

## 혼성 Bivalent Ligand 퀴놀론 유도체의 합성

이상필 · 임채욱 · 김동순 · 임철부\*  
중앙대학교 약학대학

(Received September 26, 1994)

### Synthesis of Hybrid Bivalent Ligand Quinolone Derivatives

Sang-Pil Lee, Chae Uk Im, Dong-Soon Kim and Chul-Bu Yim\*  
College of pharmacy, Chung Ang University, Seoul 156-756, Korea

**Abstract**—Eighteen new hybrid bivalent ligand quinolones that contain two different type of pharmacophores in a single molecule were prepared and evaluated for *in vitro* antibacterial activity. Hybrid bivalent ligands p-nitrobenzyloxycarbonyl quinolones were prepared by the treatment of active esters of succinyl fluoroquinolones with 1,7-disubstituted fluoroquinolone carboxylic acids in DMF. Eighteen final quinolone carboxylic acids were obtained by the reduction of compounds 25~42 with hydrogen in the presence of 10% Pd-C. Among these derivatives, compound[56] showed the most potent antibacterial activity against a wide range of microorganisms.

**Keywords** □ hybrid bivalent ligand quinolones, dual mode of action, active esters of N-succinyl-fluoroquinolone. antibacterial activity. 1-[1-[3-carboxy-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-quinolonyl]-3S-(−)-3-pyrrolidinyl-amino]-4-[1-(3-carboxy-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-4-quinolonyl)-4-piperazinyl]-1,4-butandione.

Prodrug 기법에 의한 drug design은 quinolones 개발을 위한 하나의 접근 방법으로 많이 이용되며 각종의 N<sup>4</sup>-치환 piperazine quinolones 유도체가 합성되었다. Norfloxacin N-daloxate를 경구 투여시 norfloxacin보다 5배 이상의 혈중농도를 유지하며 norfloxacin acetonyl은 *in vivo*에서 3배 이상의 항균력을 나타낸다고 보고하였다.<sup>1-2)</sup> 또한 norfloxacin succinyl을 disodium salt의 형태로 하여 물에 대한 용해도를 크게 높임으로써, 제제의 다양화를 가져올 수 있는 가능성을 보여주었으며 *in vivo* 활성이 증가했다고 하였다.<sup>3-4)</sup> 특히 pyrrolidine의 3위치에 amino acids가 첨가된 quinolone prodrugs가 *in vivo*에서 *Pseudomonas*균에 대한 항균력이 강하며 높은 용해도를 나타내었다.<sup>5)</sup> Dual mode of action<sup>6)</sup>을 갖는 cephalosporins으로써 3번 위치에서 적당한 spacer를 매체로 quinolones과 결합되어 있는 cephalosporin

3'-quinolone esters, cephalosporin 3'-quaternary ammonium quinolones<sup>7)</sup>와 cephalosporin 3'-quinolone carbamate<sup>8)</sup> 등과 penem 및 carbapenem 치환 quinolones 등이 연구보고 되었다.<sup>9)</sup> 이 계열의 화합물은 동일 분자내에 항균 spectrum 및 항균력 등이 서로 다른 2개의 pharmacophore가 공존함으로써 일반적으로 항균 spectrum의 개선, 구성 pharmacophore에 의한 항균력의 상승작용 및 약물동력학적 성질의 개선 등이 기대된다. P.S Protoghesse는 2개의 pharmacophore가 적당한 spacer로 결합하고 있는 구조물질은 bivalent ligand 또는 hybrid bivalent ligand<sup>10)</sup>라고 지칭하였으며 cholinergic agents 및 opioid antagonist 등에서 그 예를 볼 수 있다.<sup>11-12)</sup> 이와 같이 항균 spectrum이 서로 다른 2종의 quinolones를 적당한 spacer를 매체로 동일 분자내에 포함시킨 quinolone prodrugs은 항균 작용의 증대와 약물동력학적 성상의 개선이 기대되며 따라서 연구자들은 새로운 quinolones의 개발을 목적으로 일반식

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

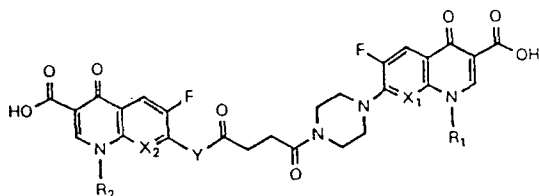


Fig. 1—Hybrid Bivalent ligand Quinolones.

[1]로 표시되는 hybrid bivalent ligand quinolone prodrugs (Fig. 1)의 합성을 시도하였다.

합성화합물에 대한 *in vitro* 항균력시험은 Gram 양성균주 6종, Gram음성균주 10종 및 *Pseudomonas* 균주 4종을 실험균주로 하고 액체배지 희석법 의하여 실시하였으며 최저 발육억제농도(MIC)를 측정하였다.

### 실험방법

시약 및 기기—norfloxacin(Vertex Chemical Co.), enoxacin(동아제약), 및 Ciprofloxacin(Bayer)은 구입하여 사용하였다. 반응에 사용한 시약은 주로 Aldrich사와 Sigma사의 제품을 사용하였으며 용매류는 일반적인 방법으로 정제하여 사용했다. 기기로 IR 스펙트럼은 Shimadzu Infrared Spectrophotometer (IR-435)를 사용하여 KBr pellet으로 측정하였고, <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼은 TMS를 내부 표준물질로 하여 JEOL JNM-EX 90A와 Varian SL-200으로 측정하였으며, Coupling constant(J)는 Hertz(Hz)로 표시하였다.

용점은 electrothermal IA 9100을 사용하여 측정하였으며, 원소분석은 Cortrol Equipment Corp. 240 /A elemental analyzer를 사용하였다.

본 실험에서 항균작용이 검토된 합성화합물 중 대표적인 화합물들의 합성과정 및 spectral data는 다음과 같다.

**1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-t-butoxycarbonyl-1-piperazinyl) quinoline-3-carboxylic acid[3]의 합성**—Ciprofloxacin HCl 11.03 g (30 mM)을 NaOH 1.2 g(30 mM)의 수용액 300 ml에 가해 용해후 실온에서 (BOC)<sub>2</sub>O 7.06 ml(33 mM)를 가한다. 실온에서 1시간 교반후 HCl : H<sub>2</sub>O(1 : 1) 용액으로 pH 3~4로 조절하여 생성된 침전을 흡인여과 후 물 및 acetone으로 세척하고 침전을 건조하여 백색의 결정성 분말을 얻었다. Yield : 11.22 g(87%) mp: 247

~248°C TLC [silicagel 200 μm : MeCN-H<sub>2</sub>O (6 : 1)] R<sub>f</sub>=0.76 IR(KBr) : 2950, 1720, 1705, 1650, 1475, 1250 cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.11~1.44(m, 4H and 9H, c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, BOC) 7.58(d, 1H, J=7.4 Hz, C<sub>8</sub>-H) 3.32~3.56(m, 8H, piperaz) 7.90(d, 1H, J=13.4 Hz, C<sub>5</sub>-H) 8.65(s, 1H, C<sub>2</sub>-H)

**1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(4-t-butoxycarbonyl-1-piperazinyl)-3-(p-nitrobenzyloxycarbonyl) quinoline [6]의 합성**—1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-t-butoxycarbonyl-1-piperazinyl) quinoline-3-carboxylic acid[3] 7.0 g (16.2 mM)을 DMF 500 ml에 70~80°C로 가온 용해후 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2.33 g (16.9 mM)과 p-nitrobenzyl bromide 3.65 g(16.9 mM)을 넣고 45~50°C에서 2시간 교반후 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 여과 제거하였다. 반응액을 50 ml정도로 감압 농축하여 냉각후 EtOH 200 ml를 넣어 생성된 침전을 흡인여과 후 EtOH로 세척하고 건조하여 미갈색의 결정성 분말을 얻었다. Yield : 8.5 g(92%) mp: 217~218°C TLC[silicagel 200 μm: MeCN-H<sub>2</sub>O(6 : 1)] R<sub>f</sub>=0.85 IR(KBr): 2980, 1725, 1700, 1620, 1490 cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.13~1.46(m, 4H, 9H, c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, BOC) 7.73~7.88(m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) 3.26~3.57(m, 8H, piperaz) 8.28(d, 1H, J=8.8 Hz, C<sub>5</sub>-H) 5.44(s, 2H, OCH<sub>2</sub>) 8.52(s, 1H, C<sub>2</sub>-H)

**1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-piperazinyl-3-p-nitro-benzyloxycarbonyl quinoline trifluoro acetic acid salt [1]의 합성**—1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-t-butoxycarbonyl-1-piperazinyl)-3-p-nitrobenzyloxycarbonyl quinoline [6] 8.0 g(14.1 mM)을 MC 20 ml에 현탁시킨 다음 TFA 20 ml를 넣고 실온에서 30분간 교반하였다. 반응액에 EtOH 50 ml를 넣고 감압농축하고 냉각한 후, EtOH 30 ml를 넣어 생성된 침전을 흡인 여과하였다. EtOH, ether로 세척하고 건조하여 미갈색의 결정성 분말을 얻었다. Yield : 6.98 g(85%) mp: 213~214°C TLC [silicagel 200 μm : MeCN-H<sub>2</sub>O(6 : 1)] R<sub>f</sub>=0.31 IR (KBr): 3450, 2995, 1690, 1620, 1480 cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.07~1.15(m, 5H, c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>) 7.56~7.93(m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) 3.43~3.68(m, 8H, piperaz) 8.29(d, 1H, J=8.8 Hz, C<sub>5</sub>-H) 5.45(s, 2H, OCH<sub>2</sub>) 8.55 (s, 1H, C<sub>2</sub>-H) 7.51(d, 1H, J=7.47, C<sub>8</sub>-H) 9.09(bs, 1H,

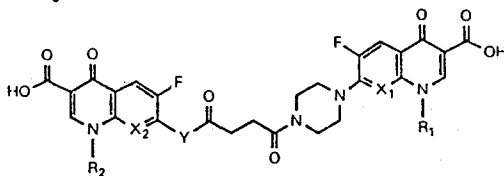
NH)

**1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-succinyl-1-piperazinyl)-3-nitrobenzyloxycarbonyl quinoline [12]의 합성**—1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-piperazinyl-3-p-nitrobenzyloxy carbonyl quinoline trifluoro acetic acid salt [9] 6.5 g (11.2 mM)을 MC 100 ml에 현탁시킨 후 TEA 1.65 ml(11.8 mM)을 넣고 succinic anhydride 1.6 g 50 ml을 넣어 생성된 침전을 흡인여과하였다. EtOH, ether로 세척, 건조하여 미황색의 결정성 분말을 얻었다. Yield : 6.15 g(97%) mp: 217~218°C TLC [silicagel 200 μm : MeCN-H<sub>2</sub>O(6 : 1)] R<sub>f</sub>=0.46 IR (KBr): 2930, 1725, 1680, 1620, 1480 cm<sup>-1</sup> <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.10~1.26(m, 4H, c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>) 7.47(d, 1H, J=7.3 Hz, C<sub>8</sub>-H) 2.50(s, 4H, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO) 7.73~7.88(m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) 3.34~3.67(m, 8H, piper) 8.26(d, J=8.8 Hz, C<sub>5</sub>-H) 5.43(s, 2H, OCH<sub>2</sub>) 8.51(s, 1H, C<sub>2</sub>-H)

**1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-[3S-(−)-BOC-aminopyrrolidinyl] quinoline-3-carboxylic acid[16]의 합성**—1-Cyclopropyl-6,7-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo quinoline-3-carboxylic acid 1.33 g (5 mM)을 MeCN 50 ml에 현탁시키고 DBU 0.79 ml (5.25 mM)을 가해 용해시킨다. (3S) (−) BOC aminopyrrolidine 1.02 g(5.5 mM)을 넣고 3시간 동안 가 열환류하여 냉각후 생성된 침전물을 흡인여과 하였다. 생성물을 MeCN, H<sub>2</sub>O, MeCN 순서로 세척한 후 건조하여 백색의 결정성 분말을 얻었다. Yield: 1.83 g (84%) mp: 245~246°C TLC [silicagel 200 μm: MeCN-H<sub>2</sub>O(6 : 1)] R<sub>f</sub>=0.86 IR(KBr): 3370, 2990, 1710, 1630, 1470 cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.15~1.66(m, 4H, 9H, c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, BOC) 7.03(d, 1H, J=7.7 Hz, C<sub>8</sub>-H) 7.22(bd, 1H, NH) 7.76(d, 1H, J=14.3 Hz, C<sub>5</sub>-H) 8.55(s, 1H, C<sub>2</sub>-H)

**1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-[3S-(−)-aminopyrrolidinyl]quinoline-3-carboxylic acid**

Table I—Hybrid Bivalent ligand Quinolones



Comp No.	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	Yield (%)	mp (dec.°C)	formula <sup>a</sup>
[43]	CH,	N,	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	piperazinyl,	63	>300	C <sub>25</sub> H <sub>37</sub> F <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O <sub>8</sub>
[44]	CH,	CH,	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	piperazinyl,	57	>300	C <sub>35</sub> H <sub>38</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub>
[45]	CH,	CH,	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	S-(−)-aminopyrrolidinyl	47	>300	C <sub>37</sub> H <sub>38</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub>
[46]	CH,	CH,	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	R-(+)-aminopyrrolidinyl	63	>300	C <sub>37</sub> H <sub>38</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub>
[47]	CH,	CH,	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F <sub>2</sub>	S-(−)-aminopyrrolidinyl	78	210-212	C <sub>40</sub> H <sub>36</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub>
[48]	CH,	CH,	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F <sub>2</sub>	R-(+)-aminopyrrolidinyl	54	228-230	C <sub>40</sub> H <sub>36</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub>
[49]	CH,	CH,	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F <sub>2</sub>	piperazinyl	59	218-220	C <sub>40</sub> H <sub>36</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub>
[50]	N,	CH,	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	piperazinyl	26	>300	C <sub>36</sub> H <sub>38</sub> F <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O <sub>8</sub>
[51]	N,	CH,	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	S-(−)-aminopyrrolidinyl	26	>300	C <sub>36</sub> H <sub>38</sub> F <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O <sub>8</sub>
[52]	N,	CH,	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	R-(+)-aminopyrrolidinyl	26	>300	C <sub>36</sub> H <sub>38</sub> F <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O <sub>8</sub>
[53]	N,	CH,	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F <sub>2</sub>	S-(−)-aminopyrrolidinyl	59	198-200	C <sub>39</sub> H <sub>35</sub> F <sub>4</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub>
[54]	N,	CH,	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F <sub>2</sub>	R-(+)-aminopyrrolidinyl	69	212-214	C <sub>39</sub> H <sub>35</sub> F <sub>4</sub> N <sub>8</sub> O <sub>7</sub>
[55]	N,	CH,	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F <sub>2</sub>	piperazinyl	23	255-257	C <sub>39</sub> H <sub>38</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub>
[56]	CH,	CH,	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	S-(−)-aminopyrrolidinyl	60	>300	C <sub>38</sub> H <sub>38</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub>
[57]	CH,	CH,	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	R-(+)-aminopyrrolidinyl	48	>300	C <sub>38</sub> H <sub>38</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub>
[58]	CH,	CH,	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	2,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F <sub>2</sub>	R-(+)-aminopyrrolidinyl	68	222-225	C <sub>41</sub> H <sub>36</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub>
[60]	CH,	CH,	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	2,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F <sub>2</sub>	piperazinyl	66	219-220	C <sub>41</sub> H <sub>36</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub>

a. All compounds were analyzed for (C,H,N) and gave the analyses indicated within ± 0.4% of the theoretical values.

**trifluoro acetic acid salt[20]의 합성**—1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-[3S(-) BOC-aminopyrrolidinyl] quinoline-3-carboxylic acid [16] 1.6 g(3.7 mM)을 MC 20 ml에 용해시킨 후 TFA 10 ml을 가하여 실온에서 30분간 교반하였다. 감압농축한 후 EtOH 30 ml을 넣고 다시 감압농축하여 냉각하였다. 여기에 EtOH 30 ml을 가하여 생성된 침전을 흡인여과후 EtOH, ether로 세척, 건조하여 미황색의 결정성 분말을 얻었다. Yield: 1.53 g(96%) mp: 252~253°C TLC[silicagel 200  $\mu$ m: MeCN-H<sub>2</sub>O(6 : 1)] Rf=0.26 IR(KBr): 3350, 2960, 1670, 1620, 1470 cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.17~1.26(m, 4H, c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>) 7.09(d, 1H, J=7.7 Hz, C<sub>8</sub>-H) 7.83(d, 1H, J=14.3 Hz, C<sub>5</sub>-H) 8.28(bs, 2H, NH<sub>2</sub>) 8.58(s, 1H, C<sub>2</sub>-H)

**1-[1-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolinyl)-(3S(-)-3-pyrrolidinyl)amino]-4-[1-(3-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolinyl)-4-piperazinyl]-1,4-butandione [38]의 합성**—Active ester of 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-succinyl-1-piperazinyl)-3-p-nitrobenzyloxycarbonyl quinoline 0.85 g(132 mM)을 DMF 100 ml에 60~70°C로 가온 용해후, 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7[3S(-)-aminopyrrolidinyl]-quinoline-3-carboxylic acid [20] 0.52 g(1.2 mM)을 DMF 20 ml에 용해한 용액을 첨가하고, TEA 0.18 ml(1.32 mM)를 넣어 실온에서 12시간 교반하였다. 감압농축한 후 EtOH 50 ml를 가해 생성된 침전을 흡인여과후 미갈색의 결정성 분말을 얻었으며 DMF에서 재결정하였다. Yield: 0.76 g(73%) mp: 189~190°C TLC[silicagel 200  $\mu$ m: MeCN-H<sub>2</sub>O(6 : 1)] Rf=0.66 IR(KBr): 3400, 2900, 2850, 1720, 1620, 1460 cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.13~1.21(m, 4Hx2, c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>) 2.52(s, 4H, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO) 3.32~3.67(m, 8H, piperazine) 5.40(s, 2H, OCH<sub>2</sub>) 6.98(m, 1H, C<sub>8</sub>-H) 7.46(d, 1H, J=7.9 Hz, C<sub>8</sub>-H) 7.66~7.97(m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) 8.15(d, 1Hx2, J=8.5 Hz, C<sub>5</sub>-H)

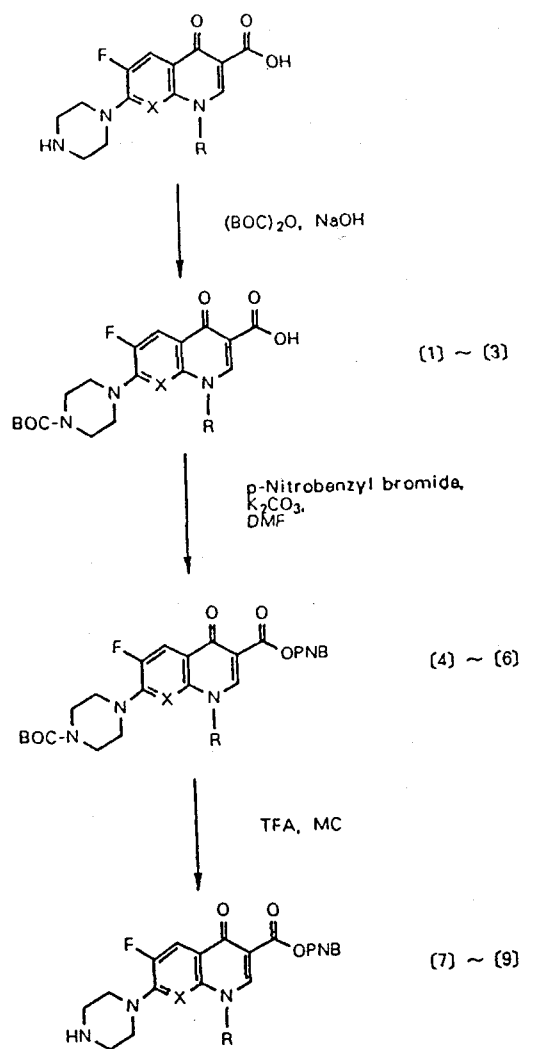
**1=1-[3-Carboxyl-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolinyl]-3S(-)-(3-pyrrolidinyl)amino]-4-[3-carboxy-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolinyl)-4-piperazinyl]-1,4-butandione [56]의 합성**—1-[1-[3-Carboxyl-1-cyclo-

propyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolinyl]-3S(-)-(3-pyrrolidinyl)amino]-4-[1-(3-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolinyl)-4-piperazinyl]-1,4-butandione [38] 0.25 g(0.288 mM)을 DMF 100 ml에 용해후 10% Pd/C 0.2 g을 넣고 50 psi에서 3시간 동안 수소 반응시켰다. 반응액을 70~80°C로 가열한 후 흡인여과하여 Pd/C을 제거하였다. 여액을 감압농축하고 EtOH 50 ml를 가해 생성된 침전을 여과한 후, ether로 세척 건조하여 황색의 결정성분말을 얻었다. Yield: 0.128 g(60%) mp: >300°C TLC [silicagel 200 $\mu$ m: MeCN-H<sub>2</sub>O(6 : 1)] Rf=0.66 IR(KBr): 3410, 2995, 1710, 1620, 1420 cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.16~1.35(m, 4Hx2, c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>) 2.50(s, 4H, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO) 3.25~3.81(m, 8H, piperazine) 4.42(m, 1Hx2, c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>) 7.08(m, 1H, J=7.5 Hz, C<sub>8</sub>-H) 7.57(d, 1H, J=7.4 Hz, C<sub>8</sub>-H) 7.88(q, 1Hx2, J=12.3 Hz, C<sub>5</sub>-H)) Anal. Calcd. for C<sub>38</sub> H<sub>38</sub> F N<sub>6</sub> O<sub>8</sub> C 61.28, H 5.14, N 11.29 Found C 61.50, H 4.98, N 11.13

**In Vitro 항균력 시험**—실험균주들에 대한 항균력을 측정하기 위하여 Bacto Mueller Hinton Broth(pH 7.2~7.4)를 기준배지로 사용하였으며 고압증기멸균(121°C, 20분) 하였다. 합성화합물의 용매는 0.1N-NaOH를 사용하였으며, 멸균증류수로 희석하였다. 각각의 합성화합물 5.0 mg을 0.1N-NaOH 0.5 ml에 용해후, 멸균증류수 4.5 ml을 가하여 1 ml당 100  $\mu$ g의 농도로 존재한다. 멸균증류수로 1 ml당 200  $\mu$ g의 농도로 희석한 다음 two fold dilution method에 따라 희석한 시료를 각각의 Well에 100  $\mu$ l씩 가한다. 시험에 사용한 균주는 Bacto Mueller Hinton Broth에서 약 10<sup>8</sup> CFU 1 ml로 될때까지 배양한 다음 Double Strength의 Bacto Mueller Hinton Broth에 약 10<sup>5</sup> CFU 1 ml로 희석하여 각각의 Well에 100  $\mu$ l씩 접종한다. 접종한 균주를 35°C 항온 배양기에서 약 24시간 배양한 다음 최저 발육억제농도(MIC)를 측정하였다 (Table 2).

## 결과 및 고찰

**합성**—piperazine fluoroquinolone 유도체들을 기본물질로 하여, NaOH수용액으로 한 후 piperazinyl의 amine을 di-t-butyl dicarbonate로 protecting하였으

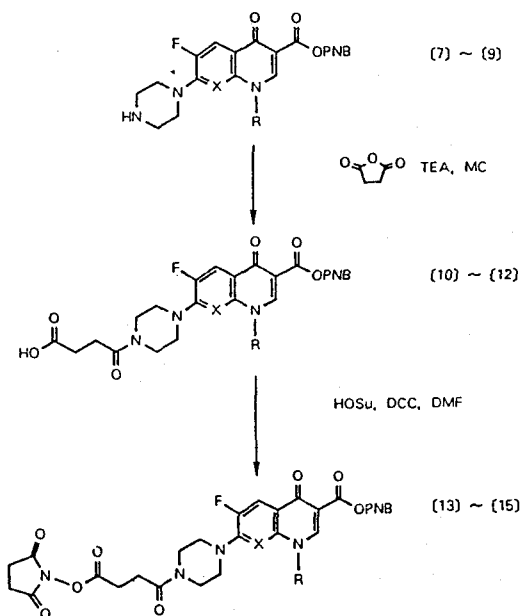


(1), (4), (7) : X = CH, R = ethyl  
 (2), (5), (8) : X = N, R = ethyl  
 (3), (6), (9) : X = CH, R = cyclopropyl

#### Scheme I—Syntheses of fluoroquinolones.

며,<sup>13)</sup> 이것을 DMF 용매에 가온 용해한 다음  $K_2CO_3$  존재하에 carboxyl기를 p-nitrobenzyl bromide과 반응시켜 ester 화합물[4]~[6]을 합성하였다.<sup>14)</sup> BOC를 제거하기 위해 화합물[4]~[6]을  $CH_2Cl_2$  용매에 현탁시킨 후 trifluoroacetic acid를 가하므로써 비교적 실험조작이 용이하고 90% 이상의 높은 수득률로 미

갈색의 분말형태인 화합물[7]~[9] TFA salt를 얻었다<sup>15)</sup> (Scheme I). 이 화합물들은 TEA로 처리하여 free base로 한 다음 succinic anhydride와 반응시켜 화합물[10]~[12]을 얻고<sup>16)</sup> 일반적인 방법으로 hydroxy succinimide로 active esters of N-succinyl fluoroquinolone 화합물[13]~[15]를 합성하였다 (Scheme II). 한편 또 하나의 성분 pharmacophore는 1-substituted-6,7-difluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid를 원료로 하여 MeCN 용매 중에서 3S(-)-BOC aminopyrrolidine 또는 3R(+)-BOC aminopyrrolidine을 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene 존재하에 반응시켜 화합물[16]~[19]를 합성하였다.<sup>17-18)</sup> 일반적으로 7위치에의 치환기를 도입하는 방법으로 pyridine 용매중에서 치환물질을 4~5배의 mole농도에 해당하는 양을 사용하고 있으나, DBU를 이용한 방법은 2배의 양으로도 높은 수율로 합성할 수 있었다. 이들 화합물에 TFA를 사용하여 protecting group인 BOC를 제거하므로써 화합물[20]~[23]을 얻을 수 있었다. 또한 동일한방법으로 1-(2,4-difluorophenyl)-6,7-difluoro-1,4-dihydro-



(10), (13) : X = CH, R = ethyl  
 (11), (14) : X = N, R = ethyl  
 (12), (16) : X = CH, R = cyclopropyl

#### Scheme II—Syntheses of active esters of N-succinylfluoroquinolone.

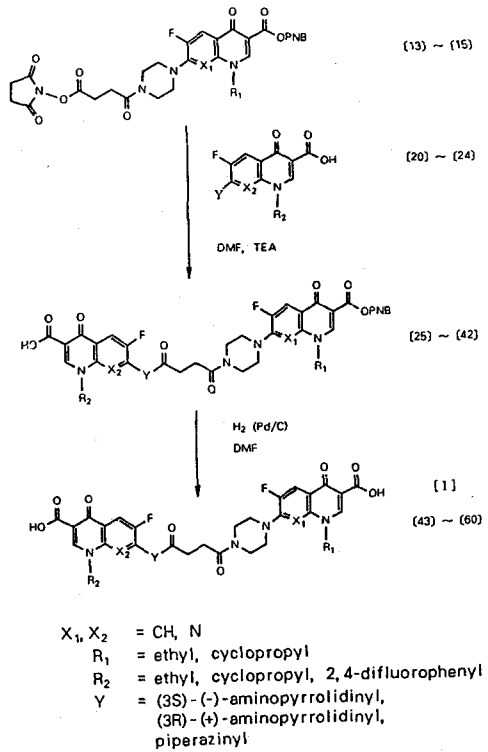
Table II—*In Vitro* Antibacterial Activities<sup>a</sup>

organism <sup>a</sup>	MIC( $\mu$ g/mL) <sup>b</sup>																				C <sup>c</sup>
	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60			
St. pyogenes	308A	25	25	25	25	50	50	1.563	12.5	25	25	6.25	12.5	25	6.25	12.5	25	25	1.563		
St. pyogenes	77A	25	25	12.5	25	25	25	12.5	12.5	12.5	25	12.5	25	12.5	12.5	25	12.5	25	1.563		
St. faecium	MD8b	25	25	12.5	25	25	25	25	12.5	25	12.5	50	25	12.5	25	25	25	12.5	1.563		
S. aureus	SG511	3.125	0.781	1.563	25	25	25	0.781	0.781	3.125	12.5	50	3.125	0.781	0.781	1.563	12.5	6.25	0.781		
S. aureus	285	12.5	6.25	6.25	12.5	12.5	12.5	3.125	12.5	6.25	6.25	12.5	12.5	0.781	12.5	12.5	12.5	1.563	0.195		
S. aureus	503	25	25	12.5	12.5	12.5	12.5	3.125	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	0.391	0.195	6.25	12.5	1.563	0.195		
E. coli	055	0.781	0.391	0.391	1.563	1.563	1.563	0.391	0.098	0.391	1.563	0.391	1.563	0.391	0.195	0.195	0.195	0.098	$\leq$ 0.003		
E. coli	DCO	12.5	12.5	3.125	12.5	12.5	25	12.5	3.125	12.5	25	12.5	25	6.25	3.125	6.25	6.25	6.25	0.098		
E. coli	DC2	25	25	12.5	25	25	25	12.5	12.5	25	6.25	6.25	12.5	6.25	12.5	25	25	12.5	0.098		
E. coli	TEM	1.563	0.781	0.781	1.563	3.125	3.125	0.781	0.198	0.781	3.125	0.781	3.125	0.781	0.391	0.391	0.391	0.781	0.006		
E. coli	1507E	0.781	0.781	0.781	3.125	3.125	3.125	1.563	0.391	0.781	3.125	1.563	3.125	0.391	0.391	0.781	0.781	0.391	0.012		
P. aeruginosa	9027	12.5	12.5	6.25	25	25	25	12.5	3.125	6.25	12.5	12.5	25	12.5	3.125	12.5	6.25	6.25	0.098		
P. aeruginosa	1592E	12.5	12.5	6.25	25	25	25	12.5	3.125	6.25	12.5	6.25	12.5	12.5	3.125	3.125	6.25	6.25	0.012		
P. aeruginosa	1771	6.25	6.25	6.25	25	25	25	12.5	3.125	6.25	12.5	6.25	12.5	6.25	3.125	3.125	6.25	3.125	0.049		
P. aeruginosa	1771M	3.125	3.125	3.125	25	25	25	12.5	3.125	6.25	12.5	6.25	12.5	6.25	3.125	3.125	6.25	6.25	0.025		
Sa. typhimurium	1.563	0.781	0.781	3.125	3.125	3.125	3.125	1.563	0.391	1.563	6.25	3.125	3.125	3.125	0.195	0.195	0.391	0.391	0.012		
K. oxytoca	1082E	0.781	0.391	0.391	0.781	1.563	1.563	0.781	0.098	0.391	0.781	0.781	1.563	0.781	0.195	0.195	0.391	0.391	$\leq$ 0.003		
K. aerogenes	1522E	3.125	1.563	1.563	3.125	6.25	6.25	6.25	0.195	3.125	6.25	6.25	6.25	1.563	0.781	0.781	0.781	1.563	0.025		
Ent. cloacae	P99	0.781	0.391	0.391	1.563	1.563	1.563	0.391	0.391	1.563	0.781	1.563	0.391	0.195	0.195	0.195	0.195	0.195	0.006		
Ent. cloacae	1321E	0.391	0.195	0.195	0.781	0.781	0.781	0.781	0.391	0.391	0.781	0.391	1.563	0.391	0.098	0.098	0.195	0.195	0.006		

<sup>a</sup>Microorganisms: St. pyogenes, Streptococcus pyogenes; St. faecium, Streptococcus faecium; S. aureus, Staphylococcus aureus; E. Coli, Escherichia coli; P. aeruginosa, Pseudomonas aeruginosa; Sa. typhimurium, Salmonella typhimurium; K. oxytoca, Klebsiella oxytoca; k. aerogenes, Klebsiella aerogenes; E. cloacae, Enterobacter cloacae. <sup>b</sup>The MIC(Minimum Inhibitory Concentration) values were determined by the usual 2-fold dilution method using Bacto Mueller Hinton Broth. <sup>c</sup>Ciprofloxacin was the reference standard.

4-oxoquinoline-3-carboxylic acid의 7위치에 piperazine을 반응시켜 화합물[24]를 합성하였다(Scheme III). 목적화합물의 전단계 화합물[25]~[42]는 active esters of N-succinyl fluoroquinolone과 1,7-disubstituted fluoroquinolones를 DMF용매중에서 실온으로 12시간 교반시켜 합성하였으며, 이들 화합물[25]~[42]을 DMF에 가온 용해후 10% Pd/C 존재하에 H<sub>2</sub>로 처리하여 PNB ester를 제거하므로써 목적 화합물[43]~[60]을 얻을 수 있었다.<sup>16)</sup> (Scheme IV). PNB의 deprotecting 방법으로는 MeOH 용매중에서 H<sub>2</sub>로 처리하거나, penicillin과 cephalosporin의 경우 Na<sub>2</sub>S를 이용하여 가수분해하는 방법<sup>19)</sup>이 보고되어 있어 이 방법을 일차 시도하여 보았으나 본 실험에서는 모두 성공하지 못하였다. 합성한 목적물질의 주된 내용은 Table I에 표시되었다.

**항균작용 - 화합물[56]** 1-[1-[3-carboxy-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-quinolinyl]-3S-(-)-3-pyrrolidinyl-amino]-4-[1-(3-carboxy-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-4-quinolinyl)]-4-piperazinyl]-1,4-butandione은 가장 강한 활성을 나

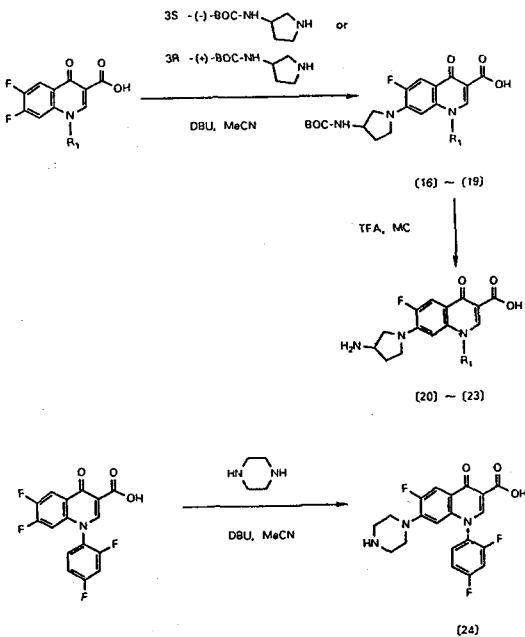


**Scheme IV**—Syntheses of hybrid bivalent ligand quinolone carboxylic acids.

타내어 *S. aureus* SG511에 대하여는 0.781 µg/ml, *E. coli* 055에는 0.195 µg/ml, *P. aeruginosa* 177 M에는 1.563 µg/ml, *Sa.typhmuriurum*에는 0.195 µg/ml, *Kaerogenes* 1522E에는 0.781 µg/ml, 그리고 *Ent. cloacae* 1321E에는 0.098 µg/ml의 농도에서 각각 균의 발육을 억제하였다.

성분 pharmacophore중 하나가 ciprofloxacin인 화합물이 대체적으로 높은 항균작용을 보여 주었으며, 또 하나의 성분 pharmacophore는 7위치에 piperzinering보다는 amino pyrrolidine ring 함유의 화합물이 더 큰 항균작용을 나타내었고, 1위치에 2,4-difluorophenyl이 도입된 화합물은 Gram(+)균에 특히 강한 항균력을 보여주었다. aminopyrrolidine기 함유 화합물에 있어서 (S) (-)체는 일반적으로 (R) (+)체보다 높은 항균작용을 나타내었다.

일반적으로 합성화합물은 대조약물보다 낮은 항균작용을 보여 주었으나, 종래에 보고된 quinolone prodrugs가 *in vivo*활성이 증대되고 있음을 보아, 합성화합물의 약물동력학적 성질 등을 검토함으로써, 유익한 정보를 얻을 것으로 사료된다.



**Scheme III**—Syntheses of 1,7-substituted fluoroquinolones.

## 결 론

Active esters of succinyl fluoroquinolones를 DMF 용매중에서 TEA 존재하에 1,7-disubstituted fluoroquinolone carboxylic acids와 반응시켜 18종의 hybrid bivalent ligand p-nitrobenzyloxy carbonyl quinolones([25]~[42])를 32~94%의 수득률로 합성할 수 있었다. Compounds([25]~[42])를 DMF 용매중에서 10% Pd/C 존재하에 H<sub>2</sub>와 반응시켜 18종의 hybrid bivalent ligand quinolones ([43]~[60])를 23~78%의 수득률로 합성할 수 있었다.

합성화합물의 구조활성관계를 보면 piperazino quinolone과 (S) (+)aminopyrrolidino quinolone을 각각 구성 pharmacophore로 하는 경우 폭 넓은 항균 spectrum을 보여주었으나, 대조약품보다는 항균작용이 낮았다.

## 문 헌

- 1) F. Sakamoto, S. Ikeda, H. Kondo, and G. Tsukamoto; 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).
- 2) *Annu Drug Data Rep.*, **8**, 963 (1986).
- 3) Di Schiena, M. (Farmades S<sub>p</sub>A); Compounds having antibacterial activity, process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them. EP 155006.
- 4) C. Antonello, E. Uriate, M. Palumbo, S. Valisena, C. Parolin and G. Palu; Synthesis and biological activity of new quinolone derivatives *Eur. J. Med. Chem.*, **28**, 291 (1993).
- 5) Joseph P. Sanchez, J. M. Domagala, C. L. Heifetz, S. R. Priebe, J. A. Sesni, and A. K. Trehan; Quinolone antibacterial agents. synthesis and structure-activity relationships of a series of amino acid prodrugs of racemic and chiral 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl) quinolones. highly soluble quinoline prodrugs with *in vivo Pseudomonas* activity. *J. Med. Chem.* **35**, 1764 (1992).
- 6) H. A. Albrecht, G. Beskid, K. K. Chan, J. G. Christerson, R. Cleeland, K. H. Deitcher, N. H. Geor-

- gopapadakou, D. D. Keith, D. L. Pruess, J. Sepinwall, A. C. Specian, Jr. R. L. Then, M. Weigele, K. F. West, and R. Yang; Cephalosporin 3'-quinolone esters with a dual mode of action. *J. Med. Chem.*, **33**, 77 (1990).
- 7) H. A. Albrecht, G. Beskid, J. G. Christerson, J. W. Durkin, V. Fallat, N. H. Georgopapadakou, D. D. Keith, F. M. Konnelmann, E. R. Lipschitz, D. H. McGarry, J. Siebelist, C. C. Wei, M. Wiegele, and R. Yang; Dual-action cephalosporins, cephalosporin 3'-quaternary ammonium quinolones. *J. Med. Chem.*, **34**, 669 (1991).
- 8) H. A. Albrecht, G. Beskid, J. G. Christerson, N. H. Georgopapadakou, D. D. Keith, F. M. Konnelmann, D. L. Pruess, P. L. Rossman, and C. C. Wei; Dual-action cephalosporins, cephalosporin 3'-quinolone carbamate. *J. Med. Chem.*, **34**, 2857 (1991).
- 9) A. J. Corraz, S. L. Dax, N. K. Dunnlap, N. H. Georgopapadakou, D. D. Keith, D. L. Pruess, P. L. Rossman, R. Then, J. Unowsky, and C. C. Wei; Dual-action penems and carbapenems, *J. Med. Chem.*, **35**, 1828 (1992).
- 10) P. S. Portoghese, D. L. Larson, G. Ronsisvalle, P. W. Schiller, T. M. D. Nguyen, C. Lemieux, and A. E. Takemori; Hybrid bivalent ligands with opiate and enkephalin pharmacophors. *J. Med. Chem.*, **30**, 1991 (1987).
- 11) P. S. Portoghese, G. Ronsisvalle, C. B. Yim, D. L. Larson, L. M. Sayre, and A. E. Takemori; Opioid agonist and antagonist bivalent ligands as receptor probes. *Life Science*, **31**, 1283 (1982).
- 12) P. S. Portoghese, D. L. Larson, C. B. Yim, L. M. Sayre, A. E. Takemori, G. Ronsivalle, and M. Erez; Stereostructure-activity relationship of opioid agonist and antagonist bivalent ligands. evidence for bridging between vicinal opioid receptors. *J. Med. Chem.*, **28**, 1140 (1985).
- 13) D. S. Tarbell, Y. Yamamoto, and B. M. Pope; New method to prepare N-t-butoxycarbonyl derivatives and the corresponding sulfur analogs from di-t-butyl dicarbonate or di-t-butyl dithiol dicarbonate or di-t-butyl dithiol dicarbonates and amino acids. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **69**, 730 (1972).
- 14) R. L. Prestidge, D. R. K. Harding, and W. S. Ha-



- ncock; Use of substituted benzyl esters as carbonyl-protecting groups in solid-phase peptide synthesis. *J. Org. Chem.*, **41**, 2579 (1976).
- 15) L. Grehn and U. Ragnarsson; Novel efficient total synthesis of antiviral antibiotic distamycin A. *J. Org. Chem.*, **46**, 3492 (1981).
- 16) Farmades SpA; Norfloxacin succinyl, *Drugs of the Future*, **15**, 578 (1990).
- 17) D. Bouzard, P. D. Cesare, J. Fung-Tome, and P. Remuzonetc.; Fluoronaphthyridines as antibacterial agents. 4. synthesis and structure-activity structure-activity relationships of 5-substituted-6-fluoro-7-(cycloalkylamino)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acids, *J. Med. Chem.*, **35**, 518 (1992).
- 18) T. Okada, T. Tsuji, T. Tsushima, K. Ezumi, T. Yoshida, and S. Matsuura; Synthesis and antibacterial activities of novel oxazine and thiazine ring-fused tricyclic quinolone carboxylic acids, 10-(alicyclic amino)-9-fluoro-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4] benzoxamine-6-carboxylic acids and the corresponding 1-thia congeners, *J. Heterocyclic Chem.*, **28**, 1067 (1991).
- 19) S. R. Lammert, A. I. Ellis, R. R. Chauvette, and S. Kukulja; Azetidinone antibiotics. 19. a sample method for the removal of p-nitrobenzyl acid protective group. *J. Org. Chem.*, **43**, 1243 (1978).