

6-Fluoroquinolone Carboxamidopenicillin 유도체의 합성

任 哲 夫 · 金 貞 柱

中央大學校 藥學大學

(Received March 2, 1987)

The Synthesis of 6-Fluoroquinolone Carboxamidopenicillin Derivatives

Chul Bu Yim and Jung Ju Kim

College of Pharmacy, Chung Ang University, Seoul 151, Korea

Abstract—The N-[1H-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-chloroquinoline-3-carboxy] succinimide was reacted with amoxicillin, ampicillin and 6-APA to give 6-[D-(-)- α -(1H-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-chloroquinoline-3-carboxamido) *p*-hydroxyphenyl acetamido] penicillanic acid [1], 6-[D-(-)- α -(1H-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-chloroquinoline-3-carboxamido) phenylacetamido] penicillanic acid [10] and 6-[1H-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-chloroquinoline-3-carboxamido] penicillanic acid [19]. The 1-alkyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-substituted quinoline-3-carboxylic acids were reacted with ethyl chloroformate for making mixed anhydride; these mixed anhydrides were reacted with amoxicillin, ampicillin and 6-APA to give 6-[D-(-)- α -(1-alkyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-substituted quinoline-3-carboxamido) *p*-hydroxyphenylacetamido] penicillanic acid [2-9], 6-[D-(1)- α -(1-alkyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-substituted quinoline-3-carboxamido) phenylacetamido] penicillanic acid [11-18] and 6-[1-alkyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-substituted quinoline-3-carboxamido] penicillanic acid [20-27].

β -lactam계 항생제의 내성균 및 항균 spectrum 등의 문제를 해결하기 위해 ampicillin¹⁾, amoxicillin²⁾, apalcillin³⁾ 및 piperacillin⁴⁾ 등 많은 반합성 penicillin 유도체가 개발되어 왔다. nalidixic acid⁵⁾, oxolinic acid⁶⁾ 등의 항균 spectrum이 넓은 것이 발표되면서 piromidic acid⁷⁻⁸⁾, pipemidic acid⁹⁾ 등의 quinolone carboxylic acid 유도체들이 새로운 형태의 항균제로서 각광을 받게 되었다. 저장등은 ampicillin이나 amoxicillin의 α -NH₂기를 acyl화함으로써 경구 흡수성은 감소되지만 항균 spectrum이 넓어지고 항 *Pseudomonas* 작용이 강해진다는 점에 착안하여 보다 우수한

항미생물제를 탐색할 목적으로 6-fluoroquinolone carbonyl기를 새로운 형의 acyl기로 도입시킨 일반식 [A]로 표시되는 penicillin 유도체를 합성하였다(Fig. 1).

한편 6-APA의 6-amino기를 heterocyclic 기능기로 acyl화한 methicillin, oxacillin 등이 penicillin 내성 포도상구균에 강한 항균작용이 있음에 착안하여 본 연구에서도 새로운 penicillin 유도체 개발을 목적으로 6-fluoroquinolone carbonyl기를 6-APA의 6-amino기에 도입한 일반식 [B]의 화합물을 합성하였다(Fig. 2).

화합물 [1], [10], [19]는 N-(1H-6-fluoro-1,4-

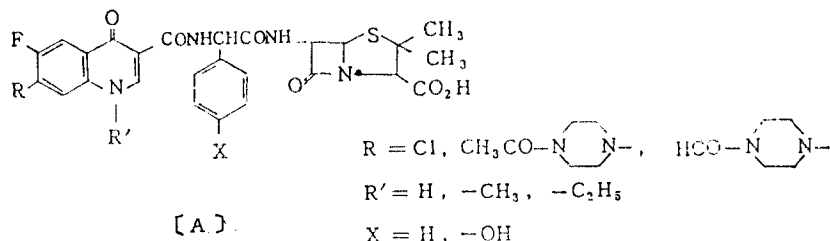
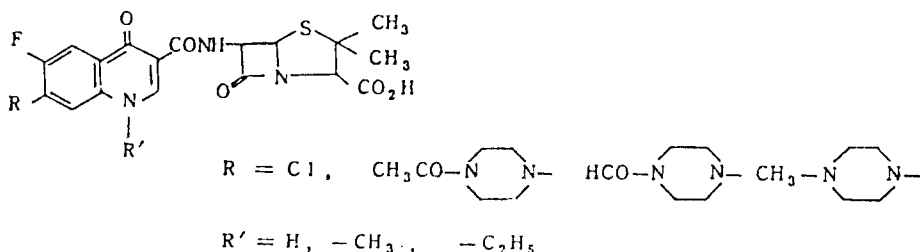
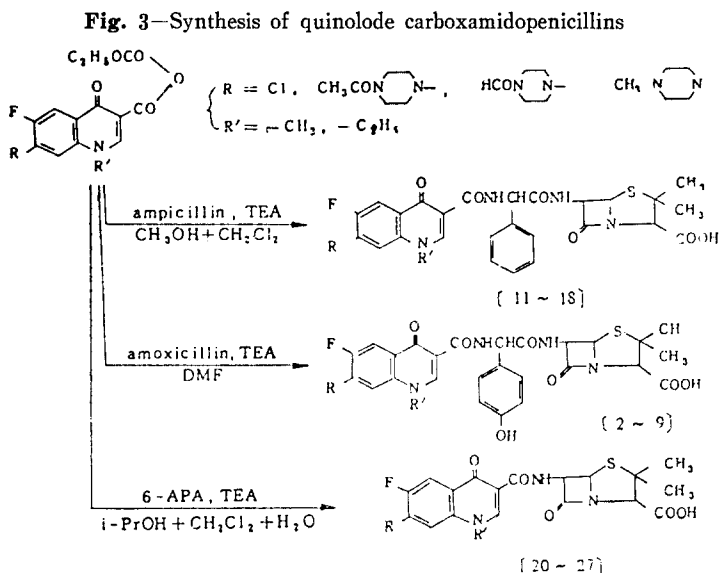
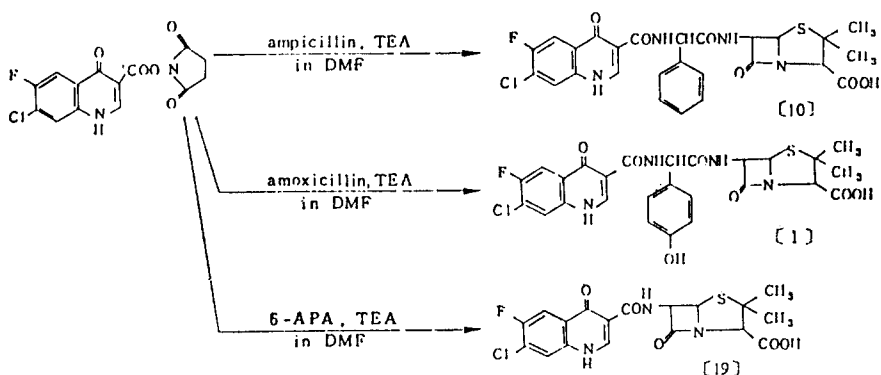


Fig. 1—Structures of synthetic compounds



[B]

Fig. 2—Structures of synthetic compounds



dihydro-4-oxo-7-chloroquinoline-3-carboxy) succinimide에 amoxicillin, ampicillin 및 6-APA를 반응시켜 얻었다(Fig. 3).

화합물 [2~9]와 화합물 [11~18] 및 화합물

[20~27] 등은 1-alkyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-substituted quinoline-3-carboxylic acid를 N-methylmorpholine 촉매 하에서 ethyl chloroformate에 반응시켜 mixed anhydride로 한 후

xicillin, ampicillin 및 6-APA와 반응시켜 합성하였다(Fig. 4).

實驗 方法

시약 및 기기—TLC에서는 silicagel plate (Merck 60 F254, thickness 0.2mm)를 사용하였고 전개용매는 EtOH : c-NH₄OH(7 : 2)를 사용하였으며 spot 확인에는 UV light 또는 iodine vapor를 사용하였다. m.p. 측정에는 Mettler FP-5 또는 Gallenkamp melting point apparatus를, IR spectrum을 얻는데는 Beckmann IR 20A를 원소분석에는 Perkin Elmer Model 240C를 NMR spectrum을 얻는데는 Bruker wp 80 SY를 사용하였으며 내부표준 물질로써 tetramethyl silane을 사용하였다.

[1], [10], [19]의 합성—DMF 20ml에 triethylamine (TEA) 0.8ml(0.006mol)을 혼합후 amoxicillin·3H₂O 2.2g(0.005mol)을 가하여 용해시킨 후 N-(1H-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-chloroquinoline-3-carboxy) succinimide 1.7g(0.005mol)을 가한 후 실온에서 2시간 교반하고 하룻밤 방치후 ethyl acetate 20ml 및 H₂O 60ml를 가하고 교반후 수층을 취하여 d-HCl로 pH2.2가 되게 조정하여 결정을 석출시키고 여취후 40°C 이하에서 감압 건조하여 [1]의 백색 결정성 분말 2.5g을 얻었다. Anal. Calcd. for C₂₆H₂₂N₄O₇SFCl : C53.02, H3.77, N8.51 Found : C52.95, H3.91, N9.61 한편 ampicillin·3H₂O 및 6-APA를 화합물 [1]과 같은 방법으로 반응시켜 화합물 [10] 및 [19]를 얻었다.

[2], [11], [20]의 합성—1-ethyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-chloroquinoline-3-carboxylic acid 3.3g(0.012mol)을 MeOH 40ml에 가하고 대응량의 MeOH-KOH 용액을 가하여 용해시키고 감압 농축한다. Benzene 30ml를 가하고 Dean-Stark장치에서 환류시켜 수분 제거후 감압 농축한다. DMF 50ml를 가하고 교반하면서 N-methylmorpholine(MM) 0.3ml를 가하고 -20°C로 냉각시킨다. ethyl chloroformate(ECF) 1.35ml(0.014mol)을 가하고 -15~-20°C에서 2시간 교반시

켜 mixed anhydride를 만든다. -40°C로 냉각후 DMF 17ml, TEA 1.8ml의 혼액에 amoxicillin·3H₂O 5.2g(0.012mol)을 용해시킨 용액을 일시에 가하고 온도를 상승시켜 -10~-5°C에서 3시간 교반한다. 여과후 여액에 40% sodium 2-ethylhexanoate(SEH) 용액 7.5ml를 가하고 ethyl ether 50ml를 가하여 결정을 석출시키고 여과한다. 결정을 H₂O 60ml에 용해시키고 pH 2로 조정후 여취후 감압 건조하여 [2]의 백색 결정성 분말 5.8g을 얻었다. Anal. Calcd. for C₂₈H₂₆N₄O₇SFCl : C54.50, H4.25, N9.08 Found : C54.30, H4.35, N9.01 한편 ampicillin·3H₂O 및 6-APA을 화합물 [2]와 같은 방법으로 반응시켜 화합물 [11] 및 [20]을 얻었다.

[3], [12], [21]의 합성—1-methyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-chloroquinoline-3-carboxylic acid 2g(0.08mol)을 대응량의 MeOH성 KOH 용액과 반응시켜 potassium salt를 만든 다음 DMF 40ml 및 MM 0.2ml를 가하고 -20°C로 냉각시킨다. ECF 0.8ml(0.08mol)을 가하고 -15~-20°C에서 2시간 30분간 교반후 -40°C로 냉각시킨다. Amoxicillin·3H₂O 3.3g(0.008mol)을 DMF 10ml, TEA 1.2ml(0.009mol)의 혼액에 용해시킨 용액을 1시간 동안에 가하고 -5~-10°C에서 4시간 교반한다. 여과후 여액에 CH₂Cl₂ 100ml, H₂O 50ml를 가하여 교반후 수층을 분리시킨다. 수층을 d-HCl로 pH 2로 조정후 석출하는 결정을 여과하여 [3]의 백색 결정성 분말 3.2g을 얻었다. Anal. Calcd. for. C₂₇H₂₄N₄O₇SFCl : C53.78, H4.01, N9.29 Found : C53.28, H4.12, N9.40 한편 ampicillin·3H₂O 및 6-APA을 화합물 [3]과 같은 방법으로 반응시켜 화합물 [12] 및 [21]을 얻었다.

[4], [13], [22]의 합성—1-ethyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-(4-acetyl-1-piperazinyl) quinoline-3-carboxylic acid 3g(0.008mol)을 potassium salt를 만들고 DMF 35ml에 현탁시킨 뒤 MM 0.2ml를 가하고 -20°C로 냉각시킨다. ECF 0.95ml(0.01mol)을 가하고 -15~-20°C에서 2시간 교반한다. 이때 용해되었다가 다시 mixed anhydride가 석출된다. -40°C로 냉각시키고

amoxicillin·3H₂O 3.6g(0.009mol)을 DMF 10ml, TEA 1.3ml(0.009mol)의 혼액에 용해시킨 용액을 일시에 가하고 온도를 상승시켜 -10~-15°C에서 3시간 반응시키고 여과한다. 여액에 SEH 5.5ml를 가하고 acetone 80ml를 가하여 결정을 석출시킨다. 결정을 여취하여 물에 용해시키고 pH 2로 조정후 여취하여 [4]의 백색 결정성 분말 4g을 얻었다. Anal. Calcd. for C₃₄H₃₇N₆O₈SF : C57.62, H5.26, N11.86 Found : C57.40, H5.41, N11.80 한편 ampicillin·3H₂O 및 6-APA를 화합물 [4]와 같은 방법으로 반응시켜 화합물 [13] 및 [22]을 얻었다.

[5], [14], [23]의 합성—1-methyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-(4-acetyl-1-piperazinyl) quinoline-3-carboxylic acid 3.5g(0.01mol)을 potassium salt로 만들고 DMF 50ml를 가하여 현탁시키고 MM 0.3ml를 가한 후 -20°C로 냉각시킨다. ECF 1.2ml(0.013mol)을 가하고 -15~-20°C에서 2시간 교반후 -40°C로 냉각시킨다. amoxicillin·3H₂O 4.5g(0.011mol)을 DMF 15ml, TEA 1.6ml(0.011mol)의 혼액에 용해시킨 용액을 일시에 가하고 -5~-10°C에서 4시간 교반한다. 여과후 여액에 SEH 6ml를 가하고 acetone을 가하여 결정을 석출시킨다. 결정을 여취후 물에 용해시키고 pH 2로 조정하여 결정을 석출시켜 여취후 [5]의 미황백색 결정성 분말 2.2g을 얻었다. Anal. Calcd. for C₃₃H₃₅N₆O₈SF : C57.05, H5.08, N12.10 Found : C57.12, H5.11, N11.92 한편 ampicillin·3H₂O 및 6-APA를 화합물 [5]와 같은 방법으로 반응시켜 화합물 [14] 및 [23]를 얻었다.

[6], [15], [24]의 합성—1-ethyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-(4-formyl-1-piperazinyl) quinoline-3-carboxylic acid 3g(0.009mol)을 potassium salt로 만들고 DMF 35ml에 현탁시킨 후 MM 0.25ml를 가하고 -20°C로 냉각시킨다. ECF 0.95ml(0.01mol)을 가하고 -15~-20°C에서 2시간 교반하여 mixed anhydride를 만든다. -30°C로 냉각후 amoxicillin·3H₂O 3.5g(0.008mol)을 DMF 10ml, TEA 1.2ml(0.009mol)의 혼액에 용해시킨 용액을 일시에 가하고 온도를 상

승시켜 0~-5°C에서 3시간 교반한다. SEH 6ml를 가하고 acetone 70ml를 가하여 결정을 석출시킨다. 결정을 여취후 물에 용해후 pH 2로 조정하여 결정을 석출시키고 여취후 40°C 이하에서 감압 건조하여 [6]의 백색 결정성 분말 4.3g을 얻었다. Anal. Calcd. for C₁₇H₁₈N₃O₄F₄ : C57.05, H5.08, N12.10 Found : C57.11, H5.11, N12.00 한편 ampicillin·3H₂O 및 6-APA를 화합물 [6]과 같은 방법으로 반응시켜 화합물 [15] 및 [24]를 얻었다.

[7], [16], [25]의 합성—1-methyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-(4-formyl-1-piperazinyl) quinoline-3-carboxylic acid 3.3g(0.01mol)을 potassium salt로 만든 후 DMF 11ml, TEA 1.3ml(0.009mol)의 혼액에 amoxicillin·3H₂O 3.6g(0.01mol)을 용해시킨 용액을 일시에 가하고 0~-5°C에서 4시간 교반하고 여과후 여액에 SEH 6ml를 가하고 acetone을 가하여 결정화시킨다. 결정을 여취후 물에 용해시키고 pH 2로 조정후 석출하는 결정을 여취하여 [7]의 미황백색 결정성 분말 5.0g을 얻었다. Anal. Calcd. for C₃₂H₃₃N₆O₈SF : C56.46, H4.89, N12.35 Found : C56.21, H4.91, N12.55 한편 ampicillin·3H₂O 및 6-APA를 화합물 [7]과 같은 방법으로 반응시켜 화합물 [16] 및 [25]를 얻었다.

[8], [17], [26]의 합성—1-ethyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-(4-methyl-1-piperazinyl) quinoline-3-carboxylic acid 3.3g(0.01mol)을 potassium salt로 만든 후 DMF 50ml에 현탁시키고 MM 0.2ml를 가하고 -20°C로 냉각후 ECF 1ml(0.011mol)을 가한 후 -15~-10°C에서 2시간 교반한다. amoxicillin·3H₂O 4g(0.01mol)을 DMF 12ml, TEA 1.4ml(0.01mol)의 혼액에 용해시킨 용액을 일시에 가하고 -5~-10°C에서 3시간 교반하고 냉장고에서 하룻밤 방치후 여과하고 여액에 SEH 6ml를 가한 후 acetone을 가하여 결정을 석출시킨 후 여취하고 다시 물에 용해후 pH 3으로 조정후 침전된 결정을 여과 감압 건조후 [8]의 미황백색 결정성 분말 1.7g을 얻었다. Anal. Calcd. for C₃₃H₃₇N₆O₇SF : C58.22, H5.48, N12.35, Found : C57.95, H5.61, N12.45, 한

편 ampicillin 및 6-APA를 화합물 [8]과 같은 방법으로 반응시켜 화합물 [8] 및 [26]을 얻었다.

[9], [18], [27]의 합성—1-methyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-(4-methyl-1-piperazinyl) quinoline-3-carboxylic acid 2g(0.006mol)을 potassium salt로 만든 후 CH_2Cl_2 15ml, DMF 4ml 혼액에 현탁시키고 MM 0.35ml를 가한 후 -20°C 로 냉각시킨다. ECF 0.65ml(0.007mol)을 가하고 $-10\sim-15^\circ\text{C}$ 에서 2시간 교반한다. -40°C 로 냉각시키고 amoxicillin· $3\text{H}_2\text{O}$ 2.6g(0.006mol)을 DMF 10ml, TEA 0.9ml(0.006 mol) 혼액에 용해시킨 용액을 일시에 가한다. 온도를 상승시켜 $-5\sim-10^\circ\text{C}$ 에서 4시간 30분간 교반한다. 여과하고 여액에 H_2O 30ml와 CH_2Cl_2 70ml를 가하고 교반후 수층을 분리하고 수층에 ethyl acetate 15ml를 가하고 pH 3으로 조정하여 석출하는 결정을 여취하여 [9]의 미황백색 결정성 분말 1.7g을 얻었다. Anal. Calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_7\text{SF}$: C57.65, H5.29, H12.60 Found: C57.42, H5.55, H12.71 한편 ampicillin· $3\text{H}_2\text{O}$ 및 6-APA를 화합물 [9]와 같은 방법으로 반응시켜 화합물 [18] 및 [27]을 얻었다.

[1~9]의 화합물에서는 NMR spectrum에서 δ 1.5~1.6(s, 6H, CH_3), 4.0~4.3(s, 1H, N-C-H), 6.6~6.8, 7.2~7.4(d, 4H, phenyl), 8.7~8.9(s, 1H, $-\overset{\parallel}{\text{N}}\text{H}$), 9.9~9.4(d, 1H, α -NH), 10.6~11.0(d, 1H, 6N-H)의 signal을 확인하였으며 IR spectrum에서 1,650($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} 의 흡수대를 확인하였고 각 화합물의 동정이 가능하였다. [10~18]의 화합물에서는 NMR spectrum에서 δ 1.2~1.4, 1.4~1.6(s, 6H, CH_3), 4.2~4.3(s, 1H, N-C-H), 8.7~8.9(d, 1H, $-\overset{\parallel}{\text{N}}\text{H}$), 9.2~9.3(d, 1H, α -NH), 10.7~11.0(d, 1H, 6-NH)의 signal을 확인하였으며 IR spectrum에서 1780~1720, 1650($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} 의 흡수대를 확인하였고 각 화합물의 동정이 가능하였다. [19~27]의 화합물에서는 NMR spectrum에서 δ 1.4~1.6, 1.5~1.7(s, 6H, CH_3), 4.1~4.4(s, 1H, N-C-H), 10.5~10.9(d, 1H, 6-NH), 8.8(s, 1H, $-\overset{\parallel}{\text{N}}\text{H}$)의 signal을 확인하였으

며 IR spectrum에서 1780~1760, 1660~1650($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} 의 흡수대를 확인하였고 각 화합물의 동정이 가능하였다.

結果 및 考察

[1~9]의 합성—화합물 [1]의 합성은 quinoline 핵이 enol form으로 존재하여 -OH가 ECF와 반응하므로 mixed anhydride 방법으로 합성할 수 없었다. 따라서 1H-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-chloroquinoline-3-carboxylic acid를 N-hydroxysuccinimide와 반응시켜 활성 ester를 합성후 amoxicillin과 반응시켜 합성하였다. 나머지 8개의 화합물은 ECF를 사용하여 mixed anhydride를 합성후 amoxicillin과 반응시켜 합성하였다. 1-alkyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-substituted quinoline-3-carboxylic acid를 TEA salt를 만든 후 ECF와 반응시켜 mixed anhydride를 합성하려고 시도하였으나 반응이 잘 진행되지 않아 TEA salt 대신 potassium salt로 하여 mixed anhydride를 합성후 amoxicillin과 반응시켰다. Yield는 65~84%로 비교적 양호하였으며 화합물 [5, 8, 9]는 25~40%로 불량하였다.

[10~18]의 합성—화합물 [10]은 활성 ester와 ampicillin을 반응시켜 합성하였으며 나머지 8개의 화합물은 mixed anhydride와 ampicillin을 반응시켜 합성하였다. Yield는 50~84%로 비교적 양호하였으며 화합물 [14, 17, 18]은 25~30%로 불량하였다.

[19~27]의 합성—화합물 [19]는 활성 ester와 6-APA를 반응시켜 합성하였으며 나머지 8개의 화합물은 mixed anhydride와 6-APA를 반응시켜 합성하였다. Yield는 50~70%로 비교적 양호하였으며 화합물 [26, 27]은 32~37%로 불량하였다.

結 論

N-(1H-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-chloroquinoline-3-carboxy) succinimide에 amoxicillin, ampicillin, 6-APA를 반응시켜 6-[D-(-)- α -

{1H-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-chloroquinoline-3-carboxamido} *p*-hydroxyphenylacetamido] penicillanic acid [1], 6-[D-(-)- α -{1H-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-chloroquinoline-3-carboxamido} phenylacetamido]penicillanic acid [10] 및 6-[1H-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-chloroquinoline-3-carboxamido] penicillanic acid [19] 3종을 합성하였다. 한편 8종의 1-alkyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-substituted quinoline-3-carboxylic acid에 ECF를 반응시켜 얻은 mixed anhydride 에 amoxicillin, ampicillin, 6-APA를 반응시켜 각각 8종씩 합성하여 총 27종의 6-fluoroquinolone carboxamido 화합물을 얻었다.

文 獻

1) Doyal, F.P.: *J. Chem. Soc.* 1440 (1962).

- 2) Nayler, J.H. and Smith: *Brit. Pat.* 978, 178(1964).
- 3) Noguchi, H., Eda, Y., Tobiki, H., Nakagome, T., and Komatsu, T.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 9, 262 (1976).
- 4) Ueo, K., Fukuoka, Y., Hayashi, and Mitsuhasi, S.: *Antimicrob. Chemother.* 12, 455 (1977).
- 5) Leshner, G.Y., Froelich, E.J., Gruett, M.D., Bailey, J.H., and Brundage, R.P. *J. Med. Pharm. Chem.* 5, 1063 (1962).
- 6) Kaminsky, Meltzer: *J. Med. Chem.* 11, 160 (1968).
- 7) Mimami, S.: *Japan Pat.* 25, 912 (1967).
- 8) Shimizu, M.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 117 (1970).
- 9) Matsumoto, Minami: *J. Med. Chem.* 18, 74 (1975).