



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0036106  
(43) 공개일자 2017년03월31일

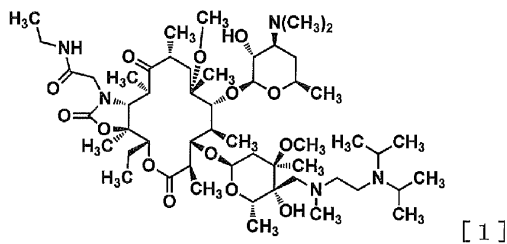
- |  |  |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07H 17/08 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C07H 17/08 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-7007145</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년08월17일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2017년03월15일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2015/072993</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2016/027755<br/>국제공개일자 2016년02월25일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>JP-P-2014-165848 2014년08월18일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인<br/>다이쇼 세이야꾸 가부시끼가이샤<br/>일본 도쿄도 도시마꾸 다카다 3쵸메 24방 1고</p> <p>(72) 발명자<br/>스기모토 도모히로<br/>일본 1708633 도쿄도 도시마꾸 다카다 3쵸메 24방 1고 다이쇼 세이야꾸 가부시끼가이샤 내<br/>하야시 마사토<br/>일본 1708633 도쿄도 도시마꾸 다카다 3쵸메 24방 1고 다이쇼 세이야꾸 가부시끼가이샤 내<br/>가와구치 다카노리<br/>일본 1708633 도쿄도 도시마꾸 다카다 3쵸메 24방 1고 다이쇼 세이야꾸 가부시끼가이샤 내</p> <p>(74) 대리인<br/>장수길, 이석재</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 발명의 명칭 C-4'' 위치환 마크롤라이드 화합물

(57) 요약

종래의 마크롤라이드계 항생 물질에서는 충분한 항균 활성을 얻지 못하는 에리스로마이신 내성균, 예를 들어 내성 폐렴구균, 연쇄구균 및 마이코플라즈마 등에 대해서도 우수한 항균 활성을 나타내는 하기 [1]의 화합물 혹은 약학적으로 허용되는 그의 염, 또는 그들의 수화물 혹은 그들의 용매화물.

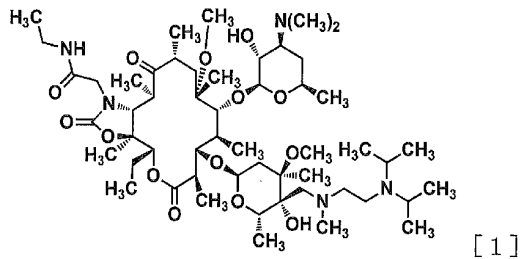


**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

하기 화학식 [1]:



로 표시되는 화합물 혹은 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 수화물 혹은 그들의 용매화물.

**청구항 2**

제1항에 기재된 화합물 혹은 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 수화물 혹은 그들의 용매화물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물을 함유하는 의약 조성물.

**청구항 3**

제1항에 기재된 화합물 혹은 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 수화물 혹은 그들의 용매화물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물을 함유하는 항균제.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 에리스로마이신 유사 골격을 갖는 신규 항생 물질에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 본 발명은 클라디노스의 4" 위치에 질소 원자를 갖는 치환기로 치환된 메틸기를 갖는 마크롤라이드 화합물을 유효 성분으로서 함유하는 감염증의 예방 및/또는 치료를 위하여 사용하는 의약에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 에리스로마이신 A는 그람 양성균, 마이코플라즈마 등에 기인하는 감염증의 치료약으로서 널리 사용되고 있는 항생 물질이다. 그러나, 에리스로마이신은 위산으로 분해되기 때문에, 체내 동태가 일정하지 않다는 결점이 있었다. 따라서 산에 대한 안정성을 증가시킨 유도체가 검토되어, 그 결과, 클래리스로마이신, 아지스로마이신(특허문헌 1 및 2), 록시스로마이신 등의 체내 동태의 안정된 마크롤라이드제가 개발되어 왔다. 외래의 호흡기 감염증을 치료 영역으로 하는 이들 마크롤라이드제는, 특히 임상 분리 빈도가 높은 폐렴구균, 연쇄구균 및 인플루엔자균에 대하여 강한 항균 활성을 가질 필요가 있다. 또한, 시중 폐렴으로부터 마크롤라이드 내성의 폐렴구균이 고빈도로 분리되어 있는 점에서 내성 폐렴구균에 유효한 것도 중요해지고 있다.

[0003] 최근들어 광범위한 연구의 결과, 에리스로마이신 내성 폐렴구균, 에리스로마이신 내성 연쇄구균의 모두에 대해서도 유효한 마크롤라이드로서 아고리다스(Agouridas) 등은 1995년에 HMR3647(텔리스로마이신, 특허문헌 3)을, Or 등은 1998년에 ABT-773(세스로마이신, 특허문헌 4)을 잇따라 발견했다. 그 후, 약효 증강이 도모된 2-플루오로케톨라이드(특허문헌 5)가 더 보고되고 있다.

[0004] 한편, 클라디노스의 4" 위치에 질소 원자를 갖는 치환기로 치환된 메틸기를 갖는 마크롤라이드 화합물에 관해서는, 락톤환 내에 질소 원자를 가진다는 구조적인 특징을 갖고 있는 아잘라이드 타입의 화합물이 대부분이다(특허문헌 6).

[0005] 또한, 에리스로마이신 내성 폐렴구균, 에리스로마이신 내성 연쇄구균의 모두에 대해서도 유효한 마크롤라이드로서, 클라디노스의 4" 위치에 질소 원자를 갖는 치환기로 치환된 메틸기를 갖는 마크롤라이드 화합물에

대해서는, 출원인들도 보고하고 있다(특허문헌 7, 8 및 9). 특히 그 중에서도 특허문헌 7, 8에 기재된 실시예 15가 바람직한 화합물이다.

**선행기술문헌**

**특허문헌**

- [0006] (특허문헌 0001) 미국 특허 명세서 제4474768호
- (특허문헌 0002) 미국 특허 명세서 제4517359호
- (특허문헌 0003) 유럽 일본 특허 제680967호
- (특허문헌 0004) 국제 공개 W098/09978호
- (특허문헌 0005) 국제 공개 W002/32919호
- (특허문헌 0006) 국제 공개 W098/56801호
- (특허문헌 0007) 국제 공개 W02012/115256호
- (특허문헌 0008) 일본 공표 특허 공보 제2014-505723호
- (특허문헌 0009) 일본 공개 특허 공보 제2014-058509호

**발명의 내용**

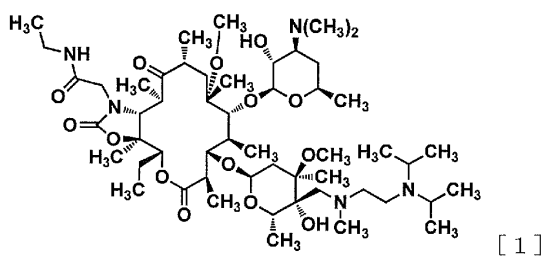
**해결하려는 과제**

[0007] 본 발명의 과제는, 종래의 에리스로마이신 감수성균뿐만 아니라, 에리스로마이신 내성균(예를 들어 내성 폐렴구균, 내성 연쇄구균 및 마이코플라즈마)에 대해서도 유효한 화합물을 제공하는 데 있다.

[0008] 따라서, 본 발명자들은 새로운 마크롤라이드 화합물의 연구를 예의 행한 결과, 하기에 표시하는 화합물이 우수한 항균 활성을 갖는 것을 발견하여, 본 발명을 완성했다.

[0009] 즉, 본 발명에 의해,

[0010] (1) 하기 화학식 [1]:



[0011] 로 표시되는 화합물 혹은 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 수화물 혹은 그들의 용매화물이, 이 목적을 달성하는 것으로서 제공된다.

[0013] 또한, 당해 화합물을 유효 성분으로서 포함하는 감염증의 예방 및/또는 치료제가 본 발명에 의해 제공된다.

**발명의 효과**

[0014] 본 발명의 화합물 혹은 그의 염, 또는 그의 수화물 혹은 그의 용매화물은 미생물, 바람직하게는 그람 양성균 또는 그람 음성균 등의 호기성 또는 혐기성 세균류, 마이코플라즈마나 클라미디아 등에 대하여 폭넓은 항균 활성을 갖고 있으며, 특히 종래의 마크롤라이드계 항생 물질에서는 충분한 항균 활성을 얻지 못한 에리스로마이신 내성균(예를 들어 내성 폐렴구균, 내성 연쇄구균 및 마이코플라즈마) 등에 대해서도 우수한 항균 활성을 나타낸다는 특징이 있다.

**도면의 간단한 설명**

- [0015] 도 1은 시험예 3의 결과를 도시하는 도면.
- 도 2는 시험예 4의 결과를 도시하는 도면.
- 도 3은 시험예 5의 결과를 도시하는 도면.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0016] 본 발명에 있어서, 「그의 약학적으로 허용되는 염」이란, 산 부가염 또는 염기 부가염의 어느 것이든 좋고, 산 부가염으로서는, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 포름산, 트리플루오로아세트산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 스테아르산, 숙신산, 에틸숙신산, 락토비온산, 글루콘산, 글루코헵톤산, 벤조산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 파라톨루엔술폰산, 라우릴황산, 말산, 아스파라긴산, 글루탐산, 아디프산, 시스테인, N-아세틸시스테인, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 요오드화수소산, 니코틴산, 옥살산, 피크르산, 티오시안산, 운데칸산, 아크릴산 중합체, 카르복시비닐 중합체 등의 산과의 염을 들 수 있고, 염기 부가염으로서는, 예를 들어 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염 등의 무기 염기와 염, 모르폴린, 피페리딘 등의 유기 아민, 아미노산과의 염을 들 수 있지만, 이들에 한정되는 일은 없다.
- [0017] 본 발명에 있어서, 「항균제」란 그람 양성 세균, 그람 음성 세균이나 마이코플라스마와 같은 세균에 작용하여 그의 생육을 억제 또는 살균하는 능력을 갖는 물질을 의미한다. 균의 번식을 억제하거나, 일부의 균을 죽여 그의 수를 감소시키거나 하는 것일 수도 있다. 그람 양성 세균으로서는, 예를 들어 포도상구균속(황색 포도상구균, 표피 포도상구균 등), 연쇄구균속(화농연쇄구균, B군 연쇄구균, 폐렴구균 등), 장구균속(엔테로코커스·페칼리스, 엔테로코커스·페슈 등)을 들 수 있다. 그람 음성균으로서는, 예를 들어 슈도모나스속(녹농균 등), 대장균속(대장균 등), 클렙시엘라속(폐렴간균, 클렙시엘라·옥시토키 등), 헤모필루스속(인플루엔자균, 파라인플루엔자균 등), 보르데텔라속(백일해균, 기관지 폐혈증균 등), 세라티아속(세라티아·마르체센스 등), 프로테우스속(프로테우스·미라빌리스 등), 엔테로박터속(엔테로박터·클로아카 등), 캄필로박터속(캄필로박터·제주니 등), 시트로박터속, 비브리오패염균속(장염 비브리오, 콜레라균 등), 모르가넬라속(모르가넬라·모르가니 등), 살모넬라속(티푸스균, 파라티푸스균 등), 시겔라속(적리균 등), 아시네토박터속(아시네토박터·바우마니, 아시네토박터·칼코아세티쿠스 등), 레지오넬라속(레지오넬라·뉴모필라 등), 박테로이데스속(박테로이데스·프라길리스 등), 나이세리아속(임균, 수막염균 등), 모락셀라속(모락셀라·카타랄리스 등), 클라미디아속(클라미디아·트라코마티스, 클라미디아·시타시 등) 및 헬리코박터속(헬리코박터·필로리 등)을 들 수 있다. 마이코플라스마로서는, 마이코플라스마 갈리셉티컴(M.gallisepticum), 마이코플라스마 제니탈륨(M.genitalium), 마이코플라스마 호미니스(M.hominis), 마이코플라스마 하이오뉴모니에(M.hypopneumoniae), 마이코플라스마 라보라토리움(M.laboratorium), 마이코플라스마 마이코이데스(M.mycooides), 마이코플라스마 오비뉴모니에(M.ovipneumoniae), 마이코플라스마 뉴모니아(M.pneumonia)를 들 수 있다.
- [0018] 본 발명의 화합물은, 특히 종래의 마크롤라이드계 항생 물질에서는 충분한 항균 활성을 얻지 못하는 에리스로마이신 내성균(예를 들어 내성 폐렴구균, 내성 연쇄구균 및 마이코플라스마) 등에 대해서도 우수한 항균 활성을 나타낸다는 특징이 있다.
- [0019] 상기 화학식 [1]로 표시되는 화합물에는 광학 이성체가 존재할 수 있지만, 화학식 [1]로 표시되는 화합물에는, 그들 광학 이성체 및 광학 이성체의 혼합물이 포함된다. 또한, 화학식 [1]로 표시되는 화합물, 혹은 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그들의 각종 수화물, 혹은 용매화물도 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0020] 본 발명에 있어서의 「용매화물」의 「용매」란 특별히 언급하지 않는 한, 예를 들어 극성 용매(예를 들어, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 부탄올 등의 알코올계의 용매, 아세트산에틸 등), 불활성 용매(예를 들어, 클로로포름 혹은 염화메틸렌 등의 할로젠화탄화수소계 용매, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 혹은 디옥산 등의 에테르계 용매, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 등의 아미드계 용매, 디메틸술폰, 아세트니트릴 등의 비프로톤성 용매, 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류, 또는 시클로헥산 등의 탄화수소류 등), 또한 2-부타논, 헥산, 이소프로필에테르, 아세톤, 디클로로메탄 등 또는 여기에 예시한 용매의 혼합 용매를 의미하지만, 이들에 한정되지는 않는다.
- [0021] 상기 화학식 [1]로 표시되는 본 발명의 화합물 혹은 그의 염, 또는 그의 수화물 혹은 그의 용매화물은 우수한 안전성을 나타낸다. 안전성은, 다양한 시험에 의해 평가되지만, 예를 들어 세포 독성 시험, hERG 시험, 시토크

롬 P450(CYP) 활성 저해 시험 등으로 평가할 수 있다.

- [0022] 상기 화학식 [1]로 표시되는 본 발명의 화합물 혹은 그의 염, 또는 그의 수화물 혹은 그의 용매화물은, 우수한 대사 안정성을 나타낸다. 대사 안정성은, 다양한 시험에 의해 평가되지만, 예를 들어 인간 간 마이크로솜 대사 안정성 시험 등으로 평가할 수 있다.
- [0023] 본 발명의 화합물은, 1개 또는 2개 이상의 의약적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 조합하여 의약적 제제로 할 수 있다. 상기 담체, 부형제 및 희석제로서, 물, 유당, 텍스트로오스, 프룩토스, 글루코오스, 자당, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 전분, 검, 젤라틴, 알기네이트, 규산칼슘, 인산칼슘, 수성 시럽, 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 알킬과라히드록시벤조소르베이트, 탈크, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 미리스틴산, 글리세린, 호마유, 올리브유, 대두유 등의 각종 오일 등을 들 수 있다. 또한, 상기한 담체, 부형제 또는 희석제에 필요에 따라 일반적으로 사용되는 증량제, 결합제, 붕해제, pH 조정제, 용해제 등의 첨가제가 혼합되고, 상용의 제제 기술에 의해 정제, 환제, 캡슐제, 과립제, 분제, 액제, 유제, 현탁제, 연고제, 주사제, 피부 부착제 등의 경구 또는 비경구용 의약으로서 제조할 수 있다.
- [0024] 본 발명의 화합물은, 성인 환자에 대하여 1회의 투여량으로서 1 내지 1000mg을, 바람직하게는 5 내지 1000mg을 1일 1회 또는 수회로 나누어 비경구 또는 경구로 투여하는 것이 가능하다. 투여량은 치료 대상이 되는 질병의 종류, 환자의 연령, 체중, 증상 등에 따라 적절히 증감하는 것이 가능하다. 또한, 본 발명의 화합물은, 다른 약제와의 조합으로 사용하는 것도 가능하다.
- [0025] **실시예**
- [0026] 이하에, 참고예, 실시예 및 시험예에 의해 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다. 본 발명의 화합물 합성법은 이하의 방법에 한정되지 않고, 각 공정의 순서를 교체하거나, 관능기의 보호·탈보호를 거치는 등의 당업자에게 주지의 방법을 사용하여 합성할 수도 있다.
- [0027] 이하의 참고예, 실시예에 기재된 각 기기 데이터는 이하의 측정 기기로 측정했다.
- [0028] NMR 스펙트럼: 니혼덴시사 JNM-ECA600(600MHz), 니혼덴시사 JNM-ECA500(500MHz)
- [0029] MS 스펙트럼: 시마즈사 LCMS-2010EV 혹은 마이크로매스(micromass)사 플랫폼(Platform) LC
- [0030] 이하의 참고예, 실시예에 있어서, 고속 액체 크로마토그래피 매스 스펙트럼(LCMS)은 이하의 조건에 의해 측정했다.
- [0031] 측정 기계: 애질런트(Agilent) 2900 및 애질런트 6150
- [0032] 칼럼: 워터스 에퀴티(Waters Acquity) CSH C18, 1.7 $\mu$ m,  $\phi$ 2.1 $\times$ 50mm
- [0033] 용매: A액; 0.1% 포름산 함유수, B액; 0.1% 포름산 함유 아세토니트릴
- [0034] (조건 1)
- [0035] 구배: 0분(A액/B액=80/20), 1.2-1.4분(A액/B액=1/99)
- [0036] 유속: 0.8mL/분, 검출법: UV, ELSD
- [0037] (조건 2)
- [0038] 구배: 0분(A액/B액=95/5), 1.20분(A액/B액=50/50), 1.0mL/분, 1.38분(A액/B액=3/97)
- [0039] 유속: 0.8mL/분, 검출법: UV, ELSD
- [0040] 이온화법: ESI
- [0041] 참고예, 실시예 중의 약효를 이하에 나타낸다.
- [0042] ESI: 일렉트로 스프레이 이온화법
- [0043] MS: 매스 스펙트럼
- [0044] CDC1<sub>3</sub>: 중클로로포름

[0045] NMR: 핵자기 공명

[0046] s: 싱글렛

[0047] brs: 브로드 싱글렛(폭넓은 싱글렛)

[0048] d: 더블렛

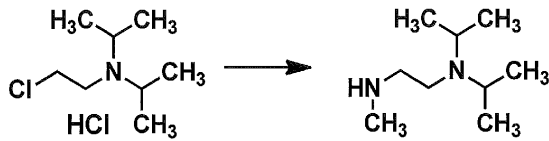
[0049] m: 멀티플렛

[0050] t: 트리플렛

[0051] q: 콰르텟

[0052] 참고예 1 N,N-디이소프로필-N-메틸에탄-1,2-디아민의 합성

[0053] <스킴 A>



[0054]

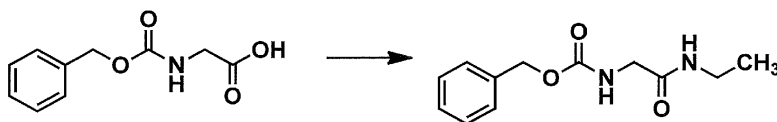
[0055] 8.9mol/L 메틸아민의 메탄올 용액 135mL에 빙냉 하에서, 디이소프로필아미노에틸클로리드염산염 24.0g의 메탄올 72mL 용액을 적하하고, 실온에서 20분간 교반했다. 반응액을 감압 농축하여 얻은 잔사를 클로로포름에 용해하고, 빙냉 하에서 2mol/L 수산화나트륨 수용액을 첨가했다. 반응액을 클로로포름으로 2회 추출하고, 유기층을 감압 하에서 농축한 후에, 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:클로로포름=5:1 내지 클로로포름만)로 정제하여, 표기 화합물 19.4g을 얻었다.

[0056] MS(ESI)m/z=159[M+H]<sup>+</sup>

[0057] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):0.99(d, J=1.71Hz, 6H) 1.00(d, J=1.71Hz, 6H) 2.43(s, 3H) 2.54-2.57(m, 4H) 2.96-3.03(m, 2H)

[0058] 참고예 2 2-아미노-N-에틸아세트아미드의 합성

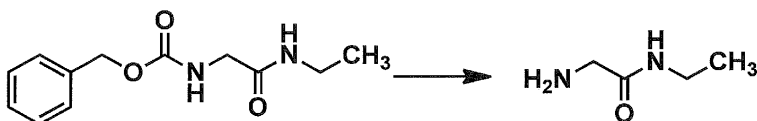
[0059] <스킴 B>



[0060]

[0061] (1) N-(벤질옥시카르보닐)글리신 209g의 클로로포름 1.0L 용액에 70% 에틸아민 수용액 108mL를 첨가하고, 빙냉 하에서 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드염산염 249g을 첨가한 후, 실온에서 밤새 교반했다. 반응액에 포화 중조수를 첨가하고, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 감압 하에서 농축한 후에, 얻어진 잔사를 아세트산에틸 400mL에 현탁하고, 헥산 200mL를 첨가하여 교반하고, 발생한 개체를 여과 취출하여 아미드체를 150g을 얻었다.

[0062] <스킴 C>



[0063]

[0064] (2) 상기한 참고예 2-(1)에서 얻어진 아미드체 150g의 메탄올 630mL 용액에 10% 팔라듐탄소 15g을 추가하고, 수소 분위기 하에서, 실온에서 6일간 교반했다. 반응액을 여과한 후, 여과액을 감압 하에서 농축하여, 표기 화

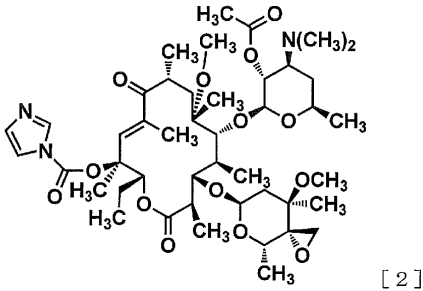
합물 64.4g을 얻었다.

[0065] MS(ESI)<sub>m/z</sub>=103[M+H]<sup>+</sup>

[0066] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.17(t, J=7.2Hz, 3H) 1.38(brs, 2H) 3.29-3.37(m, 4H) 7.20(brs, 1H)

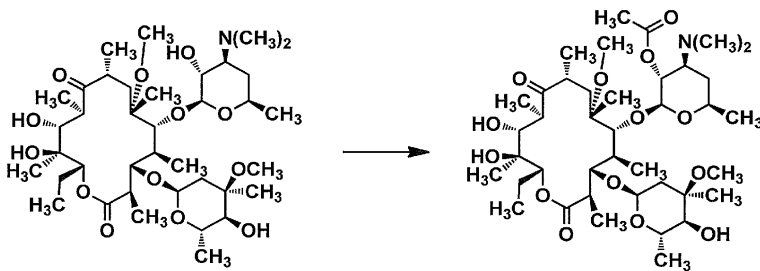
[0067] 참고예 3 화학식 [2]로 표시되는 화합물의 제조

[0068] 화학식 [2]:



[0069]

[0070] <스킴 D>

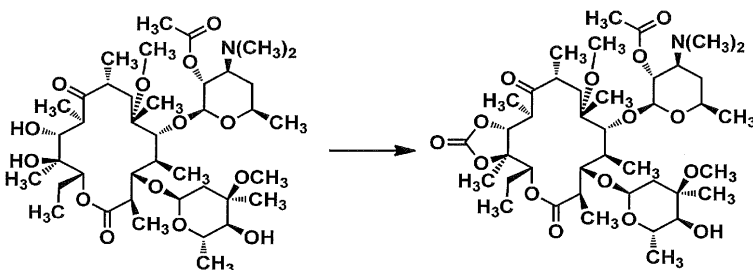


[0071]

[0072] (1) 클래리스로마이신 200g을 아세톤 1.5L에 용해하고, 무수 아세트산 30.3mL를 적하하고, 실온에서 밤새 교반했다. 반응액을 감압 농축하여 얻어진 잔사에 아세트산에틸, 헥산, 수산화나트륨 수용액을 첨가한 후, 포화 중조수를 첨가하여 pH=9로 조정했다. 석출된 고체를 유리 필터로 여과 취출, 증류수로 세정한 후, 감압 하에서 건조하여 아세틸체 202g을 얻었다.

[0073] MS(ESI)<sub>m/z</sub>=790.6[M+H]<sup>+</sup>

[0074] <스킴 E>



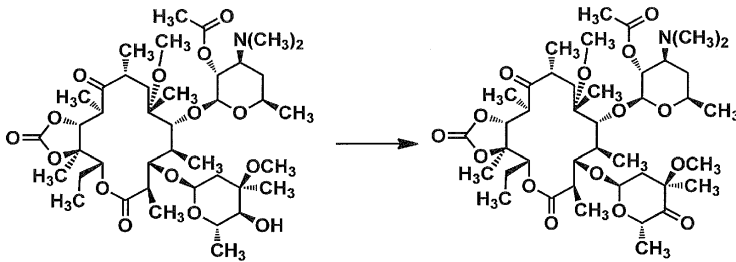
[0075]

[0076] (2) 상기한 참고예 3-(1)에서 얻어진 아세틸체 202g을 클로로포름 1.8L에 용해하고, 피리딘 210mL를 첨가한 후 빙냉하고, 트리포스겐 77.4g의 클로로포름 0.8L 용액을 40분간에 걸쳐 적하했다. 반응액을 실온까지 승온한 후, 3시간 교반했다. 반응액에 피리딘 158mL를 첨가하고, 빙냉 하에서, 트리포스겐 57.9g의 클로로포름 용액을 적하하고, 실온에서 15분간 교반했다. 반응액에 증류수, 포화 중조수를 첨가하여 클로로포름으로 추출하고, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하여 여과했다. 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사에 아세트산에틸과 헥산의 1:1 혼합 용매를 첨가하여 교반하고, 재차 헥산을 첨가하여 실온에서 밤새 교반했다. 발생한 고체를 여과 취출하고, 아세트산에틸과 헥산의 1:2 혼합 용매로 세정한 후, 감압 하에서 건조하여 카르보네이트체 220g을 얻

었다.

[0077] MS(ESI) $m/z$ =816.5[M+H]<sup>+</sup>

[0078] <스킵 F>

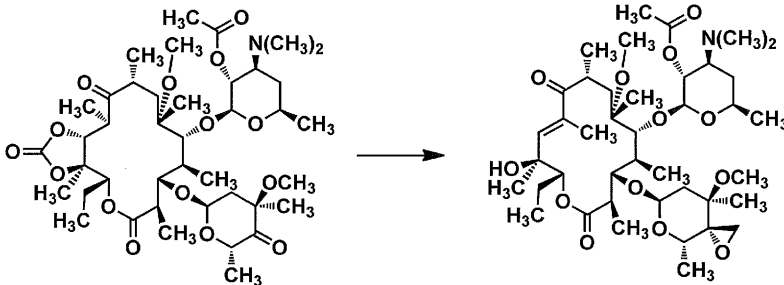


[0079]

[0080] (3) N-클로로숙신산이미드 99.7g을 클로로포름 1L에 용해하고, -25℃로 냉각했다. 반응액에 디메틸술폰 210mL의 클로로포름 0.2L 용액을 20분간 걸쳐 적하하고, 15분간 교반한 후, 상기 (2)에서 얻어진 카르보네이트체의 클로로포름 1L 용액을 30분간 걸쳐 적하하고, 15분간 교반했다. 반응액에 트리에틸아민 136mL의 클로로포름 0.2L 용액을 첨가하고, 30분간 교반했다. 반응액에 포화 중조수를 첨가하여 실온까지 승온하고, 클로로포름으로 분액했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하여 여과한 후, 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사에 아세트산에틸과 헥산의 1:5의 혼합 용매를 첨가하여 실온에서 밤새 교반했다. 발생한 고체를 여과 취출하고, 아세트산에틸과 헥산의 1:2 혼합 용매로 세정하여 케톤체 109g을 얻었다. 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=1:1 내지 아세톤:헥산:트리에틸아민=10:10:0.2)로 정제한 후, 상기와 마찬가지로의 방법으로 결정화하여 케톤체 59.5g을 얻었다.

[0081] MS(ESI) $m/z$ =814.5[M+H]<sup>+</sup>

[0082] <스킵 G>



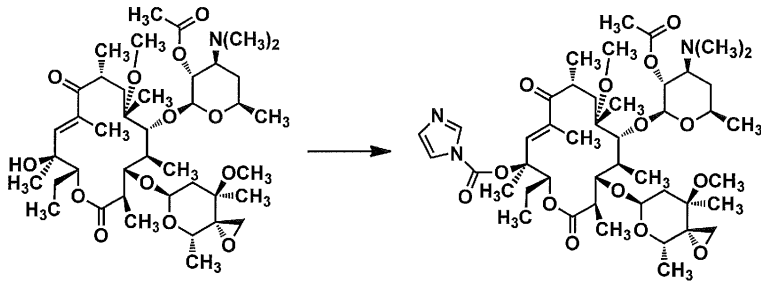
[0083]

[0084] (4) 트리메틸술폰소듐요다이드 210g을 디메틸술폰과 테트라히드로푸란의 5:1 혼합 용매 1.2L에 용해하고, 70% 수소화나트륨 32.6g을 소량씩 첨가하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 빙냉 하에서, 상기 (3)에서 얻어진 케톤체 155g의 테트라히드로푸란 0.8L 용액을 적하하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응액을 빙냉하고, 증류수를 첨가하고, 아세트산에틸을 첨가하여 분액하고, 얻어진 유기층을 증류수로 세정했다. 수층을 아세트산에틸로 추출하고, 유기층을 증류수로 세정했다. 모은 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하여 여과했다. 여과액을 감압 농축하여 에폭시체 146g을 얻었다.

[0085] MS(ESI) $m/z$ =784.5[M+H]<sup>+</sup>

[0086] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 0.90(t, J=7.57Hz, 3H) 0.97(d, J=7.34Hz, 3H) 1.04(d, J=6.88Hz, 3H) 1.07(s, 3H) 1.14(d, J=6.88Hz, 3H) 1.18(d, J=5.96Hz, 3H) 1.21-1.36(m, 7H) 1.42(s, 3H) 1.47-1.55(m, 1H) 1.67-1.73(m, 1H) 1.83-1.98(m, 5H) 2.02(d, J=1.83Hz, 6H) 2.18-2.29(m, 1H) 2.25(s, 6H) 2.58-2.69(m, 1H) 2.63(d, J=4.13Hz, 1H) 2.80-2.89(m, 1H) 2.94(d, J=4.13Hz, 1H) 3.12-3.26(m, 1H) 3.17(s, 3H) 3.34(s, 3H) 3.43-3.51(m, 1H) 3.66(d, J=6.42Hz, 1H) 3.94(brs, 1H) 4.57(d, J=7.34Hz, 1H) 4.73(dd, J=10.55, 7.34Hz, 1H) 4.80(q, J=6.42Hz, 1H) 4.98-5.06(m, 2H) 6.50(s, 1H)

[0087] <스킵 H>



[0088]

[0089]

(5) 상기 참고예 3-(4)에서 얻어진 에폭시체 138g을 테트라히드로푸란과 디메틸포름아미드의 1:1 혼합 용매 1.4L에 용해하고, 1,1'-카르보닐디이미다졸 85.6g을 첨가했다. 빙냉 하에서, 70% 수소화나트륨 18.1g을 40분 간에 걸쳐 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반했다. 반응액을 빙냉하고, 증류수를 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하고, 유기층을 증류수로 2회 세정했다. 수층을 아세트산에틸로 추출하고, 유기층을 증류수로 2회 세정했다. 모은 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하여 여과했다. 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산 내지 헥산:아세트산에틸=1:1 내지 아세톤:헥산:트리에틸아민=10:10:0.2)로 정제했다. 얻어진 정제물에 아세트산에틸, 헥산(1:1)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 발생한 고체를 여과 취출하고, 아세트산에틸과 헥산의 1:4 혼합 용매로 세정하여, 화학식 [2]로 표시되는 화합물 87.1g을 얻었다.

[0090]

MS(ESI) $m/z=878.6[M+H]^+$

[0091]

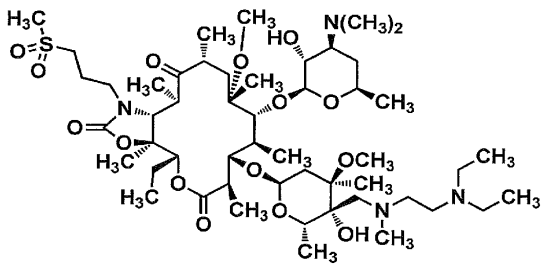
$^1\text{H-NMR}(600\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) : 0.85-1.41(m, 25H) 1.64-1.78(m, 3H) 1.79(s, 3H) 1.90(dd,  $J=14.67, 5.04\text{Hz}$ , 4H) 1.86(s, 3H) 2.04(s, 3H) 2.19-2.28(m, 1H) 2.25(s, 6H) 2.60-2.68(m, 1H) 2.65(d,  $J=4.13\text{Hz}$ , 1H) 2.86-2.97(m, 1H) 2.95(d,  $J=4.13\text{Hz}$ , 1H) 3.15(s, 3H) 3.22-3.29(m, 1H) 3.35(s, 3H) 3.38-3.47(m, 1H) 3.66(d,  $J=6.42\text{Hz}$ , 1H) 3.79-3.88(m, 1H) 4.56(d,  $J=6.88\text{Hz}$ , 1H) 4.72(dd,  $J=10.32, 7.57\text{Hz}$ , 1H) 4.79(q,  $J=6.27\text{Hz}$ , 1H) 5.01-5.09(m, 1H) 5.83(dd,  $J=10.55, 2.75\text{Hz}$ , 1H) 6.66(s, 1H) 7.07(s, 1H) 7.34-7.38(m, 1H) 8.08(s, 1H)

[0092]

참고예 4 화학식 [3]으로 표시되는 화합물의 제조

[0093]

화학식 [3]:

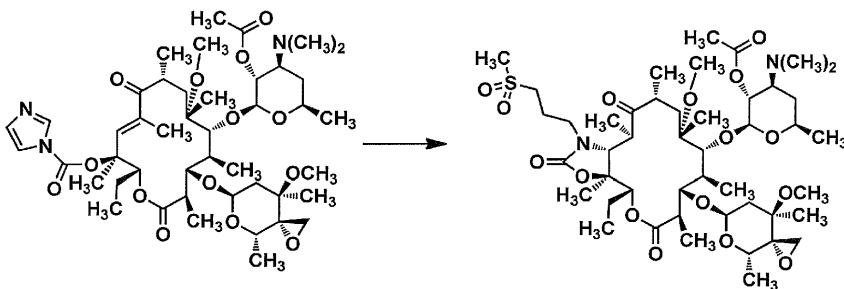


[ 3 ]

[0094]

[0095]

<스킵 I>



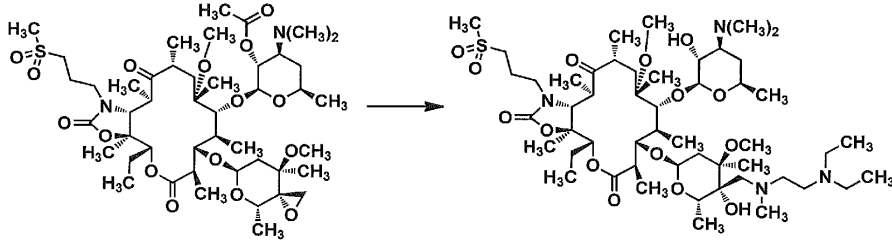
[0096]

[0097]

(1) 참고예 3에서 얻어진 화학식 [2]로 표시되는 화합물 360mg을 아세토니트릴 1.5mL에 용해하고, 1,8-디아자비

시클로[5,4,0]-7-운데센 280 μl, 3-메탄술폰닐프로필아민염산염 273mg을 추가하고, 실온에서 1일간 교반했다. 반응액에 아세트산에틸, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하여 분액했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하여 여과하고, 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름 내지 클로로포름:메탄올:28% 암모니아수=25:1:0.1 내지 15:1:0.1)로 정제하여 카르바메이트체 117mg을 얻었다.

<스킴 J>

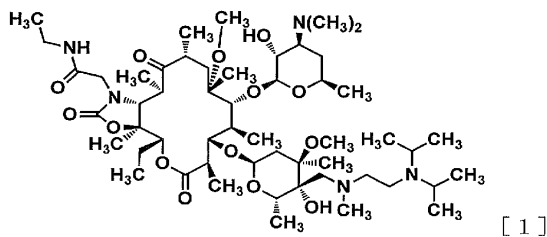


(2) 상기한 참고예 4-(1)에서 얻어진 카르바메이트체 115mg을 에탄올 1mL에 용해하고, N,N-디에틸-N'-메틸에탄-1,2-디아민 195 μl을 첨가하고, 봉관 중 100℃에서 1일간 교반했다. 반응액에 아세트산에틸, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하여 분액했다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하여 여과하고, 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름 내지 클로로포름:메탄올:28% 암모니아수=12:1:0.1), 분취용 박층 크로마토그래피(클로로포름:메탄올:28% 암모니아수=20:1:0.1)로 정제하여, 화학식 [3]으로 표시되는 화합물 62.7mg을 얻었다.

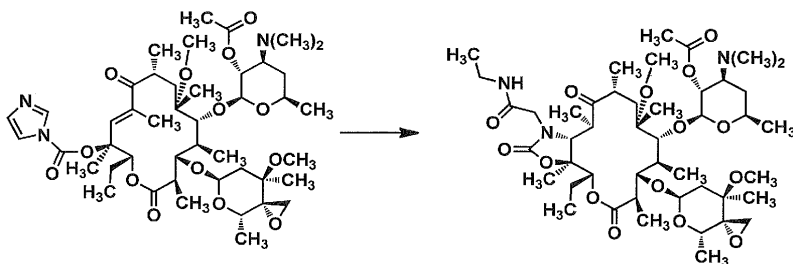
또한, 화학식 [3]으로 표시되는 화합물은, 특허문헌 7, 8에 바람직한 화합물로서 기재된 실시예 15이다.

실시예 1 화학식 [1]로 표시되는 화합물의 제조

화학식 [1]:



<스킴 K>



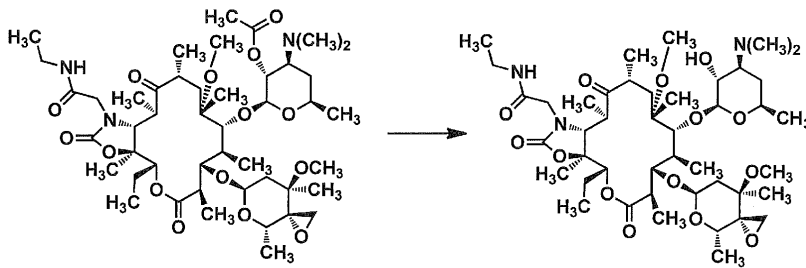
(1) 참고예 3에서 얻어진 화학식 [2]로 표시되는 화합물 277g을 아세트니트릴315mL에 용해하고, 참고예 2에서 얻어진 화합물 64.4g 및 1,8-디아자비시클로[5,4,0]-7-운데센 191mL를 첨가하고, 실온에서 1.5시간 교반했다. 반응액에 물 500mL를 첨가하고, 아세트산에틸 400mL로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정, 황산마그네슘으로 건조 여과 후, 감압 하에서 농축했다. 잔사를 아세트산에틸 300mL와 헥산 300mL로부터 재결정하여, 카르바메이트체 83.5g을 얻었다. 여과액을 감압 하에서 농축한 후, 재결정(아세트산에틸 200mL, 헥산 200mL)함으로써 카르바메이트체 34.4g을 얻었다. 또한 여과액을 감압 하에서 농축하여, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올:28% 암모니아수=99:1:0.1 내지 85:15:1.5)로 정제한 후에, 아세트산에틸 100mL와 헥산 100mL로부터 재결정하여, 카르바메이트체 16.3g을 얻었다. 여과액과 상기 칼럼에서 얻어진 일부의 프랙션을 합하여, 아미노실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=20:80 내지 아세트산에틸만)로 정제한 후에, 아

세트산에틸 200mL와 헥산 200mL로부터 재결정함으로써 카르바메이트체 55.3g을 얻었다. 이들 카르바메이트체를 합하여 189.5g 얻었다.

[0108] MS(ESI)<sub>m/z</sub>=912.6[M+H]<sup>+</sup>

[0109] <sup>1</sup>H-NMR(499MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.85-0.90(m, 6H) 0.95(d, J=7.55Hz, 3H) 0.99-1.29(m, 19H) 1.33(s, 3H) 1.44(s, 3H) 1.50-1.65(m, 3H) 1.68-1.73(m, 1H) 1.84-2.00(m, 3H) 2.05(s, 3H) 2.21(dd, J=14.75, 3.09Hz, 1H) 2.26(s, 6H) 2.53-2.60(m, 1H) 2.62(d, J=4.12Hz, 1H) 2.63-2.70(m, 1H) 2.86-2.91(m, 1H) 2.93(s, 3H) 2.94(d, J=4.12Hz, 1H) 3.06(q, J=6.86Hz, 1H) 3.27-3.36(m, 2H) 3.34(s, 3H) 3.41-3.50(m, 1H) 3.68(d, J=6.17Hz, 1H) 3.73(d, J=10.29Hz, 1H) 3.76(s, 1H) 4.20(d, J=16.81Hz, 1H) 4.49(d, J=16.81Hz, 1H) 4.63(d, J=7.55Hz, 1H) 4.68-4.77(m, 2H) 5.04(dd, J=4.63, 3.26Hz, 1H) 5.25(dd, J=10.63, 2.40Hz, 1H) 6.17(t, J=5.66Hz, 1H)

[0110] <스킴 L>



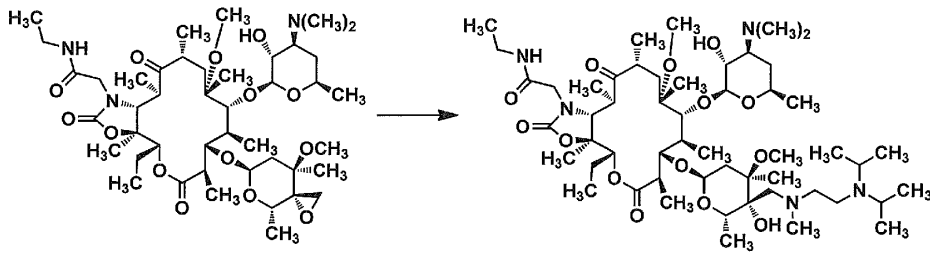
[0111]

[0112] (2) 상기한 실시예 1-(1)에서 얻어진 카르바메이트체 189g을 메탄올 410mL에 용해하고, 4시간 가열 환류한 후, 실온에서 일주야 교반했다. 반응액을 감압 하에서 농축했다. 잔사에 아세트산에틸 50mL 및 헥산 300mL를 첨가하고, 30분간 교반하고, 발생한 고체를 여과 취출하여, 탈아세틸체 41.2g을 얻었다. 여과액을 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=20:80 내지 100:0) 및 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올:28% 암모니아수=99:1:0.1 내지 85:15:1.5)로 3회 정제했다. 얻어진 조정제물에 아세트산에틸 50mL 및 헥산 600mL를 첨가하고, 30분간 교반하고, 발생한 고체를 여과 취출하여, 탈아세틸체 62.8g을 얻었다. 여과액을 재차 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올:28% 암모니아수=99:1:0.1 내지 85:15:1.5)로 정제하고, 마찬가지로 아세트산에틸 20mL와 헥산 50mL로부터 재결정하여, 탈아세틸체 2.99g을 얻었다.

[0113] MS(ESI)<sub>m/z</sub>=870.6[M+H]<sup>+</sup>

[0114] <sup>1</sup>H-NMR(499MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.88(t, J=7.38Hz, 3H) 1.00-1.08(m, 9H) 1.09-1.27(m, 1H) 1.10-1.15(m, 9H) 1.18(d, J=6.17Hz, 3H) 1.24(d, J=7.20Hz, 3H) 1.36(s, 3H) 1.43(s, 3H) 1.58(ddd, J=14.24, 10.46, 7.20Hz, 1H) 1.62-1.78(m, 3H) 1.88(dd, J=14.92, 4.97Hz, 1H) 1.91-2.00(m, 2H) 2.23(dd, J=14.75, 2.74Hz, 1H) 2.28(s, 6H) 2.42-2.50(m, 1H) 2.59(dd, J=7.03, 4.29Hz, 1H) 2.62(d, J=4.12Hz, 1H) 2.89-2.96(m, 1H) 2.93(d, J=4.12Hz, 1H) 2.95(s, 3H) 3.08(q, J=6.86Hz, 1H) 3.18(dd, J=10.29, 7.20Hz, 1H) 3.27-3.39(m, 2H) 3.32(s, 3H) 3.42-3.50(m, 1H) 3.71(d, J=6.52Hz, 1H) 3.76(d, J=9.95Hz, 1H) 3.77(s, 1H) 4.21(d, J=16.81Hz, 1H) 4.50(d, J=10.63Hz, 1H) 4.52(s, 1H) 4.76(q, J=6.52Hz, 1H) 5.04(dd, J=4.80, 2.74Hz, 1H) 5.21(dd, J=10.63, 2.40Hz, 1H) 6.25(t, J=5.66Hz, 1H)

[0115] <스킴 M>



[0116]

[0117] (3) 상기한 실시예 1-(2)에서 얻어진 탈아세틸체 104g을 에탄올 120mL에 용해하고, 참고예 1에서 얻어진 화합물 56.5g을 추가하고, 2시간 가열 환류했다. 반응액을 감압 하에서 농축했다. 잔사를 아세트산에틸에 용해시켜, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 3회 세정한 후, 물을 첨가하여 분액했다. 수층을 아세트산에틸로 다시 추출하고, 물로 세정했다. 합한 유기층을 포화 식염수로 세정, 황산마그네슘으로 건조 여과 후, 감압 하에서 농축했다. 잔사를 아세트산에틸 100mL와 헥산 600mL로부터 재결정하여, 화학식 [1]로 표시되는 화합물 41.4g을 얻었다. 재차 여과액을 감압 하에서 농축하여, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올:28% 암모니아수=99:1:0.1 내지 85:15:1.5)로 정제한 후에 아세트산에틸 100mL와 헥산 500mL로부터 재결정하여, 화학식 [1]로 표시되는 화합물 62.1g을 얻었다. 이와 같이 하여 얻어진 화학식 [1]로 표시되는 화합물을 합하여, 합계 103.5g을 얻었다.

[0118] MS(ESI)m/z=1028.8[M+H]<sup>+</sup>

[0119] <sup>1</sup>H-NMR(499MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 0.87(t, J=7.20Hz, 3H) 1.00(m, J=10.60, 6.50Hz, 15H) 1.06-1.26(m, 22H) 1.38(s, 3H) 1.42(s, 3H) 1.52-1.79(m, 4H) 1.84-2.07(m, 5H) 2.29(s, 6H) 2.35(s, 3H) 2.39-2.55(m, 5H) 2.57-2.64(m, 1H) 2.83(d, J=14.75Hz, 1H) 2.89(dd, J=9.26, 7.20Hz, 1H) 2.94(s, 3H) 2.95-3.03(m, 2H) 3.08(q, J=7.09Hz, 1H) 3.17(dd, J=10.12, 7.38Hz, 1H) 3.22-3.32(m, 1H) 3.28(s, 3H) 3.34-3.48(m, 3H) 3.64(d, J=7.55Hz, 1H) 3.73(d, J=9.61Hz, 1H) 3.78(s, 1H) 4.08(q, J=6.40Hz, 1H) 4.21(d, J=17.15Hz, 1H) 4.40(d, J=7.20Hz, 1H) 4.57(d, J=16.81Hz, 1H) 4.95(brs, 1H) 4.99(d, J=4.80Hz, 1H) 5.11(dd, J=10.63, 2.06Hz, 1H) 6.39(t, J=5.66Hz, 1H)

[0120] 본 발명 화합물의 작용은 이하의 약리 시험에 의해 확인되었다.

[0121] 시험예 1 인비트로 항균 활성

[0122] 본 발명품, 실시예 1의 화학식 [1]로 표시되는 화합물의 각종 시험균에 대한 인비트로 항균력은, 미량 액체 희석법(CLSI법)에 준하여 측정했다. 또한, 참고예 4의 화학식 [3]으로 표시되는 화합물도 마찬가지로 측정했다. 사용한 시험균을 표 1에 나타냈다. 균체 번호 A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K 및 L의 시험균에 대한 MIC값(미생물 생육 최소 저지 농도 μg/ml)을 표 2에 나타냈다.

표 1

시험균	균체 번호
헤모필루스 인플루엔자 ATCC43095	A
헤모필루스 인플루엔자 MSC17946	B
헤모필루스 인플루엔자 MSC17960	C
스트렙토코커스 뉴모니에 ATCC49619	D
스트렙토코커스 뉴모니에 MSC07465	E
스트렙토코커스 뉴모니에 MSC08607	F
스트렙토코커스 뉴모니에 ATCC700904	G
스트렙토코커스 뉴모니에 MSC07365	H
스트렙토코커스 파이오제네스 ATCC12344	I
스트렙토코커스 파이오제네스 MSC07812	J
스트렙토코커스 파이오제네스 MSC07811	K
스타필로코커스 아우레우스 ATCC29213	L

[0123]

표 2

화합물	A	B	C	D	E	F
참고예 4, 화학식 [3]의 화합물	4	8	4	0.03	0.03	0.06
실시에 1, 화학식 [1]의 화합물	4	8	4	0.06	0.03	0.06

화합물	G	H	I	J	K	L
참고예 4, 화학식 [3]의 화합물	0.12	4	0.06	0.25	4	0.5
실시에 1, 화학식 [1]의 화합물	0.12	4	0.06	0.12	2	1

[0124]

[0125]

[0126]

시험예 2 인플루엔자균 감수성 시험

인플루엔자균(헤모필루스 인플루엔자(Haemophilus Influenzae)) 39종류의 임상 분리주를 사용하고, 시험예 1과 마찬가지로의 방법을 사용하여, 약제 감수성에 대하여 평가를 실시했다. 표 3에 결과를 나타냈다.

표 3

화합물	MIC50	MIC90
참고예 4, 화학식 [3]의 화합물	4	8
실시에 1, 화학식 [1]의 화합물	4	8

[0127]

[0128]

[0129]

[0130]

시험예 3 인플루엔자균 감염 동물에 있어서의 치료 효과 시험

약리 효과의 평가는 하기에 기재하는 방법을 사용했다.

세균으로서, 헤모필루스 인플루엔자 ATCC43095주(균체 번호 A)를 사용했다. 초콜릿 한천 배지에서 하룻밤 배양한 균체를 끊어내어, 헤모필루스 감수성 시험 배지 또는 필즈 인리치먼트 첨가 브레인 하트 인퓨전 배지에 현탁 후, 하룻밤 배양했다. 이것을 헤모필루스 감수성 시험 배지 또는 필즈 인리치먼트 첨가 브레인 하트 인퓨전 배지로 희석하여, 접종균액으로 했다. 마우스(ICR계, 웅성, 4주령)에 접종균액 0.05mL를 기도 내 접종하여 감염시켰다. 접종균량은  $2.25 \times 10^6$  CFU/마우스 또는  $9.00 \times 10^5$  CFU/마우스이었다. 접종 다음날부터 1일 1회 2일간, 실시예 1의 화학식 [1]로 표시되는 화합물(100 및 200mg/kg) 또는 매체(0.1mol/L 락토비온산 용액 및 0.5w/v% 탄산수소나트륨 용액의 등량 혼합액)를 경구 투여했다. 접종 3일 후의 폐 내 생균수(1군 6예, 평균값±표준 오차)를 도 1에 도시했다.

[0131]

[0132]

[0133]

또한, 도 1에 관한 비교는 이하와 같다. 매체와의 유의차: Steel 검정 \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$  실시예 1, 화학식 [1]의 화합물 MIC값은  $4 \mu\text{g/mL}$ , 참고예 4, 화학식 [3]의 화합물 MIC값은  $4 \mu\text{g/mL}$

이하에 있어서, 시험 결과로서의 폐 내 생균수는, 폐 내 생균수(CFU/폐)의 상용 대수(상용 대수는 이하 log라고 기재함)로서 나타내는 것으로 한다.

매체 투여군의 폐 내 생균수는  $5.88 \pm 0.14$  [log(CFU/폐)]이었다. 실시예 1의 화학식 [1]로 표시되는 화합물 100 및 200mg/kg 투여군의 폐 내 생균수는, 각각  $3.54 \pm 0.49$  [log(CFU/폐)] 및  $2.83 \pm 0.53$  [log(CFU/폐)]이며, 매체 투여군과 비교하여 유의미하게 감소했다. 마찬가지로, 참고예 4의 화학식 [3]으로 표시되는 화합물(100 및 200 mg/kg) 또는 매체(0.1mol/L 락토비온산 용액 및 0.5w/v% 탄산수소나트륨 용액의 등량 혼합액)를 경구 투여했다. 결과를, 폐 내 생균수(CFU/폐)의 상용 대수(상용 대수는 이하 log라고 기재함)로서 나타내는 것으로 하면, 접종 3일 후의 폐 내 생균수는, 매체 투여군에서  $5.67 \pm 0.32$  [log(CFU/폐)]이었다. 참고예 4의 화학식 [3]으로 표시되는 화합물 100 및 200mg/kg 투여군의 폐 내 생균수는, 각각  $4.37 \pm 0.27$  [log(CFU/폐)] 및  $2.53 \pm 0.23$  [log(CFU/폐)]이며, 매체 투여군과 비교하여 유의미하게 감소했다. 이상으로부터, 실시예 1의 화학식 [1]로 표시되는 화합물은, 당해 균주에 대하여 참고예 4의 화학식 [3]으로 표시되는 화합물과 동일 정도의 치료 효과를 나타냈다.

[0134]

[0135]

시험예 4 에리스로마이신 내성(erm(B) 유전자 보유) 폐렴구균 감염 동물에 있어서의 치료 효과 시험

약리 효과의 평가는 하기에 기재하는 방법을 사용했다.

- [0136] 세균으로서, 스트렙토코커스 뉴모니에(*Streptococcus pneumoniae*) 1101주(임상 분리주)를 사용했다. 사용 균주의 동결 보존액을 30vol% 비동화 말 혈청 첨가 토드 휴이트 액체 배지에 첨가하고, 탁도(OD600)가 약 0.3이 될 때까지 배양했다. 이것을 30vol% 비동화 말 혈청 첨가 토드 휴이트 액체 배지로 희석하여, 접종균액으로 했다. 마우스(CBA/JN계, 웅성, 5주령)에 접종균액 0.05mL를 경비 접종하여 감염시켰다. 접종균량은  $7.50 \times 10^4$  CFU/마우스 또는  $1.65 \times 10^5$  CFU/마우스이었다. 접종 다음날부터 1일 1회 2일간, 실시예 1의 화학식 [1]로 표시되는 화합물(30 및 100mg/kg) 또는 매체(0.1mol/L 락토비온산 용액 및 0.5w/v% 탄산수소나트륨 용액의 등량 혼합액)를 경구 투여했다. 접종 3일 후의 폐 내 생균수(1군 5 내지 6예, 평균값±표준 오차)를 도 2에 도시했다.
- [0137] 또한, 도 2에 관한 비교는 이하와 같다. 매체와의 유의차: Steel 검정 \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$  실시예 1, 화학식 [1]의 화합물 MIC값은  $0.25 \mu\text{g/mL}$ , 참고예 4, 화학식 [3]의 화합물 MIC값은  $0.12 \mu\text{g/mL}$
- [0138] 매체 투여군의 폐 내 생균수는  $5.83 \pm 0.08 [\log(\text{CFU/폐})]$ 이었다. 실시예 1의 화학식 [1]로 표시되는 화합물 30 및 100mg/kg 투여군의 폐 내 생균수는, 각각  $4.14 \pm 0.19 [\log(\text{CFU/폐})]$  및  $2.28 \pm 0.24 [\log(\text{CFU/폐})]$ 이며, 매체 투여군과 비교하여 유의미하게 감소했다. 마찬가지로, 참고예 4의 화학식 [3]으로 표시되는 화합물(10, 30 및 100mg/kg) 또는 매체(0.1mol/L 락토비온산 용액 및 0.5w/v% 탄산수소나트륨 용액의 등량 혼합액)를 경구 투여한 결과, 접종 3일 후의 폐 내 생균수는, 매체 투여군에서  $5.91 \pm 0.18 [\log(\text{CFU/폐})]$ 이었다. 참고예 4의 화학식 [3]으로 표시되는 화합물 10, 30 및 100mg/kg 투여군의 폐 내 생균수는, 각각  $5.86 \pm 0.12 [\log(\text{CFU/폐})]$ ,  $5.22 \pm 0.16 [\log(\text{CFU/폐})]$  및  $3.65 \pm 0.36 [\log(\text{CFU/폐})]$ 이며, 참고예 4의 화학식 [3]으로 표시되는 화합물 100mg/kg 투여군에서 매체 투여군과 비교하여 유의미하게 감소했다. 이상으로부터, 실시예 1의 화학식 [1]로 표시되는 화합물은 참고예 4의 화학식 [3]으로 표시되는 화합물보다 우수한 치료 효과를 나타냈다.
- [0139] 시험예 5 에리스로마이신 내성(mef(A) 유전자 보유) 폐렴구균 감염 동물에 있어서의 치료 효과 시험
- [0140] 약리 효과의 평가는 하기에 기재하는 방법을 사용했다.
- [0141] 세균으로서, 스트렙토코커스 뉴모니에 1028주(임상 분리주)를 사용했다. 사용 균주의 동결 보존액을 30vol% 비동화 말 혈청 첨가 토드 휴이트 액체 배지에 첨가하고, 탁도(OD600)가 약 0.3이 될 때까지 배양했다. 이것을 30vol% 비동화 말 혈청 첨가 토드 휴이트 액체 배지로 희석하여, 접종균액으로 했다. 마우스(CBA/JN계, 웅성, 5주령)에 접종균액 0.05mL를 경비 접종하여 감염시켰다. 접종균량은  $3.45 \times 10^4$  CFU/마우스 또는  $3.90 \times 10^4$  CFU/마우스이었다. 접종 다음날부터 1일 1회 2일간, 실시예 1의 화학식 [1]로 표시되는 화합물(3, 10, 30 및 100mg/kg) 또는 매체(0.1mol/L 락토비온산 용액 및 0.5w/v% 탄산수소나트륨 용액의 등량 혼합액)를 경구 투여했다. 접종 3일 후의 폐 내 생균수(1군 5 내지 6예, 평균값±표준 오차)를 도 3에 도시했다.
- [0142] 또한, 도 3에 관한 비교는 이하와 같다. 매체와의 유의차: Steel 검정 \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$  실시예 1, 화학식 [1]의 화합물 MIC값은  $0.12 \mu\text{g/mL}$ , 참고예 4, 화학식 [3]의 화합물 MIC값은  $0.03 \mu\text{g/mL}$
- [0143] 매체 투여군의 폐 내 생균수는  $6.94 \pm 0.07 [\log(\text{CFU/폐})]$ 이었다. 실시예 1의 화학식 [1]로 표시되는 화합물 3, 10, 30 및 100mg/kg 투여군의 폐 내 생균수는, 각각  $6.45 \pm 0.18 [\log(\text{CFU/폐})]$ ,  $1.30 \pm 0.00 [\log(\text{CFU/폐})]$ ,  $1.30 \pm 0.00 [\log(\text{CFU/폐})]$  및  $1.30 \pm 0.00 [\log(\text{CFU/폐})]$ 이며, 실시예 1의 화학식 [1]로 표시되는 화합물 10, 30 및 100mg/kg 투여군에서 폐 내 생균수는 전에 검출 한계값 이하를 나타내고, 매체 투여군과 비교하여 유의미하게 감소했다. 마찬가지로, 참고예 4의 화학식 [3]으로 표시되는 화합물(10, 30 및 100mg/kg) 또는 매체(0.1mol/L 락토비온산 용액 및 0.5w/v% 탄산수소나트륨 용액의 등량 혼합액)를 경구 투여한 결과, 접종 3일 후의 폐 내 생균수는, 매체 투여군에서  $7.03 \pm 0.22 [\log(\text{CFU/폐})]$ 이었다. 참고예 4의 화학식 [3]으로 표시되는 화합물 10, 30 및 100mg/kg 투여군의 폐 내 생균수는, 각각  $5.67 \pm 0.38 [\log(\text{CFU/폐})]$ ,  $1.30 \pm 0.00 [\log(\text{CFU/폐})]$  및  $1.30 \pm 0.00 [\log(\text{CFU/폐})]$ 이며, 참고예 4의 화학식 [3]으로 표시되는 화합물 10, 30 및 100mg/kg 투여군에서 매체 투여군과 비교하여 유의미하게 감소했다. 단 전에에서 검출 한계값 이하를 나타낸 것은 참고예 4의 화학식 [3]으로 표시되는 화합물 30 및 100mg/kg 투여군뿐이었다. 이상으로부터, 실시예 1의 화학식 [1]로 표시되는 화합물은 참고예 4의 화학식 [3]으로 표시되는 화합물보다 우수한 치료 효과를 나타냈다.

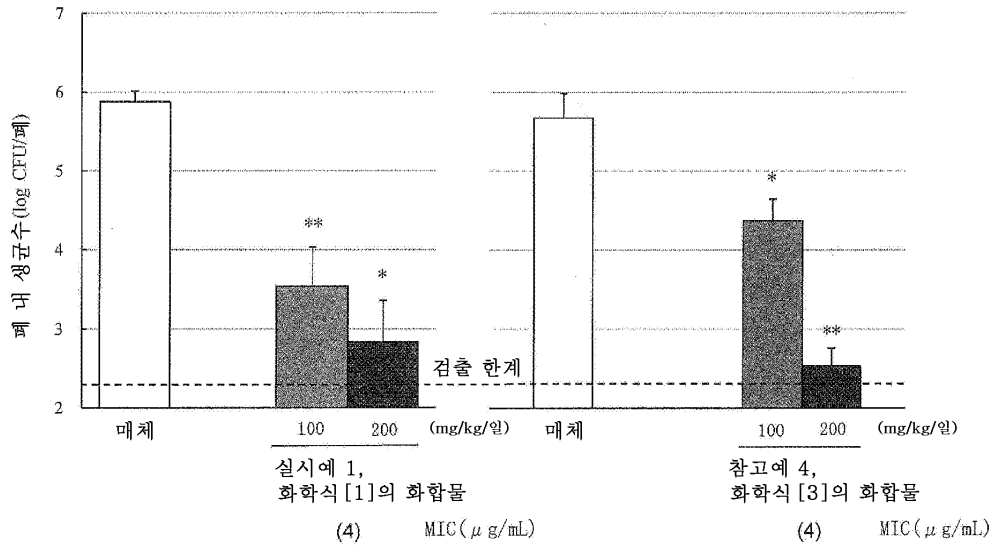
### 산업상 이용가능성

- [0144] 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염은, 그람 양성 세균, 그람 음성 세균이나 마이코플라즈마에 강한 항균 활성을 갖고, 특히 종래의 마크롤라이드계 항생 물질에서는 충분한 항균 활성을 얻지 못하는 에리스로마이신 내성균(예를 들어 내성 폐렴구균, 연쇄구균 및 마이코플라즈마) 등에 대해서도 우수한 항균 활성을 갖

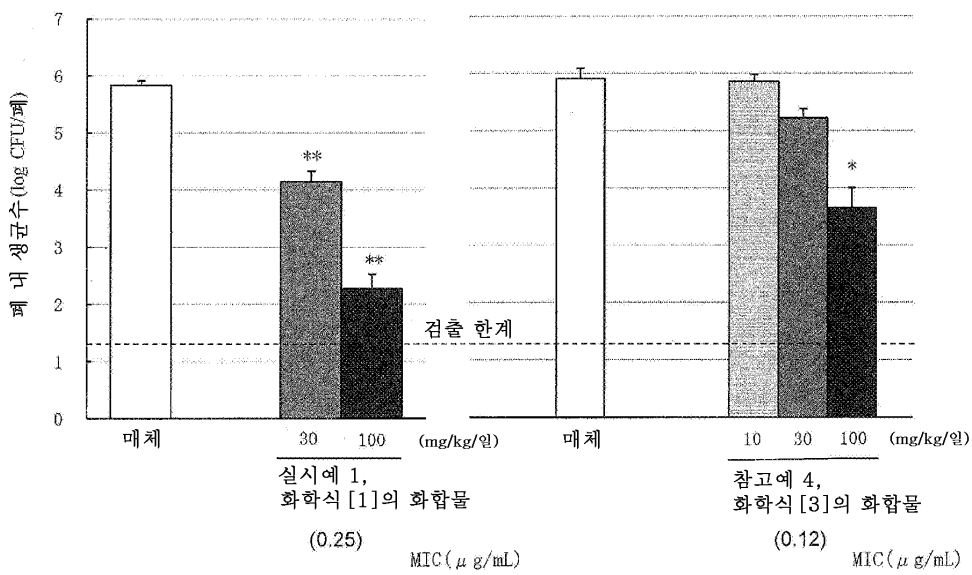
고, 의약품으로서 이용할 수 있다.

도면

도면1



도면2



도면3

