結核菌に対する化学療法剤の研究 (第 27 報¹⁾) 1-Alkyl-3-(3'-hydroxy-4'-alkoxycarbonylphenyl)-2-thiourea および 1-Aryl-3-(3'-hydroxy-4'-alkoxycarbonylphenyl)-2-thiourea の合成
ならびに抗結核菌作用について

藤川福二郎, 平井邦夫, 平山晃久, 松梨輝樹, 中西芳邦, 中井和子, 金光賢児,
打和寿子, 村沢純子, 梅田光子, 水谷高幸, 三河豊章, 田辺 任,
瀬川篁二郎, 田中照子,^{2a)} 前川暢夫, 中井 準^{2b)}
京都薬科大学,^{2a)} 京都大学結核胸部疾患研究所^{2b)}

Studies on Chemotherapeutic Agents against *Mycobacterium Tuberculosis*. XXVII.¹⁾
Synthesis and Antituberculous Activity of 1-Alkyl-3-(3'-hydroxy-4'-alkoxycarbonylphenyl)-2-thiourea and 1-Aryl-3-(3'-hydroxy-4'-alkoxycarbonylphenyl)-2-thiourea

FUKUJIRO FUJIKAWA, KUNIO HIRAI, TERUHISA HIRAYAMA, TERUKI MATSUNASHI,
YOSHIKUNI NAKANISHI, KAZUKO NAKAI, KENJI KANEMITSU, TOSHIKO UCHIWA,
JUNKO MURASAWA, MITSUKO UMEDA, TAKAYUKI MIZUTANI, TOYOAKI
MIKAWA, TSUTOMU TANABE, KŌJIRO SEGAWA, TERUKO
TANAKA,^{2a)} NOBUO MAEKAWA and JUN NAKAI^{2b)}

Kyoto College of Pharmacy^{2a)} and Chest Disease Research Institute, Kyoto University^{2b)}

(Received May 1, 1972)

A total of 180 compounds, 54 kinds of 1-alkyl-3-(4'-alkoxycarbonyl-3'-hydroxyphenyl)-2-thiourea and 126 kinds of 1-aryl-3-(4'-alkoxycarbonyl-3'-hydroxyphenyl)-2-thiourea, were synthesized and their antibacterial activity was tested against human-type tubercle bacilli H37Rv strain.

1) None of the 1-alkyl derivatives showed stronger antibacterial activity than *p*-aminosalicylic acid (PAS) and 1,3-di-(*p*-iso-pentoxypheyl)-2-thiourea (DAT).

2) Among the 1-aryl derivatives, 1-(*p*-butoxyphenyl)-3-(3'-hydroxy-4'-isobutoxycarbonylphenyl)-2-thiourea and 1-(*p*-pentoxypheyl)-3-(4'-ethoxycarbonyl-3'-hydroxyphenyl)-2-thiourea inhibited the growth of the bacillus in a concentration of 0.39 μg/ml, indicating antibacterial activity comparable to PAS or stronger than DAT. In addition, 1-(*p*-propoxyphenyl)-3-(3'-hydroxy-4'-methoxycarbonylphenyl), 1-(*p*-propoxyphenyl)-3-(4'-ethoxycarbonyl-3'-hydroxyphenyl), 1-(*p*-propoxyphenyl)-3-(3'-hydroxy-4'-propoxycarbonylphenyl), 1-(*p*-propoxyphenyl)-3-(4'-butoxycarbonyl-3'-hydroxyphenyl), 1-(*p*-propoxyphenyl)-3-(3'-hydroxy-4'-isobutoxycarbonylphenyl), 1-(*p*-butoxyphenyl)-3-(4'-butoxycarbonyl-3'-hydroxyphenyl), and 1-(*p*-pentoxypheyl)-3-(3'-hydroxy-4'-propoxycarbonylphenyl) derivatives inhibited bacillary growth in a concentration of 0.78 μg/ml, a comparable effect as that of DAT.

3) Result of experiments on a part of 1-alkyl derivatives showed that some of these compounds had no cross resistance with PAS and had stronger antibacterial activity against resistant strains rather than sensitive strains.

著者らは 10 年前から thiourea 系化合物の構造と抗結核菌作用との関係を吟味する目的で各種 thiourea 誘導

1) 第 26 報: 藤川福二郎, 平井邦夫, 平山晃久, 松梨輝樹, 中西芳邦, 久本加代子, 清水達三, 榎知一郎, 羽室嘉太郎, 池田充典, 道下泰彦, 石富洋子, 内藤益一, 前川暢夫, 津久間俊次, 川合 満, 薬誌, 91, 159 (1971).

2) Location: a) Yamashina-Misasagi, Higashiyama-ku, Kyoto; b) Shogoin-Kawara-cho, Sakyo-ku, Kyoto. 本研究は昭和 45 年 8 月 29 日日本薬学会第 90 年会, 昭和 46 年 4 月 8 日日本薬学会第 91 年会および昭和 46 年 11 月 21 日日本薬学会近畿支部総会で発表した。

体を合成し報告してきた.^{1,3,4)}

結核に対する化学療法剤として PAS (*p*-aminosalicylic acid) が 1941 年 Lehmann⁵⁾ によって発見されて以来, 現在まで依然として単独あるいは INH, SM との併用療法に使用されている. 今日まで PAS 誘導体の研究は多くの研究者によってなされその合成法あるいはその抗結核菌作用についてはかなり多くの報告がある.⁶⁻¹⁰⁾ PAS は多くの投与量, 副作用としての胃腸障害などの欠点をもち, 長年の使用による, PAS に対する耐性株の出現, その上併用療法による PAS, INH, SM 3 者重耐性株も発現している.

著者らは PAS のもつ欠点と PAS 耐性株の両面を考慮して, 副作用は少なくても PAS と交叉耐性をもたない新しい化合物を検索する目的の 1 つとして, PAS の thiourea 誘導体の合成を試み, それらの人型結核菌 H 37Rv 株に対する抗菌作用を試験し, 化学構造と抗菌作用との関係を検討した. 今回報告する化合物は Table III, IV に示すような 1-alkyl-3-(3'-hydroxy-4'-alkoxycarbonylphenyl)-2-thiourea 54 種, 1-aryl-3-(3'-hydroxy-4'-alkoxycarbonylphenyl)-2-thiourea 126 種, 計 180 種を合成し, これら化合物の結核菌に対する抗菌力を試験したので報告する.

合成方法

PAS の methyl, ethyl, *n*-propyl, iso-propyl, *n*-butyl および iso-butyl の 6 種の ester 類を Chart 1 に示す D.J. Drain¹¹⁾ らの方法, すなわち PAS と alcohol 類に少量の硫酸を脱水剤としてもちいて, ester 化して製した.

Chart 1

ついでこの alkyl *p*-aminosalicylate と 7 種の alkyl isothiocyanate を Chart 2 に示すように EtOH を反応溶媒とし, 沸騰水浴中で 4—6 時間反応させて, Table I に示すような 1-alkyl-3-(3'-hydroxy-4'-alkoxycarbonylphenyl)-2-thiourea 42 種を合成した.

Chart 2

さらに Chart 3 に示すように W. Aumüller⁸⁾ らの方法によって alkyl *p*-aminosalicylate に thiophosgene を作用させて 3-hydroxy-4-alkoxycarbonylphenyl isothiocyanate を製し, これと alkyl あるいは aryl amine 類を Chart 4 に示すように ether あるいは acetone を反応溶媒として水浴上で加熱沸騰させて, Table I の * 印に示すような 1-alkyl-3-(3'-hydroxy-4'-alkoxycarbonylphenyl)-2-thiourea および Table II に示すような 1-aryl-3-(3'-hydroxy-4'-alkoxycarbonylphenyl)-2-thiourea 138 種を合成した.

- 3) 第 16 報: 藤川福二郎, 平井邦夫, 中谷義熙, 今西きぬ子, 内藤益一, 津久間俊次, 薬誌, **84**, 993 (1964).
- 4) 第 21 報: 藤川福二郎, 平井邦夫, 平山晃久, 内藤益一, 津久間俊次, 蒲田廸子, 太田令子, 薬誌, **88**, 1428 (1968).
- 5) J. Lehmann, *Lancet*, **215**, 15 (1946).
- 6) K. Kakemi, T. Arita, S. Kitazawa, M. Kawamura, H. Takenaka, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **15**, 1819 (1967).
- 7) G. Tsatsas, C. Sandris, D. Kontonassios, J.F. Zarosinski, R.K. Browne, L.H. Possley, *J. Med. Chem.*, **10**, 235 (1967).
- 8) W. Aumüller, L. Horner, J. Kimmig, J. Meyer-Rohon, *Ber.*, **85**, 760 (1952).
- 9) G. Gomi, *Chemotherapy*, No. 4, 238 (1958).
- 10) P.C. Eisman, E.A. Konopka, R.L. Mayer, *Am. Rev. Tbc.*, **70**, 121 (1954).
- 11) D.J. Drain, D.D. Martin, B.W. Mitchell, D.E. Seymor, F.S. Spring, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 1501.

TABLE I. 1-Alkyl-3-(3'-hydroxy-4'-alkoxycarbonylphenyl)-2-thiourea Derivatives

R' ^{a)}	mp (°C)	Recryst. solv.	Appea- rance ^{b)}	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
R'NHCSNHC ₆ H ₃ (OH)COOMe										
Me	185—185.5	EtOH	prisms	C ₁₀ H ₁₂ O ₃ N ₂ S	50.00	5.04	11.66	50.16	5.10	11.85
Et	148—148.5	EtOH	plates	C ₁₁ H ₁₄ O ₃ N ₂ S	51.96	5.55	11.02	51.68	5.26	10.83
<i>n</i> -Pr	143—144	60% EtOH	needles	C ₁₂ H ₁₆ O ₃ N ₂ S	53.72	6.01	10.44	53.58	5.94	10.24
All	147.5—148	70% EtOH	needles	C ₁₂ H ₁₄ O ₃ N ₂ S	54.13	5.30	10.52	54.05	5.27	10.52
<i>n</i> -Bu	126.5—127	60% EtOH	needles	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ N ₂ S	55.31	6.43	9.92	55.16	6.20	9.92
<i>n</i> -Hex ^{c)}	116—117	50% EtOH	plates	C ₁₅ H ₂₂ O ₃ N ₂ S						
cyclo-Hex ^{c)}	167—167.5	90% EtOH	prisms	C ₁₅ H ₂₀ O ₃ N ₂ S						
Dode*	117—118	80% EtOH	needles	C ₂₁ H ₃₄ O ₃ N ₂ S	63.93	8.69	7.10	63.98	8.49	7.17
Hexade*	117—119	80% EtOH	needles	C ₂₅ H ₄₂ O ₃ N ₂ S	66.63	9.40	6.22	66.44	9.42	6.05
R'NHCSNHC ₆ H ₃ (OH)COOEt										
Me	146—146.5	EtOH	needles	C ₁₁ H ₁₄ O ₃ N ₂ S	51.96	5.55	11.02	51.75	5.55	10.91
Et	130—131	60% EtOH	needles	C ₁₂ H ₁₆ O ₃ N ₂ S	53.72	6.01	10.44	53.96	6.12	10.48
<i>n</i> -Pr	117—118	60% EtOH	plates	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ N ₂ S	55.31	6.43	9.92	55.10	6.22	9.68
All	111—112	60% EtOH	plates	C ₁₃ H ₁₆ O ₃ N ₂ S	55.71	5.75	10.00	55.91	5.65	9.90
<i>n</i> -Bu	117—118	60% EtOH	plates	C ₁₄ H ₂₀ O ₃ N ₂ S	56.74	6.80	9.46	56.50	6.87	9.37
<i>n</i> -Hex	92—93	70% EtOH	plates	C ₁₆ H ₂₄ O ₃ N ₂ S	59.24	7.46	8.64	59.00	7.52	8.41
cyclo-Hex	160—161	60% EtOH	plates	C ₁₆ H ₂₂ O ₃ N ₂ S	59.61	6.88	8.69	59.74	7.02	8.52
Dode*	93.5—94.5	60% EtOH	needles	C ₂₂ H ₃₆ O ₃ N ₂ S	64.68	8.88	6.86	64.77	9.00	6.61
Hexade*	95—95.5	60% EtOH	needles	C ₂₆ H ₄₄ O ₃ N ₂ S	67.21	9.55	6.03	67.24	9.77	6.00
R'NHCSNHC ₆ H ₃ (OH)COOPr(<i>n</i>)										
Me	118—119	60% EtOH	needles	C ₁₂ H ₁₆ O ₃ N ₂ S	53.72	6.01	10.44	54.02	6.14	10.27
Et	102—103	60% EtOH	plates	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ N ₂ S	55.31	6.43	9.92	55.41	6.59	9.73
<i>n</i> -Pr	89—90	ligroin	plates	C ₁₄ H ₂₀ O ₃ N ₂ S	56.74	6.80	9.45	56.71	6.69	9.48
All	100—100.5	60% EtOH	plates	C ₁₄ H ₁₈ O ₃ N ₂ S	57.13	6.17	9.52	57.31	6.30	9.62
<i>n</i> -Bu	99—100	60% EtOH	needles	C ₁₅ H ₂₂ O ₃ N ₂ S	58.05	7.15	9.03	58.19	7.11	8.91
<i>n</i> -Hex	73—74	60% EtOH	plates	C ₁₇ H ₂₆ O ₃ N ₂ S	60.34	7.74	8.24	60.45	7.91	8.39
cyclo-Hex	159—159.5	EtOH	plates	C ₁₇ H ₂₄ O ₃ N ₂ S	60.70	7.19	8.33	60.99	7.32	8.13
Dode*	75—76	EtOH	needles	C ₂₃ H ₃₈ O ₃ N ₂ S	65.37	9.06	6.63	65.12	9.00	6.72
Hexade*	80—81	EtOH	needles	C ₂₇ H ₄₆ O ₃ N ₂ S	67.75	9.69	5.85	67.73	9.82	6.01
R'NHCSNHC ₆ H ₃ (OH)COOPr(iso)										
Me	117—117.5	70% EtOH	plates	C ₁₂ H ₁₆ O ₃ N ₂ S	53.72	6.01	10.44	53.65	6.05	10.24
Et	152—152.5	70% EtOH	needles	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ N ₂ S	55.31	6.43	9.92	55.45	6.27	9.74
<i>n</i> -Pr	153—154	90% EtOH	needles	C ₁₄ H ₂₀ O ₃ N ₂ S	56.74	6.80	9.45	56.74	6.94	9.26
All	123—124	60% EtOH	plates	C ₁₄ H ₁₈ O ₃ N ₂ S	57.13	6.17	9.52	57.40	6.02	9.45
<i>n</i> -Bu	121—122	70% EtOH	plates	C ₁₅ H ₂₂ O ₃ N ₂ S	58.05	7.15	9.03	57.96	7.20	8.94
<i>n</i> -Hex	94—95	70% EtOH	needles	C ₁₇ H ₂₆ O ₃ N ₂ S	60.34	7.74	8.28	60.10	7.53	8.02
cyclo-Hex	169.5—170.5	70% EtOH	plates	C ₁₇ H ₂₄ O ₃ N ₂ S	60.70	7.19	8.33	60.78	7.15	8.26
Dode*	57—58	70% EtOH	plates	C ₂₃ H ₃₈ O ₃ N ₂ S	65.37	9.06	6.63	65.41	8.97	6.78
Hexade*	76—78	80% EtOH	needles	C ₂₇ H ₄₆ O ₃ N ₂ S	67.75	9.69	5.85	67.79	9.67	5.73
R'NHCSNHC ₆ H ₃ (OH)COOBu(<i>n</i>)										
Me	102—104	benzene + ligroin	plates	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ N ₂ S	55.31	6.43	9.92	55.49	6.45	9.80
Et	97—98	ligroin	plates	C ₁₄ H ₂₀ O ₃ N ₂ S	56.74	6.80	9.45	56.92	6.95	9.43
<i>n</i> -Pr	88—89	ligroin	plates	C ₁₅ H ₂₂ O ₃ N ₂ S	58.05	7.15	9.03	57.90	6.99	8.88
All	97—98	ligroin	prisms	C ₁₅ H ₂₀ O ₃ N ₂ S	58.43	6.54	9.09	58.28	6.74	8.86
<i>n</i> -Bu	73—74	ligroin	needles	C ₁₆ H ₂₄ O ₃ N ₂ S	59.24	7.46	8.64	59.15	7.74	8.68
<i>n</i> -Hex	85—86	ligroin	plates	C ₁₈ H ₂₈ O ₃ N ₂ S	61.34	8.01	7.95	61.55	8.08	7.89

cyclo-Hex	90—91	ligroin	prisms	$C_{18}H_{26}O_3N_2S$	61.70	7.48	8.00	61.85	7.41	7.86
Dode*	74.5—75	EtOH	needles	$C_{24}H_{40}O_3N_2S$	66.02	9.24	6.42	66.14	9.31	6.25
Hexade*	82—83	EtOH	needles	$C_{28}H_{48}O_3N_2S$	68.26	9.82	5.69	68.11	9.99	5.75
$R'NHCSNHC_6H_5(OH)COOBu(iso)$										
Me	114—115	benzene	needles	$C_{13}H_{18}O_3N_2S$	55.31	6.34	9.92	55.51	6.32	9.81
Et	97—98	benzene	needles	$C_{14}H_{20}O_3N_2S$	56.74	6.80	9.45	56.61	6.79	9.30
<i>n</i> -Pr	88—89	benzene	needles	$C_{15}H_{22}O_3N_2S$	58.05	7.15	9.03	57.98	7.28	8.87
All	84—85	benzene	plates	$C_{15}H_{20}O_3N_2S$	58.43	6.54	9.09	58.59	6.46	8.91
<i>n</i> -Bu	63.5—64	benzene	prisms	$C_{16}H_{24}O_3N_2S$	59.24	7.46	8.64	59.03	7.38	8.77
<i>n</i> -Hex	90—91	ligroin	plates	$C_{18}H_{26}O_3N_2S$	61.34	8.01	7.95	61.41	7.96	7.88
cyclo-Hex	112—113	benzene	plates	$C_{18}H_{26}O_3N_2S$	61.70	7.48	8.00	61.73	7.51	8.10
Dode*	79.5—80.5	70% EtOH	prisms	$C_{24}H_{40}O_3N_2S$	66.02	9.24	6.42	66.03	9.44	6.42
Hexade*	73.5—74.5	ligroin	prisms	$C_{28}H_{48}O_3N_2S$	68.26	9.82	5.69	68.31	9.80	5.60

a) Me: methyl; Et: ethyl; *n*-Pr: *n*-propyl; All: allyl; *n*-Bu: *n*-butyl; *n*-Hex: *n*-hexyl; cyclo-Hex: cyclohexyl; Dode: dodecyl; Hexade: hexadecyl

b) All crystals are colorless.

c) previously reported compound

TABLE II. 1-Aryl-3-(3'-hydroxy-4'-alkoxycarbonylphenyl)-2-thiourea Derivatives

Ar ^{a)}	mp (°C)	Recryst. solv.	Appea- rance ^{b)}	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
ArNHCSNHC ₆ H ₃ (OH)COOMe										
ph ^{c)}	145—145.5	60% EtOH	needles	C ₁₅ H ₁₄ O ₃ N ₂ S						
phCH ₂ -	191—192	EtOH + dioxane	prisms	C ₁₆ H ₁₆ O ₃ N ₂ S	60.75	5.10	8.86	60.90	5.05	8.72
phNH-	196—197	EtOH + dioxane	needles	C ₁₅ H ₁₅ O ₃ N ₂ S	56.78	4.77	13.24	56.71	4.73	13.10
<i>p</i> -Meph-	174—175	EtOH + dioxane	prisms	C ₁₆ H ₁₆ O ₃ N ₂ S	60.75	5.10	8.86	60.63	5.00	8.63
<i>p</i> -MeOph-	160—161	80% EtOH	needles	C ₁₆ H ₁₆ O ₄ N ₂ S	57.83	4.85	8.43	57.68	4.65	8.29
<i>p</i> -EtOph-	148—149	80% EtOH	needles	C ₁₇ H ₁₈ O ₄ N ₂ S	58.95	5.24	8.09	59.69	5.41	8.11
<i>p</i> - <i>n</i> -PrOph-	143—144	70% EtOH	plates	C ₁₈ H ₂₀ O ₄ N ₂ S	59.99	5.59	7.77	59.79	5.41	7.53
<i>p</i> - <i>n</i> -BuOph-	138—139	MeOH	plates	C ₁₉ H ₂₂ O ₄ N ₂ S	60.95	5.92	7.48	60.99	5.98	7.62
<i>p</i> - <i>n</i> -PenOph-	132—133	MeOH	plates	C ₂₀ H ₂₄ O ₄ N ₂ S	61.84	6.23	7.21	61.77	6.14	6.97
<i>p</i> -EtOCOpH-	159—159.5	70% EtOH	plates	C ₁₈ H ₁₈ O ₅ N ₂ S	57.75	4.85	7.48	58.02	4.72	7.20
<i>p</i> - <i>n</i> -BuOCOpH-	121—122	80% EtOH	plates	C ₂₀ H ₂₂ O ₅ N ₂ S	59.69	5.51	6.96	59.48	5.50	6.74
<i>p</i> -iso-BuOCOpH-	145—146	70% EtOH	plates	C ₂₀ H ₂₂ O ₅ N ₂ S	59.69	5.51	6.96	59.73	5.51	6.86
<i>p</i> -Clph-	156.5—157	80% EtOH	needles	C ₁₅ H ₁₃ O ₃ N ₂ SCl	53.48	3.98	8.52	53.40	3.76	8.40
<i>p</i> -Brph-	157—157.5	80% EtOH	needles	C ₁₅ H ₁₃ O ₃ N ₂ SBr	47.24	3.44	7.35	47.29	3.35	7.00
<i>p</i> -Iph-	166	90% EtOH	needles	C ₁₅ H ₁₃ O ₃ N ₂ SI	42.06	3.06	6.55	42.00	2.98	6.47
<i>p</i> -Acph-	162	80% EtOH	needles	C ₁₇ H ₁₆ O ₄ N ₂ S	59.30	4.68	8.14	59.12	4.91	8.05
<i>p</i> -Me ₂ Nph-	165.5—166	dil. dioxane	needles	C ₁₇ H ₁₉ O ₃ N ₃ S	59.12	5.55	12.17	59.12	5.61	11.98
2-Py- ^{c)}	212	dil. dioxane	needles	C ₁₄ H ₁₃ O ₃ N ₃ S						
3-Me-2-Py-	198—199	EtOH + dioxane	prisms	C ₁₅ H ₁₅ O ₃ N ₃ S	56.78	4.77	13.24	56.70	4.65	13.14
2-Pyrim-	225—226	pyridine	needles	C ₁₃ H ₁₂ O ₃ N ₄ S	51.31	3.98	18.42	51.52	4.17	18.27
4-Anti- ^{c)}	202	dil. dioxane	needles	C ₂₀ H ₂₀ O ₄ N ₄ S						
ArNHCSNHC ₆ H ₃ (OH)COOEt										
ph	140.5—141	MeOH	needles	C ₁₆ H ₁₆ O ₃ N ₂ S	60.75	5.10	8.86	60.67	5.08	8.67
phCH ₂ -	149—149.5	EtOH + ligroin	needles	C ₁₇ H ₁₈ O ₃ N ₂ S	61.81	5.49	8.48	61.74	5.44	8.28

phNH-	155—156	EtOH	prisms	$C_{16}H_{17}O_3N_3S$	58.00	5.17	12.68	58.13	5.14	12.75
<i>p</i> -Meph-	150—151	benzene+dioxane	needles	$C_{17}H_{18}O_3N_2S$	61.81	5.49	8.48	61.69	5.25	8.35
<i>p</i> -MeOph-	148—148.5	EtOH	needles	$C_{17}H_{18}O_4N_2S$	58.95	5.24	8.09	59.02	5.42	7.91
<i>p</i> -EtOph-	148.5—149	EtOH	needles	$C_{18}H_{20}O_4N_2S$	59.99	5.59	7.77	60.14	5.58	7.66
<i>p</i> - <i>n</i> -PrOph-	140—141	benzene+ligroin	needles	$C_{19}H_{22}O_4N_2S$	60.95	5.92	7.48	61.03	5.74	7.93
<i>p</i> - <i>n</i> -BuOph-	125—126	EtOH	needles	$C_{20}H_{24}O_4N_2S$	61.84	6.23	7.21	61.50	6.08	7.02
<i>p</i> - <i>n</i> -PenOph-	116.5—117.5	MeOH	prisms	$C_{21}H_{26}O_4N_2S$	62.67	6.51	6.96	62.82	6.59	6.81
<i>p</i> -EtOCOph-	148.5—149	EtOH	needles	$C_{19}H_{20}O_5N_2S$	58.76	5.19	6.99	58.79	5.18	6.99
<i>p</i> - <i>n</i> -BuOCOph-	124.5—125	EtOH+ligroin	prisms	$C_{21}H_{24}O_5N_2S$	60.56	5.81	6.73	60.59	5.79	6.67
<i>p</i> -iso-BuOCOph-	137.5—138.5	EtOH	plates	$C_{21}H_{24}O_5N_2S$	60.56	5.81	6.73	60.64	5.83	6.68
<i>p</i> -Clph-	135—135.5	70% EtOH	needles	$C_{16}H_{15}O_3N_2SCl$	54.76	4.31	7.99	54.40	4.22	8.08
<i>p</i> -Brph-	153—153.5	EtOH	needles	$C_{16}H_{15}O_3N_2SBr$	48.60	3.83	7.09	48.59	3.81	6.88
<i>p</i> -Iph-	148.5—149.5	EtOH	needles	$C_{16}H_{15}O_3N_2SI$	43.44	3.42	6.34	43.27	3.35	6.13
<i>p</i> -Acph-	157—159	EtOH	prisms	$C_{18}H_{18}O_4N_2S$	60.33	5.06	7.82	60.37	5.01	7.53
<i>p</i> -Me ₂ Nph-	160—161	benzene+dioxane	prisms	$C_{18}H_{21}O_3N_3S$	60.16	5.89	11.69	60.23	5.72	11.36
2-Py-	193—194	benzene+dioxane	needles	$C_{15}H_{15}O_3N_3S$	56.78	4.77	13.24	56.91	4.71	13.35
3-Me-2-Py-	209—210	EtOH	prisms	$C_{16}H_{17}O_3N_3S$	58.00	5.17	12.68	57.99	5.02	12.84
2-Pyrim-	199—200	dioxane	needles	$C_{14}H_{14}O_3N_4S$	52.83	4.43	17.60	52.71	4.39	17.75
4-Anti-	205.5—206	DMFA	needles	$C_{21}H_{22}O_4N_4S$	59.15	5.20	13.14	59.41	5.11	13.12

ArNHCSNHC₆H₃(OH)COOPr(*n*)

ph-	113—114	EtOH	prisms	$C_{17}H_{18}O_3N_2S$	61.81	5.49	8.48	61.79	5.50	8.55
phCH ₂ -	128—129	EtOH	prisms	$C_{18}H_{20}O_3N_2S$	62.78	5.85	8.14	63.01	5.76	8.07
phNH-	157—158	EtOH	prisms	$C_{17}H_{19}O_3N_3S$	59.12	5.55	12.17	59.14	5.54	12.03
<i>p</i> -Meph-	139—140	EtOH	needles	$C_{18}H_{20}O_3N_2S$	62.78	5.85	8.14	62.69	5.76	8.21
<i>p</i> -MeOph-	153—154	EtOH	prisms	$C_{18}H_{20}O_4N_2S$	59.99	5.59	7.77	59.95	5.54	7.40
<i>p</i> -EtOph-	157—158.5	EtOH	prisms	$C_{19}H_{22}O_4N_2S$	60.95	5.92	7.48	61.07	5.89	7.58
<i>p</i> - <i>n</i> -PrOph-	140—141	EtOH	prisms	$C_{20}H_{24}O_4N_2S$	61.84	6.23	7.21	61.79	6.24	7.23
<i>p</i> - <i>n</i> -BuOph-	127—128	EtOH	prisms	$C_{21}H_{26}O_4N_2S$	62.67	6.51	6.96	62.53	6.50	6.77
<i>p</i> - <i>n</i> -PenOph-	102—103.5	EtOH	prisms	$C_{22}H_{28}O_4N_2S$	63.44	6.78	6.73	63.64	6.79	6.47
<i>p</i> -EtOCOph-	148.5—149.5	EtOH	needles	$C_{20}H_{22}O_5N_2S$	59.63	5.51	6.96	59.49	5.45	6.82
<i>p</i> - <i>n</i> -BuOCOph-	122—123	EtOH	needles	$C_{22}H_{26}O_5N_2S$	61.38	6.09	6.51	61.33	6.09	6.63
<i>p</i> -iso-BuOCOph-	130—131	90% EtOH	plates	$C_{22}H_{26}O_5N_2S$	61.38	6.09	6.51	61.24	6.16	6.43
<i>p</i> -Clph-	141—142	EtOH	prisms	$C_{17}H_{17}O_3N_2SCl$	57.26	4.81	7.86	57.19	4.68	7.59
<i>p</i> -Brph-	142—143	EtOH	prisms	$C_{17}H_{17}O_3N_2SBr$	49.87	4.19	6.85	50.08	4.12	6.93
<i>p</i> -Iph-	137—138	EtOH	prisms	$C_{17}H_{17}O_3N_2SI$	44.73	3.76	6.14	44.92	3.86	5.99
<i>p</i> -Acph-	151—151.5	EtOH	prisms	$C_{19}H_{20}O_4N_2S$	61.28	5.41	7.52	61.10	5.53	7.64
<i>p</i> -Me ₂ Nph-	156—157	EtOH	needles	$C_{19}H_{23}O_3N_3S$	61.11	6.21	11.25	61.02	6.19	11.53
2-Py-	170—171	EtOH+dioxane	needles	$C_{16}H_{17}O_3N_3S$	58.00	5.17	12.68	57.94	5.21	12.93
3-Me-2-Py-	106—107	EtOH	plates	$C_{17}H_{19}O_3N_3S$	59.12	5.55	12.17	59.03	5.54	12.09
2-Pyrim-	200	dioxane	needles	$C_{15}H_{16}O_3N_4S$	54.21	4.85	16.86	54.08	5.00	16.89
4-Anti-	210—211	DMFA	needles	$C_{22}H_{24}O_4N_4S$	59.99	5.49	12.72	60.01	5.52	12.62

ArNHCSNHC₆H₃(OH)COOPr(iso)

ph-	124—125	EtOH+ligroin	prisms	$C_{17}H_{18}O_3N_2S$	61.81	5.49	8.48	62.06	5.48	8.38
phCH ₂ -	141—142	60% acetone	needles	$C_{18}H_{20}O_3N_2S$	62.78	5.85	8.14	62.54	5.94	8.07
phNH-	148—149	EtOH+ligroin	needles	$C_{17}H_{19}O_3N_3S$	59.12	5.55	12.17	59.13	5.60	12.00
<i>p</i> -Meph-	129—130	EtOH+ligroin	prisms	$C_{18}H_{20}O_3N_2S$	62.78	5.85	8.14	62.61	5.91	8.11
<i>p</i> -MeOph-	162—163	EtOH+ligroin	prisms	$C_{18}H_{20}O_4N_2S$	59.99	5.59	7.77	59.87	5.57	7.65

<i>p</i> -EtOph-	146—147	EtOH + ligroin	prisms	C ₁₉ H ₂₂ O ₄ N ₂ S	60.95	5.92	7.48	60.71	5.84	7.41
<i>p</i> - <i>n</i> -PrOph-	143—144	MeOH	needles	C ₂₀ H ₂₄ O ₄ N ₂ S	61.84	6.23	7.21	61.95	6.21	7.27
<i>p</i> - <i>n</i> -BuOph-	111—112	MeOH	needles	C ₂₁ H ₂₆ O ₄ N ₂ S	62.67	6.51	6.96	62.62	6.53	7.13
<i>p</i> - <i>n</i> -PenOph-	100—101	MeOH	prisms	C ₂₂ H ₂₈ O ₄ N ₂ S	63.44	6.78	6.73	63.32	6.81	6.80
<i>p</i> -EtOCOPh-	145.5—146	EtOH + ligroin	prisms	C ₂₀ H ₂₂ O ₅ N ₂ S	59.69	5.51	6.96	59.85	5.50	6.96
<i>p</i> - <i>n</i> -BuOCOPh-	140.5—141	EtOH	needles	C ₂₂ H ₂₆ O ₄ N ₂ S	61.38	6.09	6.51	61.49	6.05	6.23
<i>p</i> -iso-BuOCOPh-	141.5—142	EtOH	prisms	C ₂₂ H ₂₆ O ₄ N ₂ S	61.38	6.09	6.51	61.34	6.16	6.52
<i>p</i> -Clph-	157—158	60% EtOH	needles	C ₁₇ H ₁₇ O ₃ N ₂ SCl	57.26	4.81	7.86	57.23	4.92	7.88
<i>p</i> -Brph-	156—156.5	EtOH	needles	C ₁₇ H ₁₇ O ₃ N ₂ SBr	49.87	4.18	6.85	50.00	4.16	6.77
<i>p</i> -Iph-	151.5—152	EtOH	needles	C ₁₇ H ₁₇ O ₃ N ₂ SI	44.73	3.75	6.14	44.67	3.85	6.02
<i>p</i> -Acph-	157—158	60% EtOH	needles	C ₁₉ H ₂₀ O ₄ N ₂ S	61.28	5.41	7.52	61.30	5.32	7.73
<i>p</i> -Me ₂ Nph-	158—159	EtOH	needles	C ₁₉ H ₂₃ O ₃ N ₃ S	61.11	6.21	11.25	61.21	6.16	11.36
2-Py-	172—173	EtOH	needles	C ₁₆ H ₁₇ O ₃ N ₃ S	58.00	5.17	12.68	58.21	5.03	12.69
3-Me-2-Py-	152—153	EtOH	needles	C ₁₇ H ₁₉ O ₃ N ₃ S	59.12	5.55	12.17	59.15	5.63	12.14
2-Pyrim-	202.5	EtOH + dioxane	needles	C ₁₅ H ₁₆ O ₃ N ₄ S	54.21	4.85	16.86	54.20	4.77	16.71
4-Anti-	194—195	dil. dioxane	needles	C ₂₂ H ₂₄ O ₄ N ₄ S	59.99	5.49	12.72	59.81	5.62	12.75

ArNHCSNHC₆H₃(OH)COOBu(*n*)

ph-	103—104.5	EtOH	prisms	C ₁₈ H ₂₀ O ₃ N ₂ S	62.78	5.85	8.14	62.83	5.92	8.17
phCH ₂ -	123—124	50% EtOH	prisms	C ₁₉ H ₂₂ O ₃ N ₂ S	63.67	6.19	7.82	63.83	6.21	7.78
phNH-	138—138.5	EtOH + ligroin	needles	C ₁₈ H ₂₁ O ₃ N ₃ S	60.16	5.89	11.69	59.98	5.77	11.53
<i>p</i> -Meph-	108—109	60% EtOH	prisms	C ₁₉ H ₂₂ O ₃ N ₂ S	63.67	6.19	7.82	63.59	6.04	7.79
<i>p</i> -MeOph-	117—118	EtOH + ligroin	prisms	C ₁₉ H ₂₂ O ₄ N ₂ S	60.95	5.92	7.48	60.79	5.72	7.50
<i>p</i> -EtOph-	145—147	EtOH + ligroin	prisms	C ₂₀ H ₂₄ O ₄ N ₂ S	61.84	6.23	7.21	61.74	6.11	7.15
<i>p</i> - <i>n</i> -PrOph-	97—99	50% EtOH	prisms	C ₂₁ H ₂₆ O ₄ N ₂ S	62.67	6.51	6.96	62.56	6.40	6.78
<i>p</i> - <i>n</i> -BuOph-	94—94.5	EtOH + ligroin	prisms	C ₂₂ H ₂₈ O ₄ N ₂ S	63.44	6.78	6.73	63.25	6.66	6.53
<i>p</i> - <i>n</i> -PenOph-	89—91	EtOH + ligroin	prisms	C ₂₃ H ₃₀ O ₄ N ₂ S	64.17	7.02	6.51	64.09	7.17	6.32
<i>p</i> -EtOCOPh-	142—143	EtOH	prisms	C ₂₁ H ₂₄ O ₅ N ₂ S	60.56	5.81	6.73	60.32	5.89	6.54
<i>p</i> - <i>n</i> -BuOCOPh-	115.5—117	EtOH	prisms	C ₂₃ H ₂₈ O ₅ N ₂ S	62.15	6.35	6.30	62.11	6.21	6.45
<i>p</i> -iso-BuOCOPh-	140—142	80% EtOH	prisms	C ₂₃ H ₂₈ O ₅ N ₂ S	62.15	6.35	6.30	62.09	6.27	6.29
<i>p</i> -Clph-	138—138.5	EtOH + ligroin	prisms	C ₁₈ H ₁₉ O ₃ N ₂ SCl	57.05	5.06	7.40	57.21	4.90	7.21
<i>p</i> -Brph-	141—142	EtOH	prisms	C ₁₈ H ₁₉ O ₃ N ₂ SBr	51.05	4.53	6.62	51.03	4.51	6.42
<i>p</i> -Iph-	144—145	EtOH	prisms	C ₁₈ H ₁₉ O ₃ N ₂ SI	45.95	4.07	5.96	45.70	3.98	5.77
<i>p</i> -Acph-	152—153	EtOH	needles	C ₂₀ H ₂₂ O ₄ N ₂ S	62.16	5.74	7.25	62.19	5.69	7.24
<i>p</i> -Me ₂ Nph-	120—122	EtOH	needles	C ₂₀ H ₂₅ O ₃ N ₃ S	62.00	6.50	10.85	62.07	6.51	10.94
2-Py-	176—176.5	80% EtOH	prisms	C ₁₇ H ₁₉ O ₃ N ₃ S	59.12	5.55	12.17	59.24	5.68	11.90
3-Me-2-Py-	106—107	EtOH	plates	C ₁₈ H ₂₁ O ₃ N ₃ S	60.16	5.89	11.69	60.21	5.65	11.59
2-Pyrim-	197—198	dioxane	needles	C ₁₆ H ₁₈ O ₃ N ₄ S	55.48	5.24	16.18	55.52	5.31	16.10
4-Anti-	194—195	dil. dioxane	needles	C ₂₃ H ₂₆ O ₄ N ₄ S	60.78	5.77	12.33	60.93	5.82	12.16

ArNHCSNHC₆H₃(OH)COOBu(iso)

ph-	125.5—127	ligroin	plates	C ₁₈ H ₂₀ O ₃ N ₂ S	62.78	5.85	8.14	62.99	5.88	8.14
phCH ₂ -	156—157	benzene + ligroin	plates	C ₁₉ H ₂₂ O ₃ N ₂ S	63.67	6.19	7.82	63.82	6.15	7.93
phNH-	158—159.5	benzene	needles	C ₁₈ H ₂₁ O ₃ N ₃ S	60.16	5.89	11.59	59.97	5.92	11.36
<i>p</i> -Meph-	129—130.5	EtOH + ligroin	needles	C ₁₉ H ₂₂ O ₃ N ₂ S	63.67	6.19	7.82	63.59	6.05	7.69
<i>p</i> -MeOph-	101—103	benzene	prisms	C ₁₉ H ₂₂ O ₄ N ₂ S	60.95	5.92	7.48	60.85	5.86	7.45
<i>p</i> -EtOph-	151—152	EtOH + ligroin	prisms	C ₂₀ H ₂₄ O ₄ N ₂ S	61.84	6.23	7.21	61.72	6.31	7.04

<i>p</i> - <i>n</i> -PrOph-	129—130.5	benzen + ligroin	plates	C ₂₁ H ₂₆ O ₄ N ₂ S	62.67	6.51	6.96	62.72	6.47	7.05
<i>p</i> - <i>n</i> -BuOph-	117—119	90%MeOH	prisms	C ₂₂ H ₂₈ O ₄ N ₂ S	63.44	6.78	6.73	63.54	6.79	6.84
<i>p</i> - <i>n</i> -PenOph-	92.5—94	ligroin	prisms	C ₂₃ H ₃₀ O ₄ N ₂ S	64.17	7.02	6.51	63.97	6.86	6.32
<i>p</i> -EtOCOph-	150—151	EtOH + ligroin	plates	C ₂₁ H ₂₄ O ₅ N ₂ S	60.56	5.81	6.73	60.42	5.77	6.69
<i>p</i> - <i>n</i> -BuOCOph-	135.5—136.5	benzene + ligroin	plates	C ₂₃ H ₂₈ O ₅ N ₂ S	62.15	6.35	6.30	62.38	6.40	6.31
<i>p</i> -iso-BuOCOph-	147—148.5	EtOH + ligroin	prisms	C ₂₃ H ₂₈ O ₅ N ₂ S	62.15	6.35	6.30	61.98	6.28	6.20
<i>p</i> -Clph-	144—145	EtOH + ligroin	prisms	C ₁₈ H ₁₉ O ₃ N ₂ SCl	57.05	5.06	7.40	56.86	4.99	7.38
<i>p</i> -Brph-	149—150	EtOH + ligroin	prisms	C ₁₈ H ₁₉ O ₃ N ₂ SBr	51.05	4.53	6.62	51.08	4.32	6.58
<i>p</i> -Iph-	154—155	EtOH + ligroin	prisms	C ₁₈ H ₁₉ O ₃ N ₂ SI	45.95	4.07	5.96	45.77	4.06	5.91
<i>p</i> -Acph-	145—146	EtOH + ligroin	prisms	C ₂₀ H ₂₂ O ₄ N ₂ S	62.16	5.74	7.25	62.13	5.83	7.14
<i>p</i> -Me ₂ Nph-	136—137	EtOH + ligroin	needles	C ₂₀ H ₂₅ O ₃ N ₃ S	62.00	6.50	10.85	62.15	6.56	10.75
2-Py-	176—176.5	benzene	prisms	C ₁₇ H ₁₉ O ₃ N ₃ S	59.12	5.55	12.17	59.26	5.60	12.06
3-Me-2-Py-	139—141	EtOH + ligroin	prisms	C ₁₈ H ₂₁ O ₃ N ₃ S	60.16	5.89	11.69	60.22	5.87	11.55
2-Pyrim-	202	dioxane	needles	C ₁₆ H ₁₈ O ₃ N ₄ S	55.48	5.24	16.18	55.38	5.15	16.31
4-Anti-	195—196	dil. dioxane	prisms	C ₂₃ H ₂₆ O ₄ N ₄ S	60.78	5.77	12.33	60.95	5.65	12.25

a) ph: phenyl; Me: methyl; Et: ethyl; Pr: propyl; Bu: butyl; Pen: pentyl; Ac: acetyl; Py: pyridyl; Pyrim: pyrimidinyl; Anti: antipyrinyl

b) All crystals are colorless.

c) previously reported compound

抗菌力と考察

試験に供した化合物は Table III, IV に示した 1-alkyl-3-(3'-hydroxy-4'-alkoxycarbonylphenyl)-2-thiourea 54 種と 1-aryl-3-(3'-hydroxy-4'-alkoxycarbonylphenyl)-2-thiourea 126 種およびこれらの原料となった alkyl *p*-aminosalicylate 6 種であって、試験方法は第 21 報⁴⁾ とまったく同様に Tween-albumin 培地をもちい、人型結核菌 H 37Rv 感受性株および一部の化合物については人型結核菌 H 37Rv 耐性株 (PAS > 10 μg/ml) に対する抗菌力試験を行なった。なお抗菌力試験を行なう際の溶媒としては、N,N-dimethylformamide をもちいた。対照としては PAS と DAT すなわち 1,3-di-(*p*-iso-pentoxycarbonylphenyl)-2-thiourea をもちいたが、PAS は 0.313 μg/ml, DAT は 0.625 μg/ml でそれぞれ菌の発育を阻止している。

今回の化合物の抗菌力は alkyl *p*-aminosalicylate 類は Table III に示すように感受性株に対して 12.5—25 μg/ml と効力がない。また耐性株に対しても 25 μg/ml あるいはそれ以上で効力がなく、明らかに PAS と交叉耐性のあることを示している。

つぎに 1-alkyl-3-(3'-hydroxy-4'-alkoxycarbonylphenyl)-2-thiourea 54 種については 1-methyl-3-(3'-hydroxy-4'-iso-propoxycarbonylphenyl)-2-thiourea, 1-(*n*-propyl)-3-(3'-hydroxy-4'-ethoxycarbonylphenyl)-2-thiourea, 1-(*n*-propyl)-3-(3'-hydroxy-4'-iso-butoxycarbonylphenyl)-2-thiourea, 1-(*n*-butyl)-3-(3'-hydroxy-4'-*n*-butoxycarbonylphenyl)-2-thiourea, 1-(*n*-hexyl)-3-(3'-hydroxy-4'-*n*-propoxycarbonylphenyl)-2-thiourea, 1-(*n*-hexyl)-3-

TABLE III. Antibacterial Activities of Alkyl *p*-aminosalicylate and 1-Alkyl-3-(3'-hydroxy-4'-alkoxycarbonylphenyl)-2-thiourea against *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* H37RvS^{a)} and H37RvR.^{b)} MIC^{c)} (μg/ml)

R	Me	Et	<i>n</i> -Pr	iso-Pr	<i>n</i> -Bu	iso-Bu
H37RvS	≥25	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
H37RvR	≥25	≥25	≥25	≥25	≥25	≥25

MIC (μg/ml) H37RvS^{a)} (H37RvR^{b)})

R'	R					
	Me	Et	<i>n</i> -Pr	iso-Pr	<i>n</i> -Bu	iso-Bu
Me	12.5	≥25	12.5	6.25(0.78)	≥25	≥25
Et	12.5	12.5	12.5	12.5(3.13)	12.5	≥25
<i>n</i> -Pr	12.5	6.25	≥25	12.5(12.5)	12.5	6.25
Ally	12.5	12.5	≥25	12.5(12.5)	12.5	12.5
<i>n</i> -Bu	12.5	12.5	12.5	12.5(12.5)	6.25	12.5
<i>n</i> -Hex	12.5	12.5	6.25	≥25(12.5)	6.25	6.25
cyclo-Hex	12.5	12.5	12.5	≥25(≥25)	12.5	12.5
Dode	12.5	12.5	12.5	12.5(—)	12.5	12.5
Hexade	≥25	≥25	12.5	≥25(—)	≥25	≥25

a) H37RvS: *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* H37Rv drug-sensitive strain. MIC of control drug: PAS 0.313 μg/ml, DAT 0.625 μg/ml.

b) H37RvR: *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* H 37Rv PAS-resistant strain. MIC of control drug: PAS >10 μg/ml, DAT 0.625 μg/ml.

c) MIC: minimum inhibitory concentration

(3'-hydroxy-4'-*n*-butoxycarbonylphenyl)-2-thiourea および 1-(*n*-hexyl)-3-(3'-hydroxy-4'-iso-butoxycarbonylphenyl)-2-thiourea の 7 種がそれぞれ 6.25 μg/ml で菌の増殖を阻止したにとどまり, PAS, DAT に比較して特に強い効力を示す化合物はなかった。

1-Aryl-3-(3'-hydroxy-4'-alkoxycarbonylphenyl)-2-thiourea 126 種については 1-(*p*-*n*-butoxyphenyl)-3-(3'-hydroxy-4'-iso-butoxycarbonylphenyl)-2-thiourea, 1-(*p*-*n*-pentoxyphenyl)-3-(3'-hydroxy-4'-ethoxycarbonylphenyl)-2-thiourea の 2 種が 0.39 μg/ml で菌の増殖を阻止しており, 対照の PAS と同等あるいは DAT より強い抗菌力を示した。また 1-(*p*-*n*-propoxyphenyl)-3-(3'-hydroxy-4'-methoxycarbonylphenyl)-2-thiourea, 1-(*p*-*n*-propoxyphenyl)-3-(3'-hydroxy-4'-ethoxycarbonylphenyl)-2-thiourea, 1-(*p*-*n*-propoxyphenyl)-3-(3'-hydroxy-4'-*n*-propoxycarbonylphenyl)-2-thiourea, 1-(*p*-*n*-propoxyphenyl)-3-(3'-hydroxy-4'-*n*-butoxycarbonylphenyl)-2-thiourea, 1-(*p*-*n*-propoxyphenyl)-3-(3'-hydroxy-4'-iso-butoxycarbonylphenyl)-2-thiourea, 1-(*p*-*n*-butoxyphenyl)-3-(3'-hydroxy-4'-*n*-butoxycarbonylphenyl)-2-thiourea, 1-(*p*-*n*-pentoxyphenyl)-3-(3'-hydroxy-4'-*n*-propoxycarbonylphenyl)-2-thiourea の 7 種が 0.78 μg/ml でそれぞれ菌の増殖を阻止し, 対照の DAT とほぼ同等の効力があり, かなり強い抗菌力を示した。

最後に今回の PAS の誘導体の構造と抗菌作用との関係を総括してみるとつぎのようになる。

1) 1-Alkyl-3-(3'-hydroxy-4'-alkoxycarbonylphenyl)-2-thiourea においてはその抗菌力と 1 位の alkyl 基の大きさ, あるいは 4' 位の alkoxycarbonyl の alkyl 基の大きさとの間には一定の相関関係がみられない。

2) 1-Aryl-3-(3'-hydroxy-4'-alkoxycarbonylphenyl)-2-thiourea においては

a) 1 位の aryl 基が *p*-alkoxyphenyl 基の場合, 相当強い抗菌力を示す化合物がみられるが, その抗菌力と

TABLE IV. Antibacterial Activities of 1-Aryl-3-(3'-hydroxy-4'-alkoxycarbonylphenyl)-2-thiourea against *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* H37RvS^{a)}

Ar	R						MIC	H37RvS ^{a)}
	Me	Et	<i>n</i> -Pr	iso-Pr	<i>n</i> -Bu	iso-Bu		
ph-	12.5	12.5	12.5	6.25	≥25	12.5		
phCH ₂ -	12.5	≥25	12.5	12.5	12.5	12.5		
phNH-	12.5	12.5	6.25	12.5	3.13	12.5		
<i>p</i> -Meph-	12.5	6.25	3.13	6.25	12.5	6.25		
<i>p</i> -MeOph-	12.5	3.13	3.13	3.13	6.25	3.13		
<i>p</i> -EtOph-	1.56	1.56	6.25	3.13	1.56	1.56		
<i>p</i> - <i>n</i> -PrOph-	0.78	0.78	0.78	1.56	0.78	0.78		
<i>p</i> - <i>n</i> -BuOph-	1.56	1.56	1.56	1.56	0.78	0.39		
<i>p</i> - <i>n</i> -PenOph-	1.56	0.39	0.78	3.13	3.13	1.56		
<i>p</i> -EtOCOph-	6.25	12.5	3.13	6.25	12.5	12.5		
<i>p</i> - <i>n</i> -BuOCOph-	12.5	6.25	6.25	6.25	3.13	6.25		
<i>p</i> -iso-BuOCOph-	12.5	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25		
<i>p</i> -Clph-	12.5	12.5	12.5	12.5	6.25	12.5		
<i>p</i> -Brph-	12.5	12.5	12.5	6.25	6.25	12.5		
<i>p</i> -Iph-	12.5	12.5	12.5	12.5	≥25	6.25		
<i>p</i> -Acph-	≥25	12.5	12.5	12.5	≥25	12.5		
<i>p</i> -Me ₂ Nph-	6.25	1.56	1.56	1.56	3.13	3.13		
2-Py-	—	≥25	12.5	—	≥25	≥25		
3-Me-2-Py-	12.5	6.25	6.25	12.5	6.25	—		
2-Pyrim-	12.5	12.5	—	ppt	—	—		
4-Anti-	12.5	12.5	≥25	≥25	12.5	≥25		

a) H37RvS: *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* drug-sensitive strain

MIC of control drug: PAS 0.313 μg/ml, DAT 0.625 μg/ml

1位の alkoxyphenyl 基の炭素数の大きさ,あるいは4'位の alkoxy carbonyl の alkyl 基の大きさとの間には一定の相関関係はみられないが,総体的にみて1位の alkoxyphenyl 基が *n*-propoxyphenyl 基の場合,4'位の alkoxy carbonyl の alkyl 基の大きさに関係なく強い抗菌力を示すことがわかった。

b) 1位の aryl 基が phenyl 基の場合,ベンゼン核の *p* 位に導入された置換基が dimethylamino 基の場合が他の基よりもかなり強い抗菌力を示した。

c) 1位の aryl 基が今回試験した異項環の場合には水に対する溶解度がきわめて小さく,なかには沈殿を生じ抗菌力の判定ができない化合物もあったが,強い抗菌力を示すものがなかった。

3) 1-alkyl-3-(3'-hydroxy-4'-alkoxycarbonylphenyl)-2-thiourea の一部についての検討のみであるが, Table III に示すように感受性株に対するよりも,耐性株に対する抗菌力の方が大であるものもあり, PAS の ester 類が PAS と交叉耐性を示すのに反し, PAS の ester 類を thiourea 誘導体とすることにより交叉耐性をなくするという可能性も考えられ,このことは非常に興味があり,おそらく 1-aryl-3-(3'-hydroxy-4'-alkoxycarbonylphenyl)-2-thiourea 中にも PAS に対する交叉耐性をもたない化合物のあることが考えられるので,今後強い抗菌力を示した化合物について *in vivo* ならびに毒性実験を実施する予定である。

実 験 の 部

Ethyl *p*-Aminosalicylate の合成 *p*-Aminosalicylic acid 30 g と dry EtOH 300 ml を 1 liter の反応フラスコにとり,氷冷して H₂SO₄ 70 ml を内温をできるだけ上げないように注意して徐々に加え,加え終れば CaCl₂ 管を付した還流冷却器を付して沸騰水浴中で 8 hr 加熱反応させ,反応終了後できるだけ EtOH を回収し,残渣に 10% Na₂CO₃ 液を加えてアルカリ性とし, ether 抽出をおこなう。Ether 抽出液を焼芒硝で乾燥後, ether を

回収すると ethyl *p*-aminosalicylate の結晶が析出する。これを EtOH+ligroin (1:1) から再結晶すると mp 114—115° の無色柱状結晶を 20 g 得た。収率 67%。

同様にして methyl, *n*-propyl, iso-propyl, *n*-butyl および iso-butyl *p*-aminosalicylate を合成した。

3-Hydroxy-4-ethoxycarbonylphenyl Isothiocyanate の合成 還流冷却器と滴下ロートをついた三頸フラスコに ethyl *p*-aminosalicylate 10 g をいれておき、滴下ロートから thiophosgene 12.5 g を徐々に加えてゆくと塩酸ガスが発生する。滴下終了後、benzene 50 ml を滴下ロートから加え 5 hr 反応させ、反応終了後さらに thiophosgene を分解させるために、滴下ロートから蒸留水 300 ml を加え、水浴中で 1 hr 加熱する。放冷後 10% Na₂CO₃ 液を加えて ether で抽出し、ether 抽出液を焼芒硝で乾燥後、ether と benzene を回収すると暗褐色の結晶性物質が残る。これを AcOH から再結晶すると mp 41—42° の淡黄色プリズム状結晶を 14 g 得た。収率 62%。

同じ操作で 3-hydroxy-4-methoxycarbonylphenyl isothiocyanate, 3-hydroxy-4-*n*-propoxycarbonylphenyl isothiocyanate, 3-hydroxy-4-iso-propoxycarbonylphenyl isothiocyanate, 3-hydroxy-4-*n*-butoxycarbonylphenyl isothiocyanate および 3-hydroxy-4-iso-butoxycarbonylphenyl isothiocyanate を合成した。

1-(*p*-Pentoxyphenyl)-3-(3'-hydroxy-4'-ethoxycarbonylphenyl)-2-thiourea の合成 *p*-*n*-Pentoxylaniline 0.6 g (1/300 mole) と 3-hydroxy-4-ethoxycarbonylphenyl isothiocyanate 0.6 g (1/400 mole) を反応フラスコにとり、ether 5 ml に溶解して還流冷却器を付し、水浴上で 5 min 加熱反応させると結晶性物質が析出してくる。放冷後吸引ろ過し、ether で洗浄して過剰のアミン類を除き、得た結晶を MeOH から再結晶すると mp 116.5—117.5° の無色プリズム状結晶を 0.9 g 得た。収率 82%。

同様にして Table II に示す化合物を合成した。

1-(*n*-Butyl)-3-(3'-hydroxy-4'-ethoxycarbonylphenyl)-2-thiourea の合成 *n*-Butyl isothiocyanate 0.6 g (1/200 mole) と ethyl *p*-aminosalicylate 0.9 g (1/200 mole) を反応フラスコにとり、EtOH 2 ml に熱時溶解して還流冷却器を付し、水浴中で 4 hr 加熱反応させる。反応後混濁するまで水を加え、放冷後析出した結晶を 60% EtOH から再結晶をおこない mp 117—118° の無色板状結晶を 1.4 g 得た。収率 95%。

同様にして Table I に示す化合物を合成した。なお今回合成した化合物の結晶形、融点、再結晶溶媒、分析値を Table I および II にそれぞれ示した。

謝辞 本研究に協力された京都薬科大学衛生化学教室員 馬場マス氏に深謝します。