

フラン誘導体の化学的並びに実験化学療法的研究 (第25報)

3-Amino-6-(5'-nitrofuryl-2'-ethenyl)-1,2,4-triazine
のアセチル誘導体について

金沢大学薬学部

三浦孝次 池田政男
大橋富次 五十嵐良子
市村圭子 丹後紀美子

(昭和36年7月10日受付)

われわれは曩に¹⁾²⁾³⁾ Bis-(5-nitrofurfurylidene)-acetoneguanyl-hydrazone を加熱し 諸種細菌に対し広範囲な抗菌性を發揮する 3-Amino-6-(5'-nitrofuryl-2'-ethenyl)-1,2,4-triazine hydrochloride [I] (以下 Panfuran パンフランと略称する) を得、それより誘導したアセチル化合物 [II] は分解点約 300°C (約270°C で黒変) を示すもので且つ赤痢駒込 BIII 菌に対し約 2 百万倍の稀釈液に於いてよく菌発育阻止作用並びに殺菌作用を發揮するものなることを報告した。その後パンフランのアセチル化について種々検索しパンフランを無醋処理によつて化学的に異つた 2 つのアセチル体 (Panfuran A₁ 及び Panfuran A₂) を得た。この両アセチル体は共にマウスに対する毒性尠くしかも抗菌力に於いて母体パンフランには及ばないが、その他のニトロフラン誘導体、フラシン、フラツォリドン (プラジン) より遙かに強い抗菌性を有することを見出した。而してパンフランの 2 つのアセチル体をマウスに内服せしむる時はよく長時間に亘つて尿に排泄せられ尿は高度の抗菌性を保有するものであつて腸管より分解無効化することなく吸収せらるる点内服治療剤として有意のものなることを認めた。

化学的研究

先ずパンフランのアセチル化反応について検索した。(1) パンフラン塩基を 130°C, 15 分間無醋と処理する, (2) 塩基を 95°C, 30 分間無醋と処理する, (3) 塩酸塩を 130°C, 15 分間無水醋酸ソーダと無醋と処理する, (4) 塩基をピリジンに懸濁し冷時 (0°C) アセチルクロライドを作用せしめる。4 つの条件

にてアセチル化を行い、この場合全例に於いて分解点 275°C を示す A₁ 及び 204°C を示す A₂ の 2 つのアセチル体を得ること並びにその量的関係は高温時作用は主として A₁ が、低温 100°C 以下作用時には主として A₂ が得られることを認めた。尚パンフラン塩基をピリジンに懸濁しこれにベンツォイルクロライドを作用せしめて単一の 252~4°C の分解点を示すベンツォイル体 (Panfuran B 体と称する) を得た。

以上 A₁, A₂, B の 3 化合物の元素分析の結果 A₁ はモノアセチル体であり, A₂ はジアセチル体であり, B はモノベンツォイル体であることが明らかとなり次頁に示す化学式を推定することが出来た。

今次にこれ等の化学的性状を記すれば Table 1 のようである。

1) 3-Amino-6-(5'-nitrofuryl-2'-ethenyl)-1,2,4-triazine のアセチル化:

Panfuran 塩基 1g を無醋 10cc に和し 130°C で 15 分間加熱全溶し放冷する。黄色の結晶として大部分析出する、これを一昼夜放置析出を完了させ後圧濾別し結晶を水、稀薄なアンモニア水、ついで水にてよく処理し得た結晶をアセトン又はエチレングリコールモノメチルエーテルより再結晶する。分解点 275°C を示す。得量 0.8g, 次いで無醋可溶部分を氷水中に投加し固化するを待ち圧濾し水と稀薄アンモニア水にてよく洗滌し、アセトンより再結する、分解点 204°C の黄色の針状晶を得る。得量 0.05g。

第 1 結晶 mp 275° (decomp) (Panfuran A₁)C₁₁H₉O₄N₅ 計算値 C 48.00, H 3.30, N 25.45.

実験値 C 47.63, H 3.64, N 25.35.

Chemical and Chemotherapeutical Studies on the Furan-derivatives XXV. On the Chemotherapeutical Properties of Acyl Derivatives of 3-Amino-6-(5'-nitrofuryl-2'-ethenyl)-1,2,4-triazine. Koji Miura, Masao Ikeda, Tomiji Oohashi, Yoshiko Igarashi, Keiko Ichimura and Kimiko Tango, Department of Pharmacology, School of Pharmacy, University of Kanazawa

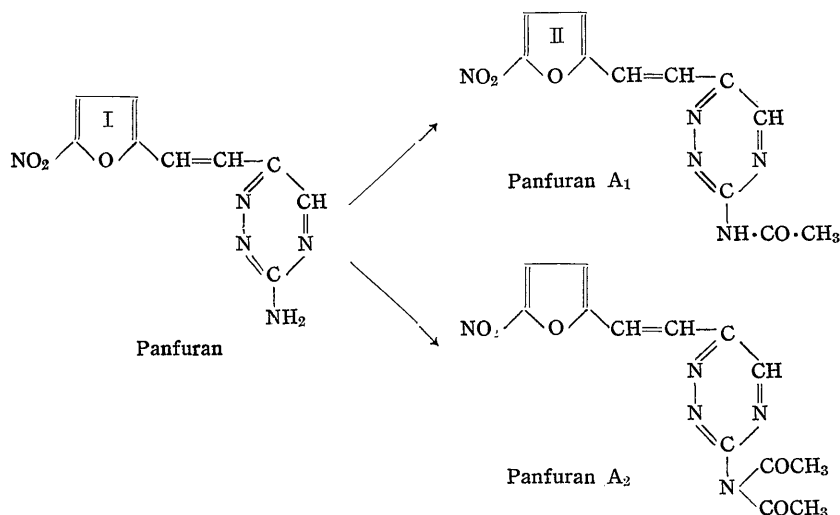


Table 1 Chemical Properties of Acyl Derivatives of Panfuran

Compounds	mpC° (decomp)	Solubility in hot			
		H ₂ O	C ₂ H ₅ OH	CH ₃ COCH ₃	CH ₂ (OH)CH ₂ OCH ₃
3-Acetamido-6-(5'-nitrofuryl-2'-ethenyl)-1,2,4-triazine	275°	insol.	very slightly soluble	slightly soluble	sparingly soluble
3-Diacetamido-6-(5'-nitrofuryl-2'-ethenyl)-1,2,4-triazine	204°	insol.	slightly soluble	sparingly soluble	soluble
3-Benzamido-6-(5'-nitrofuryl-2'-ethenyl)-1,2,4-triazine	252°-4°	insol.	slightly soluble	sparingly soluble	soluble

soluble : from 10 to 30 parts solvent

sparingly soluble : from 30 to 100

slightly soluble : from 100 to 1000

very slightly soluble : from 1000 to 10000

insoluble : more than 10000

第2結晶 mp 204° (decomp) (Panfuran A₂)C₁₃H₁₁O₅N₅ 計算値 C 49.21, H 3.49, N 22.08.

実験値 C 49.25, H 3.60, N 21.97.

2. 種々条件による Panfuran のアセチル化:

a) Panfuran 塩基 1g, 無醋 10cc, 100°C, 30分間加熱反応せしめる。放冷後上法に準じ結晶をとりアセトンから再結晶する。A₁の量は少量で殆んど A₂ mp 204° (decomp) を得る。

b) Panfuran 塩酸塩 1g, 無醋 10cc, 無水醋酸ソーダ 1g を 130°C, 15分間加熱, 反応後放冷上法に準じ結晶をとりアセトンより再結晶する, 大部分は mp 275° (decomp) の結晶 A₁ を得, 少量の 204° の分解点を示すものを得。

c) Panfuran 塩基 1g をピリジン 10cc に懸濁しこれを氷冷しつつ 1cc のアセチルクロライドを加え 1時間振盪反応せしめ後氷水中に投入し析出した沈澱

を圧濾し沈澱をアセトンより再結晶し 0.6g の mp 204° (decomp) のものを得。

3) 3-Benzamido-6-(5'-nitrofuryl-2'-ethenyl)-1,2,4-triazine の製造:

Panfuran 塩基 1g をピリジン 9cc に懸濁し氷冷のもとこれに 1cc の塩化ベンツォイルを加え反応せしめ後水浴中で温め全溶せしめ冷却後これを氷水中に投入し, 析出した沈澱をとり水及びうすいアンモニア水でよく処置した後, アセトンより再結晶する。mp 252~254° (decomp) の黄色の針状晶を得。収量 1.0g.

C₁₆H₁₁O₄N₅ 計算値 N 20.77, 実験値 N 21.01.

抗 菌 試 験

被検の3物質をていか稀釈法 (dilution method) で普通ブイオン中での抗菌力を検索し Table 2 の成績を得た。

Table 2 Inhibition of Bacterial Cultures by Acyl Derivatives of Panfuran and some Reference Materials

Compounds Microorganism	Minimal Inhibitory Concentration (mcg/ml)				
	Panfuran A ₁ Zp: 275°C	Panfura A ₂ Zp: 204°C	Panfuran B. Zp: 252-4°	Control	
	ous new preparations			Panfuran	Puradin
Escherichia coli (Gakusei-Strain)	0.18 (0.76)	0.39 (0.39)	0.76 (3.13)	0.10 (0.10)	0.97 (0.97)
Shigella flexineri (Komagome B _{III})	0.76 (0.76)	0.18 (0.18)	2.50 (5.00)	0.18 (0.18)	0.97 (1.80)
Salmonella typhosa (O-Strain)	0.18 (0.39)	0.18 (0.18)	0.76 (1.56)	0.05 (0.10)	62.50 (62.50)
Staphylococcus aureus (Terashima)	0.39 (0.39)	0.39 (0.39)	0.18 (0.39)	0.39 (0.39)	0.97 (1.80)
Streptococcus pyogenes (S-Strain)	0.76	0.76	.	0.39	50.0
Bacillus subtilis (NRRL)	0.039 (0.039)	0.018 (0.018)	.	0.011 (0.011)	.

() : Minimal bactericidal concentration
 † Test performed by dilution method.

即ち 1) 被検菌グラム陰性菌として大腸菌(学生株), 赤痢菌(駒込 B_{III}株), チフス菌(O株)及びグラム陽性菌としてはブドウ菌(寺島株), レンサ菌(S株), 枯草菌(NRRL)を用いた。2) 接種菌量は普通ブイオン24時間培養液の10万倍希釈液の2滴を2ccの被検薬物含有メヂウムに接種した。3) ていかに稀釈したメヂウムに菌接種後 37°C, 24時間培養しメヂウムの濁濁の有無によつて発育阻止濃度を決し更にそれらメヂウムより1白金耳をとり新しい後培地に移植し37°C, 24時間培養後の菌発育の有無を検し薬物の殺菌濃度を決定した。4) 被検薬物は何れもエチレングリコールモノメチルエーテル(G.M)に溶解し原液として用いた。G.Mは被検薬物の抗菌性に殆んど影響を与えない。対照として Panfuran, Puradin を用いたが前者は水に後者は G.M に溶解して原液とした。

上表によれば Panfuran A₁ はグラム陰性菌, 大腸菌, 赤痢菌, チフス菌に対しては効力は母体 Panfuran に劣り約1/2~1/4に相当している。しかしながらブドウ菌に対しては Panfuran のアセチル化は何等減弱を示さないことが認められる。又 Panfuran A₂ は A₁ と殆んど同等の効力が見られる, この2つの Acetyl 体は市販品のニトロフラン誘導体プラジンに比し尚遙かに有力であることが知られる。

Panfuran のベンツォイル体はグラム陰性菌に対しては母体に劣るけれどもブドウ菌に対しては同等かや

や強き傾向が見られるは興味あることと信ずる。

毒 性

Panfuran A₁, A₂, B の3化合物のマウスに対する毒性を検するため次の実験を行った。

健康なドイツ種マウスを選び体重 20g に対し 20 mg, 50mg, 100mg 及び 130mg を経口的に投与しその中毒症状並びに致死量を検した。被検物質は同量のアラビヤゴムの存在のもとに水を加えて乳化し各種%の乳化液を作製しその 0.5cc をゾンデにて胃内に薬液を注入した。被検物の A₁ 及び B は毒性極めて少く 130mg 1回投与に於いてすら試験を致死せしめ得ず且つ何等の中毒症状をも呈さなかつたが A₂ は

Table 3 Toxicity of Acyl Compounds of Panfuran (oral administration)

Compounds Dosage 20gM. (mg)	Panfuran A ₁	Panfuran A ₂	Panfuran B
20	0/3	0/3	0/3
100	0/3	* 1/3	0/3
130	0/1	1/1	0/1

numerator=death mice
 denominator=tested mice
 * 投与後10日後に死亡した。

130mg にて弱い中毒症状の後致死する。3つの化合物は何れも毒性極めて強いものであることを知った。

因にこの母体 Panfuran は LD₅₀ (経口投与) は 8mg /20g マウスであり Panfuran を acetyl 化並びに Benzoyl 化することによつて著明の毒性の低下が認められることは興味あることと思惟する。

furan にやや劣るところあるもブドウ菌に対しては等しいかやや優る効力を呈する。而して3者の毒性は極めて強い20mg 体重マウスに対し1回100mg 投与にてすら何等の中毒症状をも呈さないことを確認した。よつてこの3化合物は何れも実際の治療に応用し得る可能性あるものと信ずる。

結 語

われわれは新に Panfuran の2種のアセチル体及び1種のベンツォイル体を製し、それ等の化学構造並びに化学的性状を知ると共にこれ等が顕著な抗菌性を有し、市販のニトロフラン化合物 Furazolidone (Puradin) より遙かに強力であることを実証した。又この抗菌力は3者共グラム陰性菌に対しては母体の Pan-

文 献

- 1) 三浦孝次・池田政男・大橋富次・五十嵐良子・市村圭子：日本薬学雑誌，81，1387 (1961)。
- 2) 三浦孝次・池田政男・大橋富次・市村圭子・五十嵐良子・長谷川栄里子：日本薬学雑誌，81，1379 (1961)。
- 3) 三浦孝次外：第14回日本薬学大会講演要旨，200頁，1961。

Abstract

Several new acyl derivatives of 3-amino-6-(5'-nitrofuryl-2'-ethenyl)-1,2,4-triazine were prepared. Their chemical properties, antibacterial effects and toxicities on mice were examined.

We found that two acetyl compounds (monoacetyl- and diacetyl-compound) and benzoyl compound are more active than Furazolidon (Puradin) on the gram positive and negative bacteria in vitro.

They have very low toxicity to mice. When they were orally administered at the 100 mg pro 20gm body weight of mice, they caused neither death nor toxication to the mice.