

7-[3-히드록시-(4-메틸티오 또는 4-메틸티오메틸)피롤리디닐] 퀴놀린-3-카르복실산의 합성과 항균작용

이재욱* · 손호정 · 이규삼 · 유영효 · 윤길중

*(주) 대웅제약 중앙연구소

(Received October 14, 1994)

Synthesis and Antimicrobial Activity of 7-[3-Hydroxy-(4-methylthio or 4-methylthiomethyl)pyrrolidinyl]quinoline-3-carboxylic Acids

Jae Wook Lee*, Ho Jung Son, Kyu Sam Lee, Young Hyo Yu and Geal Jung Yoon

*R&D Center, Dae Woong Pharmaceutical Co. Ltd., 223-23

Sangdaewondong, Sungnam, Kyungido 462-120, Korea

Abstract—A number of 7-[3-hydroxy-(4-methylthio or 3-methylthiomethyl)pyrrolidinyl]quinoline-3-carboxylic acids were synthesized by condensation of 7-fluoro substituted quinoline-3-carboxylic acid with 3-hydroxy-4-methylthiopyrrolidine or 3-hydroxy-4-methylthiomethylpyrrolidine. The *in vitro* antimicrobial activity of them were tested against twenty species of Gram-positive or Gram-negative microorganisms. It showed remarkable antibacterial activity, particularly against Gram-positive microorganisms. Among those 1-cyclopropyl-5-amino-6,8-difluoro 7-(3-hydroxy-4-methylthio methylpyrrolidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (**12d**) and 1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-7-(3-hydroxy-4-methylthiomethylpyrrolidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (**12g**) showed the most potent *in vitro* antibacterial activity, and **12d** showed better antibacterial activity against MRSA compared to ciprofloxacin and sparfloxacin.

Keywords □ 3-hydroxy-4-methylthiopyrrolidine, 3-hydroxy-4-methylthiomethylpyrrolidine, quinolone antibacterial, antibacterial activity, MRSA.

경구용 항균제로 광범위한 항균활성을 갖고 있는 퀴놀론계 항균제는 퀴놀론 또는 나프티리딘 모핵의 7번 위치에 피페라진과 같은 디아민 형태의 치환기를 갖고있다.¹⁾ 7번 위치의 치환기가 항균력과 항균범위에 큰 영향을 주기 때문에 새로운 치환기를 도입하여 항균력과 항균범위를 향상시키고자 하는 연구가 활발히 진행되고 있다.²⁾ 현재 사용되고 있는 퀴놀론계 항균제들도 Gram 음성균에 대한 항균력은 우수한데 비해 Gram 양성균에 대한 항균력은 다소 떨어지고, MRSA 등 내성균주에 대한 약효개선이 요구되고 있다.

본 저자들은 광범위한 항균활성을 갖는 신물질 개

발을 위해 7번 위치에 새로운 치환기를 갖고 있는 퀴놀론 유도체의 합성과 항균작용에 대하여 연구하여 왔으며, 최근에 Gram 양성균에 대한 항균력이 매우 우수한 새로운 퀴놀론 유도체의 합성과 항균작용에 대하여 보고하였다.³⁾ 이러한 구조활성 관계로부터 항균범위의 증진을 목적으로 7번 위치에 3-히드록시-4-메틸티오피롤리딘과 3-히드록시-4-메틸티오메틸피롤리딘이 치환된 새로운 퀴놀론 유도체를 합성하여 항균활성을 검색하였다.

실 험

사용한 시약들은 Aldrich社와 Fluka, Janssen, Tokyo Kasei 그리고 동양화학 등의 전문시약회사 제품

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

을 사용하였다. Thin layer chromatography(TLC)는 Kieselgel 60F₂₅₄를 사용했고 Column chromatography에 사용된 silica gel은 230~400 mesh 입자크기이다. 용점은 Gallenkamp melting point apparatus를 이용하여 측정하였고 온도보정은 하지 않았다. NMR은 Bruker FT-80형을 사용하였고 Tetramethylsilane(TMS)를 내부 표준물질로 사용하였다.

N-tert-Butoxycarbonyl-3,4-epoxyproline(3)의 합성—물 20 mL에 NaOH 0.64 g(16 mmole)을 녹인 용액에 3-pyrroline(1) 1 g(14.5 mmole)을 가하고 0°C로 냉각한다. Di-tert-butyl dicarbonate 3.5 g(16 mmole)을 dioxane 20 mL에 녹인 용액을 적가한 후, 상온에서 15시간 교반하고 30% NaOH 용액으로 pH 11로 조절한다. 에틸에테르 80 mL을 가하고 유기층을 분리하여 MgSO₄로 건조하고, 감압농축하면 정량적인 양으로 N-tert-butoxycarbonyl-3-pyrroline(2)을 얻는다. 화합물(2)을 디클로로메탄 20 mL을 가하고 0°C로 냉각한다. 3-Chloroperbenzoic acid(70~75%) 4.1 g(23.8 mmole)을 디클로로메탄 20 mL에 녹인 용액을 적가한 후, 상온에서 20시간 교반한다. 침전물을 여과하고 디클로로메탄 60 mL을 가한 후 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고 MgSO₄로 건조하였다. 용액을 감압농축한 후 관크로마토그래피(에틸에테르 : n-헥산 = 1 : 1)를 이용하여 무색 유상의 목적물 2.23 g(수율 83%)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.44(9H, s), 3.22~3.90(6H, m),

N-tert-Butoxycarbonyl-3-hydroxy-4-methylthiopyrrolidine(4)의 합성—N-tert-Butoxycarbonyl-3,4-epoxyproline(3) 2.1 g(11.34 mmole)과 sodium thiomethoxide 0.95 g(13.6 mmole)을 디메틸포름아미드 20 mL에 녹인 후 상온에서 10시간 교반하였다. 증류수 50 mL를 가하고 에틸아세테이트로 추출한 후 유기층을 MgSO₄로 건조하고 감압농축하여 연노랑 유상의 목적물 2.42 g(수율=93%)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.46(9H, s), 2.17(3H, s), 2.74(1H, s), 2.96~3.40(3H, m), 3.63~3.96(2H, m), 4.14~4.31(1H, m).

3-Hydroxy-4-methylthiopyrrolidine · TFA염(5)의 합성—N-tert-Butoxycarbonyl-3-hydroxy-4-methylthiopyrrolidine(4) 0.5 g(2.18 mmole)에 anisole 0.2 mL를 가한다음, trifluoroacetic acid 4 mL를 0°C에서 적가한 후 상온에서 2시간 동안 교반한다. 반응액을

감압농축한 후, n-헥산(5 mL×4)으로 씻어준 다음 감압농축하여 갈색 유상의 목적물 0.5 g(수율=94%)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃/D₂O): δ 2.19(3H, s), 3.0~4.01(5H, m), 4.16~4.42(1H, m).

N-tert-Butoxycarbonyl-3-hydroxy-4-hydroxymethylpyrrolidine(7)의 합성—N-Benzyl-3-hydroxy-4-hydroxymethylpyrrolidine(6) 6.6 g(0.03 mmole)을 메탄올 50 mL에 녹인 후, 5% Pd/C 0.4 g을 첨가하고 수소기압하에서 상온에서 15시간 교반한다. 유기층을 여과하여 감압농축시킨 잔사에 증류수 10 mL을 가한 후 1N NaOH 수용액 20 mL을 가하고 0°C로 냉각시킨다. Di-tert-butyl dicarbonate 8.28 g(0.038 mole)을 dioxane 25 mL에 녹인 용액을 적가한 후, 상온에서 15시간 교반하고 에틸아세테이트로 추출한다. MgSO₄로 건조하고 감압농축한 후 관크로마토그래피(에틸아세테이트)을 이용하여 무색 유상의 목적물을 4.5 g(수율=72.3%)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃/D₂O): δ 1.45(9H, s), 2.24~2.40(1H, m), 3.07~3.87(6H, m), 4.12~4.47(1H, m).

N-tert-Butoxycarbonyl-3-hydroxy-4-methansulfonyloxymethylpyrrolidine(8)의 합성—N-tert-Butoxycarbonyl-3-hydroxy-4-hydroxymethylpyrrolidine(7) 4.48 g(0.02 mole)을 디클로로메탄 25 mL에 녹인 후 트리에틸아민 3.07 mL(0.02 mole)을 첨가하여 0°C로 냉각한다. Methanesulfonyl chloride 1.71 mL(0.02 mole)을 디클로로메탄 15 mL에 녹인 용액을 적가하고 0°C에서 15시간 교반한다. 증류수 25 mL을 가하고 에틸아세테이트로 추출하여 MgSO₄로 건조하고 감압농축한 후 관크로마토그래피(에틸아세테이트 : n-헥산 = 1 : 1)을 이용하여 연노랑 유상의 목적물을 4.1 g(수율=67%)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃/D₂O): δ 1.46(9H, s), 3.0(3H, s), 2.26~2.49(1H, m), 3.08~3.40(6H, m), 4.14~4.48(1H, m).

N-tert-Butoxycarbonyl-3-hydroxy-4-methylthiopyrrolidine(9)의 합성—N-tert-Butoxycarbonyl-3-hydroxy-4-methansulfonyloxymethylpyrrolidine(8) 4 g(0.013 mole)과 소듐티오메톡사이트 1.15 g(0.016 mole)에 디메틸포름아미드 25 mL를 가한 후 상온에서 10시간 교반한다. 증류수 20 mL을 가하고 에틸아세테이트로 추출한 후 MgSO₄로 건조

시키고 감압농축하면 황갈색 유상의 목적물을 2.9 g (수율=87%)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.47(9H, s), 2.16(3H, s), 2.27~2.63(3H, m), 2.90(1H, br s), 2.97~3.35(2H, m), 3.58~3.79(2H, m), 4.07~4.22(m, 1H).

3-Hydroxy-4-methylthiomethylpyrrolidine · TFA 염(10)의 합성—화합물(9)을 출발물질로 하여 화합물(5)의 제조방법과 동일한 방법으로 상기 화합물을 황갈색 유상으로 93%의 수율로 얻었다.

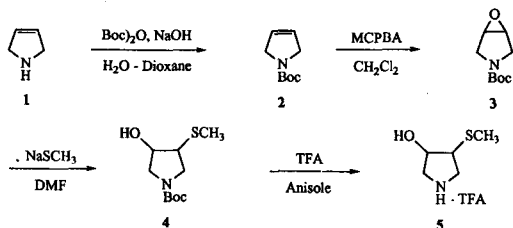
¹H-NMR(CDCl₃/D₂O): δ 2.18(3H, s), 2.29~2.66(3H, m), 3.01~3.81(4H, m), 4.06~4.26(1H, m).

Quinolone 유도체 합성—Quinolone 유도체 합성은 다음과 같은 일반적인 방법으로 합성하였다. Quinolone 모핵 1당량을 아세트니트릴 용매에 현탁시킨 후 DBU 1당량을 가하여 10분간 교반시킨 후 C-7 아민 2당량과 트리에틸아민 4당량을 아세트니트릴 용매와 혼합후 상기 용액에 가하였다. 60°C 내외 또는 환류하에서 6시간에서 48시간 반응시키고 상온으로 온도를 내린후 석출된 결정을 여과하여 디에틸에테르로 씻어주고 건조하여 목적물을 얻었다.

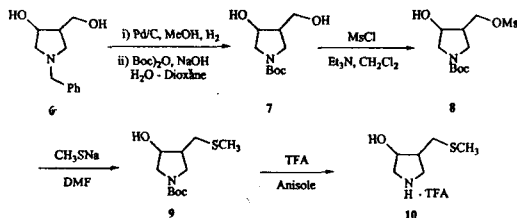
결과 및 고찰

합성—퀴놀린 및 나프티리딘 모핵의 7번 위치에 3-hydroxy-4-methylthiopyrrolidine과 3-hydroxy-4-methylthiomethylpyrrolidine이 치환된 새로운 유도체를 합성하여 항균제로서의 활성을 검색하였다. 3-Hydroxy-4-methylthiopyrrolidine과 3-hydroxy-4-methylthiomethylpyrrolidine은 Scheme I, II에 나타나 있는 바와 같이 합성을 하였다.

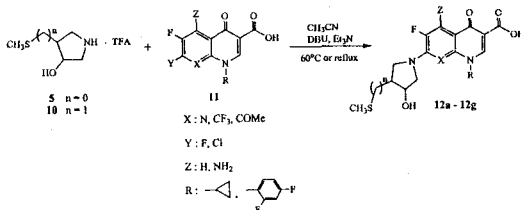
3-Hydroxy-4-methylthiopyrrolidine의 합성—Scheme I에 있는 바와 같이 3-pyrroline(1)을 출발물질로 해서 Boc group으로 보호시켜서 (2)번 화합물을 얻고, MCPBA를 이용해서 epoxide(3)을 만든다.



Scheme I



Scheme II



Scheme III

Epoxide 화합물과 소듐티오메톡사이드를 DMF에서 반응시켜 화합물(4)를 얻고 이것을 trifluoroacetic acid로 탈보호시켜 목적화합물을 TFA염(5)으로 합성하였다.

3-Hydroxy-4-methylthiomethylpyrrolidine의 합성—Scheme II에 있는 바와 같이 N-benzyl 3-hydroxy-4-hydroxymethylpyrrolidine(6)을 출발물질로 해서 benzyl기를 탈보호시키고 Boc group으로 보호시켜서 (7)번 화합물을 만든 후 트리에틸아민과 메탄술포닐클로라이드와 반응시켜 화합물(8)을 만든다. 화합물(8)과 소듐티오메톡사이드를 DMF에서 반응시켜 화합물(9)을 얻고 이것을 trifluoroacetic acid로 탈보호시켜 목적화합물을 TFA염(10)으로 합성하였다.

Quinolone 유도체 합성—Quinolone 모핵 합성은 문헌에 알려진 방법으로 합성하였다.⁵⁻⁸⁾ Quinolone 모핵과 C-7 아민 치환체와의 반응은 Scheme III에 나타나 있는 바와 같이 아세트니트릴 용매에서 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-ene(DBU) 1당량, C-7 아민 2당량, 트리에틸아민 4당량을 사용하여 60°C 내외 또는 환류하에서 6시간에서 48시간 정도 반응시켜서 quinolone 유도체를 얻었다. 이렇게 만들어진 유도체는 Table I에 나타내었다.

약효의 검색—합성된 화합물(12)은 Gram 양성균 및 Gram 음성균 20종에 대해서 항균활성을 시험하

Table I—Synthesis of Quinolone and Naphthyridine Carboxylic Acids (**12**)

No	n	R	X	Z	Yield(%)	mp(°C)	¹ H NMR δ(ppm)
12a	0	c-C ₃ H ₅	CF	H	70	218~219(dec.)	DMSO-d ₆ /D ₂ O: 0.82~1.4(4H, m), 2.15(3H, s), 3.39~4.27(6H, m), 5.43(1H, m), 7.70(1H, dd, J=13.76 Hz, 1.78 Hz), 8.62(1H, s).
12b	0	c-C ₃ H ₅	CF	NH ₂	65	230(dec.)	DMSO-d ₆ /D ₂ O: 0.8~1.4(4H, m), 2.18(3H, s), 3.34~4.34(6H, m), 5.46(1H, m), 8.46(1H, s).
12c	1	c-C ₃ H ₅	CF	H	68	203~207	DMSO-d ₆ /D ₂ O: 1.01~1.30(4H, m), 2.13(3H, s), 2.20~2.84(3H, m), 3.02~4.02(5H, m), 5.33(1H, m), 7.71(1H, dd, J=14.02 Hz, 1.80 Hz), 8.62(1H, s).
12d	1	c-C ₃ H ₅	CF	NH ₂	68	198(dec.)	DMSO-d ₆ /D ₂ O: 0.9~1.39(4H, m), 2.15(3H, s), 2.23~2.91(3H, m), 3.2~4.4(5H, m), 5.25(1H, m), 8.46(1H, s).
12e	1	c-C ₃ H ₅	N	H	75	218~219(dec.)	DMSO-d ₆ /D ₂ O: 0.9~1.4(4H, m), 2.11(3H, s), 2.2~3.0(3H, m), 3.2~4.4(5H, m), 5.32(1H, m), 7.93(1H, d, J=12.77 Hz), 8.55(1H, s).
12f	1	2,4-F ₂ Ph	N	H	78	199~200(dec.)	DMSO-d ₆ /D ₂ O: 2.09(3H, s), 2.28~2.59(3H, m), 3.2~4.4(4H, m), 5.24(1H, m), 7.2~7.95(3H, m), 8.04(1H, d, J=12.64 Hz), 8.76(1H, s).
12g	1	C-C ₃ H ₅	COMe	H	58	220~222(dec.)	DMSO-d ₆ /D ₂ O: 0.8~1.32(4H, m), 2.1(3H, s), 2.3~2.7(3H, m), 3.48(3H, s), 3.3~4.45(5H, m), 5.22(1H, m), 7.64(1H, d, J=14.09 Hz), 8.63(1H, s).

Table II—Antibacterial Activity of New Quinolones and Naphthyridine Carboxylic Acids(MIC; μg/ml)

No.	Strains	Compounds							
		12a	12b	12c	12d	12e	12f	12g	CPEX*
1	S. Pyogenes A 308	3.125	3.125	3.125	0.391	3.125	3.125	0.049	1.563
2	S. Pyogenes A 77	3.125	0.781	1.563	0.391	1.563	0.391	0.049	0.391
3	S. faecium MD 86	12.5	6.25	1.563	0.391	1.563	0.781	0.049	0.391
4	S. aureus SG 511	0.391	0.391	0.098	0.004	0.098	0.098	0.013	0.195
5	S. aureus 285	0.781	0.391	0.098	0.013	0.098	0.025	0.013	0.781
6	S. aureus 503	0.391	0.195	0.049	0.004	0.098	0.098	0.007	0.391
7	E. coli O 55	0.195	0.391	0.391	0.049	0.195	0.781	0.098	0.007
8	E. coli DC 0	12.5	12.5	12.5	6.25	12.5	100	6.25	0.195
9	E. coli DC 2	25	3.125	1.563	0.391	0.781	12.5	0.195	0.049
10	E. coli TEM	1.563	0.781	0.781	0.098	0.195	0.781	0.391	0.013
11	E. coli 1507 E	1.563	0.391	1.563	0.195	0.781	3.125	0.391	0.013
12	P. aeruginosa 9027	25	100	12.5	6.25	12.5	>100	12.5	0.391
13	P. aeruginosa 1592 E	12.5	12.5	12.5	6.25	25	>100	12.5	0.195
14	P. aeruginosa 1771	12.5	6.25	12.5	6.25	12.5	>100	12.5	0.391
15	P. aeruginosa 1771 M	0.391	0.391	1.563	0.195	0.781	6.25	6.25	0.195
16	S. typhimurium	1.563	0.391	1.563	0.195	0.781	3.125	0.391	0.013
17	K. oxytoca 1082 E	6.25	0.781	0.391	0.049	0.098	0.781	0.025	0.004
18	K. aerogenes 1552 E	1.563	0.781	0.781	0.391	1.563	6.25	1.563	0.025
19	E. cloacae P 99	0.391	0.781	0.781	0.195	0.391	3.125	0.391	0.013
20	E. cloacae 1321 E	0.195	0.781	0.391	0.391	0.391	3.125	0.098	0.007

CPEX* = Ciprofloxacin

Table III—Antibacterial Activity of New Quinolone against MRSA(MIC; $\mu\text{g/ml}$)

No.	Strains	Compounds		
		12d	SPFX*	CPFX*
1	Staphylococcus aureus 88E	0.025	0.098	0.781
2	Staphylococcus aureus 121E	0.025	0.049	0.781
3	Staphylococcus aureus 208E	0.013	0.049	0.391
4	Staphylococcus aureus 256E	0.013	0.049	0.391
5	Staphylococcus aureus 690E	0.013	0.049	0.391
6	Staphylococcus aureus 692E	0.007	0.098	0.781
7	Staphylococcus aureus 693E	0.013	0.049	0.391
8	Staphylococcus aureus 694E	0.049	0.049	0.391
9	Staphylococcus aureus 695E	0.013	0.098	0.391
10	Staphylococcus aureus 697E	0.013	0.049	0.781
11	Staphylococcus aureus 701E	0.025	0.049	0.391
12	Staphylococcus aureus 703E	0.025	0.040	0.391
13	Staphylococcus aureus 705E	0.013	0.098	0.391
14	Staphylococcus aureus 706E	0.013	0.098	0.391
15	Staphylococcus aureus 707E	0.025	0.049	0.391
16	Staphylococcus aureus 708E	0.004	0.025	0.391
17	Staphylococcus aureus 711E	0.013	0.025	0.391
18	Staphylococcus aureus 714E	0.004	0.098	0.391
19	Staphylococcus aureus 725E	0.007	0.049	0.391

*SPFX=Sparfloxacin, CPFX=Ciprofloxacin

였다. 이때의 항균시험의 시험방법은 Japanese Chemotherapy Society의 표준방법에 의해서 한천 플레이트 희석법으로 실시하였다.⁹⁾ 최소 발육저지 농도(MIC; $\mu\text{g/ml}$)는 대조물질로 사용한 ciprofloxacin과 비교하였다. 그 실험결과는 Table II에 나타내었다.

Table II에 나타난 바와 같이 대조물질인 ciprofloxacin과 비교할때 Gram 양성균에 대한 항균력은 동등하거나 우수하며 특히, Staphylococcus aureus에 대해서는 화합물 12d, 12g의 항균력이 3배에서 5배 우수한 항균력을 나타내었고, Gram 음성균에 대해서는 ciprofloxacin에 비해 떨어지는 약효를 보여주었다. 화합물 12를 내성균주인 MRSA에 대한 항균 활성을 시험한 결과 대조물질인 ciprofloxacin과 sparfloxacin 보다 우수한 항균력을 보여주었고, 실험 결과는 Table III에 나타내었다. 결론적으로 7번 위치의 치환기에 OH기가 도입된 결과 Gram 음성균에 대한 항균력의 개선에 좋은 영향을 주지 못하는 것으로 나타났으며,^{3a)} 7번 위치의 치환기로 3-히드록시-4-메틸티오메틸피롤리딘이 3-히드록시-4-메틸티오피롤리딘보다 약간 우수한 항균작용을 보여주었다.

문 헌

- 1) a) 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).
b) 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).
c) Wise, R., Andrew, J. and Edware, L.: *In vitro* activity of Bay 09867, a new quinolone derivative, compared with those of other antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **23**, 559 (1983).
d) Sata, K., Matsuura, Y., Inoue, M., Une, T., Osada, Y., Ogawa, H. and Mitsuhashi,.: *In vitro* and *in vivo* activity of DL-8280, a new oxazine derivative, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **22**, 548 (1982).
- 2) Wolfson, J., and Hooper, D. C.: *Quinolone Antimicrobial Agents*: Am. Soc. Microbiol., Washington,

- DC, pp. 3 (1993).
- 3) a) Lee, J. W., Kang, T. C., Lee, K. S., Son, H. J., Yoon, G. J., Yu, Y. H. and Kim, D. Y.: Synthesis and antibacterial activity of 7-[(3-methylthio or 3-methylthiomethyl)pyrrolidinyl]quinolone-3-carboxylic acids. *J. Pharm. Soc. Korea*, **38**, 197 (1994).
 - b) Lee, J. W., Kang, T. C., Lee, K. S., Park, N. J. and Kim, D. Y.: Synthesis and biological activity of 7-(3-amidinopyrrolidinyl)quinolone-3-carboxylic acids. *Korean J. Med. Chem.*, **4**, 35 (1994).
 - c) Yu, Y. H., Park, N. J., Kim, B. O., Choi, M. J., Shim, J. S., Kang, T. C., Lee, J. W. and Kim, D. Y.: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of the new quinolone, DWQ-013, *J. Pharm. Soc. Korea*, **38**, 265 (1994).
 - 4) Jaeger, E. and Biel, J. H.: Pyrrolidinediols. 1-Substituted 3-Hydroxymethyl-4-hydroxypyrrolidines and Derivatives. *J. Org. Chem.*, **26**, 1519 (1961).
 - 5) Sanchez, J. P., Domagala, J. M., Hagen, S. E., Heifetz, C. L., Hutt, M. P., Nichols, J. B., and Trehan, A. K. : Quinolone antibacterial agents. Synthesis and structure-activity relationships of 8-substituted quinolone-3-carboxylic acids and 1,8-naphthyridine-3-carboxylic acids. *J. Med. Chem.*, **31**, 983 (1988).
 - 6) Domagala, J. M., Heifetz, C. L., Hutt, M. P., Mich, T. F., Nichols, J. B., Solomon, M., and Worth, D. F.: 1-Substituted 7-[3-(Ethylamino)-methyl]-1-pyrrolidinyl[6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinocarboxylic acids. New quantitative structure activity relationships at N1 for the quinolone antibacterials. *J. Med. Chem.*, **31**, 991 (1988).
 - 7) Domagala, J. M., Bridges, S. J., Culbertson, T. P., Gambino, L., Hagen, S. E., Karrick, G., Porter, K., Sanchez, J. P., Sesnie, J. A., Spense, F. G., Szotek, D. D., and Wemple, J.: Synthesis and Biological activity of 5-amino-and 5-hydroxyquinolones, and the overwhelming influence of the remote N1-substituent in determining the structure activity relationship. *J. Med. Chem.*, **34**, 1142 (1991).
 - 8) Masuzawa, K., Suzue, S., Hirai, K., and Ishizaki, T.: Eur. Pat 0230295 (1987).
 - 9) Japan Society of Chemotherapy(日本化学療法学会) : 最小發育阻止濃度(MIC) 測定法. *Chemotherapy*, **23**, 1~2 (1975).