

フラン誘導体の化学的並 実験化学療法的研究

(第 9 報)

フランの Azomethin 化合物並に Furylacrylic acid
誘導体の結核菌發育阻止作用に就いて

金沢大学医学部薬物学教室 (主任 石坂伸吉教授)

湯 本 實

Minoru Yumoto

(昭和27年7月4日受付)

緒 言

結核化学療法に関する研究はストレプトマイシン, パラアミノサルチル酸, O-アミノフェノール, チビオン等の発見を以て長足の進歩を遂げた. 実験的には凡百の化合物に就いて抗結核菌性が検討せられて来た.

従来 Furan 誘導体中では Furacin (5-Nitro-furaldehydesemicarbazone) (I) が表在性菌感染症に対して応用せられていたに過ぎなかつたが 1946 年以来余等は Furan 誘導体の化学的並実験化学療法的研究を遂行し来り Guano-furacin (5-Nitro-2-furfurylideneamino-guanidine Hydrochloride) (II) に関する一連の研究によつて Furan 誘導体の内科的応用の道を開拓した.

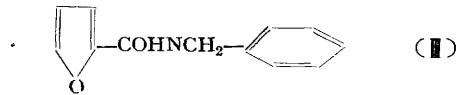
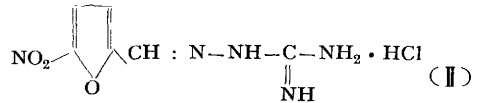
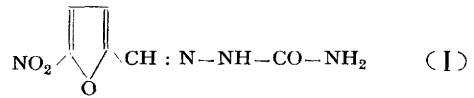
然し乍ら本系統化合物中よりは結核症に対する化学療法剤は未だ発見されていない.

扱て Furan 化合物の抗結核菌性に就いては 1946年 Dodd¹⁾ によつて Furacin が或程度の抗菌性を有することが報告せられたるを始めとする. しかるに 1949 年 Wolinsky 等²⁾ は Furacin は 1:20,000 にて菌發育阻止作用を呈するのみ

にて海猿結核菌感染に対しては何等の防禦作用をも發揮しないことを報告した. それより先 1944年 Shpamir³⁾ は α -Furancarboxylic acid アミド体の抗結核菌性について研索を行い α -Furancarboxylic benzylamide 体 (III) が in vitro 並に in vivo に於て有効であると報告したが, これ又 1950年 Smith, Bauer⁴⁾ の追試によつて in vivo に於て何等認むべき作用のないことが報告された. 余等⁵⁾ は曩きに Guanofuracin が 1:64,000 の稀薄液に於て結核菌の發育を阻止することについて報告した. 又上坂⁶⁾ は本品を咽頭結核, 慢性結核性中耳炎, 結核性膿胸に局所的適用を行つたが各例症に於て顕著な排膿の減退を認めた.

以上述べた如く Furan 系化合物の結核症に対する応用は漸次進展の徴を示して来た. 余は引續いて Furan 誘導体の多数の抗結核菌性に就いて検討し今回同系列化合物なる 5-Nitro-2-Fur-aldoxime 並に 5-Nitro-2-Furylacrolein-oxime が試験管内に於て顕著な抗菌性を發揮しストレプトマイシンを凌駕するものあるを見出

した。尙これと併せて行つたチビオン類似化合物について検索し2, 3の新知見を得たればここに実験成績について報告する。因に被検の化合物は金沢大学薬学部薬物学教室に於いて試製せられたものである。



試 験 物 質

A. Nitrofuranzomethin 体 :

- I 5-Nitro-2-furaldehydesemicarbazone (Furacin)
- II 5-Nitro-2-furaldehydethiosemicarbazone
- III 5-Nitro-2-furfurylideneaminoguanidine Hydrochloride (Guanofuracin HCl)
- IV 5-Nitro-2-furfurylidene monochloroacetylaminoguanidine
- V 5-Nitro-2-furfurylidene dichloroacetylaminoguanidine
- VI α-5-Nitro-2-furaldoxime
- VII β-5-Nitro-2-furaldoxime
- VIII α-5-Nitro-2-furylacroleinoxime
- IX β-5-Nitro-2-furylacroleinoxime
- X 5-Acetoamino-furaldehydethiosemicarbazone

B. Nitrofurylacrylic acid 誘導体

- XI 5-Nitro-furylacrylylamide (Z-Furan)
- XII 5-Nitro-furylacrylylhydrazide
- XIII 5-Nitro-furylacrylylmonoethylamide
- XIV 5-Nitro-furylacrylyldiethylamide
- XV 5-Nitro-furylacrylylisoamylamide
- XVI 5-Nitro-furylacrylylbenzylamide
- XVII 5-Nitro-furylacrylyldibenzylamide
- XVIII 5-Nitro-furylacrylylaminobenzenesulfonamide

C. Benzaldehydeazomethin 誘導体 :

- XXIX 4-Nitrobenzaldehydesemicarbazone
- XXX 4-Nitrobenzaldehydethiosemicarbazone

- XXI 4-Nitrobenzaldehydeaminoguanidine
- XXII 4-Acetylaminobenzaldehydethiosemicarbazone (Tibion)
- XXIII 4-Acetylaminobenzaldehydeaminoguanidine
- XXIV 3-Nitro-2-hydroxy-benzaldehydesemicarbazone
- XXV 5-Nitro-2-hydroxy-benzaldehydesemicarbazone
- XXVI 3-Nitro-2-hydroxy-benzaldehydethiosemicarbazone
- XXVII 5-Nitro-2-hydroxy-benzaldehydethiosemicarbazone
- XXVIII 3-Nitro-2-hydroxy-benzaldehydeaminoguanidine Hydrochloride
- XXIX 5-Nitro-2-hydroxy-benzaldehydeaminoguanidine Hydrochloride
- XXX 3-Nitro-2-hydroxy-benzaldehydeoxime
- XXXI 5-Nitro-2-hydroxy-benzaldehydeoxime

D. Triazothione 体 :

- XXXII 3-Phenyl-1-2-4-triazothione-5
- XXXIII 3-(4-Acetylaminophenyl)-1-2-4-triazothione-5

E. その他の物質

- XXXIV O-Aminophenol
- XXXV Streptomycine Hydrochloride
- XXXVI Dihydrostreptomycine Hydrochloride
- XXXVII Vitamin K₃
- XXXVIII 4-4'-Diaminodiphenylsulfone

実 験 方 法

- (1) 供試菌 : 人型結核菌 (河上株)*の4週間培養
- (2) メヂウム : 10%家兔血清加キルヒネル培地

* 金沢大学結核研究所岡本肇教授の御好意によつて分与さる。

(P. H. =6.7~6.8)

(3) 実験術式: 金沢大学結核研究所岡本肇教授等⁷⁾

がO-Aminophenol研究に關し実施した方法に準拠した。

実験成績

(I) フラン誘導體

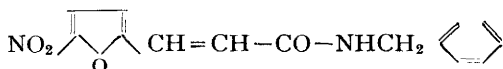
(1) 先づ第1表について Azomethin 基を有する4化合物(第1表 I~V)についてみるに余の実験条件に於ける Furan の代表物質 Furacin の人型結核菌に対する試験管内消毒力は1:32,000であつて Wolinsky の試験結果と略一致する。しかし乍らその作用力は未だ微弱なるものと云はざるを得ない。これに対し Aminoguanidine 分子を有する Guanofuracin は発育阻止限界濃度は1:64,000で Furacin の約2倍に當つている。又 Nitrofuraldethiosemicarbazone は更に強力であつて断然前二者を抜きその50万倍稀釈液に於て消毒作用を發揮し効力優に Furacin の16倍に相当する、ここに最も注目すべきは Nitrofurfural の oxime 体であつて Nitrofuraldoxime は前三者より更に抗結核菌作用強大であつて100万倍の稀薄液に於て、効力を發揮し Streptomycin と比肩し得ることである。即ち Nitrofuraldoxime 誘導體に於ける抗結核菌性は oxime > thiosemicarbazone > aminoguanidine > semicarbazone の順に作用減弱する關係にあることを知る。

(2) Nitrofuraldoxime は化学的に2つの幾何異性シン、アンチ体に分割することが出来ることについては前報に於て予報的に報告したが、この両異性体が結核菌に対して如何なる効力の相違を有するやについて檢したるに両者はその消毒力相等しきものなることを認めた。

Nitrofurylacroleinoxime に就いても Nitrofuraldoxime の場合と同様のことが云い得られる。

(3) 次に Nitrofurylacrylic acid の amide 型物質については上述せる如く Shpamir が

Furancarboxylic-benzylamide が抗結核菌性を發揮するとの知見を報告しているにかんがみ余は本物質にNO₂-及び二重結合を保有せしめたる Nitrofurylacrylic-benzylamide



について檢したるに本化合物は顕著な作用を發揮し同時に対比した O-Aminophenol と略同等の効力を示すことを認めた。尙 Nitrofurylacryl-dibenzylamide 体は作用著しく弱きものであつた。その他第1表に見る如き Nitrofurylacrylic acid の amide 体, monoethylamide 体, diethylamide 体, isoamylamide 体及び hydrazide 体はいずれも効力微弱である。唯 amide 体なる Z-Furan は結核菌発育阻止限界濃度は1:256,000で稍見るべきものである。

(II) ベンツアルデヒド誘導體:

本系列の被檢物質は Domagk の Tibion を中心となし Nitrobenzaldehyde 及び Salicylaldehydeazomethin 化合物15の効力を Streptomycin と比較したが、余の消毒試験条件に於ては Tibion は1:128,000の発育阻止限界濃度を示したるに対し 4-Nitro-benzaldehydethiosemicarbazone が殆んど同等の効力を示したる外、いずれも作用微弱であつた。特に Tibion を酸化して得られる Acetylaminophenyl-triazothione は殆んど無作用であることは興味あることで、Tibion が生体内に於て酸化作用を蒙りかかる構造的変化を受くるものなりやに就いては明かではない。而してベンツアルデヒド型 Azomethin 化合物は Furanzomethin に比し概して抗結核菌性微弱である。

V. 結 語

以上の実験成績によつて余はFuranazomethin誘導体中に於て

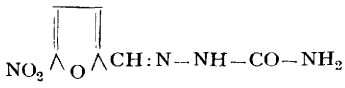
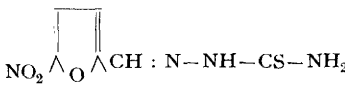
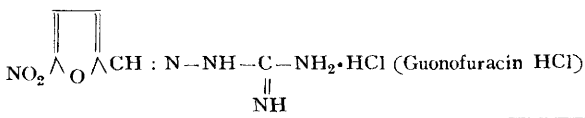
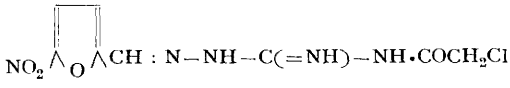
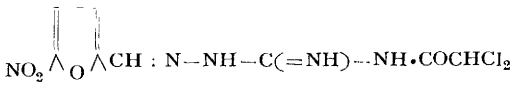


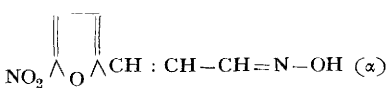
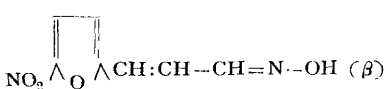
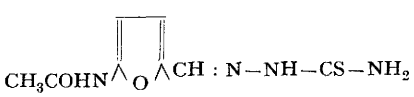
(1) α 及び β -Nitrofuraldoxime並に α 及び β -Nitro-furylacroleinoxime が極めて強大なる結核菌発育阻止作用を呈するものなること。

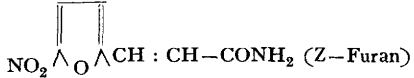
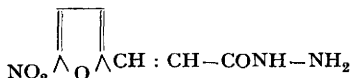

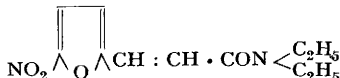
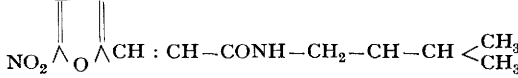
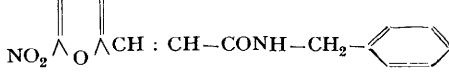
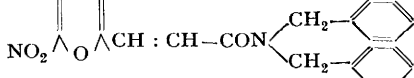
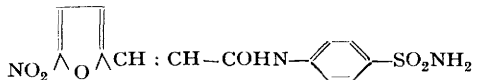
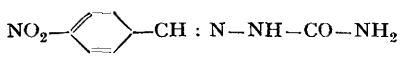
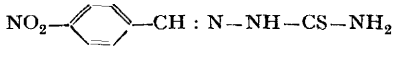
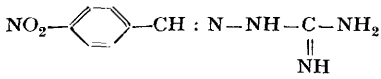
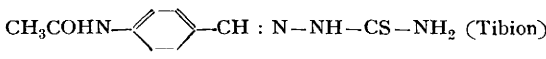
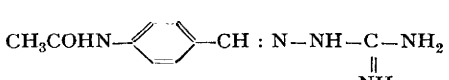
(2) Nitrofurylacrylylbenzylamide も亦顯

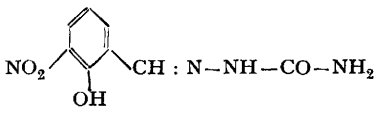
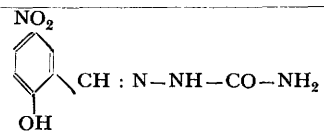
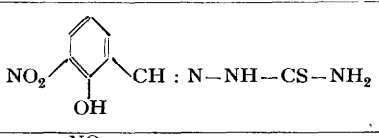
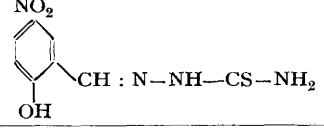
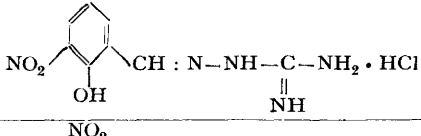
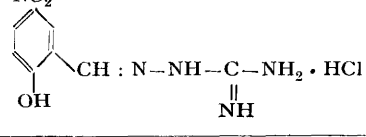
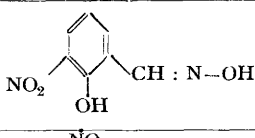
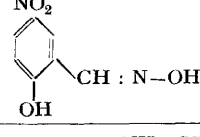
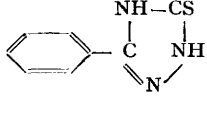
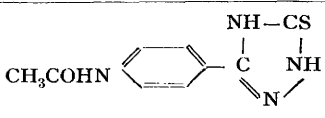
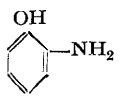
著な抗結核菌性を有しストレプトマイシンに比肩するものなることを実証し得た。

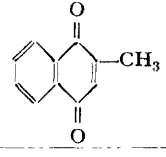
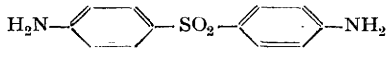
これ等の化合物が生体内に於て如何なる程度に結核病巣に作用するやについては今後の研究によつて明らかとしたい。尙余の檢した oxime 体の薬理作用については次回に報告する。

第 1 表

番号	化 学 構 造	発 育 阻 止 濃 度
1	 (Monafuracin)	1 : 32,000
2		1 : 512,000
3	 (Guonofuracin HCl)	1 : 64,000
4		1 : 64,000
5		1 : 64,000
6	 (α)	1 : 1,024,000
7	 (β)	1 : 1,024,000
8	 (α)	1 : 2,048,000
9	 (β)	1 : 2,048,000
10		[1 : 64,000]*

誘 導 体	11		1 : 256,000
	12		1 : 32,000
	13		1 : 64,000
	14		1 : 128,000
	15		1 : 32,000
	16		1 : 512,000
	17		1 : 32,000
	18		1 : 32,000
ベン ツ ア ル デ ハ イ ド 誘 導 体	19		1 : 64,000
	20		1 : 128,000
	21		1 : 32,000
	22		1 : 128,000
	23		[1 : 64,000*]

サルチルアルデハイド誘導体	24		1 :	16,000
	25		1 :	16,000
	26		1 :	16,000
	27		1 :	16,000
	28		{1 :	8,000 [*]
	29		{1 :	8,000 [*]
	30		1 :	16,000
31		1 :	32,000	
	32		{1 :	64,000 [*]
	33		{1 :	64,000 [*]
その他	34		1 :	512,000
	35	Streptomycin	1 :	1,024,000

他の物質	36	Dihydrostreptomycin	1 : 256,000
	37		1 : 128,000
	38		1 : 64,000

* は概濃度に於て発育阻止作用を認めざるもの

第 2 表

被検物質 作用時間 (週) 稀 積 濃 度	α-5-Nitrofur raldoxime				β-5-Nitrofu raldoxime				α-5-Nitrofur yl-acroleine- oxime				β-5-Nitrofu ryl-acroleine- oxime				Streptomyc in			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1 : 64,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 128,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 256,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 512,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 1,024,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 2,048,000	-	-	±	+	-	-	±	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
1 : 4,096,000	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+
1 : 8,192,000	-	-	+	+	-	-	+	+	±	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+
対 照	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

第 3 表

被検物質 作用時間 (週) 稀 積 濃 度	Tibion				Acetylamino- phenyltriazothione				4-Nitro-benz- aldehydethio- semicarbazone				Streptomycin			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1 : 64,000	-	-	-	-	-	-	±	+	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 128,000	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 256,000	±	+	+	+	-	+	+	+	-	±	+	+	-	-	-	-
1 : 512,000	+	+	+	+	±	+	+	+	±	+	+	+	-	-	-	-
1 : 1,024,000	+	+	+	+	±	+	+	+	±	+	+	+	-	-	-	-
1 : 2,048,000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+
1 : 4,096,000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1 : 8,192,000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
対 照	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

第 4 表

被検物質 作用時間 (週) 稀 積 濃 度	Z-Furan				5-Nitrofuryl- acrylylbenzyl- amide				4-4'-Diamino- diphenylsulfone				O-Aminophenol			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1 : 64,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 128,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
1 : 256,000	-	-	-	±	-	-	-	-	±	+	++	++	-	-	-	-
1 : 512,000	+	+	++	+++	-	-	-	-	+	+	++	++	±	±	±	-
1 : 1,024,000	+	++	+++	+++	+	+	+++	+++	+	++	+++	+++	±	+	+	±
1 : 2,048,000	+	++	+++	+++	++	++	+++	+++	+	++	+++	+++	+	+	+	+
1 : 4,096,000	+	++	+++	+++	++	++	+++	+++	+	++	+++	+++	+	++	+++	+++
1 : 8,192,000	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+	++	+++	+++
対 照	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++

撰筆するに当り御指導を賜りたる教室主任石坂伸吉教授、本学結核研究所岡本肇教授並に貴重な薬物を恵与されたる同大学薬学部三浦孝次教授に対し深謝する。

文 献

- 1) Dodd : J. Pharmacol, 86, 311~23 (1946)
- 2) Wolinsky : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 20, 483~7 (1949)
- 3) Shpamir and Cherkova : Problem of tuberculosis No.4 9~15 (1944)
- 4) Smith, Bauer, Change and Friedländer : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 73, 563~5 (1950)
- 5) 三浦, 湯本 : 日本薬理学会雑誌 46, 2, 121, (1950)
- 6) 上坂 : 第5回北陸医学会 (1951)
- 7) 岡本, 松田 : 金沢医科大学結核研究所年報 第2年.