

駆虫剤に関する研究 (第14報)

特に Naphthol のプロモ誘導体並びに Bephenium 化合物の
駆虫作用及びその一般薬理作用について

第2篇 オキシナフトエ酸誘導体のマウス線虫駆除作用について

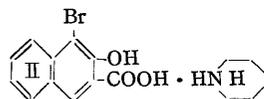
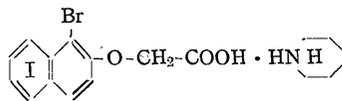
金沢大学薬学部薬物学教室(主任 三浦孝次教授)

金沢大学寄生虫研究室

大 橋 富 次

(昭和35年5月25日受付)

余は前研究においてナフテルオキシ酢酸誘導体の
駆虫作用について 検索を行いその結果 1-Bromo-2-
naphthyloxyacetic acid (BNA) piperidine 塩 [I] が
頗る水に可溶であるので注射適用によるマウス線虫駆
除作用の有無強弱を経口適用と比較し本品が皮下注射
によつてもよくマウス線虫を駆除し得ることを認め
た。本品が人の鉤虫症に対して注射適用によつて有効
なりや否やについては目下検討中であるが、今回はこ
の類縁化合物であるオキシナフトエ酸ピペリジン塩
[II]その他を製しそれらの駆虫作用をマウス線虫につ
いて検索し、特に化学構造と駆虫作用との関係を追究
し、2, 3の知見を得たのでここに報告する、



化学的事項

先ず被検薬物として Table I の 9 化合物を合成し
たが、この中表に示すように 4-Bromo-3-hydroxy-2-
naphthoic acid のソーダ塩及びピペリジン塩の 2 者
のみ比較的水に易溶性であるが、他品の Na-塩は概

Table I

No.	Name of chemicals tested	mp°C	Solubility in water
I	3-Hydroxy-2-naphthoic acid a)	216	1:50 (Na-Salt)
II	4-Bromo-3-hydroxy-2-naphthoic acid b)	234 (decomp)	1:200 (Na-Salt)
III	4-Chloro-3-hydroxy-2-naphthoic acid c)	228 (decomp)	sol. (Na-Salt)
IV	4,7-Dibromo-3-hydroxy-2-naphthoic acid d)	247	sol. (Na-Salt)
V	4-Bromo-3-hydroxy-2-naphthamide e)	257	insol.
VI	4-Chloro-3-hydroxy-2-naphthamide f)	246	insol.
VII	4-Bromo-3-acetoxy-2-naphthoic acid g)	182	1:20 (Na-Salt)
VIII	Piperidine salt of 4-bromo-3-hydroxy-2-naphthoic acid *	94~95	1:200
IX	Piperazine salt of di-(4 bromo-3-hydroxy-2-naphthoic acid)*	220 (decomp)	>1:1000

a) Schmitt 216° b) Gradenwitz 233°(decomp) c) Robertson 230°(decomp) d) Fries 246°

e) Lesser 258° f) Fries 225° g) Lesser 183°

* 未記載物質 (Na-Salt) : sodium salt

Studies of Anthelmintics. Part 14. Anthelmintic and Pharmacological Action of Bromonaphthol- and Bephenium-Compounds. 2. Anthelmintic Power of Hydroxynaphthoic Acid and Related Compounds on Pin Worm in Mice. **Tomiji Oohashi**, Department of Pharmacology (Director: Prof. K. Miura), College of Pharmacy, University of Kanazawa.

して不溶性であつたので注射適用不適であつた。

今ここに余の行つた被検物質の合成過程を图示すれば次のようである。

よつて被検物質中文献未記載のものについてのみ製造法を記する。

a) Piperidine salt of 4-bromo-3-hydroxy-2-naphthoic acid : 4-Bromo-3-hydroxy-2-naphthoic acid 1g, 及び piperidine 0.4g の各エーテル溶液を混和すると結晶析出, ベンゼンより再結, 黄色板状晶を得, 得量 0.7g mp. 94~95°, C₁₆H₁₈O₃NBr, 計算値 N 3.98. 実験値 N 3.88.

b) Piperazine salt of di-(4-bromo-3-hydroxy-2-naphthoic acid) : 4-Bromo-3-hydroxy-2-naphthoic acid 2g, 及び piperazine hydrate 2g の各アルコール溶液を混和すると結晶析出する。稀アルコール (1:1) より再結, 微黄色鱗片状晶を得。得量 0.9g mp 220° (decomp) C₂₇H₂₄O₆N₂Br₂ 計算値 C 50.36, H 3.87, N 4.52. 実験値 C 50.63, H 3.98, N 4.55.

駆虫作用

1) 被検物質 : Table I に示した 9 物質を用いた。

2) 実験方法 : 前報¹⁾において詳述したと同様の方法によつて行つた。

3) 実験成績 : Table II の通り

Table II において, 各被検物質は何れも中等程度の駆虫作用を有するも Piperidine salt of 4-bromo-3-hydroxy-2-naphthoic acid は比較的少量で効力を発揮することを知つたが, 本品のソーダ塩の非経口的投与には期待した結果は得られなかつた。

毒性試験

a) 被検物質 Table I の 9 物質 :

b) 方法 : 前報¹⁾において詳述したと同様の方法によつて行つた。

c) 成績 : Table III の通りである。

マウスに対する毒性について表によつて知ることは
1) 3-オキシ-2-ナフトエ酸はハロゲン化によつて毒性低下されるが, ブロームが 2 個導入されると 1 個の場合よりやや毒性が強くなる。2) 酸基を塞ぐと著しく毒性の低下が見られ, 酸アミドはその対応する酸の 1/3~1/4 の毒性を示している。3) ピペリジン塩, ピペラジン塩はそれぞれの遊離酸に対して毒性が強化される傾がある。

考 察

既述の駆虫実験及び毒性実験を通じて化学構造と作用との関係について考察するに次のようである。1) 3-Hydroxy-2-naphthoic acid のプロモ体の遊離酸はマウス体重 20g に対し 5mg 内服投与によつて 74.1% の可成り高率の駆虫作用を呈し且つそのナトリウム塩 2mg 皮下注射によつて 77.7% の駆虫効果を呈した。2) 3-Hydroxy-2-naphthoic acid へのブロームの添入のかわりにクロールをもつてするも効力に著しい増減は見られない。

3) ブロームを 2 個添入するも効力に量的変化は見られない。4) ピペリジン塩は中等度の作用を発揮する。5) 本品においてナフトール核の OH 基をアセチル化すると効力の激減が見られる。6) 3-Hydroxy-2-naphthoic acid はハロゲンの導入によつて毒性の減弱が見られる。7) 4-Bromo-3-hydroxy-2-naphthoic acid の piperidine 塩は中等度の毒性を呈する。

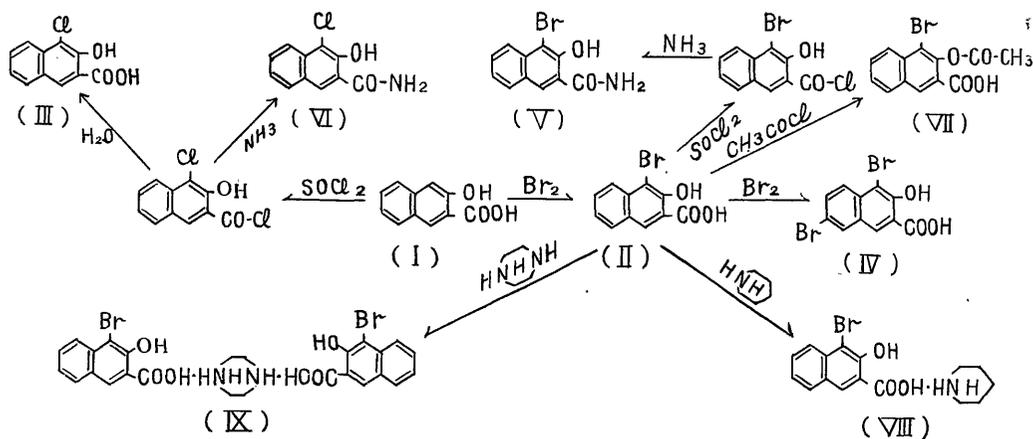
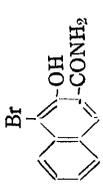
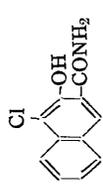
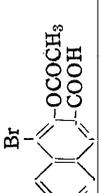
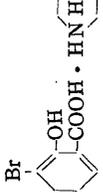
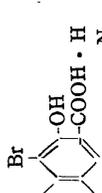


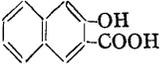
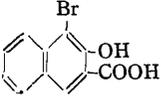
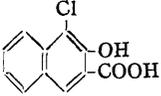
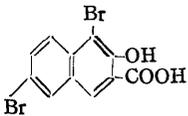
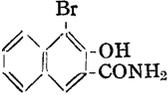
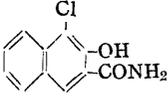
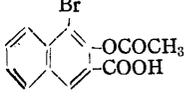
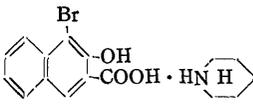
Table II

No.	Chemical assayed	Administration	Dosage pro 20g mouse (mg)	Weight of mouse (g)							Total no. of worms removed	No. of worms remaining in intestine	Total no. of worms	Anthelmintic rate (%)	Efficacy (%)	
				1	2	3	4	5	6	7						
1		per os	5	21	3	3	23	12	0	0	0	41	67	108	38.0	31.4
				19	0	0	0	0	0	1	1	>41	0			
				18	6	2	3	0	0	3	0	14	18	32	43.8	
				18	2	1	2	0	1	1	1	8	11	19	42.1	
2		per os	5	20	6	0	0	0	0	0	2	8	0	8	100.0	74.1
				20	3	0	0	7	0	0	1	11	0	11	100.0	
				20	0	10	4	5	8	0	8	35	1	36	97.2	
				21	0	2	0	0	0	0	0	2	10	12	16.7	
3		subcutaneous injec.	2	20	2	3	5	5	0	0	3	18	1	19	94.7	77.7
				21	2	5	2	6	3	0	6	24	12	36	66.7	
				14	0	0	0	1	1	4	0	6	0	6	100.0	
				14	3	0	2	0	0	0	1	6	3	9	66.6	
4		per os	15	22	0	8	0	0	0	0	0	8	2	10	80.0	58.6
				21.5	10	0	0	0	0	0	0	10	0	10	100.0	
				21	1	5	0	1	0	0	0	7	15	22	31.8	
				20.5	2	3	0	0	0	0	0	5	17	22	22.7	
5		per os	10	20	3	8	0	0	0	0	0	11	2	13	84.6	49.1
				20	16	19	0	0	0	0	0	35	29	64	54.7	
				19.5	1	0	1	0	0	0	0	2	27	29	6.9	
				17	0	12	5	0	0	0	0	17	2	19	89.5	
				16.5	1	0	0	0	0	0	1	9	10	10.0		

6		per os	50	16	0 0 2 0 14 0 0	16	15	31	51.6 84.6 5.0* 58.6 5.0*	41.0
7		per os	50	17	1 0 0 1 0 0 1	3	>30	>38	5.0*	14.8
8		per os	20	20.5	2 4 0 0 0 0 0	6	41	47	12.8 11.1 0	8.0
9		per os	10	18	11 10 0 0 0 0 0	21	2	23	91.3 88.2 33.3 74.4 5.0	58.4
10		per os	10	19	0 0 0 0 0 0 0	0	23	23	0 5.0* 0 50.0	18.3
				18	11 2 0 0 2 7 0	0	9	9	0	
				16.5	5 1 0 0 0 0 0	6	6	12	50.0	

>, * : 腸内残留虫数大量に過ぎ難きによりこの場合の判定は自然排虫率をあてを妥当と考える。

Table III (administration : per os)

No.	Chemical assayed	Dosage pro20g. mouse (mg)	Weight of mouse (g)	Living or death	Dead mice / Total	M.L.D. pro20g. mouse (mg)	M.T.D. pro20g. mouse (mg)
1		10	21 20 19	+ + +	3/3	10	5
		7.5	18.5 17 17	+ + 0	2/3		
		5	21 19 18	0 0 0	0/3		
2		30	16.5 15 15	+ + +	3/3	30	20
		20	17 15 12	0 0 0	0/3		
3		30	21 19.5 18.5	+ + +	3/3	30	15
		20	18.5 18.5 22	+ + 0	2/3		
		15	21 20.5 20	0 0 0	0/3		
4		30	16.5 16 15	+ + +	3/3	30	10
		20	19 18.5 18 17	+ 0 0 +	2/4		
		10	18 17.5 16.5	0 0 0	0/3		
5		100	18 17.5	+ +	2/2	100	60
		80	20 16	+ 0	1/2		
		60	17 16	0 0	0/2		
6		100	18.5 17	+ +	2/2	100	80
		80	20 21	0 0	0/2		
7		30	20.5 19.5 19.5	+ + +	3/3	30	20
		20	20.5 19 18.5	0 0 0	0/3		
8		20	17 16.5 18	+ + +	3/3	20	10
		15	17 17 16	+ 0 0	1/3		
		10	17 17 17	0 0 0	0/3		

9		20	19 18 14	+	+	3/3	20	10	
		15	16 15 15	+	+	0			2/5
		10	19 18 18	0	0	0			0/3

註 + : death, 0 : living,

結 語

上述の研究遂行によつて余は Hydroxy-naphthoic acid を母体とする諸化合物中 4-Bromo-3-hydroxy-2-naphthoic acid のナトリウム塩は 2mg 皮下投与によつて77.7%の駆虫効果を呈したるは頗る注目に価することと信ずる。その他の類縁化合物においては特に顕著な効果のあるものを見出せなかつた。しかしながらこの酸の構造の変化によつて効力も変化することから

本品の異性体並びにその類似化合物中より有効物質の探索を行う必要あるを知つた。

稿を了するに当り御指導御鞭撻をいただいた当薬物学主任三浦孝次教授、池田助教授に深謝する。また特に本研究に協力された田中賢一氏及び元素分析を担当された板谷芳京氏に感謝する。

文 献

- 1) 大橋富次 : 十全医会誌, 65, 328 (1960).

Abstract

For the purpose of extending the study on the anthelmintics in the series of 1-bromo-2-naphthoxyacetic acid, nine compounds of hydroxy-naphthoic acid derivatives were synthesized and tested for their vermifuge activity against pin worm in mice. The melting point and vermifuge effect of these compounds are as follows:

[name of compound tested, melting point, anthelmintic rate (one dosage pro 20g mouse in per os.)]

- (1) 3-Hydroxy-2-naphthoic acid, 216°, 31.4% (5mg).
- (2) 4-Bromo-3-hydroxy-2-naphthoic acid, 234° (decomp), 74.1% (5mg).
- (3) 4-Chloro-3-hydroxy-2-naphthoic acid, 228° (decomp), 58.6% (15mg).
- (4) 4,7-Dibromo-3-hydroxy-2-naphthoic acid, 247°, 49.1% (10mg).
- (5) 4-Bromo-3-hydroxy-2-naphthamide, 257°, 41.0% (50mg).
- (6) 4-Chloro-3-hydroxy-2-naphthamide, 246°, 14.8% (50mg).
- (7) 4-Bromo-acectoxy-2-naphthoic acid, 182°, 8% (20mg).
- (8) Piperidine salt of 4-bromo-3-hydroxy-2-naphthoic acid, 94°, 58.4% (10mg).
- (9) Piperazine salt of di(4-bromo-3-hydroxy-2-naphthoic acid), 220° (decomp), 18.3% (10mg).

As a result, none of these naphthoic acid derivatives examined, could be expected as potent as 1-bromo-2-naphthoxyacetic acid against pin worm in mice, but it seems to be useful to investigate the biological activity of isomer of hydroxynaphthoic acid derivatives in this respect.