薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
110 (4) 258-267 (1990)

Quinolone 系抗菌剤の研究 (第 1 報) 7-(2-Aminoethoxy)-, 7-(2-Aminoethylthio)-
及び 7-(2-Aminoethylamino)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-
3-carboxylic Acid 及びそれらの誘導体の合成と抗菌活性

吉田敏彦,* 山本陽一, 八木典幸, 安田信吾, 加藤日出男, 伊藤安夫
北陸製薬株式会社中央研究所

Studies on Quinolone Antibacterials. I. Synthesis and Antibacterial
Activity of 7-(2-Aminoethoxy)-, 7-(2-Aminoethylthio)-, and 7-
(2-Aminoethylamino)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-
oxoquinoline-3-carboxylic Acids and Their Derivatives

Toshihiko YOSHIDA,* Yoichi YAMAMOTO, Noriyuki YAGI,
Shingo YASUDA, Hideo KATOH, and Yasuo ITOH
Central Research Laboratories, Hokuriku Seiyaku Co., Ltd., Inokuchi
Katsuyama, Fukui 911, Japan

(Received November 13, 1989)

7-(2-Aminoethoxy)-, 7-(2-aminoethylthio)-, and 7-(2-aminoethylamino)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids and their derivatives (11a—f, h, j, k, 12a—f, and 13a—f) were synthesized and their antibacterial activities were tested. Among them, compounds (13a, d) having a primary amino group at the terminal position of alkoxy and alkylthio groups were found to have excellent *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity comparable to those of ciprofloxacin (5). Structure-activity relationship of these compounds was also stated.

Keywords—quinolone; antibacterial activity; aminoethylether; aminoethylthio-ether; ethylenediamine; structure-activity relationship

キノロン系抗菌剤として nalidixic acid (NA) (1)¹⁾ が尿路感染症に適用されて以来, この NA の化学修飾により抗菌力の増強, 抗菌スペクトルの拡大, 体内動態の改善, 及び副作用の軽減等に努力が続けられている. 1970 年後半から 1980 年代にかけて norfloxacin (2)²⁾ を始めとして ofloxacin (3),³⁾ enoxacin (4),⁴⁾ ciprofloxacin (5)⁵⁾ 等のいわゆるニューキノロン剤と称される抗菌剤が発表された. これらニューキノロン剤はキノリン環の 6 位にフッ素原子及び 7 位にピペラジン又はその類縁体である N-含有の複素環を有している. これら置換基の導入により従来のキノロン剤に比較して親水性-疎水性のバランス等が良くなり, その結果グラム陰性菌にとどまらずグラム陽性菌, 従来ほとんど無効とされた緑膿菌等まで抗菌スペクトルが拡大し, 体内動態等も著しく改善された.⁶⁾ これら抗菌剤の作用機序は抗生物質のそれとは異なり細菌の deoxyribonucleic acid (DNA) ジャイレースを阻害することにより抗菌活性を発現することが明らかにされている.⁷⁾

これら抗菌剤の構造活性相関についても相当研究されているが 7 位置換基については, ニューキノロン剤の影響かほとんどが環状アミンであり, 7 位鎖状アミンについて系統的な研究は行われていない.^{8,9)} 著者らは, ciprofloxacin (5) をリード化合物に選び, 7 位置換基であるピペラジンを開環したエチレンジアミン型化合物及びその 1' 位窒素原子を酸素又は硫黄に変換したエーテル及びチオエーテル型化合物 (6) の抗菌活性に与える影響を検討するために以下の研究に着手した.

合成

キノロン誘導体 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid (7)¹⁰⁾ 及びその 8 位ハロゲン置換体 (8)¹¹⁾ 及び (9)¹²⁾ に室温で dimethylformamide (DMF) 中 sodium hydride 存在下, 直接 aminoethanol (10a—c) を反応させてそれぞれ対応するエーテル型化合物 (11a—c, 12a—c 及び 13a—c) を合成

TABLE I. Physical and Analytical Data for Substituted 1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acids and Their Derivatives

Compd. No.	X	R	Y	mp (°C) (Recryst. solvents)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)		
							C	H	N
11a	O	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	187.5–188.5 (H ₂ O–MeOH)	61	C ₁₅ H ₁₈ FN ₂ O ₄ · 1/4H ₂ O	57.97 (57.94)	5.03 (5.02)	9.01 (8.90)
11b	O	-CH ₂ CH ₂ NH Me	H	203–205 (CHCl ₃ –MeOH)	35	C ₁₆ H ₁₇ FN ₂ O ₄ 3/2H ₂ O	55.33 (55.64)	5.80 (5.77)	8.07 (8.04)
11c	O	-CH ₂ CH ₂ NMe ₂	H	180–182 (EtOH)	51	C ₁₇ H ₁₉ FN ₂ O ₄	61.07 (61.02)	5.73 (5.69)	8.38 (8.47)
11d	S	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	280–285 (dec.) (H ₂ O)	49	C ₁₆ H ₁₅ FN ₂ O ₃ S	55.89 (55.59)	4.69 (4.82)	8.69 (8.54)
11e	S	-CH ₂ CH ₂ NH Me	H	227.5–229 (H ₂ O–MeOH)	47	C ₁₆ H ₁₇ FN ₂ O ₃ S· HCl	51.54 (51.39)	4.87 (5.06)	7.51 (7.25)
11f	S	-CH ₂ CH ₂ NMe ₂	H	184–186 (DMF)	71	C ₁₇ H ₁₉ FN ₂ O ₃ S	58.27 (58.11)	5.47 (5.51)	7.99 (7.95)
11h	NMe	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	242–247 (dec.) (MeOH–Et ₂ O)	28	C ₁₆ H ₁₈ FN ₂ O ₃ · HCl·1/2H ₂ O	50.20 (49.86)	5.79 (5.50)	10.98 (10.89)
11j	NMe	-CH ₂ CH ₂ NH Me	H	283–285 (dec.) (H ₂ O–EtOH)	50	C ₁₇ H ₂₀ FN ₂ O ₃ · HCl·1/4H ₂ O	54.55 (54.33)	5.79 (5.78)	11.23 (11.21)
11k	NMe	-CH ₂ CH ₂ NMe ₂	H	>300 (MeOH)	22	C ₁₈ H ₂₂ FN ₂ O ₃ HCl·1/2H ₂ O	55.03 (55.01)	6.16 (5.97)	10.70 (10.65)
12a	O	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	F	212–213 (dec.) (CHCl ₃ –MeOH)	24	C ₁₅ H ₁₄ F ₂ N ₂ O ₄ · H ₂ O	52.63 (52.36)	4.71 (4.58)	8.18 (8.02)
12b	O	-CH ₂ CH ₂ NH Me	F	261–264 (dec.) (CHCl ₃ –MeOH)	20	C ₁₆ H ₁₆ F ₂ N ₂ O ₄ · H ₂ O	53.93 (54.03)	5.09 (4.76)	7.86 (8.06)

TABLE I. (continued)

Compd. No.	X	R	Y	mp (°C) (Recryst. solvents)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)		
							Calcd	Found	
							C	H	N
12c	O	-CH ₂ CH ₂ NMe ₂	F	123—124 (dec.) (AcOEt)	18	C ₁₇ H ₁₈ F ₂ N ₂ O ₄	57.95 (57.67)	5.15 (5.17)	7.95 (8.03)
12d ^{b)}	S	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	F	219—223 (H ₂ O)	38	C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₂ O ₃ S· HCl	47.81 (47.57)	4.01 (4.19)	7.43 (7.33)
12e	S	-CH ₂ CH ₂ NH Me	F	294—299 (dec.) (MeOH)	22	C ₁₈ H ₁₆ F ₂ N ₂ O ₃ S· HCl	49.17 (48.93)	4.38 (4.38)	7.17 (7.04)
12f ^{b)}	S	-CH ₂ CH ₂ NMe ₂	F	108—112 (Benzene-iso-Pr ₂ O)	61	C ₁₇ H ₁₈ F ₂ N ₂ O ₃ S	55.43 (55.49)	4.92 (4.97)	7.60 (7.70)
13a	O	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	Cl	205—208 (MeOH)	56	C ₁₈ H ₁₄ ClFN ₂ O ₄ · HCl·1/2H ₂ O	46.65 (46.46)	4.18 (4.20)	7.25 (7.23)
13b	O	-CH ₂ CH ₂ NH Me	Cl	208—210 (dec.) (MeOH)	57	C ₁₈ H ₁₆ ClFN ₂ O ₄ · HCl	49.12 (49.23)	4.38 (4.34)	7.16 (7.14)
13c	O	-CH ₂ CH ₂ NMe ₂	Cl	199—202 (dec.) (MeOH)	36	C ₁₇ H ₁₈ ClFN ₂ O ₄ · HCl	50.39 (50.40)	4.73 (4.72)	6.91 (6.85)
13d	S	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	Cl	222—226 (dec.) (MeOH)	57	C ₁₈ H ₁₄ ClFN ₂ O ₃ S· HCl·1/2H ₂ O	44.79 (44.94)	4.01 (4.06)	6.96 (6.91)
13e	S	-CH ₂ CH ₂ NH Me	Cl	191—196 (EtOH)	59	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₂ O ₃ S· HCl	45.19 (45.00)	4.50 (4.33)	6.59 (6.47)
13f	S	-CH ₂ CH ₂ NMe ₂	Cl	195—199 (EtOH)	66	C ₁₇ H ₁₈ ClFN ₂ O ₃ S· HCl	46.47 (46.67)	4.82 (4.68)	6.38 (6.26)
14a	O	-CH ₂ CH ₂ NHAc	H	216—218.5 (MeOH)	70	C ₁₇ H ₁₇ FN ₂ O ₅	58.62 (58.53)	4.92 (4.91)	8.04 (8.01)
14d	S	-CH ₂ CH ₂ NHAc	H	236—239 (DMF-Et ₂ O)	42	C ₁₇ H ₁₇ FN ₂ O ₄ S	56.03 (55.89)	4.70 (4.78)	7.69 (7.72)
15	NMe	—	F	> 300 (CHCl ₃ -iso-Pr ₂ O)	59	C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O ₃	61.62 (61.43)	5.48 (5.46)	12.68 (12.57)
16	NMe	—	Cl	246—248 (dec.) (H ₂ O)	60	C ₁₇ H ₁₈ ClFN ₃ O ₃ · 1/4H ₂ O	57.96 (58.15)	5.29 (5.35)	11.93 (11.82)
17	S	—	F	280—285 (dec.) (DMF-EtOH)	31	C ₁₈ H ₁₆ FN ₂ O ₃ S	57.47 (57.48)	4.52 (4.60)	8.38 (8.35)

エチレンジアミン型化合物については、7 とジアミン体 (10g,¹⁸⁾ 10i,¹⁸⁾ 10k) とを acetonitrile 又は pyridine 中加熱することにより、それぞれ対応するエチレンジアミン型化合物 (11g, i, k) へ誘導した。11g と 11i については保護基として用いた benzyl 基を加水素分解 (10% Pd-C, MeOH) により除去し、目的としたエチレンジアミン型化合物 (11h, j) を合成することができた。しかし 8 又は 9 にジアミン体 (10g 又は 10i) を反応させたが複雑な混合物を与えるのみで目的物質を得ることができなかった。

一方、8 又は 9 に *N,N'*-dimethylethylenediamine (10j) 又は *N,N,N'*-trimethylethylenediamine (10k) を反応させた場合には三環性化合物 (15, 16)^{9a,14,15)} が生成した。これら三環性化合物の構造は各種スペクトルデータから決定した。本化合物は、10j 又は 10k の 2 級アミノ基がまずキノロン (8 又は 9) の 7 位と反応したのち、更に末端アミノ基が 6 位と反応して閉環したものと考えられる。その閉環の容易さの要因として末端アミノ基に結合しているアルキル基のかさ高さ、アミノ基の塩基性、反応温度並びに 8 位の置換基の影響等が考えられる。例えば 12f を無溶媒で 140—150°C に加熱すると、やはり対応する三環性化合物 (17) を与えた。

ここに合成した化合物の収率及び物理恒数等を Table I にまとめた。

抗菌試験

今回合成したエーテル型化合物 (11a—c, 12a—c 及び 13a—c)、チオエーテル型化合物 (11d—f, 12d—f, 13d—f) 及びエチレンジアミン型化合物 (11h, j, k) についてグラム陽性菌 (*Staphylococcus aureus* FDA 209 JC-1), *G*

TABLE II. *In Vitro* Antibacterial Activity of 7-Substituted 1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acids and Their Derivatives

Compd. No.	Microorganism ^{a)} /MIC, µg/ml ^{b)}					
	1	2	3	4	5	6
11a	3.13	0.20	0.10	0.39	1.56	0.20
11b	3.13	0.20	0.20	0.39	1.56	0.20
11c	1.56	0.20	0.10	0.39	3.13	0.20
11d	0.78	0.10	0.05	0.20	0.39	0.10
11e	1.56	0.20	0.10	0.39	1.56	0.39
11f	3.13	0.39	0.10	0.78	6.25	0.39
11h	1.56	0.78	0.20	0.78	3.13	0.78
11j	3.13	0.78	0.20	1.56	6.25	1.56
11k	6.25	0.78	0.20	1.56	25	0.78
12a	1.56	0.10	0.10	0.20	0.78	0.10
12b	0.78	0.10	0.10	0.39	0.78	0.20
12c	1.56	0.20	0.10	0.39	0.78	0.20
12d	0.39	0.20	0.05	0.20	0.39	0.20
12e	1.56	0.20	0.10	0.39	1.56	0.39
12f	3.13	0.78	0.20	1.56	6.25	0.78
13a	0.39	0.05	0.05	0.20	0.39	0.10
13b	0.78	0.10	0.05	0.20	0.78	0.10
13c	0.78	0.10	0.05	0.39	1.56	0.10
13d	0.20	0.10	0.025	0.20	0.20	0.10
13e	0.39	0.20	0.05	0.20	1.56	0.20
13f	1.56	0.39	0.10	0.78	3.13	0.39
14a	12.5	3.13	0.20	6.25	25	3.13
14d	3.13	6.25	0.20	6.25	25	3.13
15	>100	100	1.56	>100	>100	100
16	6.25	12.5	1.56	25	100	12.5
17	100	50	1.56	>100	>100	100
5	0.20	0.025	0.012	0.10	0.20	0.05

a) 1, *S. aureus* FDA 209 JC-1; 2, *E. coli* NIHJ JC-2; 3, *K. pneumoniae* PCI-602; 4, *S. marcescens* IAM 1184; 5, *P. aeruginosa* IFO 3445; 6, *E. cloacae* 963. b) Inoculum size, one loopful of 10⁶ CFU/ml.

TABLE III. Spectral Data for Substituted 1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acids and Their Derivatives

Compd.	MS (<i>m/z</i>)	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}	$^1\text{H-NMR } \delta$ (DMSO- d_6)
11a	306 (M^+)	1632 (CO)	1.00—1.50 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.84—3.24 (2H, m, NCH_2), 3.60—4.00 (1H, m, CH), 4.29 (2H, t, $J=5.5$ Hz, OCH_2), 7.77 (1H, d, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 7.96 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.67 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
11b	321 ($\text{M}^+ + 1$)	1630 (CO)	1.00—1.56 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.40 (3H, s, NCH_3), 2.99 (2H, t, $J=5.5$ Hz, NCH_2), 3.68—4.00 (1H, m, CH), 4.38 (2H, t, $J=5.5$ Hz, OCH_2), 7.80 (1H, d, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 7.99 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.69 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
11c	334 (M^+)	1714 (COOH) 1630 (CO)	1.08—1.44 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.28 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.77 (2H, t, $J=5.5$ Hz, NCH_2), 3.68—3.96 (1H, m, CH), 4.41 (2H, t, $J=5.5$ Hz, OCH_2), 7.79 (1H, d, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 7.95 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.67 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
11d	322 (M^+)	1618 (CO)	0.93—1.57 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.80—3.05 (2H, m, NCH_2), 3.10—3.39 (2H, m, SCH_2), 3.85—4.05 (1H, m, CH), 7.94 (1H, d, $J=10$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.10 (1H, d, $J=6$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.70 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
11e	337 ($\text{M}^+ + 1$)	1706 (COOH) 1620 (CO)	1.05—1.59 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.59 (3H, s, NCH_3), 2.83—3.43 (2H, m, NCH_2), 3.49—3.79 (2H, m, SCH_2), 3.84—4.20 (1H, m, CH), 8.00 (1H, d, $J=10$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.18 (1H, d, $J=6.5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.72 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
11f	350 (M^+)	1714 (COOH) 1620 (CO)	0.96—1.50 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.29 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.72 (2H, t, $J=6.5$ Hz, NCH_2), 3.38 (2H, t, $J=6.5$ Hz, SCH_2), 3.80—4.15 (1H, m, CH), 7.95 (1H, d, $J=10$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.08 (1H, d, $J=6.5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.71 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
11h	319 (M^+)	1710 (COOH) 1630 (CO)	1.02—1.50 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 3.21 (3H, d, $J=1.5$ Hz, NCH_3), 2.98—3.35 (2H, m, NCH_2), 3.60—3.96 (3H, m, MeNCH_2 , CH), 7.43 (1H, d, $J=8$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 7.85 (1H, d, $J=14.5$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.61 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
11j	334 ($\text{M}^+ + 1$)	1730 (COOH) 1632 (CO)	1.00—1.60 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.59 (3H, s, HNCH_3), 3.16 (3H, d, $J=2$ Hz, NCH_3), 3.00—3.30 (2H, m, NCH_2), 3.60—4.00 (3H, m, HNCH_2), 7.44 (1H, d, $J=8$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 7.85 (1H, d, $J=14$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.61 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
11k	347 (M^+)	1714 (COOH) 1628 (CO)	0.94—1.60 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.80 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.16 (3H, d, $J=2$ Hz, NCH_3), 3.10—3.50 (2H, m, Me_2NCH_2), 3.70—4.05 (2H, m, NCH_2), 7.46 (1H, d, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 7.86 (1H, d, $J=14$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.62 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
12a	324 (M^+)	1618 (CO)	1.04—1.32 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.76—3.03 (2H, m, NCH_2), 3.94—4.47 (3H, m, CH, OCH_2), 7.95 (1H, dd, $J=11$, 2 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.71 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
12b ^a	339 ($\text{M}^+ + 1$)	1620 (CO)	1.31—1.91 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 3.19 (3H, s, NCH_3), 3.67—4.05 (2H, m, NCH_2), 4.33—4.83 (1H, m, CH), 4.83—5.24 (2H, m, OCH_2), 8.32 (1H, dd, $J=10.5$, 1.5 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 9.46 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
12c	352 (M^+)	1732 (COOH) 1620 (CO)	1.08—1.36 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.21 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.69 (2H, t, $J=5.5$ Hz, NCH_2), 3.93—4.28 (1H, m, CH), 4.40 (2H, t, $J=5.5$ Hz, OCH_2), 7.94 (1H, dd, $J=11$, 2 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.71 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
12d	340 (M^+)	1730 (COOH) 1606 (CO)	1.13—1.36 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.85—3.52 (6H, m, NCH_2 , SCH_2 , NH_2), 4.00—4.41 (1H, m, CH), 7.96 (1H, dd, $J=9$, 2 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.74 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
12e	355 ($\text{M}^+ + 1$)	1734 (COOH) 1614 (CO)	1.06—1.33 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.52 (3H, s, NCH_3), 2.80—3.20 (2H, m, NCH_2), 3.20—3.60 (2H, m, SCH_2), 4.00—4.40 (1H, m, CH), 7.96 (1H, dd, $J=9$, 2 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.75 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 9.20 (1H, br s, NH)

TABLE III. (continued)

Compd.	MS (<i>m/z</i>)	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}	$^1\text{H-NMR } \delta$ (DMSO- d_6)
12f	368 (M^+)	1730 (COOH) 1614 (CO)	0.93—1.65 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.29 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.61 (2H, t, $J=6.5$ Hz, NCH_2), 3.22 (2H, t, $J=6.5$ Hz, SCH_2), 7.98 (1H, dd, $J=8.5$, 1 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.83 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
13a	342, 340 (M^+ , 1 : 3)	1732 (COOH) 1616 (CO)	0.94—1.32 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 3.13—3.49 (2H, m, NCH_2), 4.30—4.60 (3H, m, OCH_2 , CH), 8.14 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.46 (2H, br, NH_2), 8.85 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
13b	356, 354 (M^+ , 1 : 3)	1730 (COOH) 1618 (CO)	0.86—1.57 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.68 (3H, s, NCH_3), 3.41 (2H, t, $J=5$ Hz, NCH_2), 4.27—4.70 (1H, m, CH), 4.57 (2H, t, $J=5$ Hz, OCH_2), 8.13 (1H, d, $J=10.5$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.84 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
13c	370, 368 (M^+ , 1 : 3)	1732 (COOH) 1620 (CO)	0.94—1.43 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.90 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.60 (2H, t, $J=5$ Hz, NCH_2), 4.23—4.56 (1H, m, CH), 4.70 (2H, t, $J=5$ Hz, OCH_2), 8.12 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.84 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
13d	358, 356 (M^+ , 1 : 3)	1728 (COOH) 1608 (CO)	0.86—1.42 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.78—3.52 (4H, m, NCH_2 , SCH_2), 4.14—4.58 (1H, m, CH), 8.04 (1H, d, $J=9$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.87 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
13e	352, 350 ($\text{M}^+ - \text{HF}$, 1 : 3)	1726 (COOH) 1614 (CO)	0.73—1.64 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.53 (3H, s, NCH_3), 2.93—3.65 (4H, m, NCH_2 , SCH_2), 4.24—4.67 (1H, m, CH), 8.06 (1H, d, $J=9$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.88 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
13f	386, 384 (M^+ , 1 : 3)	1728 (COOH) 1612 (CO)	0.80—1.55 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.73 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.04—3.36 (2H, m, NCH_2), 3.36—3.65 (2H, m, SCH_2), 4.14—4.76 (1H, m, CH), 8.04 (1H, d, $J=9$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.88 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
14a	348 (M^+)	1726 (COOH) 1670 (NCO) 1634 (CO)	0.84—1.71 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 1.84 (3H, s, COCH_3), 3.53 (2H, q, $J=5.5$ Hz, NCH_2), 3.69—4.10 (1H, m, CH), 4.53 (2H, t, $J=5.5$ Hz, OCH_2), 7.80 (1H, d, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.98 (1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.68 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 14.90 (1H, br s, COOH)
14d	364 (M^+)	1694 (COOH) 1662 (NCO) 1620 (CO)	0.91—1.65 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 1.82 (3H, s, COCH_3), 3.10—3.55 (4H, m, NCH_2 , CH_2S), 3.80—4.10 (1H, m, CH), 7.95 (1H, d, $J=10$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 8.17 (1H, d, $J=6.5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.70 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)
15	331 (M^+)	1718 (COOH) 1620 (CO)	1.05—1.35 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.96 (3H, s, $\text{N}_1\text{-CH}_3$), 3.12 (3H, d, $J=5$ Hz, $\text{N}_4\text{-CH}_3$), 3.19—3.56 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 3.85—4.28 (1H, m, CH), 7.06 (1H, d, $J=1.5$ Hz, $\text{C}_{10}\text{-H}$), 8.47 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$)
16	349, 347 (M^+ , 1 : 3)	1728 (COOH) 1610 (CO)	0.81—1.36 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.96—3.65 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 3.02 (6H, s, $\text{NCH}_3 \times 2$), 4.21—4.56 (1H, m, CH), 7.25 (1H, s, $\text{C}_{10}\text{-H}$), 8.64 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$)
17	334 (M^+)	1716 (COOH) 1606 (CO)	1.07—1.25 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.93—3.30 (2H, m, $\text{C}_2\text{-H}_2$), 3.05 (3H, s, NCH_3), 3.48—3.78 (2H, m, $\text{C}_3\text{-H}_2$), 3.88—4.28 (1H, m, CH), 7.22 (1H, d, $J=1$ Hz, $\text{C}_{10}\text{-H}$), 8.50 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$)

a) In $\text{F}_3\text{CCOOH}-d_1$.

ラム陰性菌 (*Escherichia coli* NIHJ JC-2, *Klebsiella pneumoniae* PCI-602, *Serratia marcescens* IAM 1184, *Pseudomonas aeruginosa* IFO 3445 及び *Enterobacter cloacae* 963) について抗菌試験を行い、その結果からそれぞれの化合物につき最小発育阻止濃度 (MIC, $\mu\text{g/ml}$) を求め Table II にまとめた。なお対照薬として **5** を用いた。

上記の結果から7位置換基が鎖状であっても抗菌力を有していることが明らかとなったが ciprofloxacin (**5**) と比較するとその抗菌力は劣った。しかし鎖状アミン誘導体でも8位の置換基を H から F, Cl に変換すると抗菌力は若干増強した。特に8位の置換基が Cl で7位の置換基に1級アミノ基を有する化合物 (**13a, d**) は今回用いた全菌株に対して強い抗菌力を発現した。**11a, d** とそのアセチル体 (**14a** 及び **14d**) を比べてわかるように、アセチル化すると抗菌力は激減した。また三環性化合物 (**15, 16** 及び **17**) の抗菌力は類似化合物の報告^{9a)}から予想されるように弱くなった。

以上の結果に基づいて、今回合成した化合物の置換基の種類についての構造活性相関については、

(1) グラム陰性菌 (特に *E. coli* NIHJ JC-2, *S. marcescens* IAM 1184 及び *E. cloacae* 963) において 7 位置換原子の活性は $S \approx O > NMe$ の順であった。

(2) 7 位置換末端アミノ基については 1 級アミノが最も強く、メチル化すると効力が低下する傾向がみられた。

(3) エーテル、チオエーテル体において 8 位置換基にフッ素、塩素のハロゲン原子を導入すると効力の増強が認められた。

これら一群の化合物の中で特に強い活性を有していた **13a, d** について *E. coli* KC-14 に対するマウス全身感染治療実験を行った結果、**13a** は ED_{50} 3.7 mg/kg, **13b** は ED_{50} 7.4 mg/kg であった。対照薬 **5** は同実験において ED_{50} 1.0 mg/kg であり、**13a, d** は比較的強い作用を示すことが明らかとなった。

以上、7 位置換基が鎖状のアミノアルキルエーテル型であっても優れた *in vitro*, *in vivo* 活性を有する化合物を見出すことができた。著者らはこのエーテル型化合物についてさらに強い抗菌力を示す化合物を検索中である。

実験の部

融点は柳本微量融点測定装置で測定し、未補正である。元素分析はヤナコ MT-3 型元素分析装置で行った。各種スペクトルは次の機種を用いて測定した。赤外線吸収スペクトル (IR), 日立 270-30 型赤外分光光度計; 核磁気共鳴スペクトル (1H -NMR), 日本電子 JNM FX-90Q 型核磁気共鳴装置 (90 MHz) (TMS を内部標準として使用); 質量スペクトル (MS), 日本電子 JMS-DX 300 型質量分析装置。

7-(2-Aminoethoxy)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acid (11a) の合成 Ethanolamine (**10a**) (0.57 g, 9.3 mmol) の DMF (5 ml) 溶液に氷冷下攪拌しながら NaH (0.37 g, 9.3 mmol, 60% mineral oil dispersion) を加え、更に同温で 30 分間攪拌した。この溶液に氷冷下 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid (**7**) (0.50 g, 1.9 mmol) を加え 10 分間攪拌した後、更に室温で 20 分間攪拌した。反応液に 10% HCl を加えて pH 5 とし、溶媒を減圧で留去した。残渣に水を加えた後 10% NaOH で pH 8 とし、析出結晶をろ取した。得られた結晶を再び水に懸濁させて 10% HCl で pH 3 とし、不溶物をろ去した後 $CHCl_3$ で洗浄した。水層に MeOH を加え 10% NaOH で pH 8 とし、析出結晶をろ取した。淡黄緑色針状晶として **11a** を 0.35 g (61%) 得た。

同様の方法により、**11b, c, 12a—c, 13a—c** を合成した。

化合物 11a のアセチル化 アミン体 (**11a**) (0.50 g, 1.6 mmol) の Ac_2O (0.33 g, 3.2 mmol) 及び pyridine (5 ml) 溶液を 30 分間加熱還流した。溶媒を減圧留去した残渣に水 (10 ml) を加え析出結晶をろ取した。MeOH から再結晶して無色針状晶として **14a** を 0.40 g (70%) 得た。

7-(2-Aminoethylthio)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acid (11d) の合成 Quinolone (**7**) (0.50 g, 1.9 mmol), 2-aminoethanethiol hydrochloride (**10d**) (1.10 g, 9.5 mmol) 及び K_2CO_3 (1.3 g, 9.5 mmol) の DMF (10 ml) 懸濁液を室温で 1 時間攪拌した。反応液に 10% HCl を加えて pH 3 とした後、溶媒を減圧留去した。残渣に水を加えて 10% NaOH で pH 8 に調整し、析出した結晶をろ取した。結晶を再び水に懸濁させ 10% NaOH を加えて溶解させ不溶物をろ去した。ろ液に 10% HCl を加え pH 8 とし析出結晶をろ取し、淡黄色結晶として **11d** を 0.30 g (40%) 得た。

同様の方法により、**11e, f, 12d—f, 13d—f** を合成した。

化合物 11d のアセチル化 **11d** (0.50 g) を上記 **11a** のアセチル化と同様に処理して得た粗成績体を DMF- Et_2O から再結晶し、無色粉末として **14d** を 0.24 g (42%) 得た。

7-[N-(2-Dibenzylaminoethyl)-N-methylamino]-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acid Hydrochloride (11g) の合成 Quinolone (**7**) (1.00 g, 3.8 mol), *N,N*-dibenzyl-*N'*-methylethylenediamine (**10g**) (1.43 g, 5.7 mmol) 及び 1,8-diazabicyclo [5.4.0]-7-undecene (0.86 g, 5.7 mmol) の acetonitrile (20 ml) 溶液を 5 時間加熱還流した。冷後、溶媒を減圧留去した。残渣に水を加え 10% NaOH で一旦アルカリ性とした後 10% HCl で中和し、 $CHCl_3$ で抽出した。

$CHCl_3$ 層を乾燥後溶媒を留去し、得られた残渣に $EtOH$ -HCl 溶液を加えて pH 2 とし、析出結晶をろ取した。MeOH- Et_2O から再結晶し、微黄色結晶として融点 218—223°C の **11g** を 0.77 g (38%) 得た。Anal. Calcd $C_{30}H_{30}FN_3O_3 \cdot HCl$: C, 67.22; H, 5.83; N, 7.84. Found: C, 66.96; H, 6.06; N, 7.80. IR ν_{max}^{KBr}

cm⁻¹: 1708 (COOH), 1628 (CO). MS *m/z*: 499 (M⁺). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 0.91—1.44 (4H, m, CH₂×2), 2.97 (3H, d, *J*=1.5 Hz, NCH₃), 2.84—3.94 (5H, m, NCH₂CH₂N, CH), 4.31 (4H, s, PhCH₂×2), 7.18—7.78 (11H, m, Ar-H, C₈-H), 7.77 (1H, d, *J*=14 Hz, C₅-H), 8.59 (1H, s, C₂-H).

同様の方法により **11i** を合成した. mp 220—225°C (MeOH). Anal. Calcd C₂₄H₂₆FN₃O₃·HCl·1/4H₂O: C, 62.07; H, 5.97; N, 9.05. Found: C, 62.07; H, 6.17; N, 9.00. IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1724 (COOH), 1630 (CO). MS *m/z*: 423 (M⁺). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 0.97—1.51 (4H, m, CH₂×2), 3.12 (3H, d, *J*=2 Hz, NCH₃), 3.18 (3H, s, PhCH₂NCH₃), 2.78—4.29 (7H, m, PhCH₂NCH₂CH₂N, CH), 7.21—7.63 (6H, m, C₈-H, Ar-H), 7.82 (1H, d, *J*=14.5 Hz, C₅-H), 8.61 (1H, s, C₂-H).

7-[N-(2-Aminoethyl)-N-methylamino]-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acid Hydrochloride (11h) の合成 Dibenzyl 体 (**11g**) (0.6 g, 1.11 mmol), 10% Pd-C (0.3 g) 及び EtOH-HCl 溶液 (5 drops) の MeOH (60 ml) 懸濁液を加温しながら H₂ 気流中振とうした. 反応終了後, 水を加えて結晶を溶解させ不溶物をろ去した. MeOH-H₂O から再結晶し無色針状晶として **11h** を 0.12 g (28%) 得た.

同様に, **11j** を合成した.

1-Cyclopropyl-7-[N-(2-dimethylaminoethyl)-N-methylamino]-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acid Hydrochloride (11k) の合成 Quinolone (7) (3 mmol), *N,N,N'*-trimethylethylenediamine (**10k**) (0.96 g, 9.4 mmol) の pyridine (5 ml) 溶液を 80—90°C で 15 分間加熱攪拌し, 冷後溶媒を減圧留去した. 残渣に EtOH を加え析出結晶をろ取し, 得られた結晶の MeOH 懸濁液に EtOH-HCl 溶液を加え pH 2 とし, Et₂O を加え析出結晶をろ取した. MeOH から再結晶し淡黄色針状晶として **11k** を 0.16 g (22%) 得た.

6-Cyclopropyl-5-fluoro- and 5-Chloro-1,2,3,4,6,9-hexahydro-1,4-dimethyl-9-oxopyrido[2,3-*g*]quinoxalin-8-carboxylic Acid (15) の合成 1) Quinolone (8) (0.71 g, 3.0 mmol), *N,N'*-dimethylethylenediamine (**10j**) (0.26 g, 9.0 mmol) の pyridine (7 ml) 溶液を 1 時間加熱還流した. 冷後, 析出結晶をろ取した後, 水に懸濁させ一旦 10% NaOH を加えてアルカリ性として結晶を溶解させ, 再度 10% HCl を加えて pH 8 とし結晶を析出させた. CHCl₃-iso-Pr₂O から再結晶し黄色結晶として **15** を 0.57 g (63%) 得た.

2) Quinolone (8) (0.71 g, 3.0 mmol), *N,N,N'*-trimethylethylenediamine (**10k**) (0.91 g, 9.0 mmol) の pyridine (7 ml) 溶液を 1) と同様に反応させ **15** を 0.58 g (59%) 得た.

3) 同様に quinolone (9) に *N,N,N'*-trimethylethylenediamine (**10k**) を作用させ黄色結晶として **16** を合成した.

9-Cyclopropyl-5-fluoro-3,4,6,9-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-2H-pyrido[3,2-*g*]-1,4-benzothiazin-7-carboxylic Acid (17) の合成 1-Cyclopropyl-7-[2-(dimethylamino)ethylthio]-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid (**12f**) (0.07 g, 0.19 mmol) を無溶媒で 140—150°C で 10 分間加熱し, DMF-EtOH より再結晶し, 黄色針状晶として **17** を 0.02 g (31%) 得た.

In Vitro 抗菌活性 日本化学療法学会標準法¹⁰⁾に準じて各化合物の MIC (μg/ml) は Mueller-Hinton 寒天培地 (pH 7.4, Difco 社製) を用い寒天平板希釈法により測定した.

マウス全身感染症に対する治療効果 1 群 10 匹の ICR 系雄性マウスの腹腔内に大腸菌 (*E. coli* KC-14) を 6.0×10⁷ CFU/マウス 注入し, その直後に 0.5% CMC に懸濁した各薬剤 (5 用量, 0.1 ml/10 g) をそれぞれ一回経口投与した. 薬物用量と投与後 7 日目の生存率のカーブから 50% の動物が死を免れ治癒する用量 (ED₅₀) を求めた.

謝辞 本研究にあたり, 御助言を賜った当社中央研究所 越中栄一博士, 小川信男博士及び抗菌試験を担当された桶崎英一博士, 大道光一, 高橋慶衛の諸氏に深謝致します.

引用文献及び注

- 1) G. Y. Leshner, E. J. Froelich, M. D. Gruett, J. H. Bailey, R. P. Brundage, *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 1063 (1962).
- 2) H. Koga, A. Itoh, S. Murayama, S. Suzue, T. Irikura, *J. Med. Chem.*, **23**, 1358 (1980).
- 3) K. Sato, Y. Matsuura, M. Inoue, T. Une, Y. Osada, H. Ogawa, S. Mitsunashi, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **22**, 548 (1982).
- 4) J. Matsumoto, T. Miyamoto, A. Minamida, Y. Nishimura, H. Egawa, H. Nishimura, *J. Med. Chem.*, **27**, 292 (1984).
- 5) R. Wise, J. M. Andrews, L. J. Edwards, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **23**, 559 (1983).

- 6) 松本純一, 診断と治療, **74**, 1316 (1986); 古賀 弘, “薬物の構造活性相関 II (化学の領域増刊 136 号),” 構造活性相関懇談会編, 南江堂, 東京, 1982, pp. 177—202.
- 7) K. Sato, Y. Inoue, T. Fujii, H. Aoyama, M. Inoue, S. Mitsuhashi, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **30**, 777 (1986).
- 8) 化合物 **12d, f** の合成は報告されている: 大日本製薬株式会社 日特開平 1-156961 (1989).
- 9) a) キノロンの 1 位の置換基がエチル基の化合物の合成は若干報告されている. Y. Nishimura, A. Minamida, J. Matsumoto, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 479 (1988); b) J. M. Domagala, L. D. Hanna, C. L. Heifetz, M. P. Hutt, T. F. Mich, J. P. Sanchez, M. Solomon, *J. Med. Chem.*, **29**, 394 (1986).
- 10) G. Klaus, P. Uwe, K. K. Heinz, Ger. Offen. Patent 3248507 [*Chem. Abstr.*, **101**, 211165z (1984)].
- 11) G. Klaus, P. Uwe, Z. H. Joachim, M. Karl, Ger. Offen. Patent 3318145 [*Chem. Abstr.*, **102**, 78744q (1985)].
- 12) P. Uwe, G. Klaus, Z. H. Joachim, M. Karl, Ger. Offen. Patent 3420798 [*Chem. Abstr.*, **104**, 186447v (1986)].
- 13) J. Krapcho, C. F. Turk, *J. Med. Chem.*, **6**, 547 (1963).
- 14) この骨格の別途合成法として 1 例報告されている. V. Cacchetti, S. Dominci, A. Fravolini, F. Schiaffella, *Eur. J. Med. Chem.*, **19**, 29 (1984).
- 15) 同様の反応が報告されている. 第一製薬株式会社 日特開昭 53-28196 (1978) [*Chem. Abstr.*, **89**, 10957c (1978)].
- 16) S. Goto, K. Jo, T. Kawakita, N. Kosaki, S. Mitsuhashi, T. Nishino, N. Ohsawa, H. Tanami, *Chemotherapy*, **29**, 76 (1981).