

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 471/04
C07D 401/04

(45) 공고일자 1992년09월24일
(11) 공고번호 92-0008165

(21) 출원번호	특1990-0011885	(65) 공개번호	특1992-0004384
(22) 출원일자	1990년08월02일	(43) 공개일자	1992년03월27일
(71) 출원인	재단법인 한국화학연구소 채영복 대전직할시 유성구 장동 100번지		

(72) 발명자 김완주
대전직할시 유성구 도룡동 383-7
박태호
대전직할시 유성구 도룡동 431-6 현대아파트 101동 302호
김문환
대전직할시 서구 가수원동 은아아파트 109동 302호
송복주
대전직할시 중구 호동 24-14 34동 3반

(74) 대리인 김윤배

심사관 : 김혜원 (책자공보 제2959호)

(54) 항균 작용을 갖는 2,5-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 유도체와 그의 제조방법

요약

내용 없음.

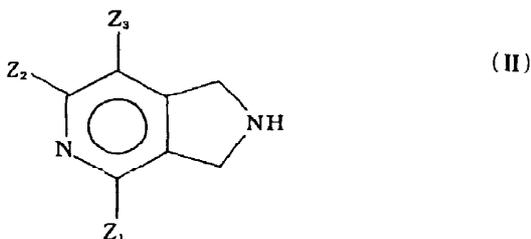
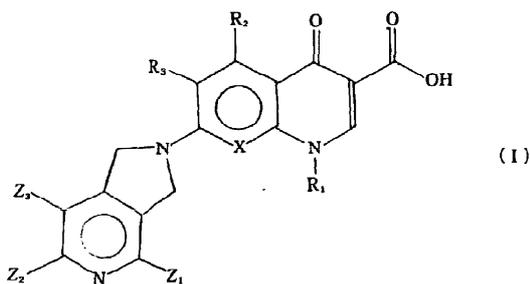
명세서

[발명의 명칭]

항균 작용을 갖는 2, 5-디히드로-1H-피롤로[3.4.C.]피리딘 유도체와 그의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 2, 5-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 유도체를 갖는 신규한 퀴놀론계 항균제와 그의 제조방법에 관한 것으로서, 특히, 다음 구조식(II)로 표시되는 피리딘 유도체를 퀴놀론 모핵의 7번 위치에 도입시키므로써 항균 스펙트럼 우수한 항균작용 및 약리대사 성능을 갖는 다음 구조식 (I)로 표시되는 신규한 퀴놀론계 항균제에 관한 것이다.



상기 식에서, R₁ 은 에틸 또는 사이클로프로필기이고, R₂ 와 R₃ 는 각각 수소원자, 아미노기 또는 할로겐원소이며 X는 질소원자, 메탄(CH)기, 플루오르메틸(CF)기, 클로로메틸(CCl)기, 또는 에틸

(CCH₂)기이고, Z₁, Z₂ 및 Z₃는 각각 수소원자, 탄소수 1 내지 3의 저급알킬기 또는 불소, 브롬, 염소와 같은 할로겐원소, 아미노기, 탄소수 1 내지 3의 저급알킬기가 하나 또는 두개 치환된 아미노기, 히드록시기, 티오히드록시기, 탄소수 1 내지 3의 저급알킬기의 알콕시 또는 티오알콕시기, 니트로기 또는 시아노기이다.

1963년 날리딕식산이 유도염치료제로 소개된 이래로 보다 뛰어난 항균력과 광범위한 항균스펙트럼을 갖는 퀴놀린계 항균제를 발명하기 위해 많은 연구가 진행되어졌다. 그 결과로 노르플록사신(Norflorxacin), 에녹사신(Enoxacin), 시프로플록사신(Ciprofloxacin) 및 오픈플록사신(Ofloxacin)이 개발되어 현재 시판되고 있으며, 이들은 모두 피페라진기를 갖고 있는 것을 그 특징으로 하고 있다.

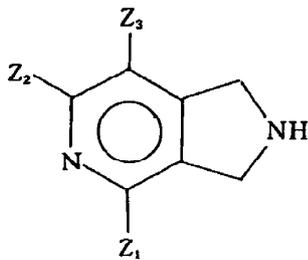
최근에는 피롤리딘기를 갖는 퀴놀린계 항균제들이 많이 개발되어 그람양성균에 대한 항균력은 현저히 향상되었으나 그람음성균에 대한 항균력은 그들에 미치지 못하였다. 최근 일본 카네보(Kanebo)사에서 발표한 보고에서는 항균력에 향상 뿐만 아니라 급성독성을 줄이는 방향으로의 연구도 진행되어, 피페라진기를 갖는 퀴놀린계 항균제에 있어서 피페라진기의 4번 아민 대신에 N-히드록시아민기를 갖는 피페라진기를 도입시키으로써 항균제의 급성독성이 현저히 감소되고 항균력은 그대로 유지되며 생체내 항균력 시험에서도 항균력이 월등히 증가되는 것을 확인하였다.

이에 본 발명은 2, 5-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 유도체를 퀴놀론 모핵의 7번 위치에 도입시키으로써 그람양성균과 그람음성균등 모든 병균에 대하여 우수한 항균력과 넓은 항균 스펙트럼을 갖는 신규한 퀴놀론계 항균제와 그를 제조하는 방법을 제공하는데 목적이 있다.

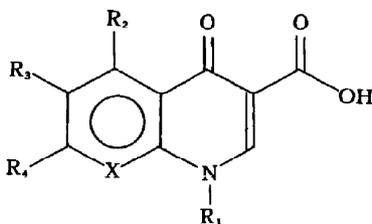
이하 본 발명을 상세히 설명하면 다음과 같다.

본 발명은 상기 구조식(I)로 표시되는 퀴놀론계 항균제 및 약제학적으로 허용가능한 그의 염인 것이다.

또한, 본 발명은 다음 구조식(II)로 표시되는 피리딘 유도체와 다음 구조식(III)으로 표시되는 퀴놀린카르복실산 유도체를 용매 존재하에 또는 용매를 사용하지 않고 실온 내지 200℃의 온도에서 염기 존재하에 2 내지 16시간 동안 반응시켜 되는 것임을 특징으로 하는 상기 구조식(I)로 표시되는 퀴놀론계 항균제의 제조방법인 것이다.



(II)



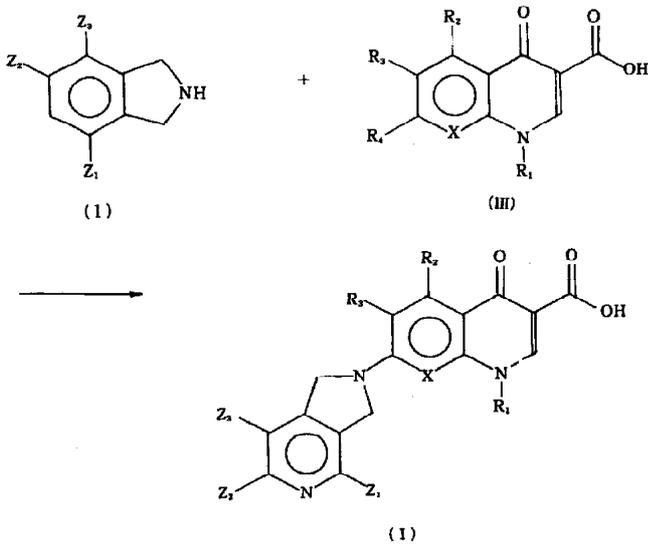
(III)

상기 식에서, R₁ 내지 R₃, Z₁ 내지 Z₃ 및 X는 상기와 같고, R₄는 불소, 브롬, 염소와 같은 할로겐 원자 또는 술폰닐기이다.

또한, 본 발명은 유효성분으로서 상기 구조식(I)로 표시되는 퀴놀린계 항균제를 적어도 1종 이상 함유하는 것을 특징으로 하는 항균제 조성물인 것이다.

이와 같은 본 발명을 더욱 상세하게 설명하면 다음과 같다.

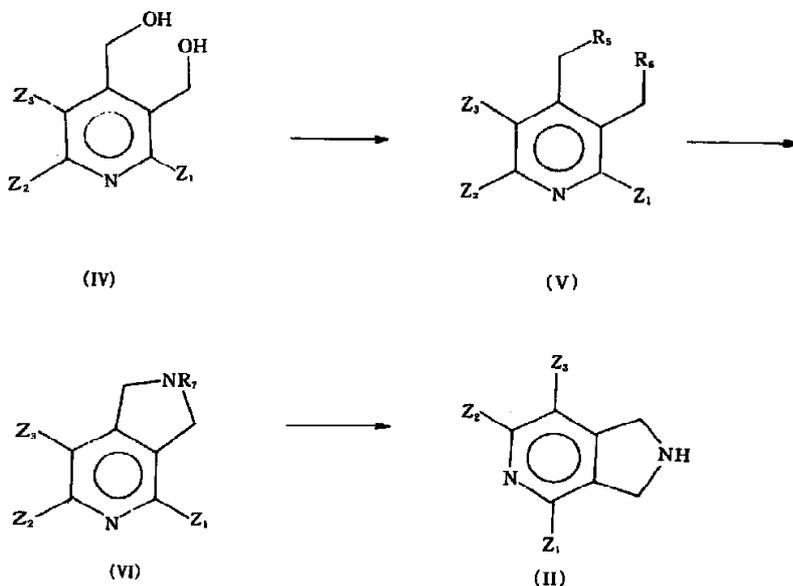
본 발명은 상기 구조식(I)로 표시되는 신규한 퀴놀론계 유도체로서, 다음 반응식에서 보는 바와 같다. 다음 구조식(II)로 표시되는 피리딘 유도체와 다음 구조식(III)으로 표시되는 화합물을 축합반응시켜 얻어지게 된다.



상기 식에서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , Z_1 , Z_2 및 Z_3 는 상술한 바와 동일하다.

즉, 상기 구조식(II)로 표시되는 피리딘 유도체와 상기 구조식(III)으로 표시되는 퀴놀린 카르복실산 유도체를 용매 존재 또는 비존재하에 반응시킨 후, 여기에 적당한 염기를 첨가하고 실온 내지 200°C 의 온도에서 2 내지 16시간 동안 교반시켜주면 다음 구조식(I)로 표시되는 신규한 퀴놀린계 항균제를 제조하는 되는데, 상기 반응에서 사용되는 용매로는 아세트니트릴, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 피리딘 또는 헥사메틸포스포아미드(HMPA)등이 바람직하며, 염기로는 가성소다, 탄산소다, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등의 무기염기와 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 푸티딘, N, N-디메틸아닐린, N, N-디메틸아미노피리딘, 1, 8-디아자비시클로 [5.4.0]운데크-7-엔(DBU), 1, 5-디아자비시클로[4.3.0]노벤-5(DBN), 1, 4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO)등의 유기 염기를 사용하는 것이 바람직하다.

한편, 상기 구조식(II)로 표시되는 피리딘 유도체들은 공지의 방법 즉, S. C.shama법(JCS. Perkin I. 1972, 2485), K. A. Watana-be법 (JOC, 54, 220, 1983) 및 S. A. Gadnar법(JOC. 26, 468, 1961) 등을 이용하거나, 또는 다음과 같은 반응메카니즘에 의해서 제조될 수 있다.



상기 식에서, Z_1 , Z_2 및 Z_3 는 상술한 바와 동일하고, R_5 와 R_6 는 각각 브롬이나 염소같은 할로겐 원자, 메실옥시기 또는 토실옥시기이며, R_7 는 토실기, 벤질기, 디벤질기, 트리틸기, 에톡시카르보닐기 또는 t-부록시카르보닐기이다.

상기 반응식에서, 상기 구조식(IV)로 표시되는 화합물을 포스 포러스옥시클로라이드, 티오틴클로라이드, 삼브롬화인, 또는 오염화인 등으로 할로겐화시키거나 메탄술포닐클로라이드나 톨루엔술포닐클로라이드 등으로 메실화 또는 토실화 반응시켜 상기 구조식(V)로 표시되는 화합물을 제조한 후, 일반적인 아민의 보호기를 갖고 있는 아민을 소디움히드ريد과 같은 염기존재하에서 상기 일반식(V)의 화합물과 반응시켜 상기 일반식(VI)의 화합물을 얻은 다음, 이것은 산 또는 알칼리 가수분해시키거나 또는 일반적인 탈보호 반응시키게 되면 상기 일반식(I)로 표시되는 화합물을 얻게 된다.

본 발명에서 화합물의 구조는 합성방법, 원소분석, 질량분석, 적외선 분광분석 및 핵자기공명 스펙

트럼으로 확인되었다.

이하 본 발명을 실시예에 의거하여 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.

[참고예 1 : 3, 4-디메톡시카르보닐 피리딘의 제조]

3, 4-피리딘 디카르복실산(97%) 25g을 염화수소로 포화된 메탄올 500ml에 넣고 10시간 동안 환류시켰다. 이어서, 감압하에 메탄올로 증류시키고 핵산 : 에틸아세테이트(1 : 1)로 실리카겔 관크로마토그래피시켜 순수한 상기 목적화합물 22g을 얻었다.

원소분석

이론치(%) : C; 55.39, H; 4.65, N; 7.18

실측치(%) : C; 55.20, H; 4.55, N; 7.25

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 3.95(6H, s), 7.51(1H, d), 8.84(1H, d), 9.03 (1H, s).

[참고예 2 : 3, 4-디히도록시메틸 피리딘의 제조]

3, 4-피리딘 디카르복실산 메틸에스테르 22g을 에틸에테르 200ml에 녹인 용액을, 건조된 에틸에테르 300ml에 리튬알루미늄 하이드리드 10g을 현탁시킨 용액에다 0°C에서 적가시켰다. 이 혼합용액을 상온에서 3시간 동안 교반시킨후 0°C에서 물 30ml를 서서히 첨가시킨 다음, 상온에서 5시간 동안 잘 교반하고 셀라이트를 통하여 고체를 여과시켰다. 그 여액을 감압증류한 후 클로로포름 : 메탄올(10 : 1)로 실리카겔 관크로마토그래피하여 순수한 상기 목적화합물 11.9g을 얻었다.

원소분석 :

이론치(%) : C; 60.43, H; 6.52, N; 1.07

실측치(%) : C; 60.12, H; 6.43, N; 10.11

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) : 4.58(2H, d), 4.67(2H, d), 5.13 (1H, s), 5.30(1H, d), 7.45(1H, d), 8.45(1H, d), 8.48(1H, s).

[참고예 3 : 3, 4-디클로로메틸피리딘 염산염의 제조]

3, 4-디히도록시메틸피리딘 11.0g을 티오닐클로라이드 20ml에 첨가 시키고 0°C의 온도에서 2시간 동안 반응시킨 후, 티오닐클로라이드를 감압증발시켜 황색 고체상태의 상기 목적화합물 14g을 얻었다.

원소분석

이론치(%) : C; 39.56, H; 3.79, N; 6.59

실측치(%) : C; 39.21, H; 3.73, N; 6.55

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) : 5.10(2H, s), 5.15(2H, s), 8.15 (1H, d), 8.95(1H, d), 9.11(1H, s).

[실시예 1]

2, 3-디히드로-2-p-톨루엔술포닐-1H-피롤로[3.4.C]피리딘의 제조

(1) 2, 3, 디히드로-1-p-톨루엔술포닐-1H-피롤로-[3.4.C]피리딘의 제조

건조된 피메틸포름아미드 50ml에 55% 소듐하이드리드 0.9g을 현탁시킨 후, p-톨루엔술포닐아미드 3.5g을 건조된 디메틸포름아미드 20ml에 용해시킨 다음, 여기에다 상기 반응혼합물을 2시간 동안에 걸쳐 서서히 적가시켰다. 이것을 상온에서 1시간 동안 더 교반시킨 후, 승온시키고 65 내지 70°C의 온도를 유지하면서 다시 1시간 동안 교반시켰다. 별도로 3, 4-디클로로메틸피리딘 염산염 2g을 건조된 디메틸포름아미드 30ml에 용해시킨 후, 60 내지 70°C의 온도에서 상기 반응혼합물에 적가시킨 같은 온도에서 3시간 동안 교반시키고 물 20ml를 투입시켜 감압하에 용매를 증발시킨 후, 다시 물 20ml를 넣고 소금으로 포화시키고 에틸아세테이트 100ml로 추출하였다. 이어서, 상기 반응혼합물을 무수황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압증류하고 핵산 : 에틸아세테이트 (1 : 2)로 실리카겔 관크로마토그래피하여 순수한 상기 목적화합물 1.8g을 얻었다.

원소분석

이론치(%) : C; 61.30, H; 5.14, N; 10.21

실측치(%) : C; 61.11, H; 5.10, N; 10.30

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 2.45(3H, s), 4.65~6.48(4H, d), 7.15(1H, d), 7.35(2H, d), 7.789(2H, d), 8.489(1H, d), 8.49(1H, s).

(2) 2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 히드로브로마이드의 제조

2, 3-디히드로-2p-톨루엔술포닐-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 1.6g을 48%브롬화수소산 20ml에 투입시킨 후, 여기에 페놀 1.75g프로피온산 9.18ml를 첨가하고 48시간 동안 환류시켰다. 이 반응용액에서 용매를 감압증발시킨 후, 물 50ml를 투입하고 추출한 다음, 물층을 다시 농축시킨 후, 냉장고에 방치하여 백색침전의 상기 목적화합물 1.23g을 얻었다.

원소분석

이론치(%) : C; 29.81, H; 3.58, N; 9.93

실측치(%) : C; 29.75, H; 3.51, N; 9.91

$^1\text{H NMR}(\text{F}_3\text{COOD}+\text{DMSO}-d_6+\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 5.24(4H, d), 8.20(1H, d), 8.90(1H, d), 9.02(1H, s).

[실시예 2]

7-메톡시-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로클로라이드의 제조

2-벤조일-7-메톡시-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 2.95g 을 5% 가성소다 11ml와 에탄올 18ml의 혼합용액에 첨가시키고 3시간 동안 가열시킨 다음 냉각하고, 여기에 진한 염산 4.75ml를 투입하여 중화시켰다. 이어서 에탄올을 감압증류시킨 후, 진한 염산 2ml와 물 4ml로 다시 산성화시킨 다음 침전물은 여과해내고 이 여액에 5%을 첨가하고 물을 증발시킨 후, 뜨거운 에탄올 4ml로 용해시킨 다음 여과시켰다. 이것을 에탄올 3ml로 세척하면 여액을 농축시킨 후, 다시 물 5ml를 투입하여 용해시킨 다음 활성탄으로 처리했다. 여기에 진한 염산 2.1ml를 침전물을 여과한 후 에탄올 세척 및 건조시켜 상기 목적화합물 2.1g을 얻었다.

원소분석

이론치(%) : C; 45.59, H; 5.95, N; 11.81

실측치(%) : C; 45.47, H; 5.83, N; 11.92

[실시예 3]

6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로클로라이드의 제조

2-에톡시카르보닐-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 1g을 진한 염산 10ml에 첨가시키고 12시간 동안 환류시킨 다음, 이 반응혼합물과 동일한 양의 물로 희석시켰다. 이어서, 활성탄을 여과하여 그 여액을 감압증류시켰다. 이때 생성된 고체를 에탄올 10ml에 현탁시킨 후, 여과하여 다시 에탄올 5ml로 세척 및 건조시켜 상기 목적화합물 1.1g을 얻었다.

원소분석

이론치(%) : C; 46.40, H; 5.84, N; 13.58

실측치(%) : C; 46.10, H; 5.75, N; 13.49

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}+\text{DMSO}-d_6+\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 2.71(3H, s), 5.23(2H, s), 5.24(2H, s), 8.51(1H, s).

[실시예 4]

7-히드록시-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로클로라이드의 제조

2-벤조일-7-히드록시-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로클로라이드 1g을 5N 염산용액 8ml에 첨가시키고 5시간 동안 환류시킨 다음, 이 반응혼합물을 냉각하여 벤조익산을 여과해내고, 여액을 활성탄으로 처리한 후 농축시켰다. 이때 생성된 고체를 여과시킨 다음 알코올로 세척 및 건조하여 상기 목적화합물을 0.6g을 얻었다.

원소분석

이론치(%) : C; 40.21, H; 4.82, N; 13.40

실측치(%) : C; 40.01, H; 4.86, N; 13.51

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}+\text{DMSO}-d_6+\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 5.12(2H, s), 5.14(2H, s), 8.53(1H, s), 8.60(1H, s).

[실시예 5]

6-메틸-7-클로로-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로클로라이드의 제조

2-에톡시카르보닐-6-메틸-7-클로로-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 모노하이드레이트 1.2g을 진한 염산 10ml에 첨가시키고 30시간 동안 환류시킨 다음, 이 반응혼합물과 동량의 물로 희석시키고 활성탄으로 여과했다. 이어서, 여액을 감압증류시키고 담황색의 고체를 찬 에탄올 10ml에 현탁시킨 다음 여과하여 얻어진 고체를 다시 찬 에탄올 5ml로 세척 및 건조시켜 상기 목적화합물 1.0g을 얻었다.

원소분석

이론치(%) : C; 39.78, H; 4.59, N; 11.60

실측치(%) : C; 39.61, H; 4.51, N; 11.51

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}+\text{DMSO}-d_6+\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 2.73(3H, s), 5.27(2H, s), 5.29(2H, s), 8.53(1H, s).

[실시예 6]

7-클로로-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로클로라이드의 제조

2-에톡시카르보닐-7-클로로-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 0.23g을 진한 염산 2.5ml에 첨가시키고 48시간 동안 가열시킨 다음, 이때 얻어진 황색용액을 물 3.0ml로 희석시킨 다음 감압증류 시

켰다. 이때 얻어진 잔사를 에테르 3.0ml로 현탁하고 여과시킨 결과, 담황색 고체의 상기 목적화합물 0.2g을 얻었다.

원소분석

이론치(%) : C; 36.95, H; 3.99, N; 12.31

실측치(%) : C; 36.81, H; 3.91, N; 12.25

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}+\text{DMSO}-d_6+\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 5.13(2H, s), 5.15(2H, s), 8.51(1H, s), 8.76(1H, s).

[실시예 7]

7-아미노-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로클로라이드의 제조

리튬알루미늄 하이드리드 4.0g을 테트라히드로퓨란 200ml에 첨가하여 질소를 통과시킨 다음, 3-아미노-5-아미노메틸-2-메틸-아이소니코틴산이 감마락탐 1.8g을 테트라히드로퓨란 350ml에 용해시킨 것을 상기 혼합물에 서서히 첨가시켰다. 이 반응혼합물을 65°C의 온도에서 7시간 동안 환류시킨 다음 실온에서 하룻밤 동안 방치시킨 후, 테트라히드로퓨란 100ml에 물 8ml을 혼합시킨 용액을 상기 반응 용액에 투입하여 과량의 리튬알루미늄 하이드리드를 용해시키고 여과하였다. 이때 얻어진 여액을 진한 염산 10ml로 산성화시키고 냉장고에 방치시켜 생성된 침전물을 소량의 물에 용해시킨 후, 염산/에테르의 혼합용액으로 처리하여 재침전시켰다. 이와 같은 과정을 되풀이 하여 순수한 상기 목적화합물 0.6g을 얻었다.

원소분석

이론치(%) : C; 37.16, H; 5.49, N; 16.25

실측치(%) : C; 36.95, H; 5.41, N; 16.11

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}+\text{DMSO}-d_6+\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 5.15(2H, s), 8.51(1H, s).

[실시예 8]

7-브로모-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로클로라이드의 제조

7-브로모-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 0.86g을 4.5N 가성소다 3ml 및 에탄올 3.5 ml에 첨가시키고 3시간 동안 환류시킨 다음, 이 반응혼합물을 냉각시킨 후, 침전물은 여과해내고 여액은 진한 염산 1.25ml로 산성화시켜 활성탄으로 처리했다. 이어서 용매를 감압증발시켜 얻어진 고체를 에탄올로 세척시킨 후, 소디움 메톡사이드 0.264g을 에탄올 5ml에 투입시킨 것을 상기 반응혼합물에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 이것을 30분동안 환류시켜 여과하고 그 여액을 냉각시킨 후, 염화수소기체를 통과시킨 결과, 상기 목적화합물 0.7g을 얻었다.

원소분석

이론치(%) : C; 33.60, H; 3.68, N; 9.79

실측치(%) : C; 33.10, H; 3.79, N; 9.67

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}+\text{DMSO}-d_6+\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 2.71(3H, s), 5.16(2H, s), 5.18(2H, s), 8.51(1H, s).

[실시예 9]

7-아미노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 트리히드로클로라이드의 제조

7-아미노-N-벤질-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 1g을 에탄올 50ml에 용해시킨 후, 여기에 10% Pd/c 1.1g을 첨가시키고 다시 6시간 동안 301bs의 수소를 투입시켰다. 이어서 촉매를 여과해내고 물로 세척시킨 다음, 그 세척액과 여액을 수집하고 여기에다 진한염산 2ml를 첨가시킨 후, 감압증류 및 건조시킨 결과, 상기 목적화합물 0.5g을 얻었다.

원소분석

이론치(%) : C; 34.38, H; 4.95, N; 17.18

실측치(%) : C; 34.21, H; 4.81, N; 17.11

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}+\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) : 5.09(2H, s), 5.12(2H, s), 8.51(1H, s), 8.58(1H, s).

[실시예 10]

7-메틸아미노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 트리히드로클로라이드의 제조

7-메틸아미노-N-벤질-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 1g을 에탄올 30ml에 용해시킨 다음, 10% Pd/c 1.05g을 첨가시킨 후, 여기에 301bs의 수소가스를 6시간 동안에 걸쳐 첨가시켰다. 이어서 촉매를 여과해내고 물로 세척시킨 후, 진한 염산 2ml를 첨가시켜 감압증류 및 건조시킨 결과, 상기 목적화합물 0.6g을 얻었다.

원소분석

이론치(%) : C; 37.16, H; 5.46, N; 16.25

실측치(%) : C; 37.10, H; 5.39, N; 16.15

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}+\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) : 5.41(2H, s), 5.16(2H, s), 8.56(1H, s).

[실시예 11]

6-아미노-7-시아노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 트리히드로클로라이드의 제조

6-아미노-2-t-부톡시카르보닐-7-시아노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 1g 및 티오페놀 0.4mL를 20% 히드로클로라이드/메탄올 용액 10mL에 첨가시키고 실온에서 3시간 동안 교반시킨 다음, 감압하에 용매를 증류시킨 후, 에틸에테르와 아세트니트릴로 세척 및 건조시켜 상기 목적화합물 0.91g 얻었다.

원소분석

이론치(%) : C; 35.65, H; 4.11, N; 20.78

실측치(%) : C; 35.59, H; 4.07, N; 20.84

$^1\text{H NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}+\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) : 5.16(2H, s), 5.17(2H, s), 8.53(1H, s).

[실시예 12]

4-아미노-7-시아노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 트리히드로클로라이드의 제조

4-아미노-2-t-부톡시카르보닐-7-시아노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 1g 및 티오페놀 0.4 mL를 20% 히드로클로라이드/메탄올 용액 10mL에 첨가시키고 실온에서 3시간 동안 교반시킨 다음, 용매를 감압증류시켰다. 이어서 에틸에테르와 아세트니트릴로 세척 및 건조시켜 상기 목적화합물 0.9g을 얻었다.

원소분석

이론치(%) : C; 35.65, H; 4.11, N; 20.78

실측치(%) : C; 35.61, H; 4.02, N; 20.86

[실시예 13]

1-시클로프로필-7-[2, 3]-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-6, 8-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산의 제조

2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로브로마이드 0.2g을 무수아세트니트릴 2mL에 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.23mL를 투입하여 용해시킨 다음 1-시클로프로필-6, 7, 8-트리플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산 0.18g을 첨가하고 5시간 동안 환류시켰다. 이 반응용액을 0°C로 냉각하여 침전물을 여과한 후 아세트니트릴 5mL와 물5mL로 세척 및 건조시켜 상기 목적화합물 0.16g을 얻었다.

원소분석

이론치(%) : C; 62.66, H; 3.94, N; 10.96

실측치(%) : C; 62.61, H; 3.91, N; 10.92

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 1.10~1.32(4H, m), 4.01(1H, m), 5.21(4H, m), 7.30(1H, d), 7.93(1H, d), 8.56(1H, d), 8.62(1H, s), 8.78(1H, s).

[실시예 14]

1-시클로프로필-7-[2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-6-플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-1, 8-나프티리딘-3-카르복실산의 제조

2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로브로마이드 0.2g을 무수아세트니트릴 2mL에 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.23mL를 투입하여 용해시킨 다음 1-시클로프로필-6-플루오르-7-클로로-1, 4-디히드로-4-옥소-1, 8-나프티리딘-3-카르복실산 0.21g을 첨가했다. 이 반응혼합물을 5시간 동안 환류시킨 다음 상기 실시예 13에서와 동일한 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.21g을 얻었다.

원소분석

이론치(%) : C; 62.29, H; 4.13, N; 15.29

실측치(%) : C; 62.11, H; 4.10, N; 15.23

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 1.10~1.30(4H, m), 4.01(1H, m), 5.20(4H, d), 7.85(1H, d), 7.85(1H, d), 7.30(1H, d), 8.55(1H, d), 8.60(1H, s), 8.75(1H, s).

[실시예 15]

7-[(2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘)-2-일]-1에틸-6-플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산의 제조

2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로브로마이드 0.2g을 무수아세트니트릴 3mL에 첨가시킨 후, 여기서 DBU 0.26mL를 투입하여 용해시킨 다음 1-에틸-6, 7-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소

-3-퀴놀린카르복실산 0.2g을 첨가하고 8시간 동안 환류시켰다. 이 반응혼합물을 상기 실시예 13에서와 동일한 방법으로 실시한 결과, 상기 목적화합물 0.22g을 얻었다.

원소분석

이론치(%) : C:64.59, H: 4.56, N: 11.89

실측치(%) : C; 64.51, H; 4.52, N; 12.01

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 1.35(3H, t), 3.60(2H, q), 5.20(4H, d), 7.50(1H, d), 7.30(1H, d), 7.29(1H, d), 8.55(1H, d), 8.61(1H, s), 8.78(1H, s).

[실시예 16]

7-[7-클로로-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피로로[3.4.C]피리딘-2-일]-1-시클로프로필-6, 8-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린 카르복실산의 제조

7-클로로-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 이염산염 0.1g을 무수아세트니트릴 2ml에 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.16ml를 넣어 용해시킨 다음 1-시클로프로필-6, 7, 8-트리플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산 0.11g을 투입시켰다. 이어서 상기 반응혼합물을 5시간 동안 환류시킨 다음, 실시예 13과 같은 방법으로 처리하여 상기 목적화합물 0.11g을 얻었다.

원소분석

이론치(%) : C: 65.71, H: 4.20, N: 10.95

실측치(%) : C: 65.63, H: 4.05, N: 10.82

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 1.10~1.30(4H, m), 4.01(1H, m), 4.80(2H, m), 5.10(2H, s), 7.85(1H, d), 8.50(1H, s), 8.75(1H, s).

[실시예 17]

7-[7-클로로-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-1-에틸-6-플루오르-1, 4-디하이드로-4-옥소-3-퀴놀린 카르복실산의 제조

7-클로로-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 이염산염 0.2g을 무수아세트니아세토니트릴 3ml에 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.35ml를 넣어 용해시킨 다음 1-에틸-6, 7-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산 0.21g을 투입시키고 5시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리하여 상기 목적화합물 0.12g을 얻었다.

원소분석

이론치(%) : C: 67.89, H: 4.84, N: 11.88

실측치(%) : C: 67.11, H: 4.89, N: 11.75

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 1.30(3H, t), 2.50(3H, s), 3.60(2H, q), 4.82(2H, s), 5.12(2H, s), 7.50(1H, d), 7.75(1H, d), 8.52(1H, s), 8.78(1H, s).

[실시예 18]

7-[7-클로로-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-1-시클로프로필-6-플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-1, 8-나프티리딘-3-퀴놀린카르복실산의 제조

7-클로로-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 이염산염 0.2g을 무수아세트니트릴 3ml에 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.38ml를 넣어 용해시킨 다음 1-시클로프로필-6-플루오르-7-클로로-1, 4-디히드로-4-옥소-1, 8-나프티리딘-3-퀴놀린카르복실산 0.19g을 투입하고 5시간 동안 환류시켰다. 이어서 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.22g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C: 57.91, H: 3.89, N: 13.42

실측치(%) : C: 57.95, H: 3.77, N: 13.42

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 1.10~1.32(4H, m), 2.50(3H, s), 4.02(1H, m), 4.75(2H, s), 5.15(2H, s), 7.70(1H, d), 8.50(1H, s), 8.75(1H, s)

[실시예 19]

7-[7-아미노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-1-시클로프로필-6, 8-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린 카르복실산의 제조

7-아미노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 트리히드로 클로라이드 0.2g을 무수아세트니트릴 3ml에 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.35ml를 용해시킨 다음 1-시클로프로필-6, 7, 8-트리플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산 0.18g을 투입하고 5시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물을 0.17g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C: 60.30, H: 4.05, N: 14.06

실측치(%) : C; 60.12, H; 4.01, N; 14.11

¹H NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.10~1.30(4H, m), 4.02(1H, m), 4.50(2H, s), 4.75(2H, s), 7.90(1H, d), 8.32(1H, s), 8.57(1H, s), 8.78(1H, s).

[실시예 20]

7-[7-아미노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-1-시클로프로필-6-플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-1, 8-나프티리딘-3-퀴놀린 카르복실산의 제조

7-아미노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 트리히드로 클로라이드 0.2g을 무수아세트니트릴 3 ml에 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.4ml를 넣어 용해시킨 다음 1-시클로프로필-6-플루오르-7-클로로-1, 4-디히드로-4-옥소-1, 8-나프티리딘-3-퀴놀린카르복실산 0.21g을 투입하고 5시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리하여 상기 목적화합물 0.17을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 59.84, H; 4.23, N; 18.36

실측치(%) : C; 59.81, H; 4.19, N; 18.23

¹H NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.10~1.30(4H, m), 3.95(1H, m), 4.55(2H, s), 4.86(2H, s), 7.70(1H, d), 8.30(1H, s), 8.55(1H, s), 8.75(1H, s).

[실시예 21]

7-[7-아미노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-1-에틸-6-플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산의 제조

7-아미노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 트리히드로 클로라이드 0.2g을 무수아세트니트릴 3 ml을 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.36ml를 넣어 용해시킨 다음 1-에틸-6, 7-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-카르복실산 0.19g을 투입하고 5시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.22g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 61.95, H; 4.65, N; 15.21

실측치(%) : C; 62.10, H; 4.71, N; 16.10

¹H MR(MSO-d₆) δ (ppm) : 1.35(3H, t), 3.60(2H, q), 4.50(2H, s), 4.75(2H, s), 7.65(1H, d), 7.90(1H, d), 8.32(1H, s), 8.56(1H, s), 8.75(1H, s).

[실시예 22]

7-[7-아미노-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-1-시클로프로필-6, 8-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산의 제조

7-아미노-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 트리히드로클로라이드 0.2g을 무수아세트니트릴 3ml에 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.38ml를 넣어 용해시킨 다음, 1-시클로프로필-6, 7, 8-트리플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산 0.19g을 투입하고 5시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.19g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 61.16, H; 4.39, N; 13.59

실측치(%) : C; 61.11, H; 4.32, N; 13.51

¹H NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.12~1.32(4H, m), 2.50(3H, s), 4.01(1H, m), 4.68(2H, s), 4.82(2H, s), 7.91(1H, d), 8.45(1H, s), 8.75(1H, s).

[실시예 23]

7-[7-아미노-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로-[3.4.C]피리딘-2-일]-1-시클로프로필-6-플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-1, 8-나프티리딘-3-퀴놀린카르복실산의 제조

7-아미노-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 트리히드로라이드 0.2g을 무수아세트니트릴 3ml에 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.26ml를 넣어 용해시킨 다음, 1-시클로프로필-6-플루오르-7-클로로-1, 4-디히드로-4-옥소-1, 8-나프티리딘 3-퀴놀린카르복실산 0.21g을 투입하고 5시간 동안 환류시켰다. 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 하여 상기 목적화합물 0.17g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 60.60, H; 4.83, N; 17.67

실측치(%) : C; 60.11, H; 4.79, N; 17.59

¹H NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.10~1.32(4H, m), 2.51(3H, s), 4.02(1H, m), 4.65(2H, s), 4.90(2H, s), 7.70(1H, d), 8.20(1H, s), 8.80(1H, s).

[실시예 24]

7-[7-아미노-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로-[3.4.C]피리딘-2-일]-1- 에틸-6-플루오르-1, 4, -디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산의 제조

7-아미노-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로클로라이드 0.2g을 무수아세트나트릴 3ml에 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.36ml를 넣어 용해시킨 다음 1-에틸-6, 7-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산 0.19g을 투입하고 5시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.17g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 62.82, H; 5.01, N; 14.65

실측치(%) : C; 62.71, H; 5.09, N; 14.55

^1H NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.25(3H, t), 2.51(3H, s), 3.60(2H, q), 4.55(2H, s), 4.75(2H, s), 7.56(1H, d), 7.80(1H, d), 8.51(1H, s), 8.85(1H, S).

[실시예 25]

7-[4-클로로-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-1-시클로프로필-6, 8-디플루오르-1, 4, -디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산의 제조

4-클로로-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로클로라이드 0.2g을 무수아세트니트릴 3ml에 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.25ml를 넣어 용해시킨 다음 1-시클로프로필-6, 7, 8-트리플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산 0.19g을 투입하고 5시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.21g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 57.50, H; 3.31, N; 10.05

실측치(%) : C; 57.10, H; 3.31, N; 10.05

^1H NMR(CDC13) δ (ppm) : 1.10~1.30(4H, m), 4.01(1H, m), 4.75(2H, S), 5.25(2H, s), 7.90(1H, d), 8.60(1H, D), 8.75(1H, S).

[실시예 26]

7-[4-클로로-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-1-시클로프로필-6-플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-1, 8-나프티리딘-3-퀴놀린카르복실산의 제조

4-클로로-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로클로라이드 0.2g을 무수아세트니트릴 3ml에 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.26ml를 넣어 용해시킨 다음 1-시클로프로필-6-플루오르-7-클로로-1, 4-디히드로-4-옥소-1, 8-나프티리딘-3-퀴놀린카르복실산 0.21g을 투입하고 5시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.31g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 56.94, H; 3.52, N; 13.98

실측치(%) : C; 56.85, H; 3.55, N; 13.91

^1H NMR(CDC13) δ (ppm) : 1.10~1.30(4H, m), 4.03(1H, m), 4.78(2H, s), 5.21(2H, s), 7.70(1H, d), 7.35(1H, d), 8.50(1H, d), 8.80(1H, s).

[실시예 27]

7-[4-클로로-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-1-에틸-6-플루오르-1, 4, -디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산의 제조

4-클로로-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로클로라이드 0.2g을 무수아세트니트릴 3ml에 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.26ml를 넣어 용해시킨 다음, 1-에틸-6, 7-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산 0.19g을 투입하고 10시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.19g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 58.85 H; 3.89, N; 10.84

실측치(%) : C; 58.81, H; 3.81, N; 10.79

^1H NMR(CDC13) δ (ppm) : 1.15(3H, t), 3.80(2H, q), 4.70(2H, s), 5.21(2H, s), 7.35(1H, d), 7.55(1H, d), 7.85(1H, d), 8.50(1H, d), 8.90(1H, s).

[실시예 28]

7-[7-클로로-2, 3-디히드로-1H-피롤로-[3.4.C]피리딘-2-일]-6, 8-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산의 제조

7-클로로-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로클로라이드 0.2g을 무수아세트니트릴 3ml에

넣고 DBU 0.24ml를 넣어 용해시킨 다음 1-시클로프로필-6, 7, 8-플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산 0.18g을 투입하고 6시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.18g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 57.59, H; 3.38, N; 10.06

실측치(%) : C; 57.11, H; 3.32, N; 10.01

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 1.10~1.32(4H, m), 4.01(1H, m), 4.75(2H, s), 5.15(2H, s), 7.95(1H, d), 8.50(1H, s), 8.61(1H, s), 8.75(1H, s).

[실시예 29]

7-[7-클로로-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-1-시클로프로필-6-플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-1, 8-나프티리딘-3-카르복실산의 제조

7-클로로-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로클로라이드 0.2g을 무수아세트니트릴 3ml에 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.25ml를 넣어 용해시킨 다음 1-시클로프로필-6-플루오르-7-클로로-1, 4-디히드로-4-옥소-1, 8-나프티리딘-3-카르복실산 0.18g을 투입하고 3시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.23g을 얻었다.

[원소분석]

계산치(%) : C; 59.64, H; 3.52, N; 13.98

실측치(%) : C; 56.90 H; 3.48, N; 13.85

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 1.10~1.30(4H, m), 4.01(1H, m), 4.80(2H, s), 5.20(2H, s), 7.65(1H, d), 8.55(1H, s), 8.56(1H, s).

[실시예 30]

7-[7-클로로-2, 3-디히드로-1H-피롤로-[3.4.C]피리딘-2-일]-에틸-6-플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-카르복실산의 제조

7-클로로-2, 3-디히드로-1H-피롤로-[3.4.C]피리딘 디히드로클로라이드 0.2g을 무수아세트니트릴 3ml에 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.25ml를 넣어 용해시킨 다음 1-에틸-6, 6-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산-0.19g을 투입하고 8시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.22g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 67.16, H; 4.45, N; 12.37

실측치(%) : C; 67.11, H; 4.41, N; 12.32

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.30(3H, t), 3.65(2H, q), 4.86(2H, s), 5.20(2H, s), 7.57(1H, d), 7.82(1H, d), 8.65(1H, s), 8.61(1H, s), 8.87(1H, s).

[실시예 31]

7-[7-히드록시-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-6-플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산의 제조

7-히드록시-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로 클로라이드 0.2g을 무수아세트니트릴 3ml에 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.26ml를 넣어 용해시킨 다음 1-에틸-6, 7-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-카르복실산 0.21g을 투입하고 10시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.22g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 61.79, H; 4.37, N; 11.38

실측치(%) : C; 61.71, H; 4.32, N; 11.32

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.45(3H, t), 3.90(2H, q), 4.75(2H, s), 4.95(2H, s), 7.55(1H, d), 7.90(1H, d), 8.50(1H, s), 8.61(1H, s), 8.75(1H, s).

[실시예 32]

1-시클로프로필-7-[7-히드록시-2,3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-6-플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-1, 8-나프티리딘-3-카르복실산의 제조

7-히드록시-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로 클로라이드 0.2g을 무수아세트니트릴 3ml에 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.26ml를 넣어 용해시킨 다음 1-시클로프로필-6-플루오르-7-클로로-1, 4-디히드로-4-옥소-1, 8-나프티리딘-3-카르복실산 0.19g을 투입하고 3시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.91g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 59.69, H; 3.95, N; 14.65

실측치(%) : C; 59.61, H; 3.90, N; 14.68

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 1.11~1.32(4H, m), 4.02(1H, m), 4.80(2H, s), 4.85 (2H, s), 7.75(1H, d), 8.01(1H, s), 8.31(1H, s), 8.75(1H, s).

[실시예 33]

1-시클로프로필-7-[7-히드록시-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-6, 8-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산의 제조

7-히드록시-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로클로라이드 0.2g을 무수아세트니트릴 2 ml에 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.23ml를 넣어 용해시킨 다음 1-시클로프로필-6, 7, 8-트리플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린-카르복실산 0.18g을 투입하고 6시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.20g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 60.16, H; 3.79, N; 10.52

실측치(%) : C; 60.11, H; 3.72, N; 10.48

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.10~1.30(4H, m), 4.02(1H, m), 4.70(2H, s), 4.85(2H, s), 7.93(1H, d), 8.01(1H, s), 8.51(1H, s), 8.75(1H, s).

[실시예 34]

1-시클로프로필-7-[7-메틸아미노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-6, 8-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-카르복실산의 제조

7-메틸아미노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 트리히드로클로라이드 0.2g을 무수아세트니트릴 3ml에 첨가시킨 후, 여기에 DABCO 0.38ml를 넣어 용해시킨 다음 1-시클로프로필-6, 7, 8-트리플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산 0.21g을 투입하고 10시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.19g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 61.16, H; 4.40, N; 13.58

실측치(%) : C; 61.11, H; 4.32, N; 13.52

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 1.12~1.32(4H, m), 3.15(3H, s), 4.01(1H, m), 4.60(2H, s), 4.80(2H, s), 7.91(1H, d), 8.51(1H, d), 8.60(1H, s), 8.75(1H, d).

[실시예 35]

1-시클로프로필-7-[7-메틸아미노-2, 4-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-6-플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-1, 8-나프티리딘-3-카르복실산의 제조

7-메틸아미노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 트리히드로클로라이드 0.2g을 무수아세트니트릴 3ml에 첨가시킨 후, 여기에 DABCO 0.36ml를 넣어 용해시킨 다음 1-시클로프로필-6-플루오르-7-클로로-1, 4-디히드로-4-옥소-1, 8-나프티리딘-3-퀴놀린 카르복실산 0.21g을 투입하고 3시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.22g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 60.76, H; 4.59, N; 17.71

실측치(%) : C; 60.68, H; 4.53, N; 17.65

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 1.11~1.32(4H, m), 3.20(1H, m), 4.01(1H, m), 4.55(2H, s), 4.75(2H, s), 7.72(1H, s), 8.45(1H, s), 8.52(1H, s).

[실시예 36]

1-에틸-7-[메틸아미노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-6-플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산의 제조

7-메틸아미노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 트리히드로클로라이드 0.2g을 무수아세트니트릴 3ml에 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.38ml를 넣어 용해시킨 다음 1-에틸-6, 7-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산 0.19g을 투입하고 10시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.19g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 62.82, H; 5.01, N; 14.65

실측치(%) : C; 72.75, H; 5.04, N; 14.01

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 1.35(3H, t), 3.25(3H, s), 3.85(2H, q), 4.55(2H, s), 4.85(2H, s),

7.56(1H, d), 7.80(1H, d), 8.51(1H, s), 8.55(1H, s), 8.85(1H, s).

[실시예 37]

1-시클로프로필-7-[7-메톡시-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-6, 8-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산의 제조

7-메톡시-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로클로라이드 0.2g을 무수아세트니트릴 3mL에 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.25mL를 넣어 용해시킨 다음 1-시클로프로필-6, 7, 8-트리플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산 0.21g을 넣고 6시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.21g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 61.83, H; 4.48, N; 9.83

실측치(%) : C; 61.75, H; 4.41, N; 9.92

¹H NMR(DMSO-d₆) δ : 1.12~1.31(4H, m), 2.52(3H, s), 3.95(3H, s), 4.03(1H, m), 4.45(2H, s), 4.75(2H, s), 7.95(1H, d), 8.56(1H, s), 8.85(1H, s).

[실시예 38]

1-시클로프로필-7-[6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-6, 8-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산의 제조

6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로클로라이드 0.25g을 무수아세트니트릴 4mL에 첨가시킨 후, 여기서 DBU 0.35mL를 넣어 용해시킨 다음 1-시클로프로필-6, 7, 8-트리플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린-카르복실산 0.28g을 투입하고 5시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.29g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 63.48, H; 4.31, N; 10.57

실측치(%) : C; 63.21, H; 4.19, N; 10.64

¹H NMR(CDCl₃) δ : 1.12~1.30(4H, m), 2.51(3H, m), 4.02(1H, m), 4.50(2H, s), 4.80(2H, s), 7.50(12H, s), 7.90(1H, s), 8.50(1H, s), 8.75(1H, s).

[실시예 39]

1-시클로프로필-7-[7-브로모-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-6, 8-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산의 제조

7-브로모-6-메틸-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로클로라이드 0.2g을 무수아세트니트릴 3mL에 첨가시킨 후, 여기에 DABCO 0.24mL를 넣어 용해시킨 다음 1-시클로프로필-6, 7, 8-트리플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산 0.17g을 투입하고 6시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.19g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 52.96, H; 3.39, N; 8.82

실측치(%) : C; 52.75, H; 3.43, N; 8.75

¹H NMR(CDCl₃) δ : 1.0~1.32(4H, m), 2.50(4H, m), 2.50(3H, s), 4.02(1H, m), 4.50(2H, s), 4.78(2H, s), 7.85(1H, d), 8.54(1H, s), 8.79(1H, s).

[실시예 40]

1-시클로프로필-7-[4-아미노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-6, 8-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산의 제조

4-아미노-7-시아노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 디히드로클로라이드 0.2g을 무수아세트니트릴 3mL에 첨가시킨 후, 여기에 디이소프로필에틸아민 0.4mL를 넣어 용해시킨 다음 1-시클로프로필-6, 7, 8-트리플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산 0.21g을 투입하고 5시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.21g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 59.58, H; 3.57, N; 16.54

실측치(%) : C; 59.51, H; 3.52, N; 16.51

¹H NMR(DMSO-d₆) δ : 1.10~1.30(4H, m), 4.02(1H, m), 4.40(2H, s), 4.60(2H, s), 7.93(1H, d), 8.15(1H, s), 8.75(1H, s).

[실시예 41]

7-[4-아미노-7-시아노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-1-시클로프로필-6-플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-1, 8-나프티리딘-3-카르복실산의 제조

4-아미노-7-시아노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 트리히드로클로라이드 0.2g을 무수아세트 니트릴 3ml에 첨가시킨 후, 여기 디이소프로필에틸아민 0.36ml를 넣어 용해시킨 다음 1-시클로프로필-6-플루오로-7-클로로-1, 4-디히드로-4-옥소-1, 8-나프티리딘-3-카르복실산 0.21g을 투입하고 3시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.21g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 59.31, H; 3.72, N; 20.68

실측치(%) : C; 59.05, H; 3.68, N; 20.59

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 1.12~1.30(4H, m), 4.00(1H, m), 4.50(2H, s), 4.70(2H, s), 7.80(1H, d), 8.40(1H, s), 8.70(1H, s).

[실시예 42]

7-[4-아미노-7-시아노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-1-에틸-6-플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산의 제조

4-아미노-7-시아노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 트리히드로클로라이드 0.2g을 무수아세트 니트릴 3ml에 첨가시킨 후, 여기에 DBU 0.30ml를 넣어 용해시킨 다음 1-에틸-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산 0.19g을 투입하고 8시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.22g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 61.07, H; 4.10, N; 17.80

실측치(%) : C; 61.01, H; 4.15, N; 17.75

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 1.40(3H, t), 3.85(2H, q), 4.51(2H, s), 4.72(2H, s), 7.60(1H, d), 7.85(1H, d), 8.51(1H, s), 8.80(1H, s).

[실시예 43]

7-[6-아미노-7-시아노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-1-시클로프로필-6, 8-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산의 제조

6-아미노-7-시아노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 트리히드로클로라이드 0.2g을 무수아세트 니트릴 2ml에 첨가시킨 후, DBU 0.36ml를 넣어 용해시킨 다음 1-시클로프로필-6, 7, 8-트리플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산 0.18g을 투입하고 5시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적 화합물 0.17g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 59.58, H; 3.57, N; 16.54

실측치(%) : C; 59.72, H; 3.57, N; 16, 72

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 1.09~1.31(4H, m), 4.03(1H, m), 4.60(2H, s), 4.80(2H, s), 7.90(1H, d), 8.68(1H, s), 8.79(1H, d).

[실시예 44]

7-[6-아미노-7-시아노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-1-시클로프로필-6-플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-1, 8-나프티리딘-3-카르복실산의 제조

6-아미노-7-시아노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 트리히드로클로라이드 0.2g을 무수아세트 니트릴 3ml에 첨가시킨 후, 여기에 DUB 0.37ml를 넣어 용해시킨 다음 1-시클로프로필-6-플루오르-7-클로로-1, 4-디히드로-4-옥소-1, 8-나프티리딘-3-카르복실산 0.21g을 투입하고 3시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물 0.21g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 59.11, H; 3.72, N; 20.68

실측치(%) : C; 58.85, H; 3.63, N; 20.53

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 1.11~1.30(4H, m), 4.02(1H, m), 4.51(2H, m), 4.71(2H, s), 7.65(1H, d), 8.55(1H, s), 8.75(1H, s).

[실시예 45]

7-[6-아미노-7-시아노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘-2-일]-1-에틸-6-플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산의 제조

6-아미노-7-시아노-2, 3-디히드로-1H-피롤로[3.4.C]피리딘 트리히드로클로라이드 0.2g을 무수아세트 니트릴 3ml에 첨가시킨 후, DBU 0.37ml를 넣어 용해시킨 다음 1-에틸-6, 7-디플루오르-1, 4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산 0.19g을 투입하고 6시간 동안 환류시켰다. 이어서, 상기 실시예 13과 같은 방법으로 처리한 결과, 상기 목적화합물을 0.21g을 얻었다.

원소분석

계산치(%) : C; 61.07, H; 17.80, N; 4.10

실측치(%) : C; 61.01, H; 17.75, N; 4.15

^1H NMR(DMSO-d₆) δ : 1.35(3H, t), 3.65(2H, q), 4.45(2H, s), 4.80(2H, s), 7.55(1H, d), 7.70(1H, d), 8.51(1H, s), 8.75(1H, s).

[표 1]

시험관내 항균력 시험

실시에	균 주	I	II	III	IV	V	VI	시프록사신
1	<i>Streptococcus pyogenes</i> 308	0.025	0.195	0.195	0.025	0.195	0.195	3.125
2	<i>Streptococcus pyogenes</i> 77	0.004	0.013	0.013	0.004	0.025	0.049	0.098
3	<i>Streptococcus faecium</i> MD 8b	0.025	0.098	0.098	0.004	0.025	0.098	0.781
4	<i>Staphylococcus aureus</i> SG 511	0.002	0.007	0.007	0.002	0.007	0.013	0.195
5	<i>Staphylococcus aureus</i> 285	0.002	0.007	0.007	0.002	0.013	0.013	0.781
6	<i>Staphylococcus aureus</i> 503	0.002	0.007	0.007	0.002	0.013	0.013	0.781
7	<i>Escherichia coli</i> 0 55	0.007	0.049	0.013	0.007	0.049	0.025	<0.002
8	<i>Escherichia coli</i> DC 0	0.781	1.563	0.391	0.091	0.781	0.391	0.195
9	<i>Escherichia coli</i> DC 2	0.025	0.195	0.098	0.049	0.195	0.098	0.098
10	<i>Escherichia coli</i> TEM	0.025	0.391	0.025	0.049	0.391	0.098	0.007
11	<i>Escherichia coli</i> 1507E	0.013	0.098	0.025	0.098	0.098	0.098	0.007
12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 9027	0.391	0.781	0.781	0.781	1.563	0.781	0.391
13	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1592E	0.781	0.781	0.391	0.781	1.563	0.781	0.195
14	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771	0.781	0.391	0.781	0.391	1.563	0.781	0.195
15	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771M	0.098	0.391	0.391	0.195	0.781	0.391	0.195
16	<i>Salmonella typhimurium</i>	0.007	0.049	0.049	0.049	0.098	0.049	0.007
17	<i>Klebsiella aerogenes</i> 1082E	0.002	0.025	0.025	0.025	0.098	0.013	<0.002
18	<i>Klebsiella aerogenes</i> 1522E	0.013	0.195	0.098	0.098	0.391	0.098	0.007
19	<i>Enterobacter cloacae</i> P 99	0.007	0.049	0.049	0.098	0.098	0.049	0.007
20	<i>Enterobacter cloacae</i> 1321E	0.007	0.049	0.049	0.013	0.049	0.025	<0.002

I 실시에 13의 화합물 II 실시에 14의 화합물 III 실시에 18의 화합물

IV 실시에 19의 화합물 V 실시에 26의 화합물 VI 실시에 34의 화합물

시험관내 항균력 시험

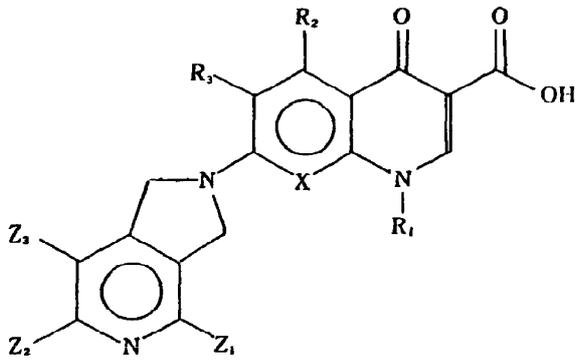
상기 실시예들에 의해 제조된 본 발명에 따른 퀴놀론계 유도체들의 항균작용을 Muller-Hinton 한천 (Muller-Hinton agar)를 사용하여 2배수 아가 희석에 의한 한천배지희석법에 의거하여 시험한 결과를 상기 표 1에 나타내었다.

이때, 균의 접종은 약 10^7 균체 형성단위/ml를 포함하며, 균의 성장은 시프록사신을 표준물질로 사용하여 37°C에서 약 18시간 경과된 후에 관찰하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 구조식(I)로 표시되는 퀴놀린계 항균제 및 약제학적으로 허용가능한 그의 염.

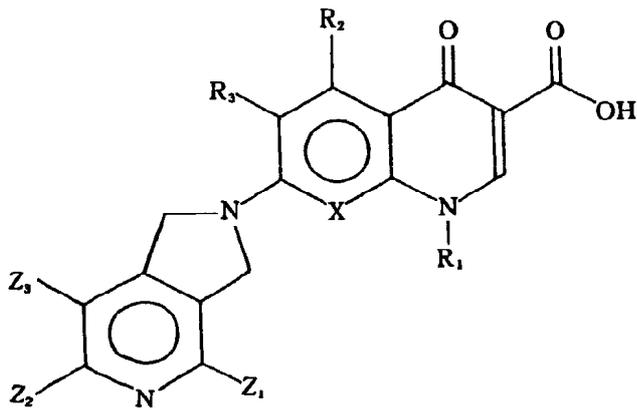


(I)

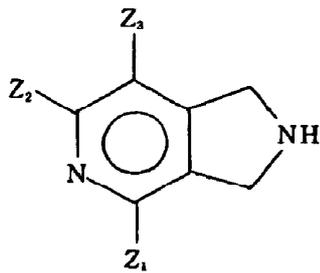
상기 식에서, Z_1, Z_2 및 Z_3 는 각각 수소원자 또는 탄소수 1 내지 3개의 저급알킬기, 불소나 브롬 또는 염소와 같은 할로겐 원소, 시아노기, 아미노기, 히드록시기, 탄소수 1 내지 3개의 저급알킬기를 갖는 알킬아민기 또는 알콕시기이고, R_1 은 에틸 또는 사이클로프로필기이며, R_2 와 R_3 은 각각 수소원자, 불소나 브롬 또는 염소와 같은 할로겐원자이고, X 는 질소원자, 메틸기 또는 플루오르메틸기다.

청구항 2

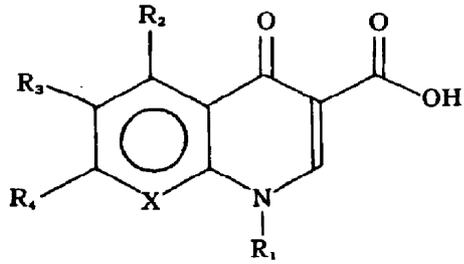
다음구조식(II)로 표시되는 피리딘 유도체와 다음 구조식(III)으로 표시되는 퀴놀린카르복실산 유도체를 용매 존재하에 또는 용매를 사용하지 않고 실온 내지 200°C의 온도에서 염기 존재하여 21 내지 16시간 동안 반응시켜 되는 것임을 특징으로 하는 다음 구조식(I)로 표시되는 퀴놀린계 항균제의 제조방법.



(I)



(II)



(III)

상기식에서, Z_1, Z_2 및 Z_3 는 각각 수소원자 또는 탄소수 1 내지 3개의 저급알킬기, 불소나 브롬 또는 염소와 같은 할로겐 원소, 시아노기, 아미노기, 히드록시기, 탄소수 1 내지 3개의 저급알킬기를 갖는 알킬아민 또는 알콜시기이고, R_1 은 에틸기 또는 사이클로프로필기이며, R_2 와 R_3 은 각각 수소원자, 불소나 브롬 또는 염소와 같은 할로겐원자이고, X 는 질소원자, 메틸기 또는 플루오로메틸기이다.