

Piperazinyl Quinolone계 유도체의 합성 및 항균작용

임철부 · 이영운 · 최수항 · 염정록 · 허인회

중앙대학교 약학대학

(Received November 20, 1991)

Synthesis and Antimicrobial Activities of Piperazinyl Quinolone Derivatives

Yim Chul-Bu, Lee Young-Woon, Choi Su-Hang Youm Jeong-Rok and Huh In-Hoi
College of Pharmacy, Chung Ang University Seoul 156-756, Korea

Abstract—A number of 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-substitutedcarbonyl-1-piperazinyl) quinoline [or 1,8-naphthyridine]-3-carboxylic acid and their pivaloyloxymethyl esters were prepared. The compounds synthesized were evaluated for antibacterial activity *in vitro* against *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. Among those 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-methylcarbonyl-1-piperazinyl) quinoline-3-carboxylic acid [1] and 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-methylcarbonyl-1-piperazinyl)1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid [6] showed the most potent *in vitro* antibacterial activity.

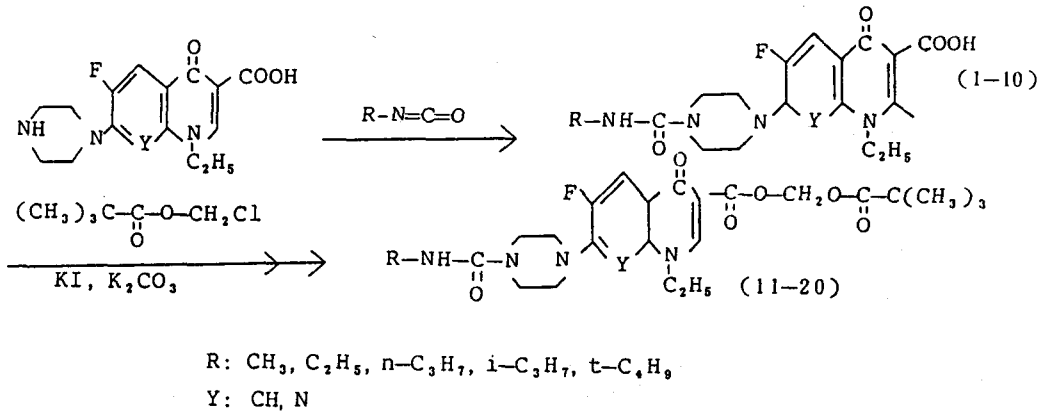
Keywords □ Piperazinyl quinolone derivatives, antibacterial activity.

Nalidixic acid¹⁾가 Gram 음성균 뇨로감염증에 대한 우수한 치료제로 도입된 후, 많은 quinolone계 항균제가 개발되어 치료에 이용되었다.²⁾ 특히 norfloxacin³⁾이 Gram 음성균 및 Gram 양성균에 강한 항균력을 나타내어 우수한 화학요법제임이 밝혀짐에 따라 소위 new quinolones에 관한 연구가 폭넓게 진행되어, enoxacin,⁴⁾ ciprofloxacin,⁵⁾ ofloxacin⁶⁾ 및 amifloxacin⁷⁾ 등 많은 norfloxacin analogues가 우수한 항균제로 개발되었다. 이들은 화학구조중 quinoline 또는 naphthyridine 등 방향핵의 대응하는 위치에 공통적으로 fluorine과 piperazine기를 가지며, 종래의 quinolones에 비하여 월등히 강한 항균력과 폭넓은 항균 spectrum을 나타낸다.

그러나 동물실험에서 norfloxacin을 경구투여시 혈중농도 및 뇨중회수율 등이 좋지 못하며, 강력한 *in vitro* 활성에 비하여, 기대한 만큼의 *in vivo* 항균력을 보여주지 못한다.^{8,9)} Prodrugs기법에 따른 약물구조의 molecular manipulation은 quinolones의 치료효과를

증대시킬 목적으로 널리 이용되었으며, 각종의 4 N 치환 norfloxacin analogues가 합성보고 되었다. Pefloxacin¹⁰⁾(4 N-methyl norfloxacin), norfloxacin-N-doxalate,¹¹⁾ norfloxacin acetonyl¹²⁾ 및 그밖의 여러 N-치환체는¹³⁻¹⁵⁾ norfloxacin에 비하여 *in vitro* 활성이 다소 낮으나, *in vivo* 활성은 현저히 증가되고 있으며, 이는 그들의 생체내 이용율이 크게 개선된데 기인하는 것으로 해석된다.¹⁶⁾

한편 quinolones의 3-carboxylic acid group은 일반적으로 free carboxylic acid일 때 가장 높은 활성을 보여주나, pefloxacin의 pivaloyloxymethyl ester¹⁷⁾의 높은 항균작용이 보고되었으며, norfloxacin의 3-formyl 유도체¹⁸⁾는 norfloxacin보다 강한 *in vivo* 활성과 높은 혈중농도를 나타내었고, ciprofloxacin의 carboxylic acid group을 mimic인 oxoiso-thiazole ring으로 변화시킨 A-62824¹⁹⁾는 ciprofloxacin 보다 3~4배 강한 *in vitro* 활성을 나타냄으로써 free carboxylic acid group의 구조 개선에 의한 항균력 증대의 가능성을



Scheme 1.

시사해주고 있다.

이에 저자 등은 piperazine의 4 N에 치환기가 도입된 norfloxacin analogues에 대한 연구²⁰⁻²²⁾를 시도하였으며, 본 논문에서는 norfloxacin 및 enoxacin을 lead compounds로 하여 4 N-위치에 carbamyl기를 도입한 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-substituted carbamyl-piperazinyl) quinoline (or 1,8-naphthyridin)-3-carboxylic acid 10종과 그의 pivaloyloxymethyl ester 10종을 합성한 후, 그들의 항균작용을 측정하고 비교 검토하였다.

목적하는 N-carbamyl piperazino quinolones는 EtOH-CHCl₃ 용매 중에서 piperazinoquinolones(norfloxacin 및 enoxacin)에 alkylisocyanates를 반응시켜 합성하였으며, 여기에 K₂CO₃ 및 KI 존재하 pivaloyloxymethyl chloride를 반응시켜 N-carbamyl piperazinoquinolonepivaloyloxymethyl ester를 합성하였다 (Scheme 1).

합성화합물에 대한 항균실험은 *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae* 및 *Proteus vulgaris*를 실험균주로 하고 액체배지 희석법에 의하여 최소발육 억제농도를 측정하였다.

결과 및 고찰

Alkylisocyanate 5종을 norfloxacin[1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl) quinoline-3-carboxylic acid] 및 enoxacin [1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-car-

boxylic acid]과 반응시켜 5종의 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-substituted carbamyl-1-piperazinyl)quinoline-3-carboxylic acid(1-5)와 5종의 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-substituted carbamyl-1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid(6-10)를 합성하였으며, 위에서 합성한 N-carbamyl quinolones(1-10)을 KI 및 K₂CO₃ 존재하 pivaloyloxymethyl chloride와 반응시켜 10종의 N-carbamyl quinolone pivaloyloxymethyl esters(11-20)을 합성하였다.

항균작용—본 실험에서 합성한 화합물들의 항균작용을 액체배지희석법에 의하여 측정한 결과 화합물[1], 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7(4-methylcarbamyl-1-piperazinyl) quinoline-3-carboxylic acid 및 화합물(6), 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-methylcarbamyl-1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid가 가장 높은 항균력을 보여주어, *Escherichia coli*에 대하여는 0.98 µg/ml, 1.96 µg/ml, *Bacillus subtilis*에 대하여는 0.98 µg/ml, 0.25 µg/ml, *Klebsiella pneumoniae*에 대하여는 3.91 µg/ml, 7.82 µg/ml 그리고 *Pseudomonas aeruginosa*에 대하여는 31.25 µg/ml, 62.5 µg/ml의 농도에서 각각 균의 발육을 억제하였다.

합성화합물의 구조와 항균작용과의 관계를 살펴보면, 치환 alkyl기의 탄소수가 클수록 항균력이 낮아졌으나, tert-butyl의 경우 [5, 10, 15, 20]는 비교적 높은 항균력을 보여주었다.

일반적으로 norfloxacin을 기본구조로 하는 화합물이 enoxacin계열의 화합물에 비하여 다소 높은 항균력을 나타내었다.

Pivaloyloxymethyl esters(11-20)는 대응하는 free

carboxylic acid analogues(1-10)에 비하여 다소 낮은 항균력을 보여주었다.

N-methyl체를 비롯한 수종의 N-치환 piperaziny quinolones가 *in vitro* 활성은 다소 낮으나 *in vivo*에서는 높은 항균력을 보여주고 있음을 보아 화합물 [1, 6] 등 수종의 화합물은 높은 *in vivo* 활성이 기대된다.

급성독성실험(LD₅₀)- 화합물[1] 및 [11]을 각각 2.5 g/kg, 5.0 g/kg 투여한 각군을 2주 동안 관찰한 결과, 사망한 mouse가 없었고, 2주 후 희생시킨 다음 부검하여 각 장기를 육안적으로 관찰한 바로는 이상이 없었다. 2주 후의 체중은 [1]의 2.5 g/kg 투여군에서 7% 증가, 5 g/kg에서는 2% 증가를 보여주었다. [11]의 경우 2주 후의 체중은 2.5 g/kg군에서 8% 증가, 5.0 g/kg 투여군에서 4%의 증가를 나타내었다. 이상의 결과로 mouse 수컷에서 경구투여시 LD₅₀는 [1]이나 [2]의 시료에서 5.0 g/kg보다 큰 용량임을 확인하였다.

실 험

본 실험에서 용점은 Gallen Kamp MF로 측정하였으며, 보정하지 않았다. NMR spectra는 Hitachi-60으로 측정하였고, chemical shift는 tetramethylsilane을 내부표준물질로 하여 δ 치 (ppm)로 표시하였다. IR spectra는 Nicolet 5-MX로 측정하였고, 원소 분석에는 Perkin Elmer 240-A를 사용하였다.

Thin layer chromatography(TLC)에는 silicagel plate(Merck 60F 254)를 사용하였고, U.V lamp 또는 iodine vapor로 spot를 확인하였다.

1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-methyl carbamyl-1-piperaziny) quinoline-3-carboxylic acid(1)

1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)quinoline-3-carboxylic acid[norfloxacin] 5 mmol (1.6g)을 EtOH-CHCl₃(1 : 1) 용매 300 ml에 녹인 후 methylisocyanate 5.5 mmol(0.31g)을 EtOH-CHCl₃(1 : 1) 20 ml에 희석한 용액을 수욕상에서 20분간에 걸쳐 추가한 다음 60°C에서 4~5시간 환류시킨다. 감압농축하여 용매를 제거한 후 잔사를 EtOH-EtOAc에서 재결정하여 미황색의 결정성 분말을 얻었다.

수득율 : 1.0g(53%), mp : 268~270°C

TLC[silicagel 200 μ m ; CHCl₃-MeOH-toluene(2 :

2 : 1)]Rf=0.40

IR(KBr) 2980, 2950(aliphatic C-H), 1720, 1620(C=O) 1540, 1520(aro C=C)cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆) : δ 1.42(t, 3H, J=7 Hz, N-CH₂-CH₃), 2.50(s, 3H, N-CH₃), 4.61(q, 2H, J=7 Hz, N-CH₂-CH₃), 7.20(d, 1H, C⁸-H), 8.05(d, 1H, J=14 Hz, C⁵-H), 8.96(s, 1H, C²-H)

Anal. Calcd. for C₁₈H₂₁N₄O_F ; C, 57.45 H, 5.59 N, 14.89

Found ; C, 57.19 H, 5.75 N, 15.14

이와 동일한 방법으로 화합물[2-5]를 합성하였으며, 그 결과는 Table I에 표시하였다.

1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-methyl carbamyl-1-piperaziny)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid[6]

1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid[enoxacin] 1.6 g(5.0 mmol)과 methylisocyanate 0.31g(5.5 mmol)을 원료로 사용하여 화합물[1]과 동일한 방법으로 합성하여 담황색 결정성 분말을 얻었다.

수득율 : 1.2g(66%) mp ; 276~278°C

TLC[silicagel 200 μ m ; CHCl₃-MeOH-toluene(2 : 2 : 1)]Rf=0.42

IR(KBr) 2960, 2930(aliphatic C-H), 1720, 1620(C=O), 1545, 1515(aro C=C) cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆) δ 1.41(t, 3H, J=7 Hz, N-CH₂-CH₃), 2.51(s, 3H, N-CH₃), 4.40(q, 2H, J=7 Hz, N-CH₂-CH₃), 8.12(d, 1H, J=14 Hz, C⁵-H), 9.00(s, 1H, C²-H)

Anal. Calcd. for C₁₇H₂₀N₅O₄F ; C, 54.11 H, 5.30 N, 18.57

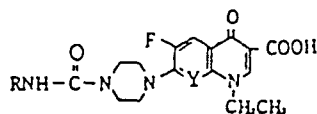
Found ; C, 53.85 H, 5.42 N, 18.34

이와 동일한 방법으로 N-alkyl carbamyl quinolones[7-10]을 합성하였으며, 그 결과를 Table I에 표시하였다.

1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-methyl carbamyl-1-piperaziny)quinoline-3-carboxylic acid pivaloyloxymethyl ester (11)

1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-methyl carbamyl-1-piperaziny) quinoline-3-carboxylic acid(1) 1.88g(5 mmol)을 DMF 150 ml에 녹이고 K₂CO₃ 2.65 g과 KI 0.8g을 가한 후 1시간 30분간 교반한다. pivaloyloxymethyl chloride 1.5g(10 mmol)을 추가한 후

Table I—N-Carbamyl piperazino quinolones



Compd No.	R	Y	Yield %	mp °C	TLC ^{a)} (Rf)	Recryst. solvent	IR(KBr)cm ⁻¹	NMR(DMSO-d ₆)δ (ppm)
11	CH ₃	CH	61	200 ~ 202	0.74	DMF + EtOH	2970, 2940(ali C-H) 1750, 1640(C=O) 1540, 1485(aro C=C)	1.19(s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.40(t, 3H, N-CH ₂ , CH ₃) 4.48(q, 2H, N-CH ₂ , CH ₃), 5.90(s, 2H, O CH ₂ O) 7.15(s, 1H, C ⁸ -H) 7.80(d, 1H, C ⁵ -H), 8.70(s, 1H, C ² -H)
12	C ₂ H ₅	CH	57	224 ~ 226	0.72	DMF + EtOH	2970, 2930(ali C-H) 1752, 1720, 1620(C=O) 1550, 1485(aro C=C)	1.18(s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.40(t, 3H, =N-CH ₂ , CH ₃) 5.89(s, 2H, O CH ₂ O), 7.16(s, 1H, C ⁸ -H) 7.85(d, 1H, C ⁵ -H), 8.69(s, 1H, C ² -H)
13	n-C ₃ H ₇	CH	50	192 ~ 194	0.78	DMF + EtOH	2980, 2940(ali C-H) 1750, 1630(C=O) 1540, 1480(aro C=C)	1.21(s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.44(t, 3H, =N-CH ₂ , CH ₃) 5.84(s, 2H, O CH ₂ O), 7.16(s, 1H, C ⁸ -H) 7.85(d, 1H, C ⁵ -H), 8.76(s, 1H, C ² -H)
14	i-C ₃ H ₇	CH	30	205 ~ 207	0.72	DMF + EtOH	2990, 2930(ali C-H) 1740, 1620(C=O) 1540, 1485(aro C=C)	1.08(d, 6H, CH(CH ₃) ₂), 1.20(s, 9H, C(CH ₃) ₃) 1.40(t, 3H, =N-CH ₂ CH ₃), 5.86(s, 2H, O CH ₂ O) 7.14(s, 1H, C ⁸ -H), 7.81(d, 1H, C ⁵ -H) 8.70(s, 1H, C ² -H)
15	t-C ₄ H ₉	CH	36	198 ~ 200	0.77	DMF + EtOH	2995, 2940(ali C-H) 1750, 1630(C=O) 1550, 1485(aro C=C)	1.18(s, 9H, C(CH ₃) ₃), 5.90(s, 2H, O CH ₂ O) 7.09(s, 1H, C ⁸ -H), 7.80(d, 1H, C ⁵ -H) 8.70(s, 1H, C ² -H)
16	CH ₃	N	81	216 ~ 218	0.73	DMF + EtOH	2980, 2950(ali C-H) 1750, 1705, 1625(C=O) 1540, 1490(aro C=C)	1.20(s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.40(t, 3H, =N-CH ₂ , CH ₃) 4.50(q, 2H, =N-CH ₂ , CH ₃), 5.90(s, 2H, OCH ₂ O) 7.95(d, 1H, C ⁵ -H), 8.75(s, 1H, C ² -H)
17	C ₂ H ₅	N	82	219 ~ 221	0.76	DMF + EtOH	2980, 2940(ali C-H) 1752, 1705, 1620(C=O) 1550, 1485(aro C=C)	1.18(s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.40(t, 3H, =N-CH ₂ , CH ₃) 5.90(s, 2H, O CH ₂ O), 7.95(d, 1H, C ⁵ -H) 8.74(s, 1H, C ² -H)
18	n-C ₃ H ₇	N	68	194 ~ 196	0.80	DMF + EtOH	2990, 2930(ali C-H) 1760, 1630(C=O) 1560, 1480(aro C=C)	1.20(s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.40(t, 3H, =N-CH ₂ , CH ₃) 4.40(q, 2H, =N-CH ₂ , CH ₃), 5.99(s, 2H, OCH ₂ O) 7.95(d, 1H, C ⁵ -H), 8.76(s, 1H, C ² -H)
19	i-C ₃ H ₇	N	36	188 ~ 190	0.74	DMF + EtOH	3000, 2940(ali C-H) 1760, 1720, 1640(C=O) 1550, 1485(aro C=C)	1.20(s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.40(t, 3H, =N-CH ₂ , CH ₃) 4.40(q, 2H, =N-CH ₂ , CH ₃), 5.86(s, 2H, OCH ₂ O) 7.98(d, 1H, C ⁵ -H), 8.78(s, 1H, C ² -H)
20	t-C ₄ H ₉	N	40	198 ~ 200	0.76	DMF + EtOH	3000, 2940(ali C-H) 1760, 1640(C=O) 1550, 1480(aro C=C)	1.20(s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.40(t, 3H, =N-CH ₂ , CH ₃) 4.40(q, 2H, =N-CH ₂ , CH ₃), 5.85(s, 2H, OCH ₂ O) 7.96(d, 1H, C ⁵ -H), 8.78(s, 1H, C ² -H)

a) The developing solvent is a mixture of CHCl₃-MeOH-toluene-H₂O(10 : 10 : 5 : 2)

90~95°C에서 4시간 교반하여 반응을 완결시킨 다음 NH₄Cl을 첨가한 냉수 500 ml에 반응액을 추가하여 30분간 교반한다. 석출된 침전을 여취한 후 EtOH-EtOAc에서 재결정하여 백색의 결정성 분말을 얻었다. 수득률 1.5g(51%)

mp ; 200~202°C

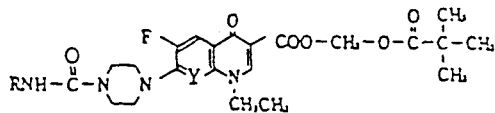
TLC[silicagel 200 μm ; CHCl₃-MeOH-toluene-H₂O

(10 : 10 : 5 : 2)Rf=0.74

IR(KBr) 2970, 2940(aliphatic C-H, 1750, 1640(C=O) 1540, 1485(aro C=C)cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆) δ 1.19(s, 9H, C(CH₃)₃), 1.40(t, 3H, J=7 Hz, N-CH₂CH₃), 4.48(q, 2H, 7 Hz, N-CH₂, CH₃), 5.90(s, 2H, OCH₂O), 7.80(d, 1H, J=14 Hz, C⁵-H), 8.70(s, 1H, C²-H)

Table II—N-Carbamyl piperazino quinolones pivaloyloxymethyl esters



Compd No.	R	Y	Yield %	mp °C	TLC ^{a)} (Rf)	Recryst. solvent	IR(KBr)cm ⁻¹	NMR(DMSO-d ₆)δ (ppm)
1	CH ₃	CH	53	268 ~ 270	0.40	DMF	2980, 2950(ali C-H) 1720, 1620(C=O) 1540, 1520(aro C=C)	1.42(s, 3H, =N-CH ₂ CH ₃), 4.61(q, 2H, =N-CH ₂ -CH ₃) 7.20(d, 1H, C ⁸ -H), 8.05(d, 1H, C ⁵ -H) 8.96(s, 1H, C ² -H)
2	C ₂ H ₅	CH	77	293 ~ 295	0.46	DMF	2980, 2940(ali C-H) 1730, 1640(C=O) 1550, 1520(aro C=C)	1.45(t, 3H, =N-CH ₂ CH ₃), 4.60(q, 2H, =N-CH ₂ -CH ₃) 7.20(d, 1H, C ⁸ -H), 7.98(d, 1H, C ⁵ -H) 8.98(s, 1H, C ² -H)
3	n-C ₃ H ₇	CH	86	234 ~ 235	0.45	DMF	2995, 2950(ali C-H) 1730, 1640(C=O) 1550, 1525(aro C=C)	1.45(t, 3H, N-CH ₂ CH ₃), 4.62(q, 2H, N-CH ₂ CH ₃) 7.21(d, 1H, C ⁸ -H), 7.98(d, 1H, C ⁵ -H) 8.99(s, 1H, C ² -H)
4	i-C ₃ H ₇	CH	89	226 ~ 228	0.42	DMF	2995, 2950(ali C-H) 1725, 1640(C=O) 1550, 1520(aro C=C)	1.10(d, 6H, CH(CH ₃) ₂), 5.44(t, 3H, N-CH ₂ CH ₃) 4.61(q, 2H, N-CH ₂ CH ₃), 7.21(d, 1H, C ⁸ -H) 7.98(d, 1H, C ⁵ -H), 8.99(s, 1H, C ² -H)
5	t-C ₄ H ₉	CH	95	250 ~ 251	0.47	DMF	2990, 2930(ali C-H) 1720, 1630(C=O) 1500, 1480(aro C=C)	1.36(s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.44(t, 3H, N-CH ₂ CH ₃) 4.60(q, 2H, N-CH ₂ CH ₃), 7.21(d, 1H, C ⁸ -H) 7.96(d, 1H, C ⁵ -H), 8.99(s, 1H, C ² -H)
6	CH ₃	N	66	276 ~ 278	0.42	DMF	2960, 2930(ali C-H) 1720, 1620(C=O) 1545, 1515(aro C=C)	1.41(t, 3H, =N-CH ₂ CH ₃), 4.40(q, 2H, =N-CH ₂ CH ₃) 8.12(d, 1H, C ⁵ -H) 9.00(s, 1H, C ² -H)
7	C ₂ H ₅	N	77	298 ~ 300	0.42	DMF	2970, 2940(ali C-H) 1720, 1620(C=O) 1550, 1505(aro C=C)	1.41(t, 3H, =N-CH ₂ CH ₃), 4.50(q, 2H, =N-CH ₂ CH ₃) 8.10(d, 1H, C ⁵ -H) 8.95(s, 1H, C ² -H)
8	n-C ₃ H ₇	N	85	248 ~ 251	0.42	DMF	2990, 2950(ali C-H) 1730, 1630(C=O) 1550, 1480(aro C=C)	0.84(t, 3H, N-CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.41(t, 2H, N-CH ₂ CH ₃) 4.50(q, 2H, N-CH ₂ CH ₃), 8.12(d, 1H, C ⁵ -H) 9.00(s, 1H, C ² -H)
9	i-C ₃ H ₇	N	89	280 ~ 282	0.50	DMF	2995, 2940(ali C-H) 1720, 1640(C=O) 1540, 1480(aro C=C)	1.08(d, 6H, CH(CH ₃) ₂), 1.41(t, 3H, N-CH ₂ CH ₃) 4.50(q, 2H, N-CH ₂ CH ₃), 8.04(d, 1H, C ⁵ -H) 8.98(s, 1H, C ² -H)
10	t-C ₄ H ₉	N	95	250 ~ 252	0.45	DMF	2980, 2940(ali C-H) 1720, 1630(C=O) 1540, 1500(aro C=C)	1.36(s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.41(t, 3H, N-CH ₂ CH ₃) 4.48(q, 2H, N-CH ₂ CH ₃), 8.10(d, 1H, C ⁵ -H) 8.98(s, 1H, C ² -H)

a) the developing solvent is a mixture of CHCl₃-MeOH-toluene(2 : 2 : 1)

Anal. Calcd. for C₂H₃₀O₆N₄F ; C, 58.90 H, 6.13 N, 11.45

Found ; C, 59.17 H, 6.34 N, 11.20

이와 동일한 방법으로[12-15]의 화합물을 합성하였으며 그 결과는 Table II에 표시하였다.

1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-methyl carbamyl-1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid pivaloyloxymethyl ester(16)

1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-methylcarbamyl-1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid(2) 1.88g(5 mmol)과 pivaloyloxymethylchloride 1.5g(10 mmol)을 합성원료로 하여 (11)과 동일한 방법으로 합성하여 담황색 결정성분말을 얻었다.

수득물 1.3g(53%) mp ; 220~222°C

TLC[silicagel 200 μm ; CHCl₃-MeOH-toluene-H₂O (10 : 10 : 5 : 2)Rf=0.72

Table III—Antibacterial activities of compounds[1-20] (MIC, $\mu\text{g}/\text{ml}$)

Compds	Strains Escherichia coli 6-PE-4	Bacillus subtilis 74-51	Klebsiella pneumoniae JYA-78314	Proteus vulgaris 78615	Staphylococcus aureus CHA 79110	Pseudomonas aeruginosa 8765-1 P ₂
1	0.98	0.98	3.91	1.96	3.91	31.25
2	1.96	1.96	3.91	3.91	7.82	31.25
3	31.25	7.82	1.96	3.91	15.63	62.5
4	62.5	3.91	1.96	15.63	15.63	125
5	7.82	3.91	3.91	3.91	7.82	125
6	1.96	0.25	3.91	1.96	7.82	62.5
7	15.63	1.96	7.82	7.82	7.82	31.25
8	125	1.96	3.91	3.91	15.63	62.5
9	62.5	3.91	15.63	1.98	15.63	125
10	7.82	7.82	7.82	1.98	62.5	62.5
11	7.82	15.63	3.91	15.63	7.82	125
12	15.63	7.82	15.63	15.63	15.63	62.5
13	62.5	31.25	31.25	62.5	125	125
14	62.5	15.63	31.25	31.25	125	250
15	3.91	7.82	3.91	7.82	7.82	62.5
16	7.82	3.91	7.82	15.63	7.82	125
17	15.63	31.25	7.82	31.25	15.63	62.5
18	31.25	125	15.63	15.63	15.63	125
19	125	125	31.25	62.5	62.5	125
20	15.63	15.63	1.96	7.82	3.91	62.5
Norfloracin	0.49	0.13	0.25	1.96	0.98	3.91
Enoxacin	0.98	0.49	0.25	3.91	1.96	7.82

IR(KBr) 2980, 2950(aliphatic C-H), 1750, 1705, 1625(C=O), 1540, 1490(aro C=C) cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6) δ 1.20(s, 9H, C(CH₃)₃), 1.40(t, 3H, J=7 Hz, N-CH₂CH₃), 4.50(q, 2H, J=7 Hz, N-CH₂CH₃), 5.90(s, 2H, OCH₂O), 7.95(d, 1H, J=14 Hz, C⁵-H), 8.75 (s, 1H, C²-H)

Anal. Calcd. for C₂₃H₂₉O₆F; C, 56.33 H, 5.92 N, 14.29

Found; C, 56.54 H, 5.65 N, 14.03

이와 동일한 방법으로 N-alkyl carbamylquinolone pivaloyloxymethylesters(17-20)을 합성하였으며 그 결과를 Table II에 표시하였다.

In vitro antibacterial activity

액체배지회석법에 의하여 최소발육 억제 농도를 측정하였다. polyethylene glycol 400(이하 PEG)에 합성화합물(1~20)을 tween 80 소량 존재하에 현탁시키고, 합성화합물의 용매내의 최종농도를 1 ml/당 500 μg 으로 하여 원액으로 사용하였다.

멸균 시험관내에 nutrient broth 2 ml씩 취하고, 상기조제원액을 2 ml씩 가하여 최고농도의 것으로 하고 이를 nutrient broth로 배수회석하였다.

여기에 시험 24시간 전에 배양한 각 균액을 100배 회석액을 2 ml씩 접종한 후 37°C에서 24시간 배양하였고, 균의 발육여부는 균을 접종하지 않은 각 농도의 합성화합물의 회석액과 비교하여 관찰하였고, 각 합성화합물의 항균력은 norfloracin, enoxacin 및 solvent control과 비교 관찰하였으며, 그 결과를 Table III에 표시하였다.

급성독성실험(LD₅₀)—화합물 [1] 및 [11]을 시료로 하여 급성독성을 측정하였다.

시료화합물을 각각 생리식염수에 2.5g 또는 5.0 g/kg/20 ml이 되도록 균질현탁시켜, 2주일 동안 동일조건 실험실에서 사육시킨 23g 내외의 숫컷 ICR계 mouse(각군 5마리씩)에 경구투여한 후 결과를 관찰하였다.

감사의 말씀

이 논문의 연구는 1990년도 교육부 지원 한국학술진흥재단의 자유공모과제 학술연구조성비의 지원으로 이루어졌으며 이에 감사를 드립니다.

문헌

- 1) Leshner, G.Y., Froelich, E.J., Gruett, M.D., Bailey, J.H. and Brundage, R.P.: 1-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. *J. Med. Chem.* **5**, 1063(1962).
- 2) Wolfson, J.S. and Hooper, D.C.: Quinolone Antimicrobial Agents: *Am. Soc. Microbiol.* Washington, DC, pp.35(1989).
- 3) Koka, H., Itoh, A., Murayma, S., Suzue, S. and Irikura, T.: Structure activity relationships of antibacterial 6,7- and 7,8-disubstituted 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxo quinoline-3-carboxylic acids. *J. Med. Chem.* **23**, 1358(1980).
- 4) Matsumoto, J., Miyamoto, T., Minamida, A., Nishimura, Y. and Egawa, H.: Pyridonecarboxylic acids as antibacterial agents: Synthesis and structure-activity relationships of 1,6,7-trisubstituted 1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acids, including enoxacin, a new antibacterial agent. *J. Med. Chem.* **27**, 292(1984).
- 5) Wise, R., Andrew, J. and Edward, L.: *In vitro* activity of Bay 09867, a new quinolone derivative, compared with those of other antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* **23**, 559(1983).
- 6) Sata, K., Matsuura, Y., Inoue, M., Une, T., Osada, Y., Ogawa, H. and Mitsuhashi, S.: *In vitro* and *in vivo* activity of DL-8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob. Agents Chemother.* **22**, 548(1982).
- 7) Wentland, M.P., Bailey, D.M., Cornett, J.B., Dobson, R.A., Powles, R.G. and Wagner, R.B.: Novel, amino substituted, 3-quinolinecarboxylic acid antibacterial agents: Synthesis and structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* **27**, 1103(1984).
- 8) Fernandes PB, Chu DTW. Quinolones. *Annu Rep Med Chem*: 117-26(1987).
- 9) Cornett JB, Wentland MP. Quinolone antibacterial agents. *Annu Rep Med Chem.* **21**, 139-48(1986).
- 10) Goueffon, Y., Montay, G., Roquet, F. and Pesson, M.: New synthetic antimicrobial agent: 1,4-dihydro-1-ethyl-6-fluoro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid(1589 R.B.) *C.R. Acad. Sci. Ser. 3* **292**, 37(1981).
- 11) Sakamoto, F., Ikeda, S., Kondo, H. and Tsukamoto, G.: Studies on Prodrugs. IV. Preparation and characterization of N-(5-substituted 2-oxo-1,3-dioxo-4-yl)methyl norfloxacin. *Chem. Pharm. Bull.* **33**, 4870 (1985).
- 12) Kondo, H., Sakamoto, F., Kodera, Y. and Tsukamoto, C.: Studies on Prodrugs; Synthesis and antimicrobial activity of N-(oxoalkyl) norfloxacin derivatives. *J. Med. Chem.* **29**, 2020(1986).
- 13) *Ann. Drug Data Rep.* **8**, 495(1986).
- 14) *Ann. Drug Data Rep.* **10**, 324(1988).
- 15) *Ann. Drug Data Rep.* **11**, 495(1989).
- 16) Kondo, H., Sakamoto, F., Inoue, Y. and Tsukamoto, G.: Studies on Prodrugs: Possible mechanism of N-dealkylation of N-masked norfloxacin having several active methylene groups. *J. Med. Chem.* **32**, 679(1989).
- 17) Guo Huiyuan, Tang Yung, Li Zhuorong, Yan Guihua. and Zhang Zhiping.: Pyridone carboxylic acids as antibacterial agents, *Yaoxue Xuebao*, **22**, 373 (1987).
- 18) Kondo, H., Sakamoto, F., Kawakami, K. and Tsukamoto, G.: Studies on prodrugs. 7. Synthesis and antimicrobial activity of 3-formylquinolone derivatives. *J. Med. Chem.* **31**, 221(1988).
- 19) Chu DTW, Fernandes PB, Claiborne AK, Shen L. and Pernet A.: New Structure activity relationship of quinolone antibacterials: the nature of the 3-carboxylic acid group. 27th ICAAC, 91987): abstr. 250.
- 20) Yim, C.B. and Lee, K.S.: Syntheses of thiocarbamyl Nofloxacin Derivatives and their Antimicrobial Activities., *Yakhak Nonchong*, **3**, 65(1989).
- 21) Yim, C.B.: Synthesis of Quinolone-3-carboxylic Acid Antimicrobial Agents, *Yakhak Nonchong*, **4**, 79(1990).
- 22) Shin, W.W., Koh, M.S., Chung, D.H., Choi, K.S. and Yim, C.B.: Synthesis and antimicrobial activities of thiocarbamyl enoxacin derivatives. *Yakhak Hoej.* **35**, 353(1991).