

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 401/04

(45) 공고일자 1987년 05월 04일
(11) 공고번호 특 1987-0000901

| | | | |
|-----------|----------------|-----------|----------------|
| (21) 출원번호 | 특 1983-0006264 | (65) 공개번호 | 특 1984-0006990 |
| (22) 출원일자 | 1983년 12월 29일 | (43) 공개일자 | 1984년 12월 04일 |

| | | |
|------------|-----------------------------|------------------|
| (30) 우선권주장 | P32 48 506.9 1982년 12월 29일 | 독일(DE) |
| (71) 출원인 | 바이엘 아크티엔게젤샤프트 | 권터 슈마허, 에리히 다브리츠 |
| | 독일연방공화국 바이엘베르크 데-5090 레베르쿠젠 | |

(72) 발명자
우뷔 페터젠
독일연방공화국 레베르쿠젠 데-5090 아우프 댐 프로스트 4
클라우스 글로헤
독일연방공화국 오덴탈 데-5068 암바제르투름 10
한스-요하임 자이러
독일연방공화국 15 벨베르트 데-5620 엘스비케르스트라세 46
칼 조지 메츠제르
독일연방공화국 1 부페르탈 데-5600 팔케스트라세 15
(74) 대리인
이병호

심사관 : 권동용 (책자공보 제1290호)

(54) 1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(알킬-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산의 제조방법

요약

내용 없음.

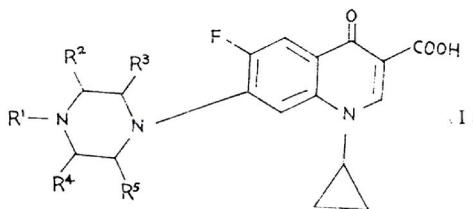
명세서

[발명의 명칭]

1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(알킬-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 항균제 및 사료 첨가제로서 유용한 일반식(I)의 신규한 1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(알킬-1-피페라지닐)-퀴놀린-3-카복실산, 및 약제학적으로 유용한 이의 산부가염, 알칼리 금속염, 알칼리 토금속염 및 수화물의 제조방법에 관한 것이다.



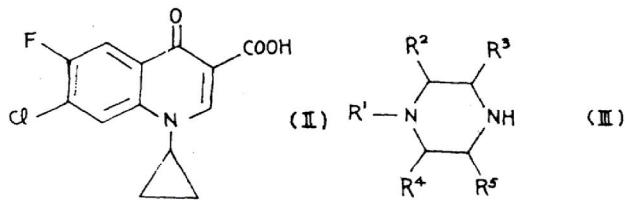
상기식에서, R¹는 수소, 또는 하이드록실로 임의 치환된 탄소수 1내지 12, 바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 알킬이고 ; R², R³, R⁴ 및 R⁵는 동일하거나 상이하며, 수소, 또는 탄소수 1내지 4, 바람직하게는 탄소수 1 내지 2의 알킬이고, 단 R² 내지 R⁵ 라디칼 중의 적어도 하나는 알킬이다.

1-에틸-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산[노르플록사신(Norfloxacin)]에 항균활성이 있다는 것은 이미 알려져 있다[참조 : J. Med. Chem. 23, 1358(1980)].

본 발명에 따라, 상기 일반식(I)의 신규한 1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(알킬-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산과 약제학적으로 유용한 이의 산 부가염, 알칼리 금속염, 알칼리 토금속염 및 수화물은 항균활성이 높은 것으로 밝혀졌다.

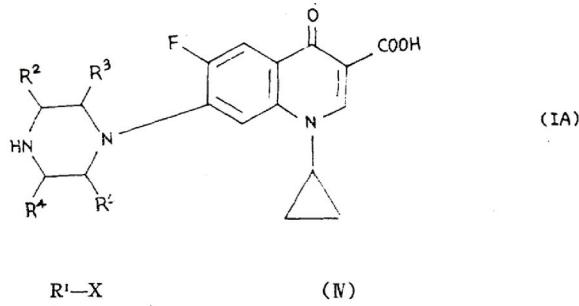
본 발명에 따라, 상기 일반식(I)의 1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(알킬-1-피

페라지닐)퀴놀린-3-카복실산은 구조식(I)의 7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산을, 임의로 산결합제의 존재하에서, 일반식(II)의 피페라진 유도체와 반응시켜 제조할 수 있는 것으로 밝혀졌다(방법 A).



상기식에서, R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5 는 상기에서 정의한 바와 같다.

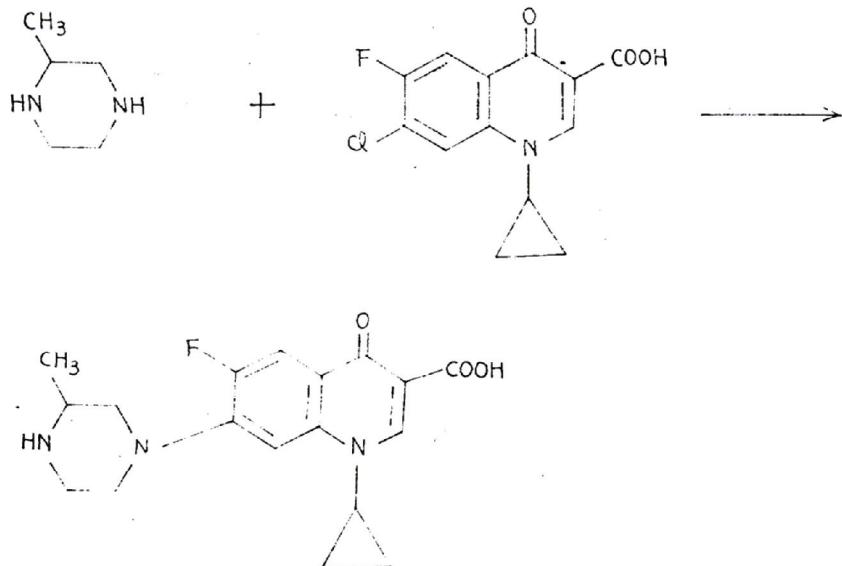
또한, 본 발명의 화합물은 일반식(I A)의 화합물[R^1 이 수소인 일반식(I)의 화합물]을 산 결합제의 존재하에 일반식(IV)의 화합물과 반응시켜 제조할 수도 있다(방법 B).



상기식에서, R^2, R^3, R^4 및 R^5 는 상기에서 정의한 바와 같고 : R^1 은 상기에서 정의한 바와 같으나, 단 수소는 아니며 : X는 염소, 브롬 또는 요오드이다.

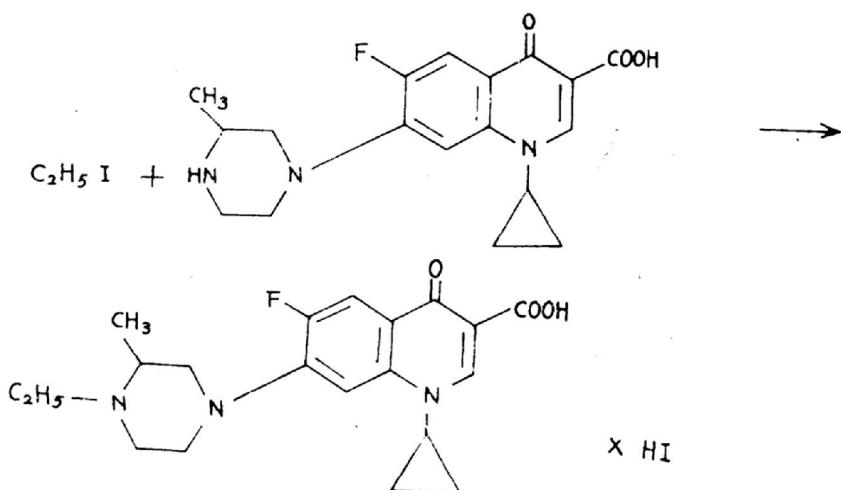
놀랍게도, 본 발명에 따른 화합물은 본 기술분야의 공지 화합물에 비하여 항균활성이 높을 뿐만 아니라 흡수성이 현저하게 우수하다. 따라서, 본 발명의 화합물은 인체용 및 어류의 질병예방 및 치료를 포함한 수의과용 약제로 사용하기 위한 활성 화합물질로서 적절하다. 그러므로 본 발명에 따른 화합물은 약제학 분야에 있어서의 발전을 나타내는 것이다.

방법 A에 따른 반응에서, 2-메틸리페라진과 7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산을 출발물질로 사용하는 경우에 반응과정은 다음 반응도식으로 나타낼 수 있다 :

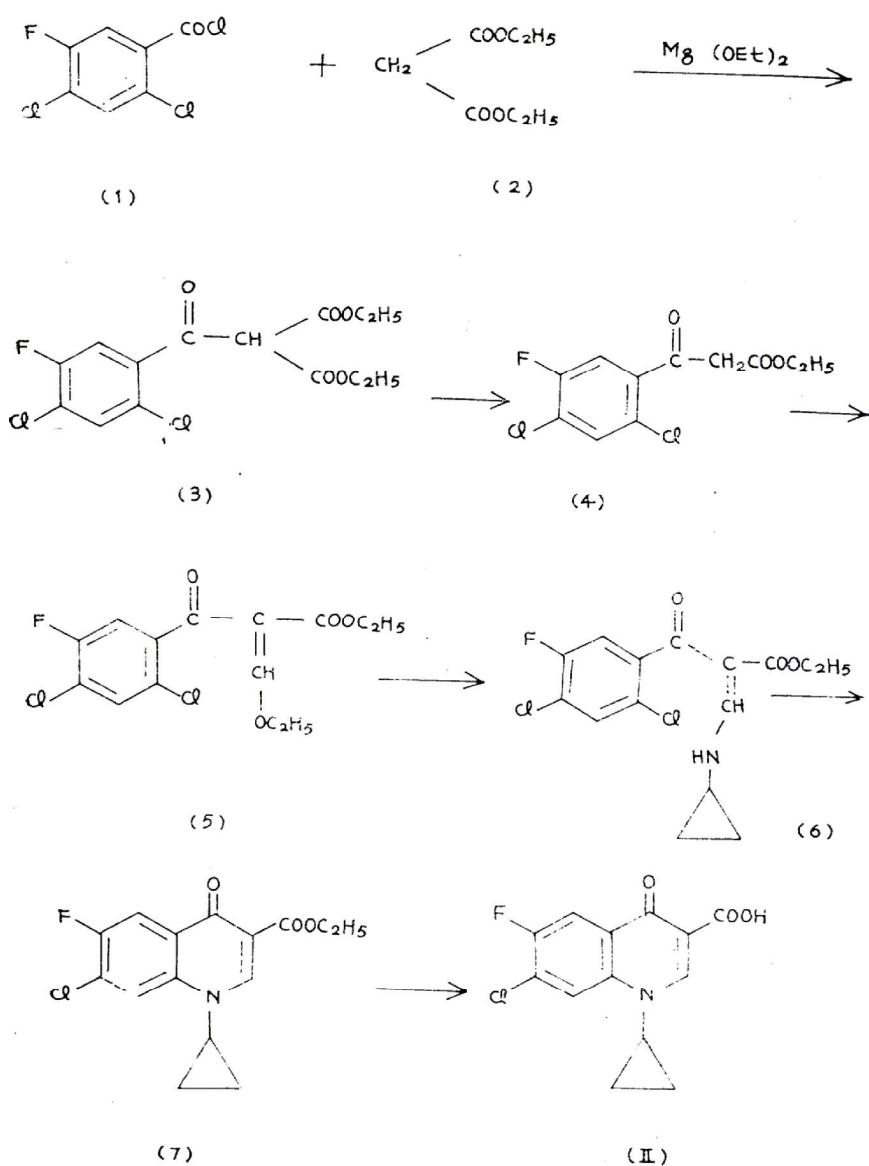


방법 B에 따른 반응식, 에틸 요오다이드와 1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(3-메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산을 출발물질로 사용하는 경우의 반응과정은 다음 반응도식으로 나

태낼 수 있다 :



방법 A에서 출발물질로서 유용한 구조식(II)의 7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산은 다음 반응도식에 따라 제조할 수 있다 :



상기의 반응도식에 따르면, 디에틸 말로네이트(2)를 마그네슘 알코올레이트의 존재하에서 2,4-디클로로-5-플루오로벤조일 클로라이드(1) [독일연방공화국 특허원 제3,142,856.8호]로 아실화시켜 아실 말로네이트(3)를 수득한다[Organikum 3권, 1964, 페이지 438].

생성된 아실 말로네이트(3)를 수성 매질중에서 촉매량의 황산 또는 p-톨루엔설폰산으로 부분적 가수분해

및 탈카복실화하여 에틸 아로일아세테이트(4)를 고수율로 수득한 다음, 트리에틸 오르토포르메이트/무수 아세트산을 사용하여 이를 에틸 2-(2,4-디클로로-5-플루오로벤조일)-3-에톡시아크릴레이트(5)로 전환시킨다. 그후 생성된 화합물(5)을 매틸렌 클로라이드, 에탄올, 클로로포름, 사이클로헥산 또는 톨루엔 등의 용매 중에서 사이클로프로필아민과 반응시키면 약한 발열반응에 의해 목적하는 중간체(6)가 생성된다.

(6)이 (7)로 되는 폐환반응은 약 60 내지 300°C, 바람직하게는 80 내지 180°C의 온도범위에서 수행한다.

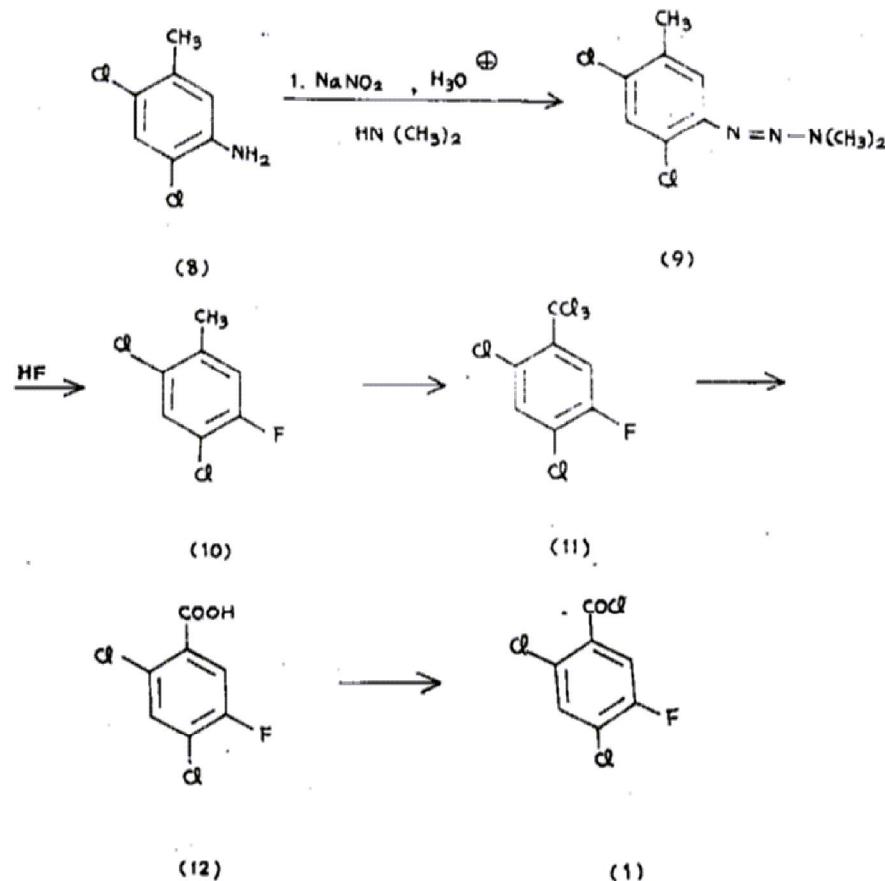
희석제로는 디옥산, 디메틸 셀록사이드, N-메틸피롤리돈, 셀폴란, 헥사메틸포스포르 트라아미드 및, 바람직하게는 N,N-디메틸포름아미드를 사용할 수 있다.

본 반응단계에서 적절한 산 결합제는 칼륨 3급-부탄올레이트, 부틸리튬, 리튬 페닐, 페닐 마그네슘 브로마이드, 나트륨 메틸레이트, 수소화나트륨 및, 특히 바람직하게는 탄산칼륨 또는 탄산나트륨이다. 산 결합제는 염기의 10몰% 과량을 사용하는 것이 바람직하다.

최종 반응단계에서 일어나는 염기성 또는 산성 조건하에서의 에스테르 가수분해반응에 의해 7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산(11)이 생성된다.

이러한 합성과정에서 출발물질로서 사용하는 2,4-디클로로-5-플루오로벤조일 클로라이드(1) 및 상용하는 카복실산 뿐만 아니라 (1)의 제조에 필요한 3-플루오로-4,6-디클로로톨루엔(10)은 이전에는 알려지지 않았던 화합물이다.

하기 반응도식은 2,4-디클로로-5-메틸아닐린(8)으로부터 출발하여 상기한 전구물질 또는 중간체를 제조하는 방법을 나타낸 것이다.



상기의 반응도식에 따르면, 아질산나트륨을 사용하여 2,4-디클로로-5-메틸아닐린(8)을 디아조화하고, 생성된 디아조늄염을 디메틸아민으로 처리하여 트리아젠(9)으로 전환시킨다.

그후, 트리아젠(9)을 과량의 무수 불화수소에 용해시켜 2,4-디클로로-5-매틸디아조늄 플루오라이드와 디메틸아민으로 분해시킨다. 생성된 용액을 중간체를 분리하지 않고 130 내지 140°C의 온도에서 N₂를 제거하면서 열분해하여 3-플루오로-4,6-디클로로톨루엔(10)을 수득한다(수율 : 이론치의 77.7%).

3-플루오로-4,6-디클로로톨루엔(10)을 UV조사하에 110 내지 160°C의 온도에서 염소화하여 2,4-디클로로-5-플루오로-1-디클로로메틸벤젠(11)을 수득한다.

95%황산으로 (11)을 가수분해하여 2,4-디클로로-5-플루오로벤조산(12)을 수득하고, 이 화합물을 티오닐 클로라이드로 처리하여 카보닐 클로라이드(1)(비점 121°C/20mbar : n_D²⁰ 1.5722)로 전환시킨다.

출발물질로서 사용하는 피페라진 유도체(111)는 공지되어 있거나 문헌에 공지된 방법으로 수득할 수 있다. 피페라진 유도체(111)의 예는 다음과 같다 : 2-메틸피페라진, 1,2-디틸메피페라진, 시스-및 트랜스-2,5-디메틸피페라진, 시스 및 트랜스-2,6-디메틸피페라진, 2,3-디메틸피페라진, 2,3,5-트리메틸피페라진, 2,3,5,6-테트라메틸피페라진, 2-에틸피페라진, 2-에틸-3,6-디메틸피페라진, 2-프로필피페라진, 2-

이소프로필피페라진 및 2-이소부틸피페라진.

출발물질로서 사용하는 알킬 할라이드(IV)는 공자의 화합물이며, 그 예는 다음과 같다 : 메틸 요오다이드, 메틸 브로마이드, 에틸 요오다이드, 에틸 브로마이드, 에틸 클로라이드, 2-하이드록시에틸 클로라이드, 3-하이드록시프로필 클로라이드, 4-하이드록시부틸 클로라이드, n-프로필 브로마이드, i-프로필 요오다이드, n-부틸 브로마이드, i-부틸 브로마이드, 2급-부틸 클로라이드, n-펜틸 클로라이드, 3-메틸부틸 클로라이드 및 n-도데실 클로라이드.

방법 A에 따른 화합물(II)와 (III)의 반응은 디메틸 설폴사이드, N,N-디메틸포름아미드, 헥사메틸포스포르트리아미드, 설플란, 물, 알코올(예를 들면, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 또는 글리콜 모노메틸 에테르) 또는 피리딘과 같은 희석제 중에서 행하는 것이 바람직하다. 또한, 이들 희석제의 혼합물도 사용할 수 있다.

통상적인 모든 무기 및 유기산 결합제를 산 결합제로서 사용할 수 있다. 이러한 산 결합제로는 알칼리금속 수산화물, 알칼리 금속 탄산염, 유기아민 및 아미딘 등이 바람직하며, 특히 바람직한 산 결합제는 다음과 같은 화합물이다 : 트리에틸아민, 1,4-디아자비사이클로[2,2,2]옥산(DABCO), 과량의 피페라진 유도체(III) 또는 1,8-디아자비사이클로[5,4,0]운데크-7-엔(DBU).

반응온도는 비교적 넓은 범위내에서 변화시킬 수 있다. 통상적으로, 본 방법은 20 내지 200°C, 바람직하게는 80 내지 180°C에서 수행한다.

본 반응은 상압하에서 뿐만 아니라 승압하에서도 수행할 수 있다. 일반적으로, 본 반응은 약 1 내지 100bar, 바람직하게는 1 내지 10bar의 압력하에서 수행한다.

본 발명에 따른 방법을 수행하는데 있어서 카복실산(II) 1몰당 피페라진 유도체(III) 1 내지 15몰, 바람직하게는 1 내지 6몰을 사용한다.

화합물(IV)과 (I A)의 반응은 바람직하게는 디메틸 설폴사이드, 디옥산N,N-디메틸포름아미드, 헥사메틸포스포르트리아미드, 설플란, 물, 알코올(예를 들면, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 또는 글리콜 모노메틸 에테르), 또는 피리딘과 같은 희석제 중에서 수행한다. 또한, 이러한 희석제의 혼합물도 사용할 수 있다.

통상적으로 모든 무기 및 유기산 결합제를 산 결합제로서 사용할 수 있다. 이러한 산 결합제로는 알칼리금속 수산화물, 알칼리 금속 탄산염, 유기아민 및 아미딘이 바람직하며, 특히 적절한 산 결합제는 다음과 같은 화합물이다 : 트리에틸아민, 1,4-디아자비사이클로[2,2,2]옥탄(DABCO) 또는 1,8-디아자비사이클로[5,4,0]운데크-7-엔(DBU).

반응온도는 비교적 넓은 범위내에서 변화시킬 수 있다. 통상적으로, 본 방법은 약 20 내지 약 180°C, 바람직하게는 40 내지 110°C에서 수행한다.

본 반응은 상압에서 뿐만 아니라 승압하에서도 수행할 수 있다. 일반적으로, 본 반응은 약 1내지 100bar, 바람직하게는 1내지 10bar의 압력하에서 수행한다.

본 발명의 방법 B의 반응을 수행하는데 있어서 화합물(I A) 1몰당 알킬화제(IV) 1내지 4몰, 바람직하게는 1내지 1.5몰을 사용한다.

본 발명에 따르는 신규한 활성 화합물의 구체적인 예는 특히 다음과 같은 화합물이다 :

1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(3-메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 :

1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(3,4-메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 :

1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(4-에틸-3-메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 :

1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-[4-(2-하이드록시에틸)-3-메틸-1-피페라지닐]퀴놀린-3-카복실산 :

1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-[4-(3-하이드록시에틸)-3-메틸-1-피페라지닐]퀴놀린-3-카복실산 :

1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(2,5-디메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 :

1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(2,4,5-트리메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 :

1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(4-에틸-2,5-디메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 :

1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(3,5-디메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 :

1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(3,4,5-트리메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 :

1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(4-에틸-3,5-디메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 :

1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(3-에틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 :

1-사이클로프로필-6-플루오로로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(3-n-프로필-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 :

1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(3-이소프로필-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 :

1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(3-이소부틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 :

1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(3-메틸-4-n-프로필-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 :

1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(4-n-부틸-3-메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 :

1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(4-이소부틸-3-메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 :

1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(4-2급-부틸-3-메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 :

1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(4-3급-부틸-3-메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 :

1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(3-메틸-4-n-펜틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 및 1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(4-n-도데실-3-메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 및 약제학적으로 유용한 이들의 산 부가염, 알칼리 금속염, 알칼리 토금속염 또는 수화물.

본 발명에 따른 화합물은 그램양성균 및 그램음성균, 특히 장내 세균에 대하여 광범위한 항균 스펙트럼을 나타내며, 특히, 예를들면, 페니실린, 세팔로스포린, 아미노글리코사이드, 살폰아미드 및 테트라실린 등의 각종 항생물질에 대한 내성이 있는 세균에 대해서도 광범위한 항균 스펙트럼을 나타낸다.

본 발명에 따른 화합물은 독성이 낮으며, 유효하고 광범위한 항미생물 효능을 갖고 있다. 이러한 특성 때문에 본 발명의 화합물들은 의학상 화학요법제로서의 활성 화합물 및 무기 및 유기물질, 특히, 예를들면, 중합체, 윤활제, 염료, 성유, 가죽, 종이 및 나무, 사료 및 물과 같은 모든 형태의 유기물질의 보호제로서 수용할 수 있다.

본 발명에 따른 화합물은 매우 광범위한 스펙트럼의 미생물에 대해 성활을 나타낸다. 본 발명의 화합물은 사용함으로써 그램음성균 및 그램양성균, 및 박테리아류의 미생물을 억제할 수 있고, 이러한 병원균으로 인한 질병을 예방, 경감 및 또는 치료할 수 있다.

본 발명에 따른 화합물은 특히 세균 및 박테리아류의 미생물에 대해 활성을 나타낸다. 따라서 본 발명의 화합물은 특히 인체 및 수의과용 약제로서 이러한 병원균에 의해 야기된 국소 및 전신 감염상태의 예방 및 화학요법적 치료에 적절하다.

본 발명의 화합물은, 예를들면, 다음과 같은 병원균 또는 이들 병원균의 혼합균에 의해 야기된 국소 및/ 또는 전신 질병의 치료 및/또는 예방에 사용할 수 있다 :

포도상구균(Staphylococci)[예를들면, 스타필로코커스 아우레우스(Staphylococcus aureus), 스타필로코커스 에피데르미디스(Staphylococcus epidermidis)]과 같은 구균류 :

연쇄상구균(Streptococci)[예를들면, 스트렙토코커스 파이오게네스 (Streptococcus pyogenes), α - 및 β -용활성 연쇄상구균, 비용활성(r-)연쇄상구균, 장내구균(enterococci) 및 디플로코커스 뉴모니에(폐렴구균)(Diplococcus pneumoniae)(pneumococci)]과 같은 유상균류 : 장내균류 : 예를들면, 콜라이(colai)그룹의 장내세균, 즉 에스케리키아속[예를들면, 에스케리키아 콜라이(Escherichia coli)], 엔테로박터속[예를들면, 엔테로박터 에어로게네스(Enterobacter aerogenes), 엔테로박터 클로아케(E. cloacae)], 클렙시엘라속[예를들면, 클렙시엘라 뉴모니에(Klebsiella pneumoniae)], 세라티아속[예를들면, 세라티아 마르세센스(Serratia marcescens)], 프로테우스(Proteus)그룹의 변형균, 즉 프로테우스[예를들면, 프로테우스 불가리스(Proteus vulgaris), 프로테우스 모르가니(Pr. morganii), 프로테우스 레트게리(Pr. rettgeri) 및 프로테우스 미라빌리스(Pr. mirabilis)] : 슈도모나스속[예를들면, 슈도모나스 애루기노사(Pseudomonas aeruginosa)]과 같은 슈도모나다세 (Pseudomonadaceae) : 박테로이데스속[예를들면, 박테로이데스 프라질리스(Bacillus fragilis)]과 같은 박테로이다세 :

마이코플라스마[예를들면, 마이코플라스마 뉴모니에(Mycoplasma pneumoniae)].

상기의 병원균들은 단기 대표적인 것을 예로 언급한 것이며 그 범위를 한정하기 위한 것은 아니다.

다음은 본 발명에 따른 화합물로 예방, 경감 및/또는 치료할 수 있는 질병의 예이다 : 호흡기계 및 인두강의 질병 : 이염 : 인두염 : 폐렴 : 복막염 : 신우신염 : 방광염 : 심장내막염 : 전신성감염 : 기관지염 : 관절염 : 국소감염 및 패혈증.

또한, 본 발명에는 하나 이상의 본 발명에 따른 화합물과 약제학적으로 적절하고 비독성이며 불활성인 부형제를 함유하거나, 하나 이상의 본 발명에 따른 활성 화합물만으로 구성된 약제학적인 제제 및 이러한 제제의 제조방법이 포함된다.

본 발명은 또한 단위 용량형의 약제학적 제제를 포함한다. 이러한 단위용량형 제제는 1회 용량의 일부 또는 수배량에 상당하는 활성 물질을 함유하는 개별적인 형태의 약제로, 예를 들면, 정제, 당의정, 캡슐제, 환제, 좌제 및 앰플제가 있다. 단위용량형은, 예를 들면, 1회 용량의 1/2, 1/3 또는 4배량 또는 1회 용량의 1/2, 1/3 또는 1/4의 양에 해당하는 약제를 함유할 수 있다. 1회 용량은 통상적으로 1일 용량의 전체, 1/2 또는 1/3 또는 1/4에 상당하는 양으로 1회 복용시 투여되는 활성 화합물의 양이다.

비독성이며, 약제학적으로 적절한 불활성 부형제에는 모든 종류의 고형, 반-고형 또는 액상 희석제, 충진제 및 제형화 보조제 등이 있다.

바람직한 약제학적 제제로는 정제, 당의정, 캡슐제, 환제, 과립제, 좌제, 액제, 혼탁제 및 유제, 페이스트(paste), 연고, 겔(gel), 크림, 로션, 산제 및 스프레이를 언급할 수 있다.

정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제는 활성 화합물과 다음과 같은 통상적인 부형제를 함유할 수 있다 :

- (a) 전분, 락토오즈, 슈크로오즈, 클루코오즈, 만니톨 및 실리카와 같은 충진제 및 증량제.
- (b) 카복시메틸 셀룰로오즈, 알기네이트, 젤라틴 및 폴리비닐피롤리돈과 같은 결합제,
- (c) 글리세린과 같은 보습제,
- (d) 한천, 탄산칼슘 및 탄산나트륨과 같은 봉해제,
- (e) 파라핀과 같은 용해지연제 및
- (f) 4급 암모늄 화합물과 같은 흡수촉진제,
- (g) 세틸 알코올 또는 글리세린 모노스테아레이트와 같은 습윤제,
- (h) 카울린 및 벤토나이트와 같은 흡착제 및
- (i) 탈크(talc), 칼슘 스테아레이트 및 마그네슘 스테아레이트 및 고형 폴리에틸렌 글리콜과 같은 윤활제 또는 (a) 내지 (i)의 물질들의 혼합물.

정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제는 임의로 불투명화제를 함유하는 통상적인 제피 및 셀(shell)로 피복시킬 수 있으며, 또한 활성 화합물을 오직 또는 선택적으로 장관의 특정부위에서 임의로는 서방출되도록 중합체 및 왁스와 같은 물질로 봉매(封埋)할 수도 있다.

또한, 활성 화합물은 임의로 상술한 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐 형태로 제조할 수도 있다.

좌제는 활성 화합물 이외에 폴리에틸렌 글리콜, 지방(예를 들면, 카카오 지방) 및 고급 에스테르(예를 들면, C₁₆-지방산과 C₁₄-알코올) 또는 이러한 물질들의 혼합물과 같은 통상적인 수용성 또는 수-불용성 부형제를 함유할 수 있다.

연고, 페이스트, 크림 및 겔은 활성 화합물 이외에 동물성 또는 식물성 지방, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로오즈 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 및 산화아연 또는 이러한 물질들의 혼합물과 같은 통상적인 부형제를 함유할 수 있다.

산제 및 스프레이는 활성 화합물 이외에 락토오즈, 탈크, 실리카 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아미드 분말 또는 이러한 물질들의 혼합물과 같은 통상적인 부형제를 함유할 수 있다. 스프레이는 또한 클로로플루오로 탄화수소와 같은 통상적인 추진제를 추가로 함유할 수 있다.

액제 및 유제는 활성 화합물 이외에 용매, 가용화제 및 유화제(예를 들면, 물, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아이드, 오일, 특히 면실유, 땅콩유, 옥수수 배아유, 올리브유, 피마자유 및 호마유, 글리세린, 글리세린-포말, 테트라히아드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르) 또는 이러한 물질들의 혼합물과 같은 통상적인 부형제를 함유할 수 있다.

비경구 투여를 하기 위해, 액제 및 유제는 혈액과 등장성인 멸균 형태로 만들 수 있다.

혼탁제는 활성 화합물 이외에 액상 희석제(예를 들면, 물, 에틸 알코올 또는 프로필렌 글리콜), 혼탁화제(예를 들면, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 소르비탄 에스테르), 미세결정성 셀룰로오즈, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천, 트라가칸트 및 이러한 물질들의 혼합물과 같은 통상적인 부형제를 함유할 수 있다.

또한, 상기의 제형형태는 색소, 방부제 및 향기와 풍미를 개선시키는 첨가제(예를 들면, 박하유 및 유우칼리유) 및 감미제(예를 들면, 사카린)를 함유할 수도 있다.

바람직하게는 상기의 약제학적 제제는 치료학적으로 활성인 화합물을 총 혼합물의 약 0.1 내지 99.5중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 95중량%의 양으로 함유한다.

상술한 약제학적 제제는 본 발명에 따른 활성화합물 이외에 약제학적으로 활성인 기타의 화합물을 함유 할 수도 있다.

상술한 약제학적 제제는, 예를 들면, 활성 화합물을 부형제와 혼합하는 것과 같은 공지의 방법에 따라 통상적인 방법으로 제조한다.

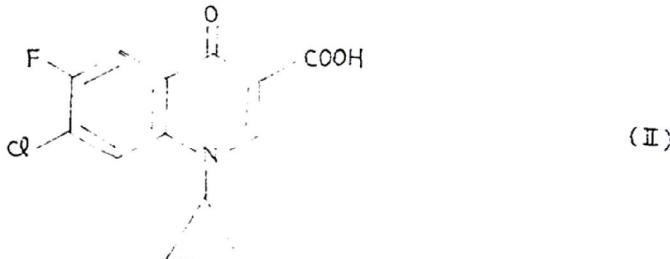
활성 화합물 또는 약제학적 제제는 국소적으로, 경구로, 비경구로, 복강내로 및/또는 직장내로, 바람직하게는 경구나 비경구(예를 들면, 정액내 및 근육내)로 투여할 수 있다.

일반적으로, 목적하는 결과를 얻기 위해서는 활성 화합물을 1일에 체중 kg당 약 0.5 내지 약 500mg, 특

히 5 내지 100mg의 양을 임의로는 수회 분할하여 투여하는 것이 의학이나 수의학에 모두 유리한 것으로 밝혀졌다. 1회 투여에는 활성 화합물을 체중 kg당 약 1 내지 약 250mg, 특히 3 내지 60mg의 양으로 투여하는 것이 바람직하다. 그러나 상기의 용량범위를 벗어난 용량을 투여할 필요가 있을 때도 있는데, 특히 다른 치료대상의 특성 및 체중, 병의 특성 및 중증도, 제제 및 투약의 특성, 투약하는 기관과 간격 등에 따라 달라진다. 즉, 어떤 경우엔 활성 화합물이 상기의 양보다 과량이어야만 하는데 비해, 어떤 경우에는 활성 화합물이 상기의 양보다 소량으로도 충족시킬 수 있다. 특별히 필요한 최적용량과 활성 화합물의 투여형태는 당해 분야의 전문가가 그의 전문지식에 의거하여 쉽게 결정할 수 있다.

상기의 신규한 화합물은 통상적인 농도로 사료 또는 사료 조성물 또는 음료수와 함께 제조하여 투여할 수 있다. 이러한 본 발명의 방법으로 그램음성균 또는 그램양성균에 의한 감염을 예방, 경감 및/또는 치료할 수 있으며, 성장촉진 및 사료 이용 효율의 개선을 이를 수 있다. 이하의 제조실시에는 본 발명을 구체적으로 설명하는 것이다.

[실시예 A] [출발물질(II)의 제조] :



마그네슘 터닝 24.3g를 무수 애탄을 50ml에 혼탁시킨다. 사염화탄소 5ml를 가하고, 반응이 시작되면 디에틸 말로네이트 160g, 무수 애탄을 100ml 및 무수 에테르 400ml의 혼합물을 적가하여 격렬하게 환류시킨다. 반응이 완화되면, 혼합물을 2시간 동안 가열하여 비등시킨 후, 드라이 아이스/아세톤으로 -5° 내지 -10°C까지 냉각시키고, 이 온도에서 무수 에테르 10ml 중의 2,4-디클로로-5-플루오로벤조일 클로라이드(1) 227.5g의 용액을 천천히 적가한다. 혼합물을 0 내지 -5°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 방사 방지하여 실온으로 승온시키고, 이어서 얼음으로 냉각시키면서, 빙수 400ml와 진한 황산 25ml의 혼합물을 가한다. 상을 분리시키고, 수성 상을 에테르로 2회 이상 추출한다. 에테르용액을 합하여 포화 염화나트륨용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 용매를 진공중에서 제거한다. 조생성물로서 디에틸 2,4-디클로로-5-플루오로벤조일 말로네이트(3)를 349.5g 수득한다.

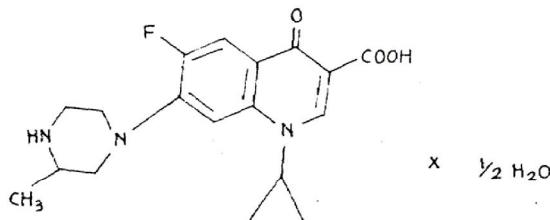
p-톨루엔설폰산 0.15g를 물 50ml 중의 조디에틸 2,4-디클로로-5-플루오로벤조일 말로네이트(3) 34.9g의 유화액에 가한다. 혼합물을 교반하면서 3시간 동안 가열하여 비등시키고 냉각된 유화액을 메틸렌 클로라이드로 수회 추출한 다음, 메틸렌 클로라이드 용액을 합하여 포화 염화나트륨용액으로 1회 세척하고, 이어서 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 용매를 진공중에서 증류시킨다. 고진공하에서 잔사를 분별하여 비점이 127 내지 142°C/0.09mbar인 에틸 2,4-디클로로-5-플루오로벤조일 아세테이트(4)를 21.8g 수득한다.

에틸 2,4-디클로로-5-플루오로벤조일 아세테이트(4) 21.1g, 에틸 오르토포르메이트 16.65g 및 무수 아세트산 18.55g의 혼합물을 150°C에서 2시간 동안 가열한다. 그후, 수평프 진공하 및 마지막으로 고진공하에 120°C의 옥온도에서 휘발성 성분을 증류제거하여 조 에틸 2-(2,4-디클로로-5-벤조일)-3-에톡시아크릴레이트(5)를 2.52g 수득한다. 이것은 후속반응에 사용하 수 있을 만큼 충분히 순수하다.

얼음 중에서 내약고 및 교반하면서, 애탄을 80ml 중 에틸 2-(2,4-디클로로-5-플루오로벤조일)-3-에톡시아크릴레이트(5) 24.9g의 용액에 사이클로프로필아민 4.3g를 적가한다. 발열반응이 완화되면 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 용매를 진공중에서 제거한 다음, 잔사를 사이클로헥산/석유 에테르로 재결정화한다. 이렇게 하여 융점이 89 내지 90°C인 에틸 2-(2,4-디클로로-5-플루오로벤조일)-3-사이클로프로필아미노 아크릴레이트(6)를 22.9g 수득한다.

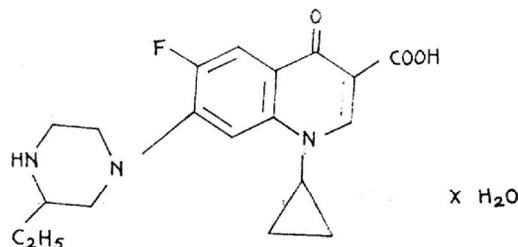
얼음 중에서 냉각 및 교반하면서, 무수 디옥산 100ml 중 에틸 2-(2,4-디클로로-5-플루오로벤조일)-3-사이클로프로필아미노아크릴레이트(6) 31.9g의 용액에 80% 수소화나트륨 3.44g를 조금씩 가한다. 그후, 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 2시간 동안 환류시켜 디옥산을 진공중에서 제거한다. 잔사 40.3g를 물 150ml에 혼탁시키고, 수산화칼륨 6.65g를 가한 후, 혼합물을 1.5시간 동안 환류시킨다. 가온된 용액을 여과하고, 물로 세척한다. 이어서 용액을 얼음으로 냉각시키면서, 반농축된 염산을 사용하여 pH 1내지 2 정도로 산성화시키고, 침전물을 흡인여과한 다음, 물로 세척하고, 이어서 진공중 100°C에서 건조시킨다. 이러한 방법으로 융점이 234 내지 237°C인 7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산(II)을 27.7g 수득한다.

[실시예 1]



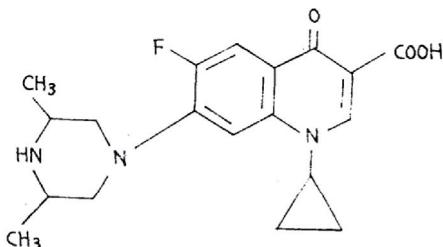
디메틸 셀록사이드 6ml 중의 7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산(II) 2.8g(0.01몰)과 2-에틸피페라진 5.1g(0.051몰)의 혼합물을 140°C에서 2시간 동안 가열한다. 그후, 고진공하에서 용매를 증류시키고, 열수 6ml를 잔사에 가한 다음, 혼합물을 95°C에서 1시간 동안 유지한다. 얼음으로 냉각시킨 다음, 분리된 침전을 여과하고, 약간의 물로 세척한 다음, 90 내지 100°C에서 아세트산 0.8ml와 물 10ml의 혼합물을 용해시킨다. 수산화칼륨 용액(물 0.7ml 중 수산화칼륨 0.75g)을 사용하여 여액을 pH8로 조정하고, 분리된 침전물을 메탄올로부터 재결정한다. 이렇게 하여 분해점이 230 내지 232°C인 1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(3-메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 세미하이드레이트를 1.8g(이론치의 52%) 수득한다.

[실시예 2]



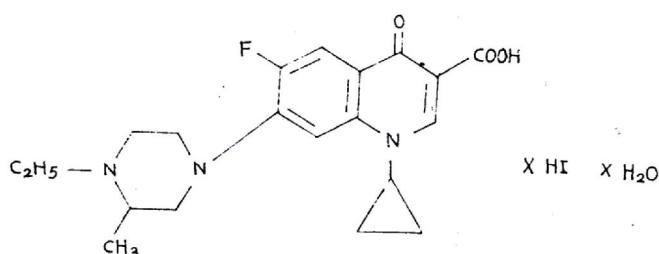
디메틸 셀록사이드 15ml 중의 7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산(II) 2.8g(0.01몰)과 2-메틸피페라진 3.4g(0.03몰)의 혼합물을 140°C에서 2시간 동안 가열한다. 용액을 고진공하에서 증발시키고, 잔사를 물 30ml와 함께 90°C까지 가열한 다음, 분리된 침전물을 흡인 여과하고, 이어서 물 및 메탄올로 세척하고, 분리한다. 분해점이 225 내지 258°C인 1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(3-에틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 모노하이드레이트를 1.1g(이론치의 31%) 수득한다.

[실시예 3]



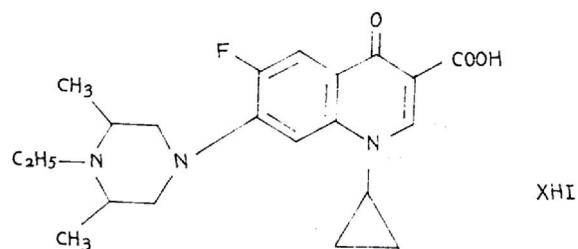
7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산 2.8g(0.01몰)과 시스-2,6-디메틸피페라진 1.14g(0.01몰) 및 디아자비사이클로[2,2,2]옥탄 2.2g의 혼합물을 140°C에서 5시간 동안 가열한다. 용매를 고진공하에서 증류시키고, 잔사에 물 30ml를 가한 다음, 2N염산을 사용하여 혼탁액을 pH8로 조정하고, 분리된 침전을 에탄올 30ml와 함께 비등시켜 추출한다. 이렇게 하여 분해점이 234 내지 236°C인 1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(3,5-디메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산을 0.75g(이론치의 21%) 수득한다. 질량 스펙트럼 : $359(M^+)$, $290,289(100\%, M^+ - 70)$, $245,70$

[실시예 4]



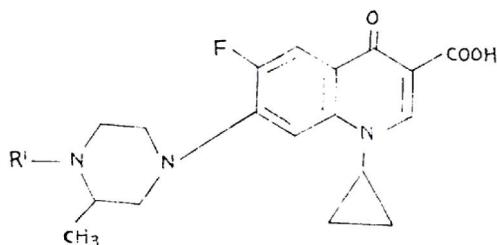
DMF 200ml 중의 1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(3-메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 1.7g(0.005몰), 에틸 요오다이드 1.7g(0.011몰) 및 트리에틸아민 1.1g의 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 가열한다. 용액을 진공중에서 증발시키고, 결정성 잔사를 물 10ml와 충분히 교반한 다음, 불용성 생성물을 메탄올로부터 재결정화한다. 분해점이 285 내지 288°C인 1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(4-에틸-3-메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 하이드로요오다이드 모노하이드레이트를 0.6g(이론치의 32%) 수득한다.

[실시예 5]



1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(3,5-디메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 1.8g(0.005몰)을 실시예 4와 유사한 방법으로 반응시켜 분해점이 277 내지 279°C인 1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(4-에틸-3,5-디메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 하이드로요오다이드를 0.75g(이론치의 39%) 수득한다.

유사한 방법으로 다음 화합물들을 수득할 수 있다.



| 실시예 | R ¹ | 용 접 |
|-----|----------------------------------------------------|------------------|
| 6 | n-C ₃ H ₇ × HBr | 293 내지 295°C(분해) |
| 7 | i-C ₃ H ₇ × HI | 289 내지 291°C(분해) |
| 8 | i-C ₄ H ₉ | 198 내지 200°C |
| 9 | n-C ₄ H ₉ × HCl | 238 내지 240°C(분해) |
| 10 | n-C ₁₂ H ₂₅ × HCl | 142 내지 145°C |
| 11 | HO-CH ₂ CH ₂ CH ₂ | 198 내지 201°C(분해) |
| 12 | HO-CH ₂ CH ₂ × HCl | 240 내지 243°C(분해) |

여러가지 세균에 대한 본 발명에 따른 몇몇 화합물의 최소 억제농도(MIC)를 다음 표에 기재하였다.

한천희석 시험에서의 최소 억제농도(mcg/ml), [덴리(Denley) 다점식 접종방법]

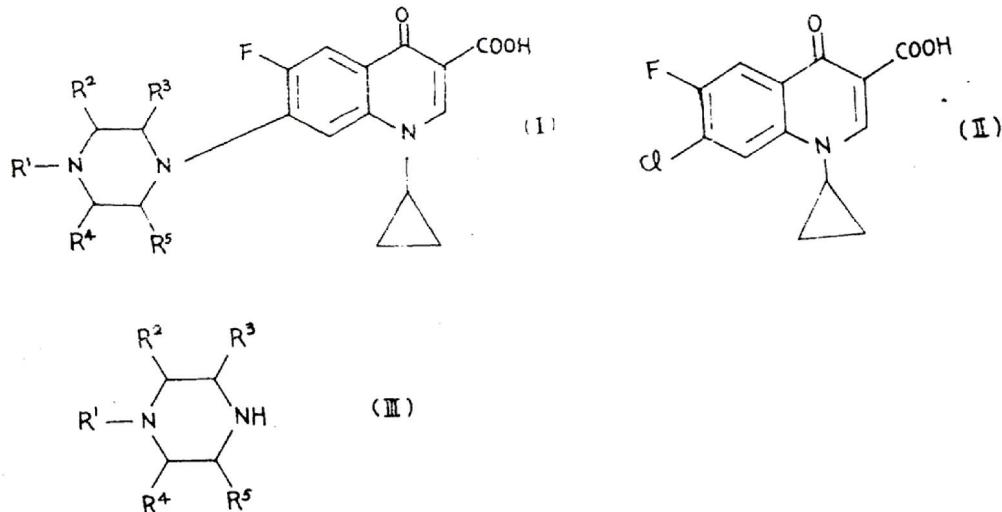
| 균 주 | 실시예 1 | 실시예 3 | 실시예 4 | 실시예 5 |
|--------------------------------|--------|--------|--------|-------|
| 에스체리키아 콜라이 뉴만(E. coli Neumann) | ≤0.015 | ≤0.015 | 0.03 | 0.03 |
| 클렙 시엘라(Klebsiella)8085 | ≤0.015 | ≤0.015 | ≤0.015 | 0.03 |
| 클렙 시엘라 6179 | 0.125 | 0.25 | 0.25 | 0.5 |
| 클렙 시엘라 57 | 0.03 | 0.125 | 0.25 | 0.5 |
| 프로비덴시아(Providencia) 12052 | 16 | 16 | 32 | 32 |
| 세라티아(Serratia) 16040 | 4 | 16 | 16 | 32 |
| 스타필로코커스(Staphylococcus)FK 422 | 0.25 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 스타필로코커스 1756 | 0.25 | 0.25 | 0.5 | 0.5 |
| 스타필로코커스 133 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.5 |

(57) 청구의 범위

청구항 1

구조식(I)의 7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카복실산을 산 결

함재의 존재하에서 일반식(11)의 피페라진 유도체와 반응시킴을 특징으로 하여 일반식(1)의 1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(알킬-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산 및 약제학적으로 유용한 이의 산 부가염, 알칼리 금속염, 알칼리 토금속염 및 수화물을 제조하는 방법.



상기식에서, R^1 은 수소, 또는 하이드록실로 임의 치환된 탄소수 1 내지 2의 알킬이며 : R^2, R^3, R^4 및 R^5 는 동일하거나 상이하며, 수소, 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬이며, 단 R^2 내지 R^5 라디칼중의 적어도 하나는 알킬이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, R^1 은 수소, 또는 하이드록실로 임의 치환된 탄소수 1 내지 4의 알킬이고 : R^2, R^3, R^4 및 R^5 은 동일하거나 상이하며, 수소, 또는 탄소수 1 또는 2의 알킬이고, 단 R^2 내지 R^4 라디칼중의 적어도 하나인 알킬인 일반식(I)의 화합물 및 약제학적으로 유용한 이의 산 부가염, 알칼리 금속염, 알칼리 토금속염 및 수화물을 제조하는 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(3-메틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산을 제조하는 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(3-에틸-1-피페라지닐)퀴놀린-3-카복실산을 제조하는 방법.

1128

제 1 항에 있어서, 1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(4-에틸-3-메틸-1-피페라지

卷之三

제 1 항에 있어서, 1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(4-에틸-3,5-디메틸-1-피페라제-2-닐)옥탄 2-기본산을 제조하는 방법

한국학 8

제 1 항에 있어서, 1-사이클로프로필-6-풀루오로-1,4-디하이드로-4-옥소 -7-(4-하이드록시에틸-3-메틸-1-파페리진)나이트로, 2-기본산성을 제거하는 방법