b)의 용액을 가하고 이 혼합물을 밤새 교반한다. 혼합물의 상층액을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피한다. 헥산파 에틸 아세테이트의 혼합물(1:1의 용적비)의 용출제로부터 표제 화합물(12b) 9.25g을 수득한다.

^{1}H-NMR (CDC_3) δ ppm :

1.39 (9H, s), 1.74 (3H, d, J=10.25Hz), 3.31-3.43 (3H, m), 3.73-3.97 (2H, m), 4.21 (2H, 2d. J=12.21Hz), 5.23 (1H, dd, J=6.84, 13.67Hz), 7.29-7.41 (5H, m).

[참조 실시예 24]

[시스-8-3급-부톡시카보닐-5-[(1R)-1-페닐에틸아미노]-4-옥소-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난(13a)]

이소프로필 알콜 100ml 중의 1-3급-부톡시카보닐-3-[N-클로로아세틸-N-(1R)-1-페닐에틸아미노]-4-옥소피롤리딘(12a)의 용액에 수소화붕소나트륨 198mg을 천천히 가하고, 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 클로로포름으로 추출한다. 추출물을 10% 시트르산 수용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피한다. 헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물(3:1의 용적비)의 용출제로부터 표제 화합물(13a) 560mg을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

1.43 (9H, 5), 1.53 (3H, d, J=7.32Hz), 3.20-3.48 (4H, m), 3.72-3.91 (1H, m), 3.99-4.00 (1H, m), 4.30 (1H, dd, J=6.61, 63.96Hz), 6.10 (1H, dd, J=7.32, 14.65Hz), 7.31-7.39 (5H, m).

[참조 실시예 25]

[시스-8-3급-부톡시카보닐-5-[(1R)-1-페닐에틸아미노]-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난(14a)]

테트라하이드로푸란 6ml 중의 시스-8-3급-부톡시카보닐-5-[(1R)-1-페닐에틸아미노]-4-옥소-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난(13a) 191mg의 용액에 1M 디보란 테트라하이드로푸란 복합체 1ml를 적가한다. 이 혼합물을 5℃에서 3일 동안 교반한다. 빙냉 반응 혼합물에 물 15ml 및 포화 탄산칼륨 수용액 10ml을 가하고 혼합물을 교반한다. 미 혼합물을 클로로포름으로 추출하고 유기층을 분리한다. 유기층은 포화된 염화나트륨 수용액으로 세척한다. 유기층은 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피한다. 헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물(3:1의 용적비)의 용출제로부터 표제 화합물(14a) 103mg을 수득한다.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm

1.46-1.58 (12H, m), 2.23-2.26 (1H, m) 2.49 (1H, brs), 3.31-3.74(8H. m), 4.05 (1H, brs), 7.30 (5H, brs).

[참조 실시예 26]

[시스-8-3급-부톡시카보닐-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난(15a)]

에탄올 50m1 중의 시스-8-3급-부톡시카보닐-5-[(1R)-1-페닐에틸아미노]-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난(14a) 417mg과 10% 목탄상 팔라듐 200mg의 혼합물을 4,57kg/㎠의 가압 수소 대기하에 4시간 동안 교반한다. 이어서, 추가로 10% 목탄상 팔라듐 100mg을 가하고 상술한 조건하에서 수소화한다. 반응 전체를 통해, 반응 용기는 텅스텐 램프를 조사함으로써 가열시킨다. 촉매를 여과하여 제거하고, 여액의 용매는 강압하에 제거한다. 잔사는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피한다. 10% 메탄올을 함유하는 클로로포름의 용출제로부터 표제 화합물(15a) 286mg을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm :

1.45 (9H, s), 2.41 (1H, brs), 2.71-2.72 (1H, m), 3.10-3.16 (1H, m), 3.39-3.61 (6H, m), 3.83-3.86 (1H, m), 3.98-3.99 (1H, m).

[참조 실시예 27]

[시스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난디트리플루오로아세테이트(16a)]

디클로로메탄 4ml 중의 시스-8-3급-부톡시카보닐-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난(15a) 268mg의 용액에 빙냉하에 교반하면서 트리플루오로아세트산 3ml를 가한다. 이 용액을 동일 온도에서 30분 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사에 디이소프로필 에테르를 가한다. 수득되는 고체는 디이소프로필 에테르로 세척하고 건조시켜 표제 화합물 366mg을 수득한다.

^{1}H-NMR (D_2O) δ ppm :

3.11-3.49 (4H, m), 3.57-3.77 (3H, m), 3.99 (1H, dd, J=3.42, 13.19Hz), 4.07 (1H, td, J=9.76Hz), 4.40 (IH, t, J=3.42Hz).

[참조 실시예 28]

[시스-8-3급-부톡시카보닐-5-[(1R)-1-페닐에틸아미노]-4-옥소-2-옥사-5,8-디 아자비사이클로[4.3.0]노난(13b)]

메탄올 60m1 중의 1-3급-부톡시카보닐-3-[N-클로로아세틸-N-(1R)-1-페닐에틸 아미노]-4-옥소피롤리딘(12b) 3.2g의 용액에 수소화붕소나트륨 127mg을 소량씩 가하고, 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 클로로포름으로 추출한다. 추출물을 10% 시트르산 수용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 잔사를 테트라하이드로푸란 15ml에 용해시키고, 여기에 칼륨 3급-부톡사이드 442mg을 가한 다음. 이 혼합물을 20분 동안 교반한다. 이 혼합물에 10% 시트르산 수용액을 가하고 이 혼합물을 교반한다. 혼합물을 클로로포름으로 추출한다. 추출물은 무수 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 용매를 제거하여 표제 화합물의 조생성물 2.79g을 수득한다.

[참조 실시예 29]

[시스-8-3급-부톡시카보닐-5-[(1R)-1-페닐에틸아미노]-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난(14b)]

테트라하이드로푸란 6ml 중의 시스-8-3급-부톡시카보닐-5-[(1R)-1-페닐에틸아미노]-4-옥소-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난(13b)의 용액에 1M 디보란 테트라하이드로푸란 복합체 19.2ml를 빙냉하에 적가한다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 이 혼합물에 상술한 디보란 용액 5ml를 가하고 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 빙냉 반응 혼합물에 물 및 포화 탄산칼륨 수용액을 가한다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을 포화 염화나트름 수용액으로 세척한다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 용매를 감압하에 제거한다. 잔사는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피한다. 헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물(3:1의 용적비)의 용출제로부터 표제 화합물(14b) 2,17g을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ PPm :

1.27-1,30 (3H, m), 1.39-1.48 (10H, m), 2.68-2.73 (1H, m), 2,79-2.82 (1H, m), 3.02-3.71 (6H, m), 3.84-3.86 (1H, m), 3.90-3.93 (1H, m), 7.23-7.37 (5H, m).

[참조 실시예 30]

[시스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난디트리플루오로아세테이트(16b)]

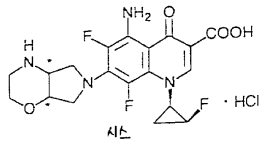
에탄올 50ml 중의 시스-8-3급-부톡시카보닐-5-[(1R)-1-페닐에틸아미노]-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난(14b) 2.46g과 10% 목탄상 팔라듐 1g의 혼합물을 4.5kg/㎠의 가압 수소 대기하에 4시간 동안 진탕한다. 반응 전체를 통해, 반응 용기는 텅스텐 램프로 조사하여 가열한다. 촉매를 여과하여 제거하고 여액의 용매를 감압하에 제거한다. 잔사에 디클로로메탄 40ml를 가하고 여기에 빙냉하에 교반하면서 트리플루오로아세트산 20m1를 가한다. 이 용액을 동일 온도에서 2시간 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고 이 잔사에 디이소프로필 에테르를 가한다. 수득되는 고체를 디이소프로필 에테르로 세척하고 건조시켜 표제 화합물 2.17g을 수득한다.

^{1}H-NMR (D_2O) δ ppm :

3.14-3.50 (3H. m), 3.57-3,79 (3H, m), 3.99 (1H. dd, J=3,47, 13.19Hz), 4.08 (1H, td, J=9.76Hz), 4.40 (1H, t J=2.93Hz).

[실시예 10]

[(-)-5-아미노-7-[시스-2-아자비사이클로(4.3.0]노난-8-일]-6,8-더 플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산]



시스

아세니릭트릴 15ml 중의 5-아미노-6,7,8-디플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로 사이클로프로필]-1.4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 300mg, 시스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4,3.0]노난 디트리플루오로아세테이트(16b) 534mg, 트리에틸아민 1.4ml의 용액을 환류하에 7.5시간 동안 가열한다. 용매를 감압하에 제거하고 수득되는 결정을 수집하여 에탄올과 클로로포름의 혼합물로부터 재결정화함으로써 표제 화합물 221mg을 수득한다.

융점: 228-231℃

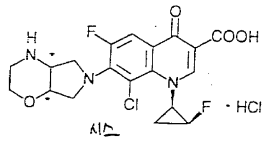
$[\alpha]_D^{25}$: -133.33° (c = 0.708, 1N NaOH)

^{1}H-NMR (1N NaOD) δ ppm :

1.52-1.71 (2H, m), 2.78(1H, d, J=3.67Hz) 3.12-3.19 (1H, m), 3.57-3.69 (3H, m), 3.73 (1H, dd, J=2.44, 11.72Hz), 3.82-3,87 (1H, m), 3.95 (IH, d, J=11 72Hz), 4.06-4.11 (2H, m), 4.19 (1H, s), 4.96-5.14 (1H, m), 8.25(1H, d, J=1,47Hz).

[실시예 11]

[8-클로로-6-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-7-(시스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일)-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산]



아세토니트릴 10ml 중의 8-클로로-6,7-디플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1.4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 213mg, 시스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로(4.3.0)노난 디트리플루오로아세테이트(16b) 356mg 및 트리에틸아민 1ml의 용액을 환류하에 8시간 동안 가열한다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사에 1N 수산화나트륨을 가한다. 이 혼합물을 클로로포름으로 세척하고, 수성층을 염산을 가하여 중화시킨다. 이 혼합물을 클로로포름으로 추출한다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사에 농축 염산 460μl 및 1N 염산 6.5ml를 가한다. 수득되는 결정을 수집하여 표제 화합물 6mg을 수득한다.

융점 : 191-196℃

^{1}H-NMR (1N, NaOD) δ ppm :

0.73-0.75 (1H, m), 0.88-0.93 (1H, m), 1.02-1.10 (1H, m), 1.17-1.25 (1H, m), 2.67 (1H, d, J=13.6Hz), 3.07-3,12 (1H, m), 3.32-3.37 (2H, m), 3.57-3.64 (2H, m), 3.85 (1H, d, J=11.7Hz), 4.09-4.23 (4H, m), 7.71 (1H, d, J=13.6Hz), 8.40(1H, s).

$C_{19}H_{19}Cl_2F_2N_3O_4 \cdot 3/2H_2O$에 대한 원소분석:

계산치(%): C 46.64; H 4.53; N 8.59

실측치(%): C 46.56; H 4.26; N 8.48

[실시예 12]

클로로포름 및 인산염 완충액(pH 7.4)의 용매계중에서 본 발명의 화합물 및 관련 화합물의 분배 계수를 문헌[참조: Journal of Medicinal Chemistry, 1993, 36, 3444-3448]에 따라 측정하고 이 결과를 하기와 같이 요약한다.

화합물(실시예 번호) 분배 계수

실시예 2 p'= 6.69

실시예 4 p'= 3.73

실시예 5 p'= 5.84

바이(Bay) y 3118 p'= 35.8

실시예 7 p'= 26.9

실시예 8 p'= 24.8

화합물 A* p'= 112

*: 8-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-7-(트랜스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일)-4-옥소-3-퀴놀린-3-카복실산(라세미체, 일본 공개특허공보 제5-271229호)

[표 1]

MIC 데이타(μg/mℓ)

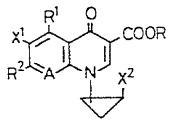
세균		화합물(실시예 번호)					
		실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 9
이.콜라이(E. coli)NIHJ	≤	0.003	0.006	0.013	0.013	0.025	0.006
에스. 플렉스넬라(S. flexneli), 2A, 5503		0.006	0.013	0.025	0.013	0.013	0.013
프로테우스 불가리스(Pr. vulgaris), 08601		0.013	0.025	0.025	0.013	0.013	0.025
프로테우스 미라비리스(Pr. mirabiris), IFO-3849		0.025	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
세라티아 마르세센스(Ser. marcescens), 10100		0.025	0.05	0.05	0.05	0.20	0.10
슈도모나스 아에루기노사(Ps. aeruginosa), 32104		0.05	0.05	0.10	0.10	0.20	0.20
슈도모나스 아에루기노사(Ps. aeruginosa), 32121		0.05	0.05	0.05	0.05	0.10	0.05
에스. 아우레우스(S. aureus), 209P		0.013	0.025	0.025	0.025	0.025	0.013
에스. 아우레우스(S. aureus), 스미스		0.006	0.006	0.013	0.013	0.013	0.006
에스. 에피데르미디스(S. epidermidis), 56500		0.05	0.025	0.05	0.10	0.10	0.025
스트렙토코커스 피오게네스(Str. pyogenes), G-36		0.05	0.10	0.10	0.10	0.10	0.20
스트렙토코커스 파에칼리스(Str. faecalis), ATCC 19433		0.10	0.10	0.20	0.20	0.39	0.10

본 발명은 이의 특정 실시예를 참조로하여 상세히 기술하였지만, 당해 분야의 숙련가에게는 본 발명에 대한 다양한 변화 및 변경이 본 발명의 취지 및 영역에서 벗어나지 않고 수행될 수 있다는 것이 명백할 것이다.

(57) 청구의 범위

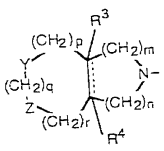
청구항 1.

일반식(I)의 화합물 또는 약제화학적으로 허용되는 이의 염.



(I)

상기식에서, X^1 및 X^2는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 할로겐 원자이고; R^1은 수소원자 또는 아미노 그룹이고, R^2는 일반식



의 비사이클릭 헤테로사이클릭 치환체[여기서, R^3 및 R^4 는 각각 수소원자이거나 R^3 과 R^4 는 함께 결합하여 단일결합을 형성하여, 이들이 결합되는 두개의 탄소원자 사이에 이 중결합을 제공하고;

Y는 일반식 의 그룹(여기서, R^2 은 수소원자이다)이고, Z는 산소원자 또는 일반식 의 그룹(여기서, R^{10} 및 R^{11} 은 각각 수소원자이다)이고, m 및 n은 각각 독립적으로 0 내지 2의 정수이고, 단 m과 n의 합은 2 또는 3의 정수이며, p, q 및 r은 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, 단 p, q 및 r의 합은 0 내지 3의 정수이다]이고;

A는 의 그룹(여기서, X^3 은 수소원자, 할로겐 원자 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이다)이며 R은 수소원자이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R^2 가 단일 입체이성체를 갖는 헤테로사이클릭 그룹인 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 3.

제1항에 있어서, 1,2-시스-할로게노사이클로프로필 그룹이 단일 입체이성체를 갖는 치환체인 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 4.

제1항에 있어서, 1,2-시스-할로게노사이플로프로필 그룹이 (1R,2S)-2-할로게노사이클로프로필 그룹인 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 5.

제4항에 있어서, X^2 가 불소원자인 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, R^2 가 2,8-디아자비사이클로 [4.3.0]노난-8-일 그룹, 3,7-디아자비사이클로[3.3.0]옥트-1(5)--3-일 그룹 및 2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체인 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 7.

제6항에 있어서, R^2 가 2,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일 그룹인 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 8.

제7항에 있어서, R^2 가 (S,S)-2,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일 그룹인 일반식(I)의 화함물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 9.

제6항에 있어서, R^2가 3,7-디아자비사이클로[3.3.0]옥트-1(5)-엔-3-일 그룹인 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 10.

제6항에 있어서, R^2가 2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일 그룹인 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 11.

제10항에 있어서, R^2가 트랜스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일 그룹인 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의염.

청구항 12.

제4항에 있어서, R^2가 시스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일 그룹인 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 13.

제1항에 있어서, 단일 부분입체이성체로 이루어진 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 14.

8-클로로-7-(2,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일)-8-클로로-6-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산, 5-아미노-7-[(S,S)-2,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일]-6,8-디플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산, 7-[(S,S)-2,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일]-6-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-8-메틸-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산, 7-[(S,S)-2,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일]-6,8-디플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산, 8-클로로-7-(3,7-디아자비사이클로[3.3,0]옥트-1(5)-엔-3-일]-6-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산, (+)-8-클로로-6-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-7-[트랜스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산, (-)-8-클로로-6-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-7-[트랜스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산, 5-아미노-6,8-디플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-7-(트랜스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일)-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산,(-)-5-아미노-7-[시스-2-아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일]-6,8-디플루오로-1-[(1R, 2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 및 8-클로로-6-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-7-(시스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일)-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허응되는 이의 염.

청구항 15.

8-클로로-7-(2,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일)-8-클로로-6-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 16.

5-아미노-7-[(S,S)-2,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일]-6,8-더플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 17.

7-[(S,S)-2,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일]-6-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-8-메틸-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 18.

7-[(S,S)-2,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일]-6-8-디플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 19.

8-클로로-7-[3,7-디아자비사이쿨로(3.3.0)옥트-1(5)-엔-3-일]-6-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 20.

(+)-8-클로로-6-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-7-[트랜스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4,3.0]노난-8-일]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 21.

(-)-8-클로로-6-플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-7-1트랜스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 22.

5-아미노-6,8-디플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-7-(트랜스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일)-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 23.

(-)-5-아미노-7-[시스-2-아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일]-6,8-디플루오로-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 24.

8-클로로-6-플루오로-1-(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-7-(시스-2-옥사-5,8-디아자비사이클로[4.3.0]노난-8-일)-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 25.

제1항에 따르는 일반식(I)외 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 담체를 포함하는 항균제.