

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 498/06

(11) 공개번호 특2000-0048687
(43) 공개일자 2000년07월25일

(21) 출원번호	10-1999-7002638	(87) 국제공개번호	WO 1998/13370
(22) 출원일자	1999년03월26일	(87) 국제공개일자	1998년04월02일
번역문제출일자	1999년03월26일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP1997/03440		
(86) 국제출원출원일자	1997년09월26일		
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 짐바브웨 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐 스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투 갈 스웨덴 핀란드 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 쿠바 체코 에스토니아 그루지야 헝가 리 이스라엘 아이슬란드 일본 대한민국 세인트루시아 스리랑카 라이 베리아 리투아니아 마다가스카르 마케도니아 몽고 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 미국 우 즈베키스탄 베트남 폴란드 루마니아 싱가포르 인도네시아 라트비아 시에라리온 멕시코		
(30) 우선권 주장	96-255202 1996년09월27일 일본(JP)		
(71) 출원인	다이이찌 세이아꾸 가부시기가이샤 스즈키 다다시		
(72) 발명자	일본국 도쿄도 주오구 니혼바시 3쵸메 14반 10고 다케우라마코토 일본도쿄도에도가와쿠기타카사이1쵸메16반13고 다카하시히사시 일본도쿄도에도가와쿠기타카사이1쵸메16반13고 가와카미가쓰히로 일본도쿄도에도가와쿠기타카사이1쵸메16반13고		
(74) 대리인	이병호		

심사청구 : 없음

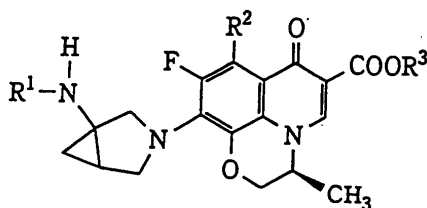
(54) 피리도벤족사진 유도체

요약

본 발명은 그램 음성균 및 그램 양성균에 대하여 강한 항균 활성을 가지고, 또한 뛰어난 약동학적 성질과 안전성을 갖춘 유도체를 제공하며, 우수한 약제학적 제제를 제공한다.

하기 화학식 I의 화합물 및 이의 염, 이의 수화물, 또는 이를 활성 성분으로 하는 항균제.

화학식 I



상기식에서,

R^1 은 수소원자, 또는 하이드록실 그룹, 할로겐 원자, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오 그룹 및 탄소수 1 내지 6의 알콕실 그룹으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 치환체를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이고,

R^2 는 수소원자, 또는 포르밀 그룹, 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹 및 탄소수 2 내지 6의 아실 그룹으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환체를 가질 수 있는 아미노 그룹이고,

R^3 은 수소원자, 페닐 그룹, 아세톡시메틸 그룹, 피발로일옥시메틸 그룹, 에톡시카보닐 그룹, 콜린 그룹, 디메틸아미노에틸 그룹, 5-인다닐 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 알콕시메틸 그룹, 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬렌 그룹과 페닐 그룹으로 구성되는 페닐알킬 그룹이다.

색인어

이환식 아민 유도체, 항균제, 퀴놀론계 항균제, 퀴놀론 카복실산 유도체, 피리도벤족사진 화합물

명세서

기술분야

본 발명은 1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일 그룹을 치환체로서 갖는, 우수한 항균 활성과 뛰어난 약동학적 성질 및 높은 안전성을 갖는 피리도벤족사진 유도체에 관한 것이며 당해 화합물을 함유하는 약제, 항균제 및 항균용 제제에 관한 것이다.

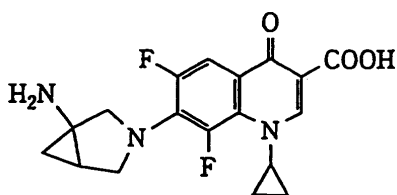
배경기술

노르플록사신(Nor floxacin)의 발견 이래, 퀴놀론계 항균제의 항균 활성 및 약동학적 성질이 개선되고 거의 대부분의 전신계 감염 질환에 효과적인 화학요법제로서 많은 화합물이 임상 현장에서 제공되고 있다.

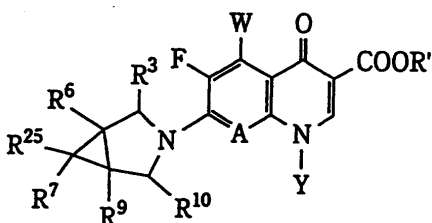
최근 수 년 동안 퀴놀론계 항균제에 대한 저 감수성균이 증가하고 있는 것이 임상 현장에서 문제점이 되고 있다. 예를 들면, β -락탐계 항생 물질에 비감수성인 황색 포도상구균(MRSA)과 같이 퀴놀론계 항균제 이외의 약제에 내성을 갖는 균이 퀴놀론계 항균제에도 저 감수성이 되는 예가 증가하고 있다. 따라서, 임상 현장에서는 유효성이 더욱 높은 약제의 개발이 요구되고 있다.

한편, 퀴놀론계 항균제에는 비스테로이드성의 항염증제와 동시에 복용하는 경우 경련이 유발되는 부작용이나 빛에 의한 독성 등의 부작용이 밝혀졌으며, 결과적으로 당해 분야에서 안전성이 보다 높은 퀴놀론계 항균제의 개발이 요구되고 있다.

본 발명에 관련된 3-아자비사이클로[3.1.0]헥실아민으로부터 유도되는 치환체를 갖는 퀴놀론 카복실산 유도체가 기재된 문헌의 예에는 일본 특허공개공보 제(소)64-56673호 및 제(평)7-48367호가 있다(본원에서, 용어 'JP-A'는 '미심사된 일본 특허공개공보'를 의미한다). 이들 공보에는 하기 화학식의 화합물이 기재되어 있으나, 퀴놀린 골격을 갖는 화합물만이 기재되어 있을 뿐이며 후술하는 본 발명의 피리도벤족사진 골격을 갖는 화합물은 기재되어 있지 않다.



또한, 일본 특허공개공보 제(평)3-86875호 및 제(평)7-149758호에는 하기 화학식의 화합물이 개시되어 있지만 본 발명의 화합물에 대한 구체적인 기재는 되어있지 않다.

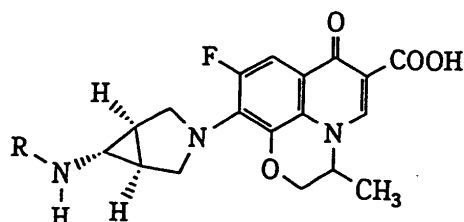


상기식에서,

A, R³, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R²⁵, R²⁶, W 및 Y는 알킬 그룹 등의 각종 치환체이다(단, 상기 화합물에 관한 치환체의 정의는 본 발명의 화합물과는 관계가 없다).

또한, 일본 특허공개공보 제(평)3-86875호 및 제(평)7-149758호에는 피리도벤족사진 골격을 갖는 하기 화학식(A)의 화합물이 기재되어 있다. 그러나, 이들 공보에는 6-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일 그룹을 10 위치의 치환체로 하는 피리도벤족사진 유도체는 구체적으로 기재되어 있으나, 본 발명의 1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일 그룹을 10 위치의 치환체로 하는 피리도벤족사진 유도체는 구체적으로 기재되어 있지 않다. 또한, 본 발명의 1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일 그룹을 10 위치의 치환체로 하는 피리도벤족사진 화합물의 뛰어난 약동학적 성질 및 안전성에 대해서도 전혀 기재되어 있지 않다.

화학식 A



(상기 화학식 A의 화합물에 관한 치환체의 정의는 본 발명의 화합물과는 관계가 없다.)

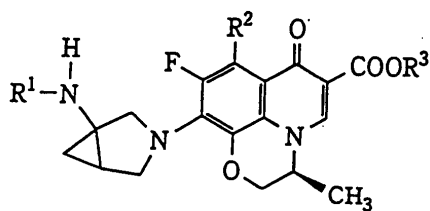
발명의 상세한 설명

상기 관점에서, 본원 발명자들은 항균 활성이 탁월하며 유효성이 높으며 또한 안전성이 우수한 화합물을 제공하고자 집중적으로 연구했다. 그 결과, 하기 화학식 I의 피리도벤족사진 화합물이 상응하는 상기 화학식 A의 구조의 화합물보다도 우수하다는 사실을 발견하여 본 발명을 완성했다.

즉, 화학식 I의 화합물은 그램 음성균 및 그램 양성균 모두에서 폭 넓고, 우수한 항균 활성을 가지며 특히 퀴놀론 내성균에 대해서도 강력한 항균 활성을 나타내는 동시에 양호한 약동학적 성질 및 안전성도 겸비하고 있다는 사실을 발견하였다.

화학식 I의 화합물, 이의 염 및 이의 수화물.

화학식 I



상기식에서,

R¹은 수소원자, 또는 하이드록실 그룹, 할로겐 원자, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오 그룹 및 탄소수 1 내지 6의 알콕실 그룹으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 치환체를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이고,

R²은 수소원자, 또는 포르밀 그룹, 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹 및 탄소수 2 내지 6의 아실 그룹으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 하나 또는 2개의 치환체를 가질 수 있는 아미노 그룹이며,

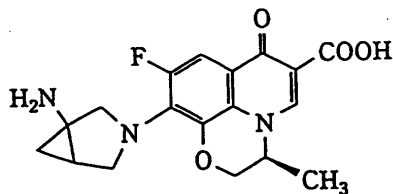
R³은 수소원자, 페닐 그룹, 아세톡시메틸 그룹, 파발로일옥시메틸 그룹, 에톡시카보닐 그룹, 콜린 그룹, 디메틸아미노에틸 그룹, 5-인다닐 그룹, 프탈리디닐 그룹, 5-알킬-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일메틸 그룹, 3-아세톡시-2-옥소부틸 그룹, 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹, 탄소수 2 내지 7의 알콕시메틸 그룹 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬렌 그룹과 페닐 그룹으로 구성되는 페닐알킬 그룹이다.

따라서, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물, 이의 염, 및 이의 수화물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 입체화학적으로 순수한 화합물인 화학식 I의 화합물, 이의 염 및 이의 수화물;

R^2 가 수소원자인 화학식 I의 화합물, 이의 염 및 이들의 수화물;

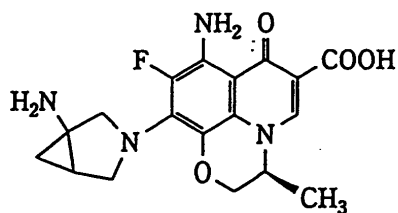
10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산(하기 화학식의 화합물), 이의 에스테르, 이(카복실산 또는 에스테르)의 염 또는 이(카복실산, 에스테르, 카복실산의 염 또는 에스테르의 염)의 수화물;



순수한 이성체로 구성되는 10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이(카복실산 또는 에스테르)의 염 또는 이(카복실산, 에스테르, 카복실산의 염 및 에스테르의 염)의 수화물;

R^2 가 아미노 그룹인 화학식 I의 화합물, 이의 염 및 이의 수화물;

8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산(하기 화학식의 화합물), 이의 에스테르, 이(카복실산 또는 에스테르)의 염 및 이(카복실산, 에스테르, 카복실산의 염 또는 에스테르의 염)의 수화물;



순수한 이성체로 구성되는 8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이(카복실산 또는 에스테르)의 염 및 이(카복실산, 에스테르, 카복실산의 염 또는 에스테르의 염)의 수화물;

화학식 I의 화합물, 이의 염, 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 하는 약제;

입체화학적으로 순수한 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 하는 약제;

입체화학적으로 순수하고 R^2 가 수소원자인 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 하는 약제;

10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 하는 약제;

순수한 이성체로 구성되는 10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 하는 약제;

입체화학적으로 순수하고 R^2 가 아미노 그룹인 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 하는 약제;

8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이들의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 하는 약제;

순수한 이성체로 구성되는 8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 하는 약제;

화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 하는 항균제;

입체화학적으로 순수한 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 하는 항균제;

입체화학적으로 순수하고 R^2 가 수소원자인 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 하는 항균제;

10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 하는 항

균제;

순수한 이성체로 구성되는 10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 하는 항균제;

입체화학적으로 순수하고 R^2 가 아미노 그룹인 화학식 I의 화합물, 이의 염, 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 하는 항균제;

8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 하는 항균제;

순수한 이성체로 구성되는 8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 하는 항균제;

유효량의 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 감염 질환의 치료방법;

유효량의 입체화학적으로 순수한 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 감염 질환의 치료방법;

유효량의 입체화학적으로 순수하고 R^2 가 수소원자인 화학식 I의 화합물, 이의 염, 또는 이의 수화물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 감염 질환의 치료방법;

유효량의 10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 감염 질환의 치료방법;

유효량의 순수한 이성체로 구성되는 10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 감염 질환의 치료방법;

입체화학적으로 순수하고 R^2 가 아미노 그룹인 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이들의 수화물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 감염 질환의 치료방법;

유효량의 8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 감염 질환의 치료방법;

유효량의 순수한 이성체로 구성되는 8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 감염 질환의 치료방법;

화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물의 약제 제조를 위한 용도;

입체화학적으로 순수한 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물의 약제 제조를 위한 용도;

입체화학적으로 순수하고 R^2 가 수소원자인 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물의 약제 제조를 위한 용도;

10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물의 약제 제조를 위한 용도;

순수한 이성체로 구성되는 10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물의 약제 제조를 위한 용도;

입체화학적으로 순수하고 R^2 가 아미노 그룹인 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물의 약제 제조를 위한 용도;

8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물의 약제 제조를 위한 용도;

순수한 이성체로 구성되는 8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물의 약제 제조를 위한 용도;

약제가 항균제인 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물의 상기 용도;

화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물의 감염 질환의 치료를 위한 용도;

입체화학적으로 순수한 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물의 감염 질환의 치료를 위한 용도;

입체화학적으로 순수하고 R^2 가 수소원자인 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물의 감염 질환의 치료를 위한 용도;

10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물의 감염 질환의 치료를 위한 용도;

순수한 이성체로 구성되는 10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물의 감염 질환의 치료를 위한 용도;

입체화학적으로 순수하고 R²가 아미노 그룹인 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물의 감염 질환의 치료를 위한 용도;

8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물의 감염 질환의 치료를 위한 용도; 및

순수한 이성체로 구성되는 8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물의 감염 질환의 치료를 위한 용도 등에도 관련되어 있다.

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물의 각 치환체에 대하여 아래에 설명한다.

치환체 R¹은 수소원자, 또는 하이드록실 그룹, 할로겐 원자, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오 그룹 및 탄소수 1 내지 6의 알킬실 그룹으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 치환체를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이다.

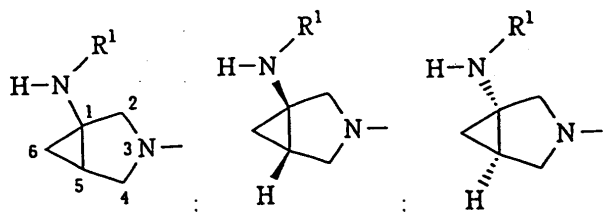
알킬 그룹은 탄소수 1 내지 6의 직쇄상 또는 측쇄상일 수 있지만 메틸 그룹, 에틸 그룹, 노르말 프로필 그룹 및 이소프로필 그룹이 바람직하다. 하이드록실 그룹-치환된 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹은 직쇄상 또는 측쇄상일 수 있으며 하이드록시메틸 그룹 및 하이드록시프로필 그룹이 바람직하다.

치환체 R²는 수소원자, 또는 포르밀 그룹, 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹 및 탄소수 2 내지 6의 아실 그룹으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환체를 가질 수 있는 아미노 그룹이다.

치환체 R²가 아미노 그룹인 경우, 이것은 통상적으로 사용되는 보호 그룹에 의해서 보호될 수 있다. 이러한 보호 그룹의 전형적인 예에는 3급 부톡시카보닐 및 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐 등의 (치환)알콕시카보닐; 벤질옥시카보닐, 파라메톡시벤질옥시카보닐 및 파라니트로벤질옥시카보닐 등의 (치환)아르알콕시카보닐 그룹; 아세틸, 메톡시아세틸, 트리플루오로아세틸, 클로로아세틸, 피발로일, 포르밀 및 벤조일 등의 (치환)아실 그룹; 3급 부틸, 벤질, 파라니트로벤질, 파라메톡시벤질 및 트리페닐메틸 등의 (치환)알킬 그룹 또는 (치환)아르알킬 그룹; 메톡시메틸, 3급 부톡시메틸, 테트라하이드로피라닐 및 2,2,2-트리클로로에톡시메틸 등의 (치환)에테르 그룹; 트리메틸실릴, 이소프로필디메틸실릴, 3급 부틸디메틸실릴, 트리벤질실릴, 3급 부틸디페닐실릴(트리알킬실릴 그룹 및 트리아르알킬실릴 그룹, 이들은 각종 치환체로 치환될 수 있다) 등의 치환된 실릴 그룹이 포함된다. 이들 치환체에 의해서 보호된 치환체를 갖는 화합물은 특히 제조 중간체로서 바람직하다. [또, 본원에서, 용어 '(치환)'이란 '치환체를 가질 수도 있다'라는 의미로 사용된다.]

치환체 R³은 수소원자, 페닐 그룹, 아세톡시메틸 그룹, 피발로일옥시메틸 그룹, 에톡시카보닐 그룹, 콜린 그룹, 디메틸아미노에틸 그룹, 5-인다닐 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 알콕시메틸 그룹 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬렌 그룹과 페닐 그룹으로 구성되는 페닐알킬 그룹을 나타낸다.

본 발명의 화합물의 특징은 피리도벤족사진 골격의 10 위치에 하기 화학식의 치환체를 갖고 그램 음성균 및 그램 양성균, 특히 퀵론 내성균에 대하여 강력한 항균 활성을 나타내는 동시에 뛰어난 약동학적 성질 및 안전성을 겸비한다는 것이다. 하기의 치환체에서, 아미노 그룹이 결합하고 있는 교두보 위치의 탄소원자(1번 위치가 된다)는 비대칭 탄소이고 따라서, 소위 대장체라고 할 수 있는 치환체가 존재하며, 본 발명에는 치환체 모두로부터 유도되는 화합물이 포함된다.



본 발명의 화학식 I의 화합물에는 디아스테레오머가 존재하므로, 본 발명의 화합물을 사람이나 동물에게 투여하는 경우, 순수한 디아스테레오머로 구성되는 화합물을 투여하는 것이 바람직하다. 본원에서 사용되는 용어 '순수한 디아스테레오머로 구성되는'이란 다른 디아스테레오머를 전혀 함유하지 않는 경우뿐만 아니라 화학적으로 순수한 정도의 경우를 의미한다. 즉, 화합물의 물리상수나 생리활성에 영향이 없을 정도라면 다른 디아스테레오머가 함유될 수도 있다고 해석하는 것이다.

또한, 본원에서 사용되는 용어 '입체화학적으로 순수한'이란 화합물이 비대칭 탄소원자의 존재로 인해 다수의 이성체 형태로 존재하는 경우에, 이들 중 하나의 화합물만으로 구성되는 것을 의미한다. 이러한 경우에, 용어 '순수한'은 상기한 것과 동일하게 생각할 수 있다.

본 발명의 피리도벤족사진카복실산 유도체는 유리 형태 또는 산부가염 또는 카복실 그룹의 염 형태로 사용할 수 있다. 산부가염의 예에는 염산염, 황산염, 질산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 인산염 등의 무기산염류 또는 아세트산염, 메탄설폰산염, 벤젠설폰산염, 톨루엔설폰산염, 시트르산염, 말레산염, 푸마르산염, 락트산염 등의 유기산염류를 들 수 있다.

또한 카복실 그룹의 염은 무기염 또는 유기염일 수 있으며, 이의 전형적인 예는 알칼리 금속염(리튬염, 나트륨염 및 칼륨염), 알칼리 토금속염(마그네슘염 및 칼슘염) 또는 암모늄염 등의 무기염; 및 트리에틸아민염, N-메틸글루카민염 또는 트리스(하이드록실메틸)아미노메탄염 등의 유기염을 들 수 있다.

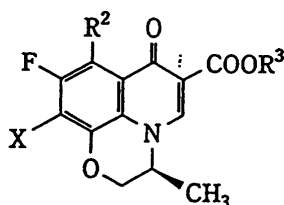
또한 이들 피리도벤족사진카복실산 유도체의 유리 형태, 산부가염 및 카복실 그룹의 염은 수화물로서 존재할 수 있다.

한편, 카복실산 잔기가 에스테르인 퀴놀론 유도체는 합성 중간체나 프로드럭으로서 유용하다. 예를 들면, 알킬 에스테르류, 벤질 에스테르류, 알콕시알킬 에스테르류, 페닐알킬 에스테르류 및 페닐 에스테르류는 합성 중간체로서 유용하다.

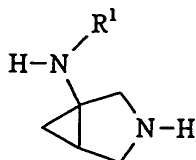
또한, 프로드럭으로서 사용되는 에스테르로서는 생체 내에서 용이하게 절단되어 유리 카복실산을 생성하는 에스테르로서 이의 구체적인 예는 아세톡시메틸 에스테르, 피발로일옥시메틸 에스테르, 에톡시카보닐 에스테르, 콜린 에스테르, 디메틸아미노에틸 에스테르, 5-인다닐 에스테르, 프탈리디닐 에스테르, 5-알킬-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일메틸 에스테르 및 3-아세톡시-2-옥소부틸 에스테르 등의 옥소알킬 에스테르를 들 수 있다.

본 발명의 화학식 I의 화합물은 각종 방법으로 제조될 수 있지만 이의 바람직한 한가지 예를 들면, 화학식 III의 화합물을 화학식 V의 화합물 또는 이의 산부가염과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 III



화학식 V



상기식에서,

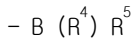
X는 불소원자, 염소원자, 브롬원자, 탄소수 1 내지 3의 알킬설폰닐 그룹 또는 벤젠설폰닐 그룹이나 톨루엔설폰닐 그룹 등의 아릴설폰닐 그룹 등의 이탈 그룹으로서의 기능을 갖는 그룹이고,

R¹은 질소원자의 보호 그룹 Rx가 될 수 있다는 것을 제외하면 화학식 I에서 정의한 것과 동일하며, 보호 그룹 Rx는 이 분야에서 통상 사용되고 있는 것이며, 이의 구체적인 예에는, 3급 부톡시카보닐 그룹 및 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐 그룹 등의 (치환)알콕시카보닐 그룹; 벤질옥시카보닐 그룹, 파라메톡시벤질옥시카보닐 그룹 및 파라니트로벤질옥시카보닐 그룹 등의 (치환)아르알킬옥시카보닐 그룹; 아세틸 그룹, 메톡시아세틸 그룹, 트리플루오로아세틸 그룹, 클로로아세틸 그룹, 피발로일 그룹, 포르밀 그룹 및 벤조일 그룹 등의 (치환)아실 그룹; 3급 부틸 그룹, 벤질 그룹, 파라니트로벤질 그룹, 파라메톡시벤질 그룹 및 트리페닐메틸 그룹 등의 (치환)알킬 그룹 또는 (치환)아르알킬 그룹; 메톡시메틸 그룹, 3급 부톡시메틸 그룹, 테트라이드오피라닐 그룹 및 2,2,2-트리클로로에톡시메틸 그룹 등의 (치환)에테르 그룹; 및 트리메틸실릴 그룹, 이소프로필디메틸실릴 그룹, 3급 부틸디메틸실릴 그룹, 트리벤질실릴 그룹 및 3급 부틸디페닐실릴 그룹 등의 치환된 실릴 그룹이 포함되며,

R²는 화학식 I에서 정의한 바와 동일하며,

R³은 화학식 I의 R³과 동일하거나 화학식 IV의 붕소 함유 그룹이다.

화학식 IV



상기식에서,

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 불소원자 또는 저급알킬카보닐 그룹이다.

R^3 이 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹, 탄소수 2 내지 7의 알콕시메틸 그룹 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬렌 그룹과 페닐 그룹의 배합물인 경우, 상응하는 카복실산으로의 전환은 카복실산 에스테르의 가수분해를 일 반적인 산성 또는 염기성 조건하에서 실시하고, 탈보호가 필요한 경우에는 보호 그룹에 상응하는 적당한 조건으로 보호 그룹을 제거함으로써 화학식 I의 목적 화합물을 수득한다.

화학식 III의 화합물에 있어서 R^3 이 화학식 IV의 화합물인 경우에는, 화학식 III 및 V의 화합물의 치환반 응을 실시한 후에 산성 또는 염기성 화합물로 처리함으로써 상응하는 카복실산으로 전환시킬 수 있다.

화학식 III의 화합물과 화학식 V의 화합물의 치환반응은 용매를 사용하거나 또는 사용하지 않고서 수행할 수 있다. 사용되는 용매는 반응 조건하에서 불활성인 것이라면, 특별히 제한되지 않는다. 적합한 용매의 전형적인 예에는 디메틸설폭사이드, 피리딘, 아세토니트릴, 에탄올, 클로로포름, 디메틸포름아미드, 디 메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, 테트라하이드로푸란, 물 및 3-메톡시부탄올이 포함된다. 이들 용매 는 단독으로 또는 혼합물로서 사용할 수 있다.

반응은 통상적으로 실온 내지 200℃의 온도범위에서 실시할 수 있으며, 25℃ 내지 150℃의 범위가 바람직 하다. 반응시간은 30분 내지 48시간이며, 통상적으로는 30분 내지 2시간 내에 완결한다.

반응은 산 수용체로서 무기염기 또는 유기염기, 예를 들면, 알칼리 금속탄산염(탄산리튬, 탄산나트륨 및 탄산칼륨), 알칼리 토금속 탄산염(탄산칼슘 및 탄산마그네슘), 알칼리 금속 탄산수소염(탄산수소리튬, 탄 산수소나트륨 및 탄산수소칼슘 등) 또는 알칼리 토금속 탄산수소염(탄산수소칼슘 및 탄산수소마그네슘 등) 등의 무기염기류; 및 트리알킬아민류(트리에틸아민, 트리부틸아민 및 디이소프로필에틸아민 등) 또는 질소함유 복소환 화합물(피리딘, 디메틸아미노피리딘, N-알킬모르폴린, N-알킬피페리딘, 1,8-디아자비사 이클로덴 등) 등의 유기염기성 화합물의 존재하에서 수행하는 것이 유리하다.

화학식 V의 화합물은 비대칭 탄소를 가지므로, 광학활성체로 존재할 수 있으며, 이의 라세미 화합물은 일 본 특허공개공보 제(소)64-56673호에 기재된 방법에 따라서 제조할 수 있다. 이 경우에, 본 발명의 화합 물인 화학식 I의 화합물은 디아스테레오머의 혼합물이 된다. 본 발명의 화합물을 사람이나 동물에게 투 여하는 경우, 순수한 디아스테레오머가 바람직하다. 본 발명의 화학식 I의 화합물의 디아스테레오머 혼 합물은 공지의 방법을 적용함으로써 순수한 각각의 디아스테레오머로 분리할 수 있다.

이와 관련하여, 화학식 V의 광학 활성 화합물은 다양한 방법으로 제조되지만, 참고 실시예에 제시하는 방 법으로 바람직하게 합성할 수 있으며 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 화합물은 그램 음성균 및 그램 양성균에 대하여 항균 활성이 우수하며 뛰어난 약동학적 성질과 안전성을 겸비하고 있으며, 화학식 I의 화합물 중, R^2 가 수소원자 또는 아미노 그룹인 화합물, 이의 산부 가염 또는 이의 수화물이 적합하며, 특히 R^2 가 아미노 그룹인 화합물, 이의 산부가염 또는 이의 수화물이 적합하다. 구체적인 예로는 다음 화합물을 들 수 있다.

10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피 리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산 및

8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥 소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산.

본 발명의 화합물은 강한 항균 활성을 갖기 때문에, 인체, 동물 및 어류용의 의약이나 농약 및 식품의 보 존제로서 사용할 수 있다.

본 발명의 화합물을 인체용 의약으로 사용하는 경우, 투여량의 범위는 성인 1일당 50mg 내지 1g이며 100mg 내지 300mg의 범위가 바람직하다.

동물용으로서의 투여량은 투여의 목적(치료 또는 예방), 치료해야 할 동물의 종류나 크기, 감염된 병원균 의 종류 및 정도에 따라 다르지만 1일 투여량으로서 일반적으로는 동물의 체중 1kg 당 1mg 내지 200mg이 며, 5mg 내지 100mg의 범위가 바람직하다.

1일 투여량을 하루 1회 또는 2회 내지 4회로 나누어 투여한다. 또한 1일 투여량은 필요한 경우에는 위에 서 기재한 양을 초과할 수도 있다.

본 발명의 화합물은 각종 감염 질환의 원인이 되는 광범위한 미생물류에 대하여 활성이기 때문에, 이들 병원체로 인해 야기되는 질병을 치료하며 예방하거나 경감시킬 수 있다.

본 발명의 화합물이 유효한 박테리아류 또는 박테리아성 미생물류는 포도상구균속, 화농연쇄구균, 용혈연 쇠구균, 장구균, 폐렴구균, 폐프토스트렙토코커스속, 임질균, 대장균, 시트로박타속, 시게라속, 폐렴간균, 엔테로박타속, 세라티아속, 프로테우스속, 녹농균, 인플루엔자균, 아시네토박터속, 캄피로박터 속, 클라미디아 트라코마티스 등을 포함한다.

이러한 병원체로 인해 야기되는 질병으로서는 모낭염, 절양, 부스럼, 단독, 봉소염, 임파관(절)염, 생인 손, 피하농양, 땀샘염, 집령성 좌창, 감염성 분류, 항문주위농양, 유선염, 외상·열상·수술상 등의 표재 성 2차감염, 인두염, 급성기관지염, 편도염성 기관지염, 만성 기관지염, 기관지 확장증, 미만성범세기관 지염, 만성호흡질환의 2차감염, 폐렴, 신맹신염, 방광염, 전립선염, 부고환염, 임균성 요도염, 비임균성

요도염, 담낭염, 담관염, 세균성이질, 장염, 자궁부속기염, 자궁내감염, 발톨린선염, 안검염, 맥립종, 누낭염, 검판선염, 각막궤양, 중이염, 부비강염, 치주조직염, 치관주위염, 악염, 복막염, 심내막염, 패혈증, 수막염, 피부감염증 등을 예시할 수 있다.

또한 동물의 감염 질환의 원인이 되는 각종 미생물, 예를 들어 에스케리키아속, 살모넬라속, 파스퇴렐라속, 헤모필러스속, 보르데텔라속, 스타필로코커스속, 마이코플라스마속 등에 효과적이다.

구체적인 질병명을 예시하면 조류로서는 대장균증, 병아리 백리, 닭 파라티프스증, 가금 콜레라, 전염성 콜리자, 포도상구균증, 마이코플라스마 감염증 등; 돼지에서는 대장균증, 살모넬라증, 파스퇴렐라증, 헤모필러스 감염증, 위축성 비염, 상출성 표피염, 마이코플라스마 감염증 등; 소에서는 대장균증, 살모넬라증, 출혈성 패혈증, 마이코플라스마 감염증, 소 폐역, 유방염 등; 개에서는 대장균성 패혈증, 살모넬라 감염증, 출혈성 패혈증, 자궁축농증, 방광염 등; 및 고양이에서는 상출성 홍막염, 방광염, 만성 비염, 헤모필러스 감염증, 고양이의 설사, 마이코플라스마 감염증 등을 들 수 있다.

본 발명의 화합물로 구성되는 항균 제제는, 투여법에 따라서 적당한 제제를 선택하여 통상적으로 사용되는 각종 제제의 조제법으로 조제할 수 있다. 본 발명의 화합물을 주요 제제로 사용하는 항균 제제의 제형으로서는 정제, 분말제, 과립제, 캡슐제, 용액제, 시럽제, 엘릭서제, 유성 내지 수성의 현탁액 등을 경구용 제제로서 예시할 수 있다.

주사제로서는 제제중에 안정제, 방부제, 용해보조제를 사용하거나 이들 보조제를 함유하는 용액제를 용기에 수납한 후, 동결건조에 의해 고형 제제로 제조하여, 사용시, 다시 용액화할 수 있다. 또한, 단독 투여량을 1용기에 수납하거나 다량의 투여량을 동일한 용기에 수납할 수 있다.

또한 외용 제제로서 용액제, 현탁액, 유탁액, 연고, 겔, 크림, 로션, 스프레이 등을 예시할 수 있다.

고형 제제로서는 활성 화합물과 동시에 약제학적으로 허용되는 부가제를 함유할 수 있으며 예를 들면, 충전제, 증량제, 결합제, 붕괴제, 용해촉진제, 습윤제, 윤활제 등을 당해 화합물과 혼합하여 제제화할 수 있다.

액상 제제로서는 용액, 현탁액, 유액제 등을 들 수 있지만 부가제로서 현탁제, 유화제등을 포함할 수 있다.

본 발명의 화합물을 동물에게 투여하는 방법으로는 직접 또는 사료 등에 혼합하여 경구적으로 투여하는 방법, 용액으로 제조한 후, 직접 또는 음료수, 사료 등에 첨가하여 경구적으로 투여하는 방법 및 주사에 의해서 투여하는 방법 등을 예시할 수 있다.

본 발명의 화합물을 동물에게 투여하기 위한 약제학적 제제로서는, 당해 분야에서 통상적으로 사용하고 있는 기술에 따라 임의로 산제, 세립제, 가용분말제, 시럽제, 용액제 또는 주사제로 제조할 수 있다.

다음에 제제 제형의 예를 나타낸다.

[표 1]

제제에 1	(캡슐제):	
	실시에 2의 화합물	100.0mg
	옥수수 전분	23.0mg
	CMC 칼슘	22.5mg
	하이드록시메틸셀룰로스	3.0mg
	스테아르산 마그네슘	1.5mg
	계	150.0
제제에 2	(용액제):	
	실시에 2의 화합물	1 내지 10g
	아세트산나트륨 또는 수산화나트륨	0.5 내지 2g
	파라옥시벤조산에틸	0.1g
	정제수	87.9 내지 98.4g
	계	100g
제제에 3	(사료 혼합용 산제):	
	실시에 2의 화합물	1 내지 10g
	옥수수 전분	98.5 내지 89.5g
	경질무수규산	0.5g
	계	100g

실시에

다음에 본 발명을 실시예에 따라 설명하지만, 이에 한정되지 않는다. 또한, 목적 화합물의 항균 활성의 측정방법은 일본화학요법학회 지정의 표준방법에 따라서 수행하고 그 결과를 표 2에 MIC($\mu\text{g/ml}$) 값으로 나타낸다.

[참고 실시예 A-1]

N-(2-시아노에틸)-N-[(1S)-페닐에틸]-3-아미노-1,2-프로판디올

빙냉하에서 (S)-(-)-페닐에틸아민(75ml, 0.58mmol)의 에탄올 용액(500ml)에, 글리시돌(37g, 0.5mmol)를 첨가하여 실온에서 20분간 교반시킨후, 62시간 동안 가열환류시킨다. 아크릴로니트릴(40ml)과 혼합하여 추가로 45시간동안 가열 환류시킨후 반응액을 농축한다. 생성된 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 5% 메탄올-클로로포름의 용출액으로부터 표제 화합물 121g(수율 84%)을 수득한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.41-1.48(3H, m), 2.39-2.50(2H, m), 2.60-3.25(4H, m), 3.41-3.46(1H, m), 3.68-3.78(2H, m), 3.93-4.02(1H, m), 7.27-7.40(5H, m),

[참고 실시예 A-2]

N-(2-시아노에틸)-N-[(1S)-페닐에틸]-3-아미노-1,2-디브로모프로판

N-(2-시아노에틸)-N-[(1S)-페닐에틸]-3-아미노-1,2-프로판디올(24.8g, 0.1mol)의 벤젠 용액(400ml)에 트리페닐포스핀(57.71g, 0.22mol) 및 사브롬화 탄소(73g, 0.22mol)를 가한 다음, 교반하면서 90℃까지 승온시킨다. 상등액을 분취하여 용매를 증류시켜 제거하고, 생성된 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. n-헥산:에틸 아세테이트=4:1의 용출액으로부터 표제 화합물 38g(수율 100%)을 수득한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.43-1.46(3H, m), 2.35-2.44(2H, m), 2.82-2.96(3H, m), 3.14-3.27(1H, m), 3.67-4.15(4H, m), 7.27-7.40(5H, m).

[참고 실시예 A-3]

1-시아노-3-[(1S)-페닐에틸]-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사

N-(2-시아노에틸)-N-[(1S)-페닐에틸]-3-아미노-1,2-디브로모프로판(37.4g, 0.1mol)의 톨루엔 용액(700ml)에, 빙냉하에서, 나트륨(비스트리메틸실릴)아미드의 1M-테트라하이드로푸란 용액(220ml, 0.22mol)을 첨가하여, 동일 온도에서 20분간 교반시킨다. 반응이 종료된 후, 반응용액에 포화 염화암모늄 수용액(100ml)을 첨가하고, 연속적으로 실온까지 승온한다. 유기층을 분취하여 포화 염수로 세척한 후, 황산 나트륨으로 건조한다. 용매를 증류시켜 제거하여 생성된 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. n-헥산:아세트산에틸=9:1의 용출액으로부터 저 극성의 표제 화합물(Fr. 1) 7.93g(수율 37%)을 수득한 다음 고 극성의 표제 화합물(Fr. 2) 7.85g(수율 36%)을 수득한다.

Fr. 1:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.09(1H, dd, J=4.5, 8.3Hz), 1.29(3H, d, J=6.4Hz), 1.57(1H, t, J=4.5Hz), 1.95-1.99(1H, m), 2.27(1H, dd, J=3.9, 9.8Hz), 2.61(1H, d, J=8.8Hz), 2.68(1H, d, J=9.8Hz), 3.33-3.38(2H, m), 7.21-7.31(5H, m).

Fr. 2:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.09(1H, dd, J=4.9, 8.3Hz), 1.29(3H, d, J=6.4Hz), 1.55-1.58(1H, m), 2.04-2.09(1H, m), 2.35(1H, d, J=8.8Hz), 2.53(1H, dd, J=3.9, 9.3Hz), 2.86(1H, d, J=9.3Hz), 3.18(1H, d, J=9.3Hz), 3.32-3.37(1H, m), 7.21-7.32(5H, m).

[참고 실시예 A-4]

3-[(1S)-[페닐에틸]-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-1-카복실산(Fr. 1)

1-시아노-3-[(1S)-[페닐에틸]-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사(Fr. 1; 5.6g, 26.4mmol)의 메탄올 용액(50ml)에 2N 수산화나트륨 수용액(50ml)을 가하고, 30시간 동안 가열환류한다. 메탄올을 증류시켜 제거하여 생성된 잔사를 클로로포름(30ml×2)으로 세정한 후, 질은 염산으로 pH 3으로 조정하고 n-부탄올(80ml×3)로 추출한다. 추출액을 황산 나트륨으로 건조한 후, 용매를 증류시켜 제거하고 조제의 표제 화합물 6.11g(수율 100%)을 수득한다. 이것을 다음 반응에 직접 사용한다.

[참고 실시예 A-5]

3-[(1S)-[페닐에틸]-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-1-카복실산(Fr. 2)

Fr. 2에 대해서도 참고예 A-4와 동일하게 반응시킨다.

[참고 실시예 A-6]

1-3급 부톡시카보닐아미노-3-[(1S)-페닐에틸]-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사(Fr. 1)

3-[(1S)-[페닐에틸]-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-1-카복실산(Fr. 1; 6.11g, 26.4mmol)의 3급 부탄올 용

액(200ml)에 디페닐인산아지드(9.99g, 34.3mmol), 트리에틸아민(4.23g, 36.9mmol)을 가한 후, 4시간 동안 가열환류한다. 반응액을 냉각시킨 후, 용매를 증류시켜 제거하여 생성된 잔사에 아세트산에틸 200ml를 가한다. 포화 염수(50ml×2)로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 증발시켜 제거하여 생성된 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. n-헥산:아세트산에틸=4:1의 용출액으로부터 표제 화합물 3.19g(수율 40%)을 수득한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.67-0.71(1H, m), 1.25-1.31(4H, m), 1.45(9H, s), 1.60(1H, brs.), 2.30-2.38(1H, m), 2.51-2.58(2H, m), 3.20-3.35(2H, m), 4.96(1H, brs.), 7.20-7.29(5H, m).

[참고 실시예 A-7]

1-3급 부톡시카보닐아미노-3-[(1S)-페닐에틸]-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사(Fr. 2)

Fr. 2에 대해서도 [참고 실시예 A-6]과 동일하게 반응시킨다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.69-0.71(1H, m), 1.25(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.39(9H, s), 1.50-1.72(2H, m), 2.29(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 2.58-2.82(2H, m), 3.08-3.15(1H, m), 3.30-3.38(1H, m), 4.82(1H, brs.), 7.19-7.37(5H, m).

[참고 실시예 A-8]

1-3급 부톡시카보닐아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사(Fr. 1)

1-3급 부톡시카보닐아미노-3-[(1S)-페닐에틸]-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사 (Fr. 1; 3.1g, 10.26mmol)의 에탄올 용액(50ml)에 10% 팔라듐탄소(3g)를 가하여, 적외선 램프로 조사하여 반응용기를 가열하면서 4기압에서 3시간 동안 촉매적 수소화시킨다. 촉매를 여과 제거한 후, 용매를 증류하여 표제 화합물 2.04g(수율 100%)을 수득한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.85-1.44(2H, m), 1.44(9H, s), 1.44-1.70(1H, m), 2.95-3.34(4H, m), 5.08(1H, brs.).

[실시예 1]

10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데][1,4]벤족사진-6-카복실산(이성체 A)

9, 10-디플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데][1,4]벤족사진-6-카복실산 BF_2 킬레이트(900mg, 2.74mmol)의 디메틸설폭사이드 용액(10ml)에, 1-3급-부톡시카보닐아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사(Fr. 1; 800mg - 4mmol) 및 트리에틸아민(690mg)을 가하여, 실온에서 23시간동안 교반시킨다. 트리에틸아민을 감압하에 증류제거한 후, 수득된 잔사에 물(80ml)을 가하여 실온에서 30분간 교반시킨다. 침전된 결정을 물로 세척한 후 여과하고, 이것을 메탄올:물=4:1의 혼합 용매(300ml)에 용해하여, 트리에틸아민(20ml)을 가하고 3.5시간동안 가열환류시킨다. 용매를 감압하에서 증류제거하며, 수득된 잔사에 클로로포름(300ml)을 혼합하고 10% 시트르산(70ml×2)으로 세정한 후, 황산 나트륨으로 건조하여 용매를 감압하에서 증류제거한다. 수득된 잔사에 질은 염산(20ml)을 혼합하여 실온에서 5분간 교반시킨 후, 여기에 20% 수산화나트륨 수용액을 가하여 알칼리성으로 만든 후, 질은 염산으로 pH 7.2로 조정하여, 클로로포름(200ml×3)으로 추출한다. 추출액을 황산 나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하에서 증류제거하고, 표제 화합물 980mg을 수득한다. 28% 암모니아 수용액-에탄올로부터 재결정하여 표제 화합물 830mg(수율 85%)을 수득한다.

$^1\text{H-NMR}(0.1\text{N-NaOD})$ δ : 0.71-0.74(1H, m), 0.79-0.83(1H, m), 1.37-1.41(1H, m), 1.45(3H, d, $J=6.84\text{Hz}$), 3.47-3.50(2H, m), 3.56-3.67(2H, m), 4.26(1H, d, $J=10.74\text{Hz}$), 4.43(1H, d, $J=10.74\text{Hz}$), 4.50-4.60(1H, m), 7.38(1H, d, $J=13.67\text{Hz}$), 8.30(1H, s).

융점: 212-216°C(분해)

$[\alpha]_D = -14.45^\circ$ ($c=0.595$, 0.1N NaOH)

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_4$ 에 대한 원소분석:

계산치: C, 60.16; H, 5.05; N, 11.69.

분석치: C, 60.13; H, 5.18; N, 11.45.

[실시예 2]

8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데][1,4]벤족사진-6-카복실산(이성체 A)

8-아미노-9, 10-디플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데][1,4]벤족사진-6-카복실산(200mg, 0.68mmol)의 디메틸설폭사이드 용액(5ml)에, 1-3급-부톡시카보닐아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사(Fr. 1; 270mg, 1.36mmol) 및 트리에틸아민(1ml)을 가하여 100°C에서 24시간 동안 가열한다. 용매를 감압하에서 증류제거하여 수득된 잔사에 클로로포름(50ml)을 혼합하고, 용액을 10% 시트르산(20ml

×2)으로 세정한 후, 황산 나트륨으로 건조하여 용매를 감압하에서 증류제거한다. 수득된 잔사에 질은 염산(5ml)을 혼합하여 실온에서 5분간 교반시킨 후, 클로로포름(30ml × 3)으로 세정한 다음, 20% 수산화나트륨 수용액을 가하여 알칼리성으로 만든 후, 질은 염산으로 pH 7.2로 조정하여 클로로포름(50ml × 3)으로 추출한다. 추출액을 황산 나트륨으로 건조하여, 용매를 감압하에서 증류제거하여 조제의 표제 화합물 201mg을 수득한다. 28% 암모니아 수용액-에탄올로부터 재결정하여 표제 화합물 160mg(수율 63%)을 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$ (0.1N NaOD) δ : 0.65-0.76(1H, m), 0.78-0.79(1H, m), 1.33-1.35(1H, m), 1.40(3H, d, J=6.84Hz), 3.40-3.52(3H, m), 3.60-3.65(1H, m), 3.96(1H, d, J=10.74Hz), 4.27(1H, d, J=10.74Hz), 4.35-4.39(1H, m), 8.12(1H, s).

융점: 224°C 초과(분해)

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치: C, 57.06; H, 5.19; N, 14.79

분석치: C, 56.92; H, 5.27; N, 14.63

[표 2]

균 \ 화합물(실시에 번호)	1	A
이. 콜라이(E. coli, NIHJ), NIHJ	≤ 0.003	0.006
에스. 플렉넬리(S. flexneli), 2A 5503	≤ 0.03	0.013
피알. 불가리스(Pr. Vulgaris), 08601	≤ 0.003	0.006
피알. 미라빌리스(Pr. mirabilis), IF0-3849	0.025	0.05
에스이알. 마르세센스(Ser. marcescens), 10100	0.05	0.05
피에스. 애루기노사(Ps. aeruginosa), 32104	0.10	0.10
피에스. 애루기노사(Ps. aeruginosa), 32121	0.05	0.05
에스. 말토피리아(S. maltophilia), IID-1275	0.10	0.39
에스. 아우레우스(S. aureus), 209P	0.006	0.025
에스. 에피더미디스(S. epidermidis), 56500	0.025	0.10
에스티알. 피오게네스(Str. pyogenes), G-36	0.05	0.20
에스티알. 패칼리스(Str. faecalis), ATCC-19433	0.10	0.20
에스. 아우레우스(S. aureus), 870307	0.20	1.56
에스. 뉴모니아(S. pneumoniae), J24	0.025	0.20
균 \ 화합물	2	B
이. 콜라이, NIHJ	≤ 0.003	≤ 0.003
에스. 플렉넬리, 2A 5503	≤ 0.003	0.013
피알. 불가리스, 08601	0.013	0.025
피알. 미라빌리스, IF0-3849	0.05	0.10
에스이알. 마르세센스, 10100	0.10	0.05
피에스. 애루기노사, 32104	0.20	0.10
피에스. 애루기노사, 32121	0.10	0.05
에스. 말토피리아, IID-1275	0.05	0.20
에스. 아우레우스, 209P	≤ 0.003	0.006
에스. 에피더미디스, 56500	0.013	0.05
에스티알. 피오게네스, G-36	0.10	0.20
에스티알. 패칼리스, ATCC-19433	0.10	0.10
에스. 아우레우스, 870307	0.10	0.78
에스. 뉴모니아, J24	0.025	0.10
주: 화합물 A 및 B는, 10 위치에 6-아미노-3-아자비사이클로-[3.1.0] 헥사-3-일 그룹을 갖지만, 이외의 위치의 치환체는, A는 화합물 1과, B는 화합물 2와 동일한 것이다.		

산업상이용가능성

상기한 바와 같이, 본 발명의 화합물은, 그람 음성균 및 그람 양성균 양쪽에 대해서도 폭 넓고 탁월한 항균 활성을 가지고, 특히 그람 양성균에 대하여 강한 항균 활성을 나타내며, 가장 특히 퀴놀론 내성균에

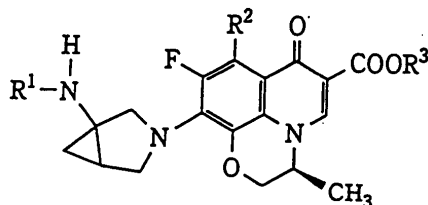
대하여 강력한 항균 활성을 나타낸다. 또한, 본 발명의 화합물은, 뛰어난 약동학적 성질 및 안전성을 갖추고, 항균성 화합물로서 우수하며, 항균제, 감염 질환의 치료제 등의 약제의 활성 성분으로서 유용하고, 이러한 약제 제조를 위해 유효하게 사용할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물.

화학식 I



상기식에서,

R^1 은 수소원자, 또는 하이드록실 그룹, 할로겐 원자, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오 그룹 및 탄소수 1 내지 6의 알콕실 그룹으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 치환체를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이고,

R^2 은 수소원자, 또는 포르밀 그룹, 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹 및 탄소수 2 내지 6의 아실 그룹으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환체를 가질 수 있는 아미노 그룹이며,

R^3 은 수소원자, 페닐 그룹, 아세톡시메틸 그룹, 피발로일옥시메틸 그룹, 에톡시카보닐 그룹, 콜린 그룹, 디메틸아미노에틸 그룹, 5-인다닐 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 알콕시메틸 그룹 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬렌 그룹과 페닐 그룹으로 구성되는 페닐알킬 그룹이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 입체화학적으로 순수한 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 I의 R^2 가 수소원자인 화합물, 이의 염, 또는 이의 수화물.

청구항 4

10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물.

청구항 5

순수한 이성체로 구성되는 10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 I의 R^2 가 아미노 그룹인 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물.

청구항 7

8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물.

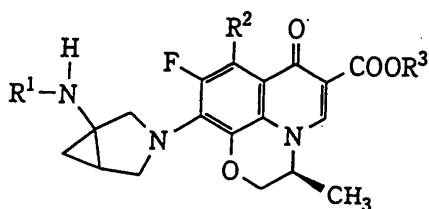
청구항 8

순수한 이성체로 구성되는 8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물.

청구항 9

화학식 I의 화합물, 이의 염, 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 포함하는 약제학적 제제.

화학식 I



상기식에서,

R^1 은 수소원자, 또는 하이드록실 그룹, 할로겐 원자, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오 그룹 및 탄소수 1 내지 6의 알콕실 그룹으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 치환체를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이고,

R^2 은 수소원자, 또는 포르밀 그룹, 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹 및 탄소수 2 내지 6의 아실 그룹으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환체를 가질 수 있는 아미노 그룹이며,

R^3 은 수소원자, 페닐 그룹, 아세톡시메틸 그룹, 피발로일옥시메틸 그룹, 에톡시카보닐 그룹, 콜린 그룹, 디메틸아미노에틸 그룹, 5-인다닐 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 알콕시메틸 그룹 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬렌 그룹과 페닐 그룹으로 구성되는 페닐알킬 그룹이다.

청구항 10

제9항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 입체화학적으로 순수한 화합물인 약제학적 제제.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 입체 화학적으로 순수하고 R^2 가 수소원자인 약제학적 제제.

청구항 12

10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 포함하는 약제학적 제제.

청구항 13

순수한 이성체로 구성되는 10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데] 벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 포함하는 약제학적 제제.

청구항 14

제9항 또는 제10항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 입체화학적으로 순수하고 R^2 가 아미노 그룹인 약제학적 제제.

청구항 15

8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 포함하는 약제학적 제제.

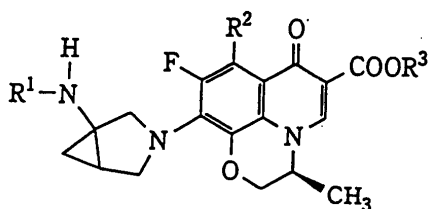
청구항 16

순수한 이성체로 구성되는 8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 포함하는 약제학적 제제.

청구항 17

화학식 I의 화합물, 이의 염, 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 포함하는 항균제.

화학식 I



상기식에서,

R¹은 수소원자, 또는 하이드록실 그룹, 할로겐 원자, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오 그룹 및 탄소수 1 내지 6의 알콕실 그룹으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 치환체를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이고,

R²은 수소원자, 또는 포르밀 그룹, 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹 및 탄소수 2 내지 6의 아실 그룹으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환체를 가질 수 있는 아미노 그룹이며,

R³은 수소원자, 페닐 그룹, 아세톡시메틸 그룹, 피발로일옥시메틸 그룹, 에톡시카보닐 그룹, 콜린 그룹, 디메틸아미노에틸 그룹, 5-인다닐 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 알콕시메틸 그룹 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬렌 그룹과 페닐 그룹으로 구성되는 페닐알킬 그룹이다.

청구항 18

제17항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 입체 화학적으로 순수한 화합물인 항균제.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 입체화학적으로 순수하고 R²가 수소원자인 항균제.

청구항 20

10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 포함하는 항균제.

청구항 21

순수한 이성체로 구성되는 10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 포함하는 항균제.

청구항 22

제17항 또는 제18항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 입체 화학적으로 순수하고 R²가 아미노 그룹인 항균제.

청구항 23

8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 포함하는 항균제.

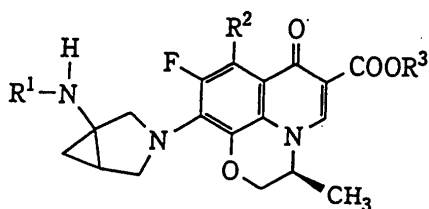
청구항 24

순수한 이성체로 구성되는 8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물을 활성 성분으로 포함하는 항균제.

청구항 25

유효량의 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 감염 질환의 치료방법.

화학식 I



상기식에서,

R^1 은 수소원자, 또는 하이드록실 그룹, 할로겐 원자, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오 그룹 및 탄소수 1 내지 6의 알콕실 그룹으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 치환체를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이고,

R^2 은 수소원자, 또는 포르밀 그룹, 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹 및 탄소수 2 내지 6의 아실 그룹으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환체를 가질 수 있는 아미노 그룹이며,

R^3 은 수소원자, 페닐 그룹, 아세톡시메틸 그룹, 피발로일옥시메틸 그룹, 에톡시카보닐 그룹, 콜린 그룹, 디메틸아미노에틸 그룹, 5-인다닐 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 알콕시메틸 그룹, 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬렌 그룹과 페닐 그룹으로 구성되는 페닐알킬 그룹이다.

청구항 26

제25항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 입체화학적으로 순수한 화합물인 감염 질환의 치료방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 입체화학적으로 순수하고 R^2 가 수소원자인 감염 질환의 치료방법.

청구항 28

유효량의 10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 감염 질환의 치료방법.

청구항 29

순수한 이성체로 구성되는 10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물 유효량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 감염 질환의 치료방법.

청구항 30

제25항 또는 제26항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 입체화학적으로 순수하고 R^2 가 아미노 그룹인 감염 질환의 치료방법.

청구항 31

유효량의 8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 감염 질환의 치료방법.

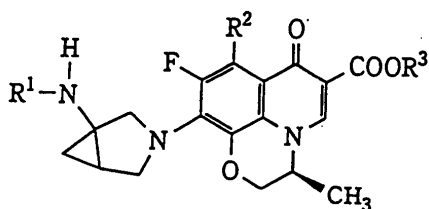
청구항 32

순수한 이성체로 구성되는 8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물 유효량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 감염 질환의 치료방법.

청구항 33

약제학적 제제를 제조하기 위한 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물의 용도.

화학식 I



상기식에서,

R^1 은 수소원자, 또는 하이드록실 그룹, 할로겐 원자, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오 그룹 및 탄소수 1 내지 6의 알콕실 그룹으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 치환체를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이고,

R^2 은 수소원자, 또는 포르밀 그룹, 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹 및 탄소수 2 내지 6의 아실 그룹으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환체를 가질 수 있는 아미노 그룹이며,

R^3 은 수소원자, 페닐 그룹, 아세톡시메틸 그룹, 피발로일옥시메틸 그룹, 에톡시카보닐 그룹, 콜린 그룹, 디메틸아미노에틸 그룹, 5-인다닐 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 알콕시메틸 그룹 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬렌 그룹과 페닐 그룹으로 구성되는 페닐알킬 그룹이다.

청구항 34

제33항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 입체화학적으로 순수한 화합물인 용도.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 입체화학적으로 순수하고 R^2 가 수소원자인 용도.

청구항 36

약제학적 제제를 제조하기 위한 10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물의 용도.

청구항 37

약제학적 제제를 제조하기 위한, 순수한 이성체로 구성되는 10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물의 용도.

청구항 38

제33항 또는 제34항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 입체화학적으로 순수하고 R^2 가 아미노 그룹인 용도.

청구항 39

약제학적 제제를 제조하기 위한 8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이들의 염 또는 이의 수화물의 용도.

청구항 40

약제학적 제제를 제조하기 위한, 순수한 이성체로 구성되는 8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물의 용도.

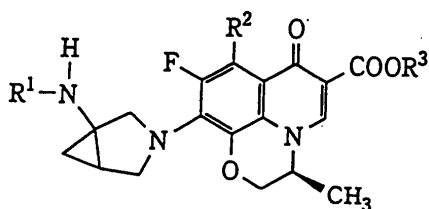
청구항 41

제33항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 제제가 항균제인 용도.

청구항 42

화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 이의 수화물의 감염 질환의 치료를 위한 용도.

화학식 I



상기식에서,

R^1 은 수소원자, 또는 하이드록실 그룹, 할로겐 원자, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오 그룹 및 탄소수 1 내지 6의 알콕실 그룹으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 치환체를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이고,

R^2 은 수소원자, 또는 포르밀 그룹, 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹 및 탄소수 2 내지 6의 아실 그룹으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환체를 가질 수 있는 아미노 그룹이며,

R^3 은 수소원자, 페닐 그룹, 아세톡시메틸 그룹, 피발로일옥시메틸 그룹, 에톡시카보닐 그룹, 콜린 그룹, 디메틸아미노에틸 그룹, 5-인다닐 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 알콕시메틸 그룹, 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬렌 그룹과 페닐 그룹으로 구성되는 페닐알킬 그룹이다.

청구항 43

제42항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 입체화학적으로 순수한 화합물인 용도.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 입체화학적으로 순수하고 R^2 가 수소원자인 용도.

청구항 45

10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물의 감염 질환의 치료를 위한 용도.

청구항 46

순수한 이성체로 구성되는 10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물의 감염 질환의 치료를 위한 용도.

청구항 47

제42항 또는 제43항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 입체화학적으로 순수하고 R^2 가 아미노 그룹인 용도.

청구항 48

8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물의 감염 질환의 치료를 위한 용도.

청구항 49

순수한 이성체로 구성되는 8-아미노-10-(1-아미노-3-아자비사이클로[3.1.0]헥사-3-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-3-(S)-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]벤족사진-6-카복실산, 이의 에스테르, 이의 염 또는 이의 수화물의 감염 질환의 치료를 위한 용도.