

Thiocarbamyl Enoxacin 유도체의 합성 및 항균작용

신화우 · 고무수 · 정동훈 · 최광식 · 임철부*

원광대학교 약학대학, *중앙대학교 약학대학

(Received July 16, 1991)

Synthesis and Antimicrobial Activities of Thiocarbamyl Enoxacin Derivatives

Wha Woo Shin, Moo Soo Koh, Dong Hoon Chung, Kwang Sik Choi and Chul-Bu Yim*

College of Pharmacy, Won Kwang University, Iri 570-749, Korea

*College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

Abstract—Treatment of 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid (Enoxacin) with alkyl(or aryl) isothiocyanates which obtained from alkyl(or aryl) amines afforded six 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-alkylthiocarbamylpiperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acids and five 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-arylthiocarbamyl piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acids. The compounds synthesized were evaluated for their antimicrobial activities, *in vitro*, against *Escherichia coli* 6-PE-4, *Bacillus subtilis* 74-51, *Proteus vulgaris* 78645, *Klebsiella pneumoniae* JYA-78314, *Staphylococcus aureus* 79110 and *Pseudomonas aeruginosa* 8765-1 P₂.

Keywords □ Enoxacin derivatives, antimicrobial activities.

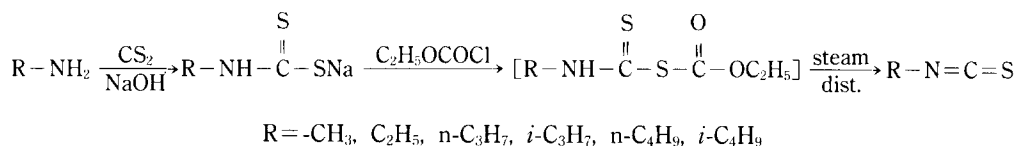
Norfloxacin의 강한 항균작용이 보고된 후,¹⁾ 새로운 quinolones에 대한 연구가 폭넓게 진행되어, ciprofloxacin,²⁾ enoxacin,^{3,4)} ofloxacin⁵⁾ 및 amifloxacin⁶⁾ 등 많은 norfloxacin analogues가 우수한 항균제로 개발되었다. 이들은 화학구조중 quinoline 또는 naphthyridine 등 heterocyclic ring의 대응하는 위치에 공통적으로 fluorine과 piperazine기를 갖으며, 종래의 quinolones에 비하여 월등히 강한 항균력과 폭넓은 항균 spectrum을 나타낸다.

Norfloxacin의 piperazine기의 4N 위치에 치환기가 도입된 pefloxacin,⁷⁾ norfloxacin-N-doxalate,⁸⁾ norfloxacin acetonyl⁹⁾ 및 그밖의 여러 N-치환체¹⁰⁻¹²⁾는 norfloxacin에 비하여 *in vitro* 활성은 다소 낮으나, *in vivo* 활성이 현저히 증가되고 있으며, 이는 그들의 생체내 이용율의 개선¹³⁾에 기인하는 것으로 해석된다. 이에 저자는 piperazine의 4N에 각종 치환기가 도

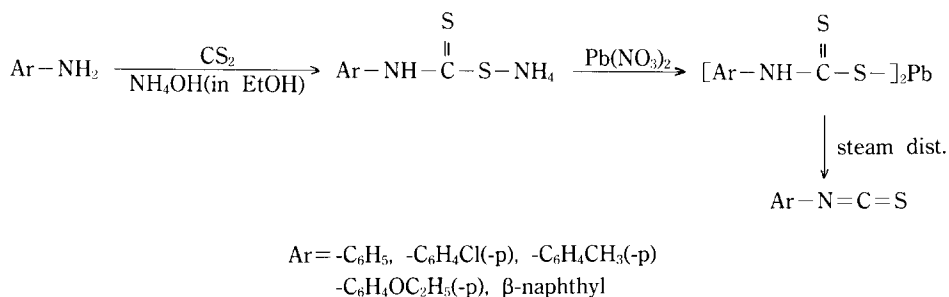
입된 quinolone analogues에 대한 연구를 시도하고, 우선 우수한 항균제인 enoxacin을 lead compound로 하여 4N 위치에 thiocarbamyl기를 도입시킨 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-substituted thiocarbamyl-1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acids 11종을 합성한 후, 그들의 항균작용을 측정하고 비교 검토하였다.

합성원료인 alkylisothiocyanates¹⁴⁾는 alkylamines을 NaOH 수용액 중에서 CS₂와 반응시키고 ethyl chloroformate로 처리한 후 수증기 증류하여 얻었으며 (Scheme I), aryl isothiocyanates¹⁵⁾는 aromatic amines에 CS₂ 및 NH₄OH를 반응시키고 Pb(NO₃)₂로 처리한 후 수증기 증류하여 얻었다(Scheme II).

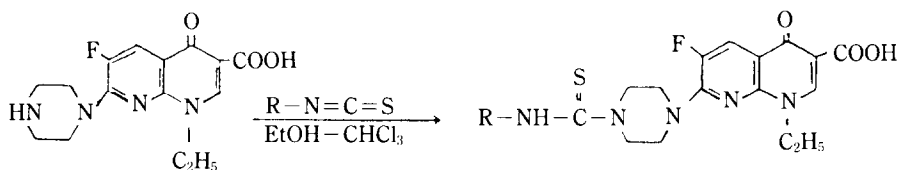
목적물질인 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-substitutedthiocarbamyl-1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid는 CHCl₃와 EtOH 혼합용



Scheme I



Scheme II



12. R = CH₃ 13. R = C₂H₅ 14. R = n-C₃H₇
15. R = i-C₃H₇ 16. R = n-C₄H₉ 17. R = i-C₄H₉
18. R = C₆H₅ 19. R = C₆H₄Cl(-p) 20. R = C₆H₄CH₃(-p)
21. R = C₆H₄O₂H₅(-p) 22 = β-naphthyl

Scheme III

매 중에서 enoxacin에 각종 isothiocyanates를 반응시켜 합성하였다(Scheme III).

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

결과 및 고찰

지방족 amine 및 방향족 amine을 원료로 하여 일반법에 따라 합성한 alkyl isothiocyanates(1-6) 6

종과 aryl isothiocyanates(7-11) 5종을 각각 enoxacin [1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid]과 반응시켜 11종의 thiocarbamyl piperazinyl-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acids(12-22)를 합성하였다.

본 실험에서 합성한 화합물들의 항균효과를 액체배지 회석법에 의하여 시험한 결과 화합물(12), 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-methylthiocarbamyl-1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid 및 화합물(19), 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7[1-(p-chlorophenyl)thiocarbamyl-1-piperazinyl]-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid가 가장 강

력한 항균작용을 보여주어, *Escherichia coli*에 대하여는 3.90 $\mu\text{g/ml}$, 1.95 $\mu\text{g/ml}$. *Bacillus subtilis*에 대하여는 0.13 $\mu\text{g/ml}$, 0.25 $\mu\text{g/ml}$. *Proteus vulgaris*에 대하여는 0.98 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella pneumoniae*에 대하여 3.90 $\mu\text{g/ml}$, 0.49 $\mu\text{g/ml}$, *Staphylococcus aureus*에 대하여는 0.98 $\mu\text{g/ml}$, 3.90 $\mu\text{g/ml}$, 그리고 *Pseudomonas aeruginosa*에 대하여는 62.5 $\mu\text{g/ml}$ 및 31.25 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 각각 균의 발육을 억제하였다.

합성화합물은 전반적으로 5종의 시험균주에 대하여는 높은 항균작용을 보여주었으나, *Pseudomonas aeruginosa*에 대하여는 다소 낮은 항균력을 나타내었다.

합성화합물의 구조와 항균작용과의 관계를 살펴보면, alkyl 치환체의 경우 alkyl기의 탄소수가 적은 것이 다소 높은 항균력을 보여주었으며, aryl 치환체의 경우에는 *p*-chlorophenyl 치환체가 특히 높은 항균력을 보여주었다.

지방족 치환화합물과 방향족 치환화합물 사이에 항균력의 차이는 크게 나타나지 않았다.

합성화합물에 대한 *in vivo* 활성은 측정하지 못하였으나 N-methyl체를 비롯한 수종의 N-치환 piperazinyl quinolone carboxylic acid analogues가 *in vitro*에서 N-free 화합물 보다 다소 낮은 항균력을 나타내나, 생체내 이용율의 개선으로 인하여 *in vivo*에서는 보다 우수한 생리활성을 보여주고 있음을 보아 화합물(12, 19) 등을 비롯한 수종의 합성화합물은 높은 *in vivo* 활성이 기대된다.

실험방법

본 실험에서 용접은 Gallen Kamp MF로 측정하였으며, 보정하지 않았다.

NMR Spectra는 Hitachi-60으로 측정하였고 tetramethylsilane을 내부 표준물질로 사용하였다. IR spectra는 Nicolet 5-MX로 측정하였고, 원소분석은 Perkin Elmer 240-A로 실시하였다. TLC(thin layer chromatography)에는 silica gel plate(Merck 60 F 254)를 사용하였고, UV light 또는 iodine vapor로 spot를 확인하였다.

Alkyl isothiocyanates(1-6)—Alkyl amines 1 mole을 NaOH 40g(1 mole)의 수용액 100 ml에 혼합한 후 CS_2 76g(1 mole)을 20~30분에 걸쳐 교반하에 적가

한다. 반응액의 온도를 35~40°C로 유지하며 ethyl chloroformate 99.2g을 30분간에 걸쳐 가한 다음 1시간 더 교반하여 반응을 완결시키고, 수증기 증류하여 유상의 조생성물을 얻은 다음 Na_2SO_4 로 탈수 처리하고 감압증류하여 얻었다.

Methyl isothiocyanate(1)

수득률: 68%. bp: 117~119°C

TLC[silica gel 200 μm ; EtOAc: EtOH(1:1)]Rf: 0.64 IR(neat) 2090($-\text{N}=\text{C}=\text{S}$) cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6). δ 3.30(t, 3H, J=7 Hz, $-\text{CH}_3$)

Aryl isothiocyanates(7-11)—Arylamines 0.5 mole, CS_2 48 ml, 농 NH_4OH 82 ml 및 EtOH 80 ml의 혼합용액을 30분간 교반한 후 1일 방치한다. $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ 260g을 H_2O 3l에 녹인 용액에 상기반응액을 가하고 1시간 동안 교반 반응시킨다. 상온에서 2시간 방치한 후 수증기 증류하여 얻은 조생성물을 EtOH에서 재결정하여 얻었다.

p-Ethoxyphenyl isothiocyanate(10)

수득률: 84%. mp: 55~56°C

TLC[silica gel 200 μm : EtOH: benzene: hexane (2:2:1:1)] Rf=0.79

IR(KBr) 2070(NCS) cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6) δ 1.38(t, 3H, 7 Hz, CH_2CH_3), 3.97(q, 2H, 7 Hz, CH_2CH_3), 6.62~7.10(m, 4H, phenyl-H)

1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-methylthiocarbamyl-1-piperazinyl]-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acids(12)—1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid 1.44g(4.5 mmol)을 CHCl_3 -EtOH(3:1)용매 100 ml에 녹인 후, methylisothiocyanate 0.65g을 EtOH 10 ml에 녹인 용액을 30분간 걸쳐 교반하에 적가한다.

4~5시간 가열환류시켜 반응을 완결시킨 다음, 감압증류하여 용매를 제거하고 얻은 잔사를 ether로 세척, 여과한 후 DMF와 EtOH 혼합용매 중에서 재결정하여 담황색 결정성분말을 얻었다.

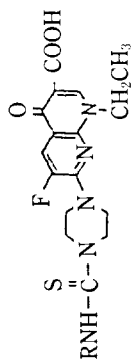
수득률: 84%

mp: 196~198°C

TLC: [silica gel 200 μm ; CHCl_3 : MeOH: toluene: H_2O (10:1:5:2)] Rf=0.60

IR(KBr): 2970, 2920(aliphatic C-H), 1720, 1640

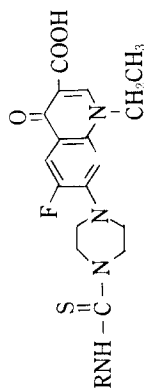
Table 1 — 1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(alkylthiocarbamyl-1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acids



No.	R	mp(°C)	Yield(%)	TLC ^{a)} (Rf. value)	Recrystal solvent	IR spectra (KBr)cm ⁻¹	NMR spectra (DMSO-d ₆ +CDCl ₃)δ(ppm)	Molecular formula	Anal. Calcd.	Found	
									C	H	N
12	CH ₃	196~198	84	0.60	DMF + EtOH	2970, 2920(AlC-H) 1720, 1640(C=O) 1550, 1490(ArC=C) 1220(C=S)	1.40(t, 3H, CH ₂ CH ₃) 2.50(s, 3H, N-CH ₃) 4.55(q, 2H, -CH ₂ CH ₃) 8.00(d, 1H, F-C=C-H) 8.95(s, 1H, N=C-H)	C ₁₇ H ₂₀ FN ₅ O ₃ S	51.91 52.17	5.09 5.25	17.81 18.06
13	C ₂ H ₅	181~183	84	0.63	DMF + EtOH	2980, 2930(AlC-H) 1720, 1630(C=O) 1570, 1490(ArC=C) 1250(C=S)	1.40(t, 3H, CH ₂ CH ₃) 4.55(q, 2H, CH ₂ CH ₃) 8.05(d, 1H, F-C=C-H) 9.00(s, 1H, N=C-H)	C ₁₈ H ₂₂ FN ₅ O ₃ S	53.07 53.35	5.41 5.60	17.20 17.41
14	n-C ₃ H ₇	206~208	82	0.70	DMF + EtOH	2980, 2920(AlC-H) 1730, 1640(C=O) 1540, 1490(ArC=C) 1220(C=S)	1.40(t, 3H, CH ₂ CH ₃) 4.50(q, 2H, CH ₂ CH ₃) 8.00(d, 1H, F-C=C-H) 9.00(s, 1H, N=C-H)	C ₁₉ H ₂₄ FN ₅ O ₃ S	54.16 54.41	5.70 5.82	16.63 16.79
15	i-C ₃ H ₇	211~213	85	0.70	DMF + EtOH	2960, 2920(AlC-H) 1720, 1630(C=O) 1530, 1480(ArC=C) 1230(C=S)	1.42(t, 3H, CH ₂ CH ₃) 1.20[d, 6H, CH(CH ₃) ₂] 4.56(q, 2H, CH ₂ CH ₃) 7.95(d, 1H, F-C=C-H) 8.95(s, 1H, N=C-H)	C ₁₉ H ₂₄ FN ₅ O ₃ S	54.16 54.41	5.70 5.86	16.63 16.81
16	n-C ₄ H ₉	204~108	81	0.66	DMF + EtOH	2980, 2920(AlC-H) 1720, 1640(C=O) 1540, 1480(ArC=C) 1220(C=S)	1.40(t, 3H, CH ₂ CH ₃) 4.55(q, 2H, CH ₂ CH ₃) 8.00(d, 1H, F-C=C-H) 8.95(s, 1H, N=C-H)	C ₂₀ H ₂₆ FN ₅ O ₃ S	55.17 55.40	5.98 5.89	16.09 16.23
17	i-C ₄ H ₉	200~202	89	0.61	DMF + EtOH	2960, 2920(AlC-H) 1720, 1640(C=O) 1560, 1480(ArC=C) 1210(C=S)	1.45(t, 3H, CH ₂ CH ₃) 1.21(d, 6H, CH(CH ₃) ₂) 4.55(q, 2H, CH ₂ CH ₃) 7.95(d, 1H, F-C=C-H) 9.00(s, 1H, N=C-H)	C ₂₀ H ₂₆ FN ₅ O ₃ S	55.17 55.34	5.98 6.07	16.09 16.26

^{a)}The developing solvent was a mixture of CHCl₃ : MeOH : toluene : H₂O (10 : 10 : 5 : 2)

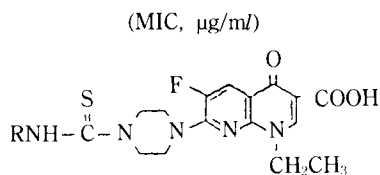
Table II - 1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(arythiocarbamyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acids



No.	-R	mp(°C)	Yield(%)	TLC ^{a)} (Rf. value)	Recrystal solvent	IR spectra (KBr)cm ⁻¹	NMR spectra (DMSO-d ₆ +CDCl ₃)δ(ppm)	Molecular formula ^{b)}	Anal. Calcd. C H N	Found H N
18	C ₆ H ₅	205~207	87	0.62	DMF	2980, 2390(AH-C-H) 1710, 1630(C=O) 1530, 1490(ArC=C) 1215(C=S)	1.42(t, 3H, CH ₂ CH ₃) 4.50(s, 2H, CH ₂ -CH ₃) 7.15~7.80(m, 5H, phenyl-H) 7.95(d, 1H, F-C=C-H) 8.95(s, 1H, N=C-H)	C ₂₃ H ₂₂ FN ₅ O ₃ S	58.02 58.40	4.84 4.95 15.38 15.51
19	p-ClC ₆ H ₄	170~172	85	0.61	DMF	2980, 2930(AH-C-H) 1720, 1630(C=O) 1535, 1490(ArC=C) 1220(C=S)	1.40(t, 3H, CH ₂ CH ₃) 4.45(q, 2H, CH ₂ CH ₃) 7.20~7.75(m, 4H, phenyl-H) 7.92(d, 1H, F-C=C-H) 8.92(s, 1H, N=C-H)	C ₂₃ H ₂₁ FN ₅ O ₃ S	53.99 54.12	4.29 4.40 14.31 14.50
20	p-CH ₃ C ₆ H ₄	190~192	89	0.63	DMF	2980, 2930(AH-C-H) 1720, 1640(C=O) 1500, 1470(ArC=C) 1220(C=S)	1.42(t, 3H, CH ₂ CH ₃) 4.50(q, 2H, CH ₂ CH ₃) 7.20~7.80(m, 4H, phenyl-H) 7.95(d, 1H, F-C=C-H) 8.95(s, 1H, N=C-H)	C ₂₃ H ₂₄ FN ₅ O ₃ S	58.85 59.07	5.12 5.28 14.93 15.16
21	p-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	186~188	81	0.74	DMF	2970, 2920(AH-C-H) 1715, 1635(C=O) 1520, 1490(ArC=C) 1240(C=S)	1.40(t, 3H, N-CH ₂ CH ₃) 4.45(q, 2H, N-CH ₂ CH ₃) 6.75~7.25(m, 4H, phenyl-H) 8.05(d, 1H, F-C=C-H) 8.95(s, 1H, N=C-H)	C ₂₄ H ₂₆ FN ₅ O ₃ S	57.72 57.98	5.21 5.35 14.0 14.3
22	β-naphthyl	216~218	85	0.70	DMF	2980, 2920(AH-C-H) 1720, 1630(C=O) 1520, 1480(ArC=C) 1220(C=S)	1.42(t, 3H, CH ₂ CH ₃) 4.50(q, 2H, CH ₂ CH ₃) 6.70~7.90(m, 7H, naphthyl-H) 8.00(d, 1H, F-C=C-H) 8.95(s, 1H, N=C-H)	C ₃₀ H ₂₄ FN ₅ O ₃ S	61.78 62.01	4.75 4.84 13.8 14.0

^{a)}The developing solvent was a mixture of CHCl₃ : MeOH : toluene : H₂O (10 : 10 : 5 : 2)

Table III—Antimicrobial activities of compounds [12]-[22]*



No. of compounds	Strains R	<i>Escherichia coli</i> 6-PE-4	<i>Bacillus subtilis</i> 74-51	<i>Proteus vulgaris</i> 78645	<i>Klebsiella pneumoniae</i> JYA-78314	<i>Staphylococcus aureus</i> 79110	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 8765-1 P ₂
12	-CH ₃	3.90	0.13	0.98	3.90	0.98	62.50
13	-CH ₂ CH ₃	7.81	0.25	0.98	7.81	1.95	62.50
14	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	7.81	0.49	7.81	0.98	7.81	125
15	-CH(CH ₃) ₂	15.62	0.49	0.98	15.62	0.25	125
16	-(CH ₂) ₃ CH ₃	1.95	0.98	15.62	0.98	0.98	62.5
17	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	15.62	7.81	15.62	31.25	7.81	62.5
18	-C ₆ H ₅	7.81	1.95	31.25	1.95	31.25	31.25
19	-C ₆ H ₄ Cl(p-)	1.95	0.25	0.98	0.49	3.90	31.25
20	-C ₆ H ₄ CH ₃ (p-)	7.81	0.98	7.81	3.90	31.25	125
21	-C ₆ H ₄ OC ₂ H ₅ (p-)	7.81	0.98	31.25	15.62	62.50	62.5
22	- β -naphthyl	31.25	31.25	250	15.62	125	>125
	Enoxacin	1.95	0.25	1.95	0.13	0.49	7.81

*Cultivated for 24 hrs at 37°C

(C=O), 1550, 1490(aryl C=C), 1220(C=S) cm^{-1}

NMR(CDCl₃+DMSO-d₆): δ 1.40(t, 3H, J=7 Hz, CH₂CH₃), 2.50(s, 3H, N-CH₃), 4.55(q, 2H, J=7 Hz, -CH₂CH₃), 8.0(d, 1H, J=14 Hz, F-C=C-H), 8.95(s, 1H, N=C-H)

Anal. Calcd. for C₁₇H₂₀N₅O₃SF: C 51.91, H 5.09, N 17.81, Found: C 52.17, H 5.25, N 18.06.

이와 동일한 방법으로 alkyl thiocarbamylpiperazinyl-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acids(**12-17**)을 합성하였으며 그 결과를 Table I에 표시하였다.

1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-[4-(p-ethoxyphenylthiocarbamyl)-1-piperazinyl]-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid(21)—1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid 1.44g(4.5m mol)을 CHCl₃-EtOH 용매 100 ml에 녹인 후 p-ethoxyphenylisothiocyanate 1.60g을 EtOH 10 ml에 녹인 용액을 30분간 교반하여 적가한다.

4~5시간 가열 환류시켜 반응을 완결시킨 다음, 감압증류하여 용매를 제거하고 얻은 잔사를 ether로 세척한 후, DMF에서 재결정하여 담황색 결정성 분

말을 얻었다.

수득률: 81%

mp: 186~188°C

TLC: [silica gel 200 μm ; CHCl₃: MeOH: toluene: H₂O(10: 10: 5: 2)] Rf=0.74

IR(KBr): 2970, 2920(aliphatic C-H), 1715, 1635 (C=O), 1520, 1490(aryl C=C), 1240(C=S) cm^{-1}

NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ 1.40(t, 3H, J=7 Hz, N-CH₂CH₃), 4.45(q, 2H, J=7 Hz, N-CH₂CH₃), 6.75~7.25(m, 4H, phenyl-H), 8.05(d, 1H, J=14 Hz, F-C-C-H), 8.95(s, 1H, N=C-H)

Anal. Calcd. for C₂₄H₂₆FN₅O₄S: C 57.72, H 5.21, N 14.03, Found: C 57.98, H 5.35, N 14.31

이와 동일한 방법으로 aryl thiocarbamylpiperazinyl-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid(**18-22**)를 합성하였으며 그 결과를 Table II에 표시하였다.

In vitro antibacterial activity—액체배지회석법에 의하여 최소발육 억제 농도를 측정하였다. 그 방법은 polyethylene glycol 400(이하 PEG)에 합성화합물(**12-22**)을 tween 80 소량 존재하 현탁시키고, 합성화합물의 용매내의 최종농도를 1 ml당 500 μg 으로

하여 원액으로 사용하였다.

멸균 시험관내에 nutrient broth를 2 ml씩 취하고, 상기조제 원액을 2 ml씩 가하여 최고농도의 것으로 하고, 이를 nutrient broth로 배수 희석하였다.

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

문 헌

- 1) 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).
- 2) 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).
- 3) Matsumoto, J., Miyamoto, T., Minamida, A., Nishimura, Y., Egawa, H. and Nishimura, H.: Synthesis of fluorinated pyridines by Balz-Schieman reaction. An alternative route to enoxacin, a new antibacterial pyridonecarboxylic acid. *J. Heterocycl. Chem.* **21**, 673(1984).
- 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) 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).
- 6) 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).
- 7) 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).
- 8) 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).
- 9) Kondo, H., Sakamoto, F., Kodera, Y. and Tsukamoto, G.: Studies on Prodrugs; Synthesis and antimicrobial activity of N-(oxoalkyl) norfloxacin derivatives. *J. Med. Chem.* **29**, 2020(1986).
- 10) Ann. Drug Data Rep. **8**, 495(1986).
- 11) Ann. Drug Data Rep. **10**, 324(1988).
- 12) Ann. Drug Data Rep. **11**, 495(1989).
- 13) 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).
- 14) Moore, L.M. and Crossley, F.S.: *Organic synthesis Col.* Vol.3, p.599(1954).
- 15) Vogel, A.I.: *A textbook of practical organic chemistry*, 5th Ed., Longman. New York, pp.966-968(1988).