

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
99 (5) 483-492 (1979)

UDC 547.831.9.04.09 : 615.281.011.5.015.11.076.7

合成化学療法薬 (第 5 報¹⁾) Thiazolo[5,4-*f*]quinolinecarboxylic
Acid 誘導体の抗菌活性²⁾

門矢静夫, 長崎泉吉
第一製薬株式会社研究所³⁾

Synthetic Chemotherapeutic Agents. V.¹⁾ Antibacterial Activities of
Thiazolo[5,4-*f*]quinolinecarboxylic Acid Derivatives²⁾

SHIZUO KADOYA and SENKICHI NAGASAKI
Research Institute, Daiichi Seiyaku Co., Ltd.³⁾

(Received November 16, 1978)

Antimicrobial activities of 98 thiazoloquinolinecarboxylic acids were determined *in vitro*. Activities were classified into four groups, +++, ++, +, —, based on the average bacteriostatic index calculated by the equation, $\log_2[100/\text{MIC}(\mu\text{g/ml})]$. In the 2,6-disubstituted derivatives, 2-alkoxy compounds were active only against Gram-positive bacteria, while 2-HO, MeO₂S and NC derivatives were active only against Gram-negative bacteria. 2-Amino and 2-carbamoyl compounds had no activities. In the 3,6-dialkyl-2-oxo derivatives, the most effective alkyl substituent was Me or Et group. Replacement of 2-oxo group by thioxo, imino or hydrazino group resulted in lowering of the activities. The maximum activity of 3-N-alkyl compounds existed in the Me group against both Gram-positive and -negative bacteria, while the corresponding 2-O-alkyl derivatives became stronger against Gram-positive bacteria, but weaker against Gram-negative bacteria with the increase in the length of methylene chain. 6-Ethyl-2,3,6,9-tetrahydro-3-methyl-2,9-dioxothiazolo[5,4-*f*]quinoline-8-carboxylic acid was found to have the highest activities against Gram-positive and -negative bacteria including *Escherichia coli* resistant to nalidixic acid and *Pseudomonas aeruginosa*.

Keywords—thiazolo[5,4-*f*]quinolinecarboxylic acids; 2,6-disubstituted derivative; 3,6-disubstituted derivative; *in vitro* antibacterial activity; bacteriostatic index; minimum inhibitory concentration; structure-activity relationship

Nalidixic acid⁴⁾ はグラム陰性菌感染症に有効な合成抗菌薬として知られている。近年その類縁体に関する研究が数多く報告されており、それらの内容は最近の総説⁵⁾ にまとめられている。著者らは nalidixic acid のグラム陰性菌に対する活性を保持したまま、陽性菌に対しても活性を有する抗菌薬を探索することを目的に、キノリン環の 5, 6 位にチアゾール環の縮合した thiazolo[5,4-*f*]quinolinecarboxylic acid 類を多数合成し、すでに報告した^{1,6)}

本報告は、今回新たに追加合成した 26 種誘導体を加えて、合計 98 種の化合物の試験管内抗菌活性を測定し、構

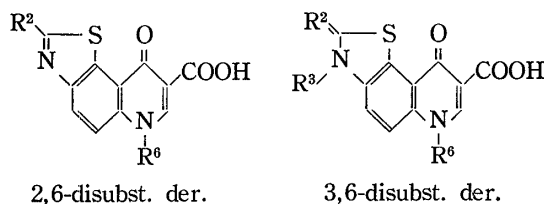
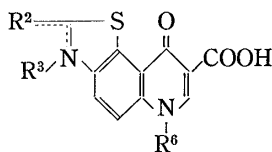


Chart 1

- 1) 第 4 報 : N. Suzuki, S. Kadoya, R. Dohmori, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **24**, 1050 (1976).
- 2) 日本薬学会第 94 年年会で発表, 仙台, 1974 年 4 月.
- 3) Location: Minamifunabori-cho, Edogawa-ku, Tokyo.
- 4) G.Y. Leshner, E.J. Froelich, M.D. Gruett, J.H. Baileg, R.B. Brundage, *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 1063 (1962).
- 5) R. Albrecht, "Progress in Drug Research," Vol. 21, ed. by E. Jucker, Birkhäuser Verlag, Basel, 1977, pp.9-104.
- 6) R. Dohmori, S. Kadoya, I. Takamura, N. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **24**, 130 (1976); S. Kadoya, I. Takamura, N. Suzuki, R. Dohmori, *ibid.*, **24**, 136 (1976); S. Kadoya, N. Suzuki, I. Takamura, R. Dohmori, *ibid.*, **24**, 147 (1976).

TABLE I. Miscellaneous Thiazolo[5,4-*f*]quinolinecarboxylic Acids

Compd. No.	R ²	R ³	R ⁶	mp (°C) ^a	Formula	Analysis (%)		
						Calcd. (Found)	C	H N
7	MeS	—	Me	>300	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₃ S ₂	50.97 (51.17)	3.29 3.29	9.15 9.51
8	MeSO ₂	—	Me	>300	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₅ S ₂	46.15 (46.44)	2.98 2.64	8.28 8.49
9		—	Me	>300	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	55.64 (55.83)	4.38 4.44	12.17 11.96
10	Cl	—	Me	>300	C ₁₂ H ₇ N ₂ O ₃ SCl	48.90 (49.03)	2.39 2.62	9.51 9.50
12	MeO	—	Me	>300	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	53.79 (54.08)	3.47 3.45	9.65 9.95
17	MeOOC	—	Et	252 (dec.)	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₅ S	54.21 (54.03)	3.64 3.64	8.43 8.84
30		—	Et	252 (dec.)	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	54.37 (54.49)	3.95 3.67	12.68 12.45
55	MeS	—	Et ₂ NCH ₂ CH ₂ · HCl	263—265 (dec.)	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃ S ₂ · HCl	50.51 (50.13)	5.18 5.21	9.82 9.99
6	O	H	H	>300	C ₁₁ H ₆ N ₂ O ₄ S	50.38 (49.99)	2.31 2.41	10.68 10.36
59	O	Et	Me	>300	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄ S	55.25 (54.86)	3.98 3.95	9.21 8.95
60	O	<i>n</i> -Pr	Me	>300	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	56.60 (56.21)	4.43 4.62	8.80 8.76
61	O	<i>n</i> -Bu	Me	>300	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	57.83 (58.17)	4.85 4.98	8.43 8.24
62	O	PhCH ₂	Me	>300	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	62.30 (62.29)	3.85 3.76	7.65 7.80
63	O	CH ₂ =CHCH ₂	Me	>300	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₄ S	56.96 (57.13)	3.82 3.76	8.86 9.01
76	O	Et	<i>n</i> -Pr	288—290 (dec.)	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	57.83 (58.13)	4.85 5.10	8.43 8.37
77	O	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	275—276 (dec.)	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	58.95 (58.72)	5.24 5.21	8.09 7.85
78	O	CH ₂ =CHCH ₂	<i>n</i> -Pr	248—251	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	59.30 (59.15)	4.68 4.66	8.14 7.96
80	O	Et	<i>n</i> -Bu	290—292	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	58.95 (58.71)	5.24 5.13	8.09 8.02
81	O	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	219—221 ^b	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	60.95 (60.79)	5.92 5.80	7.48 7.35
82	O	CH ₂ =CHCH ₂	<i>n</i> -Bu	252—255	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	60.32 (60.74)	5.06 5.02	7.82 7.68
84	O	Et	PhCH ₂	>300	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	63.15 (63.13)	4.24 4.30	7.36 7.63
85	O	PhCH ₂	PhCH ₂	264—266	C ₂₅ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	67.87 (67.46)	4.10 4.03	6.33 6.57
87	O	Et	CH ₂ =CHCH ₂	>300	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	58.18 (59.11)	4.27 4.27	8.48 8.54
88	O	CH ₂ =CHCH ₂	CH ₂ =CHCH ₂	237—241 ^b	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	59.65 (59.78)	4.12 4.02	8.18 7.95
89	O	Me	Et ₂ NCH ₂ CH ₂	215—218 ^b	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	57.58 (57.11)	5.64 5.35	11.19 10.83
91	O	Et	HOOCCH ₂	298—303 ^b (dec.)	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₆ S	51.73 (51.72)	3.47 3.52	8.04 8.10

^a) Recrystallized from DMF unless otherwise stated. ^b) Recrystallized from DMF-MeOH.

造と活性の相関に関して得られた知見をまとめたものである。試験に供した化合物は、2,6-ジ置換体と 3,6-ジ置換体の 2 群に大別される (Chart 1)。

実 験 の 部

試料の合成 前報の方法またはそれに準じた方法により合成した。今回新たに合成した化合物の元素分析値を Table I に示した。

試験菌株 グラム陽性菌 5 種および陰性菌 5 種の合計 10 種菌株を用いた。1) *Staphylococcus aureus*: TERAJIMA, 2) *Diplococcus pneumoniae*: DP-1, 3) *Streptococcus agalactiae*: 9925, 4) *Corynebacterium diphtheriae*: P.W. 8, 5) *Erysipelothrix rhusiopathiae*: CHIRAN, 6) *Escherichia coli*: O111, 7) *Shigella dysenteriae*: HANABUSA, 8) *Shigella flexneri*: 253, 9) *Salmonella typhosa*: H 901, 10) *Pseudomonas aeruginosa*: TSUCHIJIMA.

抗菌力試験用培地 上記 1) および 6—10) 菌株には学研赤痢菌培地⁷⁾を、また 2—5) 菌株にはミューラー・ヒントン培地を用いた。

接種菌量と判定方法 トリプトソイブイオン培地で 37°, 24 時間前培養した菌液を 1000 倍に希釈して、1.6, 3.2, 6.3, 12.5, 25, 50 および 100 (μg/ml) の 7 濃度に薬剤を含有する学研赤痢菌培地には 0.05 ml, ミューラー・ヒントン培地には 1 白金耳それぞれ接種し、37°, 48 時間後の発育阻止状態を肉眼的に観察して最小発育阻止濃度 (MIC, μg/ml) を求めた。

抗菌活性の表示方法 多種化合物の多種菌株に対する活性の比較を合理的にするため、まず MIC 値を下記の式にしたがって、0-6 整数に変換して抗菌指数 (Bacteriostatic Index=B.I.) を求めた。

$$\text{抗菌指数 (B.I.)} = \log_2 [100/\text{MIC}(\mu\text{g/ml})]$$

つぎにグラム陽性菌 5 種、グラム陰性菌 5 種および全菌株 10 種に分けてそれぞれの平均抗菌指数を算出し、さらにはその平均値に基づいて、(-), (+), (++) 等の 4 段階表示も併記して活性を比較した。それらの関係を Table II に示した。なお、この表示方法によれば、nalidixic acid は陽性菌に B.I. = 0.4 (-), 陰性菌には 4.4 (++)、全菌株に対しては 2.4 (+) と表わされる。

TABLE II. Relationship between Bacteriostatic Index (B.I.) and Minimum Inhibitory Concentration (MIC)

MIC (μg/ml)	≥100	50	25	12.5	6.2	3.1	≤1.6
B.I.	0	1	2	3	4	5	6
Classification of activity	—		+		++		+++

$$\text{B.I.} = \log_2 [100/\text{MIC}(\mu\text{g/ml})].$$

結 果 と 考 察

1. 2,6-ジ置換体

6 位の他に 2 位にも置換基を有する 2,6-ジ置換体の抗菌活性を Table III に示した。

試験に供した 56 種化合物の置換基は、6 位が主としてアルキル基よりなる C 含有基の 9 種、また 2 位は H, C, S, N, Cl, O を含む 38 種の置換基である。

R⁶ の活性に与える寄与の大きさを調べるために、R² が MeS, MeO₂S, Cl および OH において、R⁶ を H, Me, Et に変換した場合の抗菌活性を Table IV にまとめた。活性は陽性菌と陰性菌により著しく異なり、陽性菌に対しては H, Me, Et がほぼ同等の抗菌指数 ($\bar{x}_0$) を示したが、一方陰性菌に対しては H < Me < Et の順に活性が上昇し、Et が最も強い置換基であった。また Table III から、R² が HO, MeS において、R⁶ を n-Pr, n-Bu, PhCH₂O, CH₂=CH-CH₂, Et₂NCH₂CH₂NHOC および HOOC に変換しても、(+) 以上の活性化合物は見出せないことが判明した。そこで、R⁶ は Et に固定して、2 位に各種置換基を導入する方針を採用した。

R² と活性の関係においても、やはり陽性菌と陰性菌とで顕著な差が認められた。すなわち PhCH₂O などのアルコキシ基は陽性菌に対してのみ活性を示したが、一方 HO, MeO₂S, NC またはその誘導基は陰性菌のみに有効であった。一般に陰性菌に対して強い活性を示す化合物が多く見出された。すなわち、R² の 38 種置換基のうち

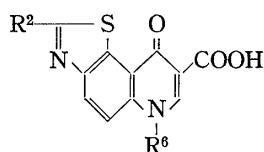
7) S. Nagasaki, N. Nakazawa, Y. Osada, T. Hashizume, Y. Oshima, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **20**, 639 (1972).

TABLE III. Antibacterial Activity of 2,6-Disubstituted Derivatives

No.	Structure		Average bacteriostatic index			
	R ²	R ⁶	G(+) Bact.	G(-) Bact.	G(+) and G(-) Bacteria	
1	H	H	0.6	—	0.2	—
2	Me	H	0	—	0	—
3	MeS	H	0	—	0	—
4	MeSO ₂	H	0	—	0	—
5	Cl	H	2.2	+	0.8	—
6	HO	H	1.4	+	1.8	+
7	MeS	Me	0.6	—	0	—
8	MeSO ₂	Me	0	—	0	—
9		Me	0	—	0	—
10	Cl	Me	3.4	++	3.4	++
11	HO	Me	0	—	2.2	+
12	MeO	Me	0	—	0	—
13	H	Et	0.8	—	3.4	++
14	Me	Et	1.2	+	0	—
15	NC	Et	1.0	+	4.8	++
16	HOOC	Et	0	—	1.0	+
17	MeOOC	Et	0.2	—	2.8	+
18	EtOOC	Et	0	—	0.8	—
19	H ₂ NOC	Et	1.0	+	4.2	++
20	EtNHOC	Et	1.2	+	1.6	+
21	Me(CH ₂) ₃ NHOC	Et	0.4	—	0	—
22	MeCH(OH)CH ₂ NHOC	Et	0	—	1.2	+
23	HO(CH ₂) ₂ NHOC	Et	0	—	1.4	+
24	HO(CH ₂) ₃ NHOC	Et	0	—	0.6	—
25	Et ₂ N(CH ₂) ₂ NHOC	Et	3.6	++	4.8	++
26		Et	0	—	0	—
27		Et	0	—	0	—
28	H ₂ NNHOC	Et	0	—	2.6	+
29	H ₂ NSC	Et	1.8	+	3.6	++
30		Et	0.8	—	4.6	++
31		Et	1.0	+	4.8	++
32		Et	2.8	+	4.8	++
33		Et	0.4	—	3.6	++
34		Et	0.6	—	2.4	+

35	HS	Et	0.4	—	0	—	0.2	—
36	MeS	Et	1.2	+	0.4	—	0.8	—
37	MeSO ₂	Et	0	—	3.8	++	1.9	+
38	H ₂ N	Et	0	—	0	—	0	—
39	MeHN	Et	0.2	—	0	—	0.1	—
40	EtHN(HCl)	Et	0.2	—	0	—	0.1	—
41	Et ₂ N(CH ₂) ₂ HN(HCl)	Et	0	—	0	—	0	—
42	Me ₂ N	Et	0	—	0	—	0	—
43	Et ₂ N	Et	0	—	0	—	0	—
44		Et	0.2	—	0	—	0.1	—
45	Cl	Et	2.4	+	3.2	++	2.8	+
46	HO	Et	0	—	3.8	++	1.9	+
47	MeO	Et	1.6	+	1.8	+	1.7	+
48	EtO	Et	1.6	+	0.4	—	1.0	+
49	<i>n</i> -BuO	Et	1.4	+	0	—	0.7	—
50	PhCH ₂ O	Et	5.2	+++	0.2	—	2.7	+
51	HO	<i>n</i> -Pr	0	—	0	—	0	—
52	HO	<i>n</i> -Bu	0	—	0	—	0	—
53	HO	PhCH ₂	0	—	0	—	0	—
54	HO	CH ₂ =CHCH ₂	0.2	—	0	—	0.1	—
55	MeS	Et ₂ NCH ₂ CH ₂ (HCl)	1.8	+	0	—	0.9	—
56	HO	HOOCCH ₂	0	—	0	—	0	—

TABLE IV. Correlation of Antibacterial Activity and Kind of Substituent at 2 and 6 Position



R ²	Average bacteriostatic index ^{a)}												
	G(+) bacteria				G(−) bacteria				G(+) and (−) bacteria				
	R ⁶	H	Me	Et	$\bar{x}_2$	H	Me	Et	$\bar{x}_2$	H	Me	Et	$\bar{x}_2$
MeS		0	0.6	1.2	0.6	0	0	0.4	0.1	0	0.3	0.8	0.4
MeSO ₂		0	0	0	0	0	0	3.8	1.3	0	0	1.9	0.6
Cl		2.2	3.4	2.4	2.7	0.8	3.4	3.2	2.5	1.5	3.4	2.8	2.6
OH		1.4	0	0	0	1.8	2.2	3.8	2.6	1.6	1.1	1.9	1.5
$\bar{x}_6$		0.9	1.0	0.9		0.7	1.4	2.8		0.8	1.2	1.9	

a) Bacteriostatic index = $\log_2[100/\text{MIC}(\mu\text{g/ml})]$.

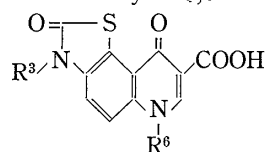
(++) 以上の活性は、対陰性菌では 13 種において認められたが、対陽性菌ではわずかに PhCH₂O と Et₂NCH₂-CH₂NHOC の 2 種にすぎなかった。これは母化合物である nalidixic acid の特徴を反映したものと考えられる。陽、陰性両菌に対し (++) 以上の活性を示した置換基は、Et₂NH₂CH₂NHOC のみであった。また Et₂NCH₂-CH₂NHOC と類似構造の Et₂NCH₂CH₂NH を含むアミノ誘導体およびカルバモイル体は、全て非活性であった。全菌株に対する平均活性が (++) 以上の化合物として、25, 32 および 10 の 3 種が選ばれた。

2. 3, 6-ジ置換体

6 位の他に 3 位にも置換基を有する 2-オキソ体の抗菌活性を Table V に示した。また、2-オキソ体以外の化合物および骨格の異なる thiazolo[4,5-*g*]quinoline 体の結果を Table VI にまとめた。

R³ および R⁶ のアルキル基におけるメチレン鎖の長さとの抗菌活性の関係は、Fig. 1 に示す通り、R³, R⁶ 共に

TABLE V. Antibacterial Activity of 3,6-Disubstituted Derivatives



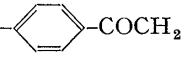
No.	Structure		Average bacteriostatic index					
	R ³	R ⁶	G(+)	Bact.	G(-)	Bact.	G(+) and (-) Bacteria	
6	H	H	1.4	+	1.8	+	1.6	+
57	Me	H	1.4	+	4.2	++	2.8	+
11	H	Me	0	-	2.2	+	1.1	+
58	Me	Me	3.2	++	5.6	+++	4.4	++
59	Et	Me	3.8	++	5.6	+++	4.7	++
60	<i>n</i> -Pr	Me	0	-	4.2	++	2.1	+
61	<i>n</i> -Bu	Me	0	-	2.2	+	1.1	+
62	PhCH ₂	Me	0	-	0	-	0	-
63	CH ₂ =CHCH ₂	Me	3.0	++	4.8	++	3.9	++
46	H	Et	0	-	3.8	++	1.9	+
64	Me	Et	4.4	++	5.6	+++	5.0	+++
65	Et	Et	2.6	+	4.8	++	3.7	++
66	<i>n</i> -Pr	Et	0.8	-	3.4	++	2.1	+
67	<i>n</i> -Bu	Et	1.0	+	1.6	+	1.3	+
68	PhCH ₂	Et	0	-	0	-	0	-
69	CH ₂ =CHCH ₂	Et	3.0	++	4.6	++	3.8	++
70	MeCOCH ₂	Et	0.2	-	2.2	+	1.2	+
71	Br-  -COCH ₂	Et	1.2	+	0	-	0.6	-
72	Et ₂ NCH ₂ CH ₂ (HCl)	Et	0.4	-	3.2	++	1.8	+
73	HOOCCH ₂	Et	0	-	0	-	0	-
74	MeCO	Et	0.8	-	4.0	++	2.4	+
51	H	<i>n</i> -Pr	0	-	0	-	0	-
75	Me	<i>n</i> -Pr	0.2	-	1.2	+	0.7	-
76	Et	<i>n</i> -Pr	1.0	+	0	-	0.5	-
77	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	0	-	0	-	0	-
78	CH ₂ =CHCH ₂	<i>n</i> -Pr	2.0	+	0	-	1.0	+
52	H	<i>n</i> -Bu	0	-	0	-	0	-
79	Me	<i>n</i> -Bu	0.4	-	0.6	-	0.5	-
80	Et	<i>n</i> -Bu	0	-	0	-	0	-
81	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	0	-	0	-	0	-
82	CH ₂ =CHCH ₂	<i>n</i> -Bu	0	-	0	-	0	-
53	H	PhCH ₂	0	-	0	-	0	-
83	Me	PhCH ₂	2.0	+	2.0	+	2.0	+
84	Et	PhCH ₂	0	-	0	-	0	-
85	PhCH ₂	PhCH ₂	0	-	0	-	0	-
54	H	CH ₂ =CHCH ₂	0.2	-	0	-	0.1	-
86	Me	CH ₂ =CHCH ₂	1.8	+	3.0	++	2.4	+
87	Et	CH ₂ =CHCH ₂	1.2	+	0	-	0.6	-
88	CH ₂ =CHCH ₂	CH ₂ =CHCH ₂	0.2	-	0	-	0.1	-
89	Me	Et ₂ NCH ₂ CH ₂	0.2	-	0.6	-	0.4	-
56	H	HOOCCH ₂	0	-	0	-	0	-
90	Me	HOOCCH ₂	0	-	0.4	-	0.2	-
91	Et	HOOCCH ₂	0	-	0	-	0	-
92	HOOCCH ₂	HOOCCH ₂	0	-	0	-	0	-

TABLE VI. Antibacterial Activity of Miscellaneous Derivatives

No.	Structure		Average bacteriostatic index				
	R ²	R ³	G(+)	Bact.	G(-)	Bact.	G(+) and (-) Bacteria
35	S	H	0.4	—	0	—	0.2 —
93	S	Me	0	—	0.8	—	0.4 —
38	HN	H	0	—	0	—	0 —
94	HN(HCl)	Me	0.6	—	0.2	—	0.4 —
95	HON	Me	0	—	3.6	++	1.8 +
96	H ₂ NN	Me	0	—	0.6	—	0.3 —
97	MeS	(N ⁺)Me, MeSO ₄ ⁻	0.2	—	3.6	++	1.9 +
98			1.0	+	0.2	—	0.6 —

TABLE VII. Structure-Activity Relationship of 3,6-Disubstituted Thiazolo-[5,4-f]quinoline Derivatives (44 Compounds)

	R ⁶ =H	Me	Et	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	CH ₂ =CHCH ₂	PhCH ₂	HOOCCH ₂	Et ₂ NCH ₂ CH ₂
R ³ =H	+	+	+	—	—	—	—	—	—
Me	+	++	++	—	—	+	+	—	—
Et		++	++	—	—	—	—	—	—
<i>n</i> -Pr		+	+	—	—	—	—	—	—
<i>n</i> -Bu		+	+	—	—	—	—	—	—
CH ₂ =CHCH ₂		++	++	+	—	—	—	—	—
PhCH ₂		—	—	—	—	—	—	—	—
HOOCCH ₂			—	—	—	—	—	—	—
Et ₂ NCH ₂ CH ₂			+	—	—	—	—	—	—
MeCOCH ₂			+	—	—	—	—	—	—
Br--COCH ₂			—	—	—	—	—	—	—
MeCO			+	—	—	—	—	—	—

Activity against gram-positive and -negative ten strains was classified into four groups according to the average bacteriostatic index: ++ most active, + strongly active, + moderately active, — inactive. (See also Table II.)

活性のピークは Me または Et に存在し、両側の H または *n*-Pr においては活性の低下が顕著であった。Fig. 1 の上図 (1a) と下図 (1b) のパターンが近似的であることから、活性に対する R³ と R⁶ の寄与が同質であると推定される。また陽性菌と陰性菌における山の高さを比較すると、この化合物群は陽性菌よりも陰性菌に対する活性が強いことが明らかであり、nalidixic acid の特徴がなおも残っていることを示している。

2-オキソ体の 44 種化合物の 10 種菌株に対する活性と構造の相関を、4 段階表示法で Table VII に示した。

(十) 以上の強い活性は、 R^3 および R^6 が Me, Et または $\text{CH}_2=\text{CHCH}_3$ の組合わせにおいてのみ認められ、他の置換基の組合わせではほとんど活性が見られないことが示されている。ゆえに今回合成しなかった空欄の化合物には強い活性は期待できないと言える。⁸⁾

2-オキソ体以外の 2-チオキソ、2-イミノ体などの抗菌活性は、Table VI に示した通り、余り強くなかった。すなわち、2-オキソ体において最も強い活性を示した 64 (B.I.=5.0, 卅) の 2 位 O を、S, NH, H_2NNH などに変換すると活性は急激に低下し、B.I.=0.3—0.4(—) を示しほとんど非活性となった。この傾向は HON に変換した 95 (B.I.=1.8+) でも認められ、これらの 2 位置換基は O と生物学的に等価⁹⁾ であるとは言えなかった。また 3 位 4 級塩 (97) は、対応する 2-MeS 体 (36) が陽性菌に活性であるのに反し、陰性菌に対して活性

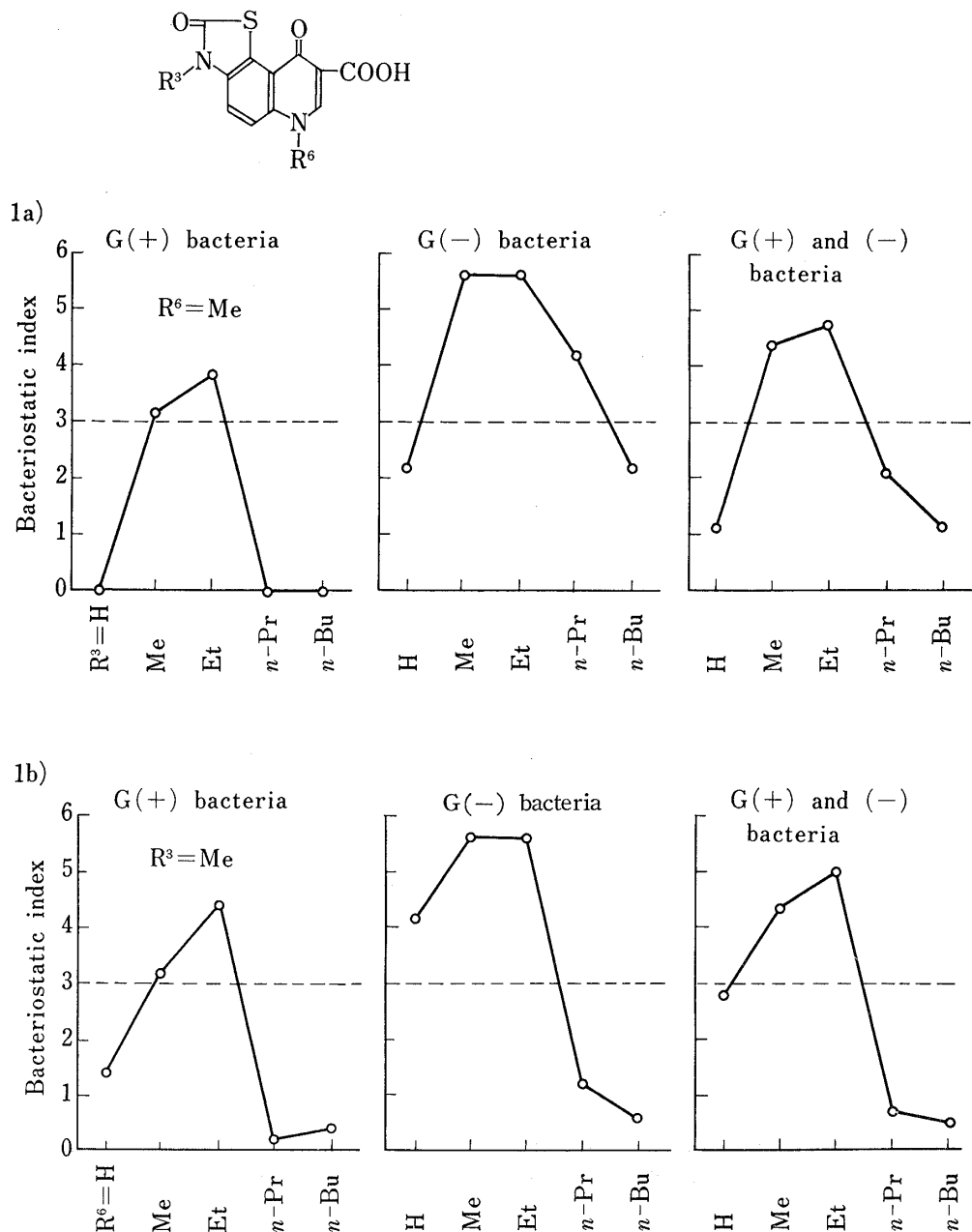


Fig. 1. Influence of Chain Length of 3 or 6 Alkyl Groups on Antibacterial Activity for 3,6-Disubstituted Derivatives

8) A. Burger, *J. Chem. Educ.*, **33**, 362 (1956); E.J. Ariens, "Drug Desin," Vol. 1, Academic Press, New York and London, 1971, p. 241.

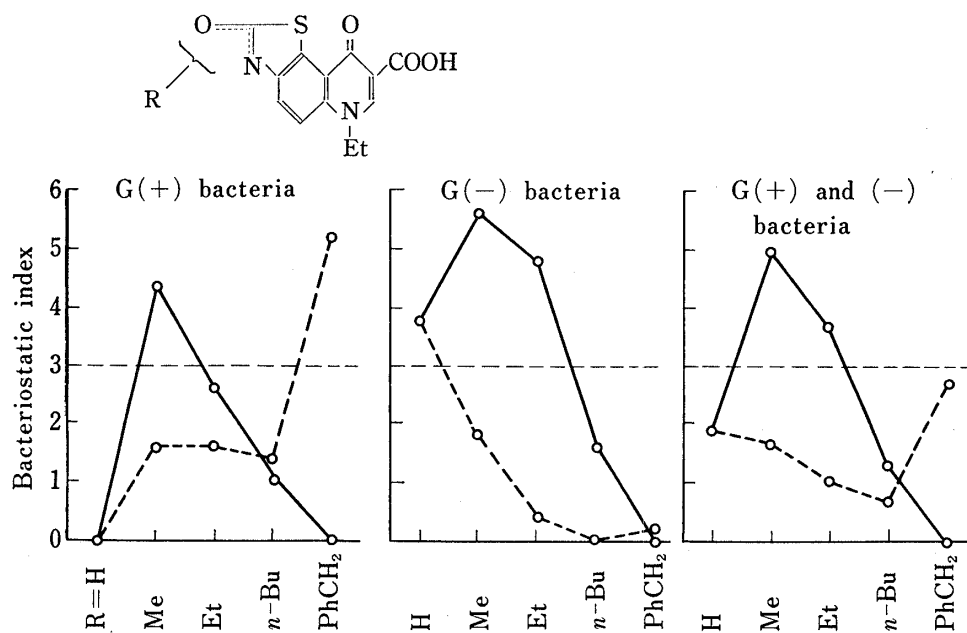


Fig. 2. Comparison of Antibacterial Activity of N-Alkyl Derivatives with that of O-Alkyl Derivatives

—○—: N-R derivatives. ---○---: O-R derivatives.

TABLE VIII. Minimum Inhibitory Concentration ($\mu\text{g/ml}$) of Highly Active Thiazolo[5,4-f]quinoline Derivatives

		<chem>R^2N1C(=O)S(=O)(=O)C2=C1C(=O)N(R^6)C=C2C(=O)O</chem>								
No.	Microorganism	No. 64	59	58	25	63	69	32	65	10
		R ² O	O	O	DEAEA ^{d)}	O	O	HOHN-(HN=C)	O	Cl
		R ³ Me	Et	Me	—	Allyl	Allyl	—	Et	—
		R ⁶ Et	Me	Me	Et	Me	Et	Et	Et	Me
1	<i>Staph. aureus</i> TERAJIMA	<1.6	3.1	6.3	3.1	6.3	3.1	>100	6.3	12.5
2	<i>Diplo. pneumoniae</i> DP-1	25	12.5	>100	25	50	25	12.2	25	12.5
3	<i>Str. agalactiae</i> 9925	25	25	>100	25	25	25	6.3	25	12.5
4	<i>Coryne. diphtheriae</i> P.W. 8	<1.6	12.5	<1.6	12.5	6.3	12.5	25	12.5	3.1
5	<i>Erys. rhusiopathiae</i> CHIRAN	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	6.3	12.5	3.1	25	12.5
6	<i>E. coli</i> 0111	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	6.3
7	<i>Sh. dysenteriae</i> HANABUSA	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	3.1
8	<i>Sh. flexneri</i> 253 ^{a)}	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	3.1	<1.6	<1.6	6.3
9	<i>Sal. typhosa</i> H901	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	<1.6	6.3
10	<i>Ps. aeruginosa</i> TSUCHIJIMA	6.3	6.3	6.3	>100	>100	>100	>100	100	>100
11	<i>Staph. aureus</i> R4 ^{a)}	<1.6	<1.6	6.3	6.3	6.3	6.3	>100	6.3	6.3
12	<i>Sh. flexneri</i> JS 1644 ^{b)}	<1.6	<1.6	<1.6	12.5	6.3	12.5	>100	12.5	>100
Av. B.I. ^{c)}										
G(+) bacteria, No. 1—5		4.4††	3.8††	3.2††	3.6††	3.0††	3.0††	2.8+	2.6+	3.4††
G(-) bacteria, No. 6—10		5.6†††	5.6†††	5.6†††	4.8††	4.8††	4.6††	4.8††	4.8††	3.4††
G(+) and (-), No. 1—10		5.0†††	4.7††	4.4††	4.2††	3.9††	3.8††	3.8††	3.7††	3.4††

a) Resistant to chloramphenicol, tetracycline, streptomycin and sulfa drugs.

b) Resistant to nalidixic acid. c) Average bacteriostatic index. d) DEAEA = Et₂NCH₂CH₂NHCO.

を示した。強い活性を示した angular 型の **64** に対応する linear 型の thiazolo[4,5-*g*]quinoline (**98**) の抗菌活性は、期待に反して、非常に弱くただ陽性菌に対して B.I.=1.0+ の弱い活性を示したに過ぎなかった。

52 種の 3,6-ジ置換体から、10 種菌株に対する平均抗菌指数が 3.0 (++) 以上の化合物として、いずれも R³ または R⁶ に Me, Et または CH₂=CHCH₂ 基を有する 6 種の 2-オキソ体を選ばれた。すなわち、**58**, **59**, **63**, **64**, **65** および **69** の化合物であり、中でも **64** は最も強い活性を示した。

3. 2 位および 3 位アルキル体の比較

2 位 O-アルキル体と、対応する 3 位 N-アルキル体の抗菌活性の比較を Fig. 2 に示した。N-アルキル体においては、陽性、陰性菌いずれに対しても最高の活性は Me に認められたが、一方の O-アルキル体では陽性菌と陰性菌とで活性発現のパターンが異なった。すなわちアルキル基が大きくなるにしたがって、陽性菌に対しては活性が上昇する傾向が認められたが、逆に陰性菌に対しては低下傾向が著しかった。このような活性パターンの相異は、O-アルキル体と N-アルキル体の作用発現機構が異なることを示唆するものである。

10 種菌株に対する平均抗菌活性が B.I 値 3.0 (++) 以上の化合物は、2,6-ジ置換体から 3 種、そして 3,6-ジ置換体から 6 種の合計 9 種化合物が見出されたが、それらの最小発育阻止濃度 (MIC, μg/ml) を、前記 10 種菌株の他に、多剤耐性 *Staph. aureus* および nalidixic acid 耐性 *Sh. flexneri* の 2 株を加えて、Table VIII に示した。9 種化合物のうち、**32** と **10** を除いた 7 種は nalidixic acid 耐性株 (No. 12) にも活性を有し、さらにこの 7 種のうち、**64**, **59**, **58** の 3 種誘導体は、*Ps. aeruginosa* に対しても活性であった。この 3 種化合物はいずれも R³ と R⁶ に Me または Et の置換した化合物であるが、類縁の R³=R⁶=Et の **65** では、*Ps. aeruginosa* に対する活性が著しく低下していることは興味深い、また R³=R⁶=Me の **58** は陽性菌に対する活性がやや劣るが、R³ と R⁶ に Me および Et を含む **64** と **59** は、陽性菌に対しても 3.8 (++) 以上の強い活性を示し、所期の目的に適合する化合物であった。

謝辞 本研究にあたり、御指導いただいた当研究所副所長 堂森廉三博士に深謝いたします。また実験に御協力いただいた当研究所 高村 功氏、鈴木範夫氏に厚く感謝いたします。