



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년08월24일
 (11) 등록번호 10-1891315
 (24) 등록일자 2018년08월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/47 (2006.01) *A23L 33/10* (2016.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
A61K 31/47 (2013.01)
A23L 33/10 (2016.08)
 (21) 출원번호 10-2017-0097574
 (22) 출원일자 2017년08월01일
 심사청구일자 2017년08월01일
 (56) 선행기술조사문헌
 W02005019228 A1
 W02008131415 A1
 KR1020080077889 A
 KR1020050110237 A

(73) 특허권자
한국화학연구원
 대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
 (72) 발명자
박철민
 대전광역시 중구 계룡로 922 202동 2404호 (문화동, 하우스토리2차)
이선경
 대전광역시 유성구 가정로 43 삼성한울@ 107-1004
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 김미화

(54) 발명의 명칭 **퀴놀린 4-온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 폐렴의 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 퀴놀린 4-온 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 유효성분으로 포함하는 폐렴의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 퀴놀린 4-온 유도체는 우수한 항균활성을 가질 뿐만 아니라, 종래 일반적으로 사용되고 있는 항균제와는 달리 약물 내성을 갖고 있는 폐렴균에 대해서도 항균 활성이 뛰어나므로 이들 폐렴균에 의해서 발병되는 폐렴의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로서 유용하게 사용될 수 있다.

- (52) CPC특허분류
A61K 31/7048 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/314 (2013.01)

김형준
 서울특별시 강남구 자곡로3길 45, 406동 1301호
데이비드 셴
 서울특별시 용산구 회나무로28길 41, 401호

- (72) 발명자
송중환
 충청북도 옥천군 이원면 지탄7길 23-5
장수진
 경기도 수원시 팔달구 효원로 147번길 15-9

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
 과제고유번호 SKO16SK03
 부처명 미래창조과학부
 연구관리전문기관 국가과학기술연구회
 연구사업명 융합연구사업
 연구과제명 (CEVI)(4A)(화학)실용화가 가능한 코로나 바이러스 치료 후보물질 개발
 기여율 70/100
 주관기관 한국화학연구원
 연구기간 2016.08.01 ~ 2016.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
 과제고유번호 SI1607-03
 부처명 기획예산처
 연구관리전문기관 한국화학연구원
 연구사업명 정부출연 일반사업
 연구과제명 (Sub) 감염증 치료제 후보물질 개발
 기여율 30/100
 주관기관 한국화학연구원
 연구기간 2016.01.01 ~ 2016.12.31

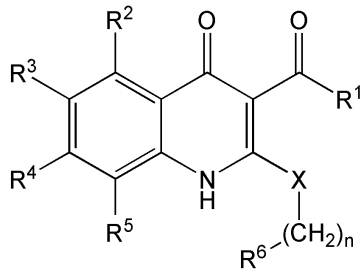
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 폐렴의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

n은 1의 정수이고;

X는 -NH- 이고;

R¹은 메틸이고;

R², R³ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 클로로 또는 NO₂이되, 적어도 하나는 클로로이고, 적어도 하나는 NO₂이고;

R⁴는 수소이고;

R⁶는 비치환 또는 치환된 페닐이고;

상기 치환된 페닐은 플루오로, 브로모, 클로로 및 메톡시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다).

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은:

- 1) 3-아세틸-2-(2-브로모벤질아미노)-8-클로로-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온;
- 2) 3-아세틸-8-클로로-2-(2,4-다이플루오로벤질아미노)-5-니트로퀴놀린-4(1H)-온;
- 3) 3-아세틸-8-클로로-2-(4-메톡시벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온;

- 4) 3-아세틸-8-클로로-2-(2,4-다이클로로벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온;
- 5) 3-아세틸-8-클로로-2-(3-클로로벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온;
- 6) 3-아세틸-6-클로로-2-(3-클로로벤질아미노)-8-니트로퀴놀린-4(1H)-온;
- 7) 3-아세틸-8-클로로-2-(2,3-다이클로로벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온; 및
- 8) 3-아세틸-8-클로로-2-(4-플루오로벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온;으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종인 것을 특징으로 하는 폐렴의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 약물내성 폐렴균에 항균력이 있는 것을 특징으로 하는 폐렴의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 약물은 에리트로마이신인 것을 특징으로 하는 폐렴의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 8

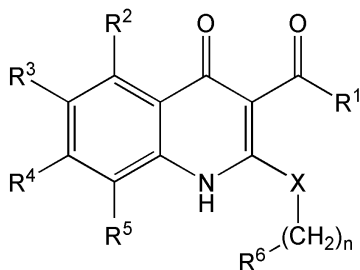
제6항에 있어서,

상기 폐렴균은 스트렙토코커스 뉴모니아(*S.pneumoniae*)인 것을 특징으로 하는 폐렴의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 9

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 폐렴의 예방 또는 개선용 건강기능성 식품 조성물:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

n은 1의 정수이고;

X는 -NH- 이고;

R¹은 메틸이고;

R², R³ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 클로로 또는 NO₂이되, 적어도 하나는 클로로이고, 적어도 하나는 NO₂이고;

R⁴는 수소이고;

R⁶는 비치환 또는 치환된 페닐이고;

상기 치환된 페닐은 플루오로, 브로모, 클로로 및 메톡시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다).

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 건강기능성 식품 조성물은 약물내성 폐렴균에 항균력이 있는 것을 특징으로 하는 폐렴의 예방 또는 개선용 건강기능성 식품 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 약물은 에리트로마이신인 것을 특징으로 하는 폐렴의 예방 또는 개선용 건강기능성 식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 퀴놀린 4-온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 폐렴의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 폐렴은 세균이나 바이러스, 곰팡이 등의 미생물로 인한 감염으로 발생하는 폐의 염증이다. 기침, 염증 물질의 배출에 의한 가래, 숨쉬는 기능의 장애에 의한 호흡곤란 등 폐의 정상적인 기능에 장애가 생기는 폐 증상과, 구역, 구토, 설사 등의 소화기 증상 및 두통, 피로감, 근육통, 관절통 등의 신체 전반에 걸친 전신 질환이 발생할 수 있다.

[0005] 폐렴의 원인은 세균이나 바이러스이고, 드물게 곰팡이에 의한 감염이 있을 수 있다. 미생물에 의한 감염성 폐렴 이외에 화학물질이나 방사선 치료 등에 의해 비감염성 폐렴이 발생할 수도 있지만 주된 감염 원인은 세균이나 바이러스이다.

[0006] 폐렴은 폐렴이 발생하는 상황에 따라 매우 많은 차이를 보이기 때문에 분류를 하는 방법이 다를 수 있다. 폐렴을 일으킨 원인균이 세균인지 아닌지, 세균이라면 어떤 종류의 세균인지, 병원균에 감염된 환자가 젊은 사람인지, 혹은 노인인지, 건강한 사람인지, 아니면 원래부터 호흡기질환 혹은 여러 장기에 기저질환을 갖고 있었는지, 병원균은 어디에서 감염되었는지 등에 따라 다양한 모양을 볼 수 있다. 또한, 경우에 따라서는 균 감염이 아닌 정확한 원인을 알 수 없이 폐렴의 증상 및 징후를 보이는 경우도 있다.

[0007] 일반적으로 병원 외 폐렴을 일으키는 흔한 병원균은 폐렴구균, 황색포도상구균, 그람 음성 간균, 혐기성 세균 등이다. 반면에, 병원 내 감염 폐렴을 일으키는 흔한 병원균은 슈도모나스, 황색포도상구균, 대장균, 크렙시엘라, 그람 음성 간균, 혐기성 세균 등이다.

[0008] 폐렴균의 검출은 서열번호 2의 아미노산을 가지는 cpsA를 암호화하는 유전자를 검출의 표적으로 이용하여 폐렴구균을 검출하는 방법 등이 이용 된다(특허문헌 1).

[0009] 원인균에 따른 치료를 하며, 페니실린과 같은 항생제를 이용하여 치료한다. 그러나 중증의 경우에는 적절한 항생제를 쓰더라도 계속 병이 진행되어 사망하기도 한다.

- [0011] 1967년 페니실린 중등도 내성 폐렴구균이 처음으로 분리된 이래, 지난 30년간 세계 각지에서 폐렴구균의 페니실린 내성의 빈도가 증가하여 임상적으로 문제가 되고 있다. 폐렴구균의 페니실린에 대한 내성은 주로 폐렴구균의 페니실린 결합단백질(penicillin-binding protein, PBP)의 변성에 의한 것이다. 따라서 폐렴구균의 페니실린 내성률이 증가할수록 세팔로스포린(cephalosporin)과 같은 다른 베타-락탐 제제에 대한 내성률도 동시에 증가할 가능성이 높다.
- [0013] 현재 전 세계적으로 폐렴구균의 페니실린 내성이 문제가 되는 주요 지역은 아시아, 서유럽 일부 및 미국 동남부 지역 등이다. 특히, 우리나라를 포함한 아시아 지역은 페니실린 내성률이 가장 심각한 지역으로, 최근의 한 연구에 의하면 베트남은 전체 폐렴구균 중 92%가 중등도 이상의 내성을 보이며 우리나라는 65%가 중등도 이상의 내성을 보여 세계 최고 수준의 페니실린 내성률을 나타내고 있다.
- [0015] 매크로라이드(Macrolide)는 폐렴구균의 치료에 있어서 페니실린의 대체 약제로 사용되어져 왔으며, 에리트로마이신(erythromycin), 클라이트로마이신(clarithromycin), 아지트로마이신(azithromycin)등이 여기에 속한다. 특히 폐렴구균뿐만 아니라 마이코플라즈마, 클라미디아, 레지오넬라와 같은 비정형 세균에 대해서도 항균력이 높아 이들 세균들에 의한 감염증이 의심되는 경우에 많이 사용되어져 왔다.
- [0017] 폐렴구균에 대한 매크로라이드(macrolide) 내성은 내성 유전자(ermB, mefA)의 획득이나 RNA또는 단백질의 변성에 의하여 유발된다. 이 중에서 폐렴구균의 ermB 유전자 획득에 의해 유발되는 매크로라이드(macrolide) 내성은 주로 고도 내성(MIC $\geq 32\mu\text{g/ml}$)을 나타내므로 이들 균주에 의한 감염증에 매크로라이드(macrolide)는 효과가 없다.
- [0019] 폐렴구균에 대한 페니실린 내성률이 높은 지역에서는 매크로라이드(macrolide) 내성률 역시 높게 나타난다. 따라서 아시아 지역은 폐렴구균의 페니실린 내성뿐만 아니라 매크로라이드(macrolide) 내성률도 전 세계적으로 가장 높아 폐렴치료에 심각한 문제를 나타내고 있는 실정이다.
- [0021] 이에, 본 발명자들은 약물내성을 가지는 폐렴균, 구체적으로 에리트로마이신에 대한 내성을 가지는 *S.pneumoniae*에 항균성을 가지는 물질을 연구하던 중, 퀴놀린 4-온 유도체가 폐렴균에 대해서 항균성을 나타내는 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0023] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허 제10-1050-391000호

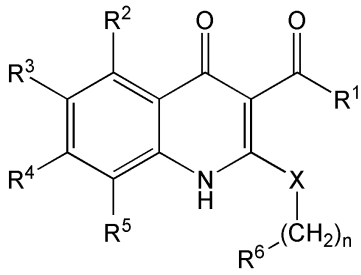
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0024] 본 발명의 목적은 퀴놀린 4-온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 폐렴의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0026] 또한, 본 발명의 목적은 퀴놀린 4-온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 폐렴의 예방 또는 개선용 건강기능성 식품 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

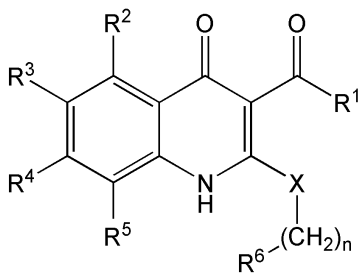
- [0028] 상기 목적을 달성하기 위하여,
- [0029] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 폐렴의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0030] [화학식 1]



- [0031]
- [0032] 상기 화학식 1에 있어서,
- [0033] n, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

[0035] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 폐렴의 예방 또는 개선용 건강기능성 식품 조성물을 제공한다.

[0036] [화학식 1]



- [0037]
- [0038] 상기 화학식 1에 있어서,
- [0039] n, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

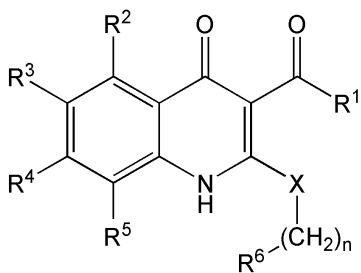
발명의 효과

[0041] 본 발명에 따른 퀴놀린 4-온 유도체는 우수한 항균활성을 가질 뿐만 아니라, 종래 일반적으로 사용되고 있는 에리트로마이신과 같은 항균제와는 달리 약물 내성을 가지는 폐렴균에 대하여 항균 활성이 뛰어나므로 이들 폐렴균에 의해서 발생하는 폐렴 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로서 유용하게 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0043] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0045] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 폐렴의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0046] [화학식 1]



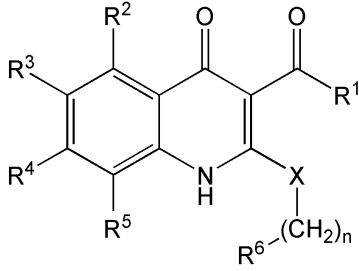
- [0047]
- [0048] 상기 화학식 1에서,
- [0049] n은 1-3의 정수이고;
- [0050] X는 -NR⁷-, -S(=O)-, -S- 또는 -O-이고;

- [0051] R^1 은 -OH, 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_{10} 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로 알킬이고;
- [0052] R^2 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_6 알콕시 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_6 알킬이고;
- [0053] R^6 는 비치환 또는 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고,
- [0054] 상기 치환된 C_6-C_{10} 아릴은 할로젠, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_6 알콕시 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고 ; 및
- [0055] R^7 은 수소 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_6 알킬이다.
- [0057] 바람직하게는,
- [0058] n은 1-2의 정수이고;
- [0059] X는 $-NR^7-$, $-S(=O)-$ 또는 $-S-$ 이고;
- [0060] R^1 은 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_6 알킬이고;
- [0061] R^2 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, NO_2 , 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_3 알콕시, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_3 알킬이고;
- [0062] R^6 는 비치환 또는 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고,
- [0063] 상기 치환된 C_6-C_{10} 아릴은 할로젠, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_3 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_3 알콕시 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고; 및
- [0064] R^7 은 수소 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_4 알킬이다.
- [0066] 보다 바람직하게는,
- [0067] n은 1의 정수이고;
- [0068] X는 $-NR^7-$ 또는 $-S(=O)-$ 이고;
- [0069] R^1 은 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_3 의 알킬이고;
- [0070] R^2 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 NO_2 이되, 적어도 어느 하나는 할로젠이고, 적어도 어느 하나는 NO_2 이고;
- [0071] R^6 는 비치환 또는 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고,
- [0072] 상기 치환된 C_6-C_{10} 아릴은 할로젠 및 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_3 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고; 및
- [0073] R^7 은 수소 또는 직쇄 또는 C_1-C_3 알킬이다.
- [0075] 보다 더 바람직하게는,
- [0076] n은 1의 정수이고;

- [0077] X는 -NH- 이고;
- [0078] R¹은 메틸이고;
- [0079] R², R³ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 클로로 또는 NO₂이되, 적어도 하나는 클로로이고, 적어도 하나는 NO₂이고;
- [0080] R⁴는 수소이고;
- [0081] R⁶는 비치환 또는 치환된 페닐이고;
- [0082] 상기 치환된 페닐은 플루오로, 브로모, 클로로 및 메톡시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.
- [0084] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 퀴놀린 4-온 유도체의 바람직한 예로는 하기의 화합물들을 들 수 있다.
- [0085] 1) 3-아세틸-2-(2-브로모벤질아미노)-8-클로로-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온;
- [0086] 2) 3-아세틸-8-클로로-2-(2,4-다이플루오로벤질아미노)-5-니트로퀴놀린-4(1H)-온;
- [0087] 3) 3-아세틸-8-클로로-2-(4-메톡시벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온;
- [0088] 4) 3-아세틸-8-클로로-2-(2,4-다이클로로벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온;
- [0089] 5) 3-아세틸-8-클로로-2-(3-클로로벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온;
- [0090] 6) 3-아세틸-6-클로로-2-(3-클로로벤질아미노)-8-니트로퀴놀린-4(1H)-온;
- [0091] 7) 3-아세틸-8-클로로-2-(2,3-다이클로로벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온; 및
- [0092] 8) 3-아세틸-8-클로로-2-(4-플루오로벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온.
- [0094] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 퀴놀린 4-온 유도체는 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있다. 상기 염으로는 약학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 다양한 유기산 또는 무기산에 의해 형성된 산부가 염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류와 같은 무독성 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 디하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헥타노에이트, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 핵산-1,6-다이온산, 벤조산, 클로로벤조산, 메틸벤조산, 다이나이트로 벤조산, β-하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조산, 프탈산, 테레프탈레이트, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 클로로벤젠설폰산, 크실렌설폰산, 페닐아세트산, 페닐프로피온산, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, 하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 또는 트라이플루오로아세트산을 사용하여 제조할 수 있다. 이들 중에서 바람직하게는 염산, 옥살산 또는 트라이플루오로아세트산을 사용할 수 있다.
- [0096] 이때, 본 발명에 따른 상기 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1의 유도체를 과량의 산 수용액 중에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 또한 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시키거나 또는 석출된 염을 흡입 여과시켜 제조할 수도 있다.
- [0098] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면, 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 리튬, 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 은 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은 염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

- [0100] 나아가, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 페니실린(penicillin), 세팔로스포린(cephalosporin), 아미노글리코사이드(aminoglycoside), 벤조일퍼옥사이드(benzoyl peroxide), 포비돈 아이오딘(povidone iodine), 아젤라익산(azelaic acid), 레티노이드(retinoid), 클린다마이신(clindamycin) 및 에리트로마이신(erythromycin)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 보조 첨가제를 더 포함할 수 있다.
- [0102] 더 나아가, 본 발명의 퀴놀린 4-온 유도체는 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있으며, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조된다. 경구 투여용 제형으로는 예를 들면, 정제, 환제, 경/연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유회제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/ 또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/ 또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/ 또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/ 또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.
- [0104] 상기 화학식 1의 퀴놀린 4-온 유도체를 유효 성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다. 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1의 퀴놀린 4-온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유회 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/ 또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.
- [0106] 또한, 본 발명의 화합물의 인체에 대한 효과적인 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로 약 0.001-100 mg/kg/일이며, 바람직하게는 0.01-35 mg/kg/일이다. 몸무게가 70 kg인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.07-7000 mg/일이며, 바람직하게는 0.7-2500mg/일이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.
- [0108] 한편, 본 발명의 퀴놀린 4-온 유도체의 약학적 조성물은 약물내성 폐렴균에 항균력이 있는 것을 특징으로 하는 폐렴의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0109] 이때, 상기 약물은 에리트로마이신인 것을 특징으로 하는 폐렴의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0110] 나아가, 상기 약물은 페니실린(penicillin), 세팔로스포린(cephalosporin), 아미노글리코사이드(aminoglycoside), 벤조일퍼옥사이드(benzoyl peroxide), 포비돈 아이오딘(povidone iodine), 아젤라익산(azelaic acid), 레티노이드(retinoid), 클린다마이신(clindamycin), 및 에리트로마이신(erythromycin)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 약물을 포함하는 것을 특징으로 하는 폐렴의 예방 또는 치료용 약학적 조성물일 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0111] 또한, 상기 폐렴균은 *S.pneumoniae*인 것을 특징으로 하는 폐렴의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0112] 나아가, 상기 폐렴균은 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), 크렙실라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 마이코플라스마 뉴모니아(*Mycoplasma pneumoniae*), 및 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 폐렴균을 포함하는 것을 특징으로 하는 폐렴의 예방 또는 치료용 약학적 조성물일 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0114] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 폐렴의 예방 또는 개선용 건강기능성 식품 조성물을 제공한다.

[0115] [화학식 1]



[0116]

[0117] 상기 화학식 1에서,

[0118] n은 1-3의 정수이고;

[0119] X는 $-NR^7-$, $-S(=O)-$, $-S-$ 또는 $-O-$ 이고;

[0120] R^1 은 $-OH$, 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_{10} 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로 알킬이고;

[0121] R^2 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_6 알콕시 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_6 알킬이고;

[0122] R^6 는 비치환 또는 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고,

[0123] 상기 치환된 C_6-C_{10} 아릴은 할로겐, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_6 알콕시 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고; 및

[0124] R^7 은 수소 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_6 알킬이다.

[0126] 바람직하게는,

[0127] n은 1-2의 정수이고;

[0128] X는 $-NR^7-$, $-S(=O)-$ 또는 $-S-$ 이고;

[0129] R^1 은 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_6 알킬이고;

[0130] R^2 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, NO_2 , 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_3 알콕시, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_3 알킬이고;

[0131] R^6 는 비치환 또는 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고,

[0132] 상기 치환된 C_6-C_{10} 아릴은 할로겐, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_3 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_3 알콕시 및 NO_2 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고; 및

[0133] R^7 은 수소 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C_1-C_4 알킬이다.

[0135] 보다 바람직하게는,

[0136] n은 1의 정수이고;

[0137] X는 $-NR^7-$ 또는 $-S(=O)-$ 이고;

- [0138] R¹은 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₃의 알킬이고;
- [0139] R², R³, R⁴, 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 할로겐 또는 NO₂ 이되, 적어도 어느 하나는 할로젠이고, 적어도 어느 하나는 NO₂ 이고;
- [0140] R⁶는 비치환 또는 치환된 C₆-C₁₀ 아릴이고,
- [0141] 상기 치환된 C₆-C₁₀ 아릴은 할로겐 및 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₃ 알킬시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고; 및
- [0142] R⁷은 수소 또는 직쇄 또는 C₁-C₃ 알킬이다.
- [0144] 보다 더 바람직하게는,
- [0145] n은 1의 정수이고;
- [0146] X는 -NH- 이고;
- [0147] R¹은 메틸이고;
- [0148] R², R³ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 클로로 또는 NO₂이되, 적어도 하나는 클로로이고, 적어도 하나는 NO₂이고;
- [0149] R⁴는 수소이고;
- [0150] R⁶는 비치환 또는 치환된 페닐이고;
- [0151] 상기 치환된 페닐은 플루오로, 브로모, 클로로 및 메톡시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.
- [0153] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 퀴놀린 4-온 유도체의 바람직한 예로는 하기의 화합물들을 들 수 있다.
- [0154] 1) 3-아세틸-2-(2-브로모벤질아미노)-8-클로로-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온;
- [0155] 2) 3-아세틸-8-클로로-2-(2,4-다이플루오로벤질아미노)-5-니트로퀴놀린-4(1H)-온;
- [0156] 3) 3-아세틸-8-클로로-2-(4-메톡시벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온;
- [0157] 4) 3-아세틸-8-클로로-2-(2,4-다이클로로벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온;
- [0158] 5) 3-아세틸-8-클로로-2-(3-클로로벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온;
- [0159] 6) 3-아세틸-6-클로로-2-(3-클로로벤질아미노)-8-니트로퀴놀린-4(1H)-온;
- [0160] 7) 3-아세틸-8-클로로-2-(2,3-다이클로로벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온; 및
- [0161] 8) 3-아세틸-8-클로로-2-(4-플루오로벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온.
- [0163] 본 발명에 따른 건강기능성 식품 조성물은 폐렴 질환의 예방 또는 개선을 목적으로 상기 퀴놀린 4-온 유도체를 식품, 음료 등의 건강보조 식품에 첨가할 수 있다.
- [0164] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 드링크제, 육류, 소시지, 빵, 비스킷, 떡, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 알코올 음료 및 비타민 복합제, 유제품, 유가공 제품 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.
- [0165] 본 발명의 퀴놀린 4-온 유도체는 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강식품 중의 상기 화합물의 양은 전체 식품 중량의 0.1 내지 90 중량부로 가할 수 있다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취

의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

- [0166] 본 발명의 건강 기능성 음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 화합물을 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어, 레바우디오시드 A, 글리시리히진 등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 g당 일반적으로 약 1 g 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 g 내지 12 g이다.
- [0167] 상기 외에 본 발명의 퀴놀린 4-온 유도체는 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 퀴놀린 4-온 유도체는 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 퀴놀린 4-온 유도체를 100 중량부 당 0.1 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.
- [0169] 한편, 본 발명의 퀴놀린 4-온 유도체의 건강기능성 식품 조성물은 약물내성 폐렴균에 항균력이 있는 것을 특징으로 하는 폐렴의 예방 또는 개선용 건강기능성 식품 조성물을 제공한다.
- [0170] 이때, 상기 약물은 에리트로마이신인 것을 특징으로 하는 폐렴의 예방 또는 개선용 건강기능성 식품 조성물을 제공한다.
- [0171] 나아가, 상기 약물은 페니실린(penicillin), 세팔로스포린(cephalosporin), 아미노글리코시드(aminoglycoside), 벤조일퍼옥사이드(benzoyl peroxide), 포비돈 아이오딘(povidone iodine), 아젤라익산(azelaic acid), 레티노이드(retinoid), 클린다마이신(clindamycin), 및 에리트로마이신(erythromycin)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 약물을 포함하는 것을 특징으로 하는 폐렴의 예방 또는 개선용 건강기능성 식품 조성물일 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0172] 또한, 상기 폐렴균은 *S.pneumoniae*인 것을 특징으로 하는 폐렴의 예방 또는 개선용 건강기능성 식품 조성물을 제공한다.
- [0173] 나아가, 상기 폐렴균은 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), 크렙실라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 마이코플라스마 뉴모니아(*Mycoplasma pneumoniae*), 및 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 폐렴균을 포함하는 것을 특징으로 하는 폐렴의 예방 또는 개선용 건강기능성 식품 조성물일 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0175] 이하, 본 발명을 실험예에 의하여 상세히 설명한다.
- [0176] 단, 하기 실험예는 본 발명을 구체적으로 예시하는 것이며, 본 발명의 내용이 실험예에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [0178] <실시예 1> 3-아세틸-2-(2-브로모벤질아미노)-8-클로로-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온
- [0179] 한국화합물은행 (ID:229989)으로부터 기탁받아 준비하였다.
- [0181] <실시예 2> 3-아세틸-8-클로로-2-(2,4-다이플루오로벤질아미노)-5-니트로퀴놀린-4(1H)-온
- [0182] 한국화합물은행 (ID:1944)으로부터 기탁받아 준비하였다.
- [0184] <실시예 3> 3-아세틸-8-클로로-2-(4-메톡시벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온
- [0185] 단계 1: 벤젠 (33 mL)에 녹아있는 2-클로로-4-나이트로아닐린 (3.4 g, 19.70 mmol)과 트리메틸아민(0.1 mL, 0.99 mmol)에 디케텐(1.7 mL, 21.05 mmol)을 25분에 걸쳐 넣었다. 4시간 동안 환류한 후, 실온으로 시키고 벤젠을 감압 제거하였다. 남은 물질을 에탄올에서 재결정시켜서 *N*-(2-클로로-4-나이트로페닐)-3-옥소부탄아마이드 (2.0 g, 40% 수율)를 얻었다.

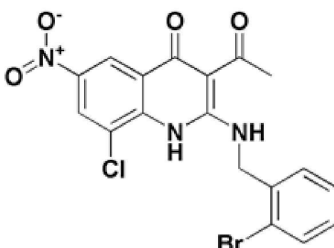
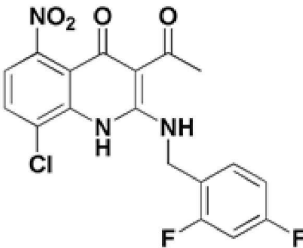
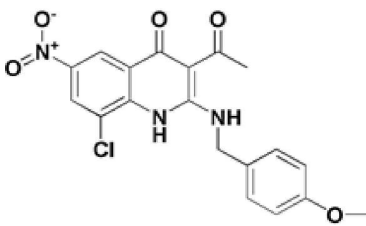
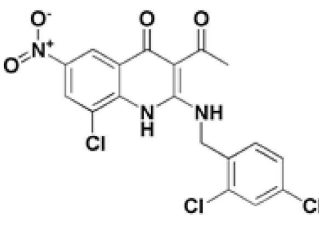
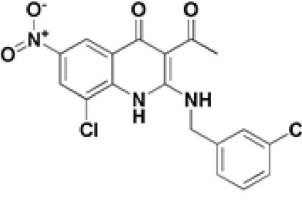
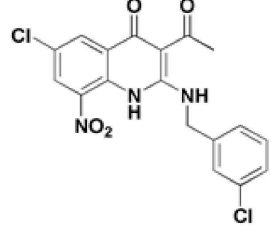
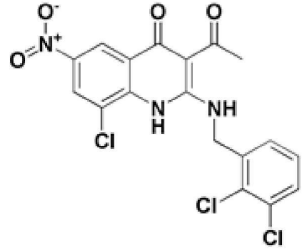
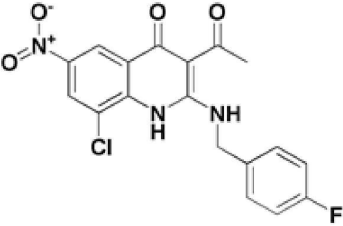
- [0186] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10.13 (s, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 2H), 8.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).
- [0188] 단계 2: DMF (7 mL)에 상기 단계 1에서 제조된 *N*-(2-클로로-4-나이트로페닐)-3-옥소부탄아마이드 (1.1 g, 4.40 mmol)과 K_2CO_3 (0.6 g, 4.40 mmol)을 넣고 상온에서 2시간 교반한 다음, CS_2 (1.27 mL, 13.20 mmol)을 넣고 2시간 교반하였다. MeI (2.84 mL, 8.8 mL)를 넣고 1시간동안 교반하였다. 물을 넣고 다이에틸에테르로 추출하였고, 다이클로로메탄에서 재결정을 하여서 2-(비스(메틸싸이오)메틸렌)-*N*-(2-클로로-4-나이트로페닐)-3-옥소부탄아마이드 (0.40 g, 25% 수율)를 얻었다.
- [0189] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10.13 (s, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 2H), 8.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).
- [0191] 단계 3: 상기 단계 2에서 제조된 2-(비스(메틸싸이오)메틸렌)-*N*-(2-클로로-4-나이트로페닐)-3-옥소부탄아마이드 (100 mg, 0.28 mmol)를 *o*-디클로로벤젠 (4 mL)에 넣고, 4시간 동안 환류하였다. 상온으로 식혀서 고체를 얻었고, EtOAc로 재결정하여 3-아세틸-8-클로로-2-(메틸싸이오)-6-나이트로퀴놀린-4(1H)-온 (40 mg, 0.13 mmol)을 얻었다.
- [0192] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.03 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).
- [0194] 단계 4: 상기 단계 3에서 제조된 3-아세틸-8-클로로-2-(메틸싸이오)-6-나이트로퀴놀린-4(1H)-온 (100 mg, 0.32 mmol)을 메탄올 (8 mL)에 녹이고, 물 (8 mL)에 녹아있는 옥손(0.98 g, 1.60 mmol)을 첨가하여 상온에서 8시간 교반하였다. 메탄올을 감압제거하고, EtOAc와 물을 넣어서 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 하에서 건조시키고 진공 농축시켜서 3-아세틸-8-클로로-2-(메틸설피닐)-6-나이트로퀴놀린-4(1H)-온 (90 mg, 86 % 수득율)을 얻었다.
- [0195] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.86 (s, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H).
- [0197] 단계 5: 상기 단계 4에서 제조된 3-아세틸-8-클로로-2-(메틸설피닐)-6-나이트로퀴놀린-4(1H)-온 (50 mg, 0.15 mmol)과 4-메톡시벤질아민(21 mg, 0.15 mmol)을 *o*-디클로로벤젠 (3 mL)에 녹이고, 24시간 환류하였다. 반응물에서 용매를 제거하고, EtOAc로 재결정하여 실시예 3의 3-아세틸-8-클로로-2-(4-메톡시벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온 (20 mg, 33% 수율)을 얻었다.
- [0198] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) 12.25 (s, 1H), 9.08 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.81 (s, 3H).
- [0200] <실시예 4> 3-아세틸-8-클로로-2-(2,4-다이클로로벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온
- [0201] 한국화학물은행 (ID:230290)으로부터 기탁받아 준비하였다.
- [0203] <실시예 5> 3-아세틸-8-클로로-2-(3-클로로벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온
- [0204] 한국화학물은행 (ID:229686)으로부터 기탁받아 준비하였다.
- [0206] <실시예 6> 3-아세틸-6-클로로-2-(3-클로로벤질아미노)-8-니트로퀴놀린-4(1H)-온
- [0207] 3-아세틸-6-클로로-2-(메틸설피닐)-8-니트로퀴놀린-4(1H)-온 (50 mg, 0.15 mmol)과 3-클로로벤질아민(22 mg, 0.15 mmol)을 *o*-디클로로벤젠 (3 mL)에 녹이고, 24시간 환류하였다. 반응물에서 용매를 제거하고, EtOAc로 재결정하여 실시예 6의 3-아세틸-6-클로로-2-(3-클로로벤질아미노)-8-니트로퀴놀린-4(1H)-온 (18 mg, 29% 수율)을 얻었다.
- [0208] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) 11.72 (brs, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.35-7.52 (m, 4H), 4.85 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 36.0 Hz, 3H).
- [0210] <실시예 7> 3-아세틸-8-클로로-2-(2,3-다이클로로벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온
- [0211] 한국화학물은행 (ID:230287)으로부터 기탁받아 준비하였다.
- [0213] <실시예 8> 3-아세틸-8-클로로-2-(4-플루오로벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온

[0214] 상기 실시예 3의 3-아세틸-8-클로로-2-(4-메톡시벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온 (50 mg, 0.15 mmol)과 4-플루오로벤질 브로마이드(20 mg, 0.15 mmol)을 *o*-디클로로벤젠 (3 mL)에 녹이고, 24시간 환류하였다. 반응물에서 용매를 제거하고, EtOAc로 재결정하여 실시예 8의 3-아세틸-8-클로로-2-(4-플루오르벤질아미노)-6-니트로퀴놀린-4(1H)-온 (22 mg, 34% 수율)을 얻었다.

[0215] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 12.29 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.08-7.22 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 2.82 (s, 3H).

[0217] 상기 실시예 1-8 에서 준비한 화합물의 구체적인 화학구조를 하기 표 1에 정리하여 나타내었다.

표 1

실시예	화학구조	실시예	화학구조
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

[0221] <비교예 1> 대조 약물의 준비

[0222] 종래에 페렴균 항균제로 잘 알려진 에리트로마이신(erythromycin)을 준비하였다.

[0224] <비교예 2> 대조 박테리아의 준비

[0225] 폐렴균인 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*, *S.pneumoniae*)를 준비하였다.

[0227] <실험예 1> 퀴놀린 4-온 유도체의 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*, *S.pneumoniae*)에 따른 항균 활성 평가.

[0228] 본 발명에 따른 퀴놀린 4-온 유도체의 스트렙토코커스 뉴모니아(*S.pneumoniae*)에 대한 항균 활성을 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0230] 초저온 보관 되어있는 실험 대상 스트렙토코커스 뉴모니아 균을 녹인 후, 10ml Trypticase soy broth(TSB) 가 담긴 50ml 튜브에 100 µl 접종했다. 접종 된 균을 37° 에서 5% 이산화탄소 공급 상태로 진탕 없이 16시간 혐기 배양했다. 16시간 배양된 균의 성장을 배지의 탁도로 확인한 후, TSB 배지 10ml에 흡광도 (600 nm) 0.02가 되도록 희석해서 재접종 했다. 재접종된 균을 37° 에서 5%의 이산화탄소 공급 상태로 진탕 없이 혐기 배양하여 6시간 키웠다. 재접종 후 6시간 배양된 균의 흡광도를 확인 후, TSB로 희석하여 흡광도 0.05 인 스트렙토코커스 배양액 2ml을 만들었다. 만든 2ml 중 900 µl를 흡광도로 측정하여 0.05를 재확인했다. 그 다음, 흡광도 0.05의 스트렙토코커스 배양액을 실험에 필요한 양을 맞추어 trypticase soy broth(TSB)로 1:1000 희석하여 준비했다.

[0231] 대조군 시약으로는 고농도 (1mg/ml) 에리트로마이신과 반코마이신을 100 µl 씩 준비했다. TSB로 1:10 희석된 에리트로마이신 (100 µg/ml)과 1:12.5 희석된 반코마이신 (80 µg/ml)을 각각 1ml 준비했다. 9개의 1.5ml 튜브를 두 개 세트로 준비하여 한 세트에는 모두 TSB를 400 µl 씩 (에리트로마이신 희석 세트) 채우고, 다른 세트에는 모두 TSB를 300 µl 씩(반코마이신 희석 세트) 채웠다.

[0232] 200 µl의 100 µg/ml 에리트로마이신을 TSB 400 µl가 담긴 세트의 첫 번째 튜브에 넣고 잘 섞어 준 후, 두 번째 튜브에 200 µl 넣고 잘 섞어 주었다. 같은 방법으로 나머지 7개 튜브에 1:3 비율로 계열 희석했다. 그 다음, 300 µl의 80 µg/ml 반코마이신을 TSB 300 µl가 담긴 세트의 첫 번째 튜브에 넣고 교반시킨 후, 두 번째 튜브에 300 µl 넣고 교반시켰다. 같은 방법으로 나머지 7개 튜브에 1:2 비율로 계열 희석하였다. 희석이 모두 끝나고 실험개체 수(n) 가 3 이 되도록 384-웰 검은색, 투명 바닥 실험 플레이트 (384-well black plate with clear bottom)에 5 µl 씩 넣어주었다.

[0233] 약물 분주가 끝나고 실험 플레이트를 원심분리기에 넣고 1000 rpm 으로 1분간 돌려 약물을 각 실험 웰 (testing-well)의 하부로 이동시켰다. 실험 플레이트와 균이 준비된 후, 45 µl의 희석된 균을 각 해당 실험 웰에 넣어주었고, 37° 에서 5%의 이산화탄소 공급 상태로 진탕 없이 16시간 혐기 배양했다. 16시간 혐기 배양 후, 실험 플레이트를 배양기에서 꺼내 ~25° (실내 온도)에서 30분간 충분히 식혀주었다. 10X 레자주린 용액을 5 µl 씩 플레이트 모든 부분에 넣어주고 빛에 노출을 막기 위해 알루미늄 호일로 감싸 4시간 동안 ~25° 에서 반응시켰으며, 4시간 반응이 끝나고 호일 제거 후에, 형광 분석기 (Fluorescence reader) 필터를 530/590 (excitation/emission) 로 맞추고 그 결과를 확인하여 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0235]

실시예	WT %Inh	15B %Inh	18A %Inh	실시예	WT %Inh	15B %Inh	18A %Inh
1	106	105	104	2	29	87	0
3	110	104	104	4	102	101	101
5	105	104	105	6	3	2	1
7	106	106	105	8	102	101	101

*WT: 야생형 표본(Wild type)
 *15B: 약물내성 스트렙토코커스 뉴모니아 표본
 *18A: 에리트로마이신 스트렙토코커스 뉴모니아 표본
 *%Inh=(음성조절 평균값-형광분석 결과값)/(음성조절 평균값-양성조절 평균값)×100

[0237] 상기 표 2에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 퀴놀린 4-온 유도체는 야생형 표본과, 약물 내성 표본, 그리고 에리트로마이신 내성 표본들에 대해 우수한 항균성을 나타냄을 알 수 있다. 이로부터, 본 발명에 따른 퀴놀린 4-온 유도체는 약물내성이 없는 스트렙토코커스 뉴모니아(*S.pneumoniae*)에 대한 항균 효과 뿐만 아니라, 약물내성, 특히 에리트로마이신에 내성을 갖고 있는 스트렙토코커스 뉴모니아(*S.pneumoniae*)에 대해서 항균 효과가 우수하다는 것을 알 수 있다.

[0239] 한편, 본 발명에 따른 상기 유도체는 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기에 본 발명의 조성물을 위한 제제예를 예시한다.

[0241] <제제예 1> 약학적 제제의 제조

[0242] 1. 산제의 제조

[0243] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 2 g

[0244] 유당 1 g

[0245] 상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0247] 2. 정제의 제조

[0248] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 100 mg

[0249] 옥수수전분 100 mg

[0250] 유당 100 mg

[0251] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0252] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0254] 3. 캡슐제의 제조

[0255] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 100 mg

[0256] 옥수수전분 100 mg

[0257] 유당 100 mg

[0258] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0259] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0261] 4. 환의 제조

[0262] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 1 g

[0263] 유당 1.5 g

[0264] 글리세린 1 g

[0265] 자일리톨 0.5 g

[0266] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 방법에 따라 1환 당 4 g이 되도록 제조하였다.

[0268] 5. 과립의 제조

[0269] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 150mg

[0270] 대두추출물 50 mg

[0271] 포도당 200 mg

[0272] 전분 600 mg

[0273] 상기의 성분을 혼합한 후, 30% 에탄올 100 μ l을 첨가하여 섭씨 60 $^{\circ}$ C에서 건조하여 과립을 형성한 후 포에 충전하였다.

[0275] 한편, 본 발명의 화합물들은 목적에 따라 여러 형태로 건강기능성 식품의 제조가 가능하다. 하기에 본 발명의 조성물을 위한 건강기능성 식품의 제조예를 예시한다.

[0277] <제제예 2> 유제품(dairy products)의 제조

[0278] 본 발명의 건강기능성 식품 조성물 0.01-1 중량부를 우유에 첨가하고, 상기 우유를 이용하여 버터 및 아이스크림과 같은 다양한 유제품을 제조하였다.

[0280] <제제예 3> 선식의 제조

[0281] 현미, 보리, 찹쌀, 율무를 공지의 방법으로 알파화시켜 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다. 검정콩, 검정깨, 들깨도 공지의 방법으로 찌서 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다. 본 발명의 건강기능성 식품 조성물을 진공 농축기에서 감압농축하고 건조분말을 얻었다.

[0282] 상기에서 제조한 곡물류, 종실류 및 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물의 건조분말을 다음의 비율로 배합하여 제조하였다.

[0284] 곡물류(현미 34 중량부, 율무 19 중량부, 보리 20 중량부),

[0285] 종실류(들깨 7 중량부, 검정콩 8 중량부, 검정깨 7 중량부),

[0286] 퀴놀린 4-온 유도체 (2 중량부),

[0287] 영지(1.5 중량부), 및

[0288] 지황(1.5 중량부).

[0290] <제제예 4> 건강기능성 식품의 제조

[0291] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 100 mg

[0292] 비타민 혼합물 적량

[0293] 비타민 A 아세테이트 70 μg

[0294] 비타민 E 1.0 mg

[0295] 비타민 B1 0.13 mg

[0296] 비타민 B2 0.15 mg

[0297] 비타민 B6 0.5 mg

[0298] 비타민 B12 0.2 μg

[0299] 비타민 C 10 mg

[0300] 비오틴 10 μg

[0301] 니코틴산아미드 1.7 mg

[0302] 엽산 50 μg

[0303] 판토텐산 칼슘 0.5 mg

[0304] 무기질 혼합물 적량

[0305] 황산제1철 1.75 mg

[0306] 산화아연 0.82 mg

[0307] 탄산마그네슘 25.3 mg

[0308] 제1인산칼륨 15 mg

[0309] 제2인산칼슘 55 mg

[0310] 구연산칼륨 90 mg

[0311] 탄산칼슘 100 mg

[0312] 염화마그네슘 24.8 mg

[0314] 상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강기능성 식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강기능성 식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강기능성 식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.

[0316] <제제예 5> 건강기능 음료의 제조

[0317]	본 발명에 따른 화학식 1의 화합물	100 mg
[0318]	구연산	100 mg
[0319]	올리고당	100 mg
[0320]	매실농축액	2 mg
[0321]	타우린	100 mg
[0322]	정제수를 가하여 전체	500 mL

[0323] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 1 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다.

[0325] 상기 조성비는 비교적 기호 음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.