

Title	ニトロフラン誘導体の合成研究
Author(s)	杉原, 明
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/29291">http://hdl.handle.net/11094/29291</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	杉原明
	すぎ はら あきら
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 1042 号
学位授与の日付	昭和 41 年 11 月 16 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	ニトロフラン誘導体の合成研究
論文審査委員	(主査) 教授 堀井 善一
	(副査) 教授 吉岡 一郎 教授 犬伏 康夫 教授 田村 恭光

### 論 文 内 容 の 要 旨

Nitrofuran 誘導体は一般に広範囲な抗菌性を示し、他薬剤との交差耐性も少ないという特徴をもつので、2, 3 実用化されているものがあるが、一方毒性が強く血清中濃度が低いという欠点のために、その用途が限定されている。

しかしながら nitrofuran 誘導体の研究を顧みるとき、従来の研究は高活性のものを追うに急で毒性等についての配慮に欠けるところがあるように考えられた。

したがって著者は従来の研究の方向とは異なって低毒性であることを最大の目標にし、さらに生体内での安定性を勘案しつつ、研究を進めるならば nitrofuran 誘導体のもつ前記の特徴を生かしつつ、なおかつ毒性の弱いすぐれた化合物の発見も充分期待できると考えた。また nitrofuran 誘導体に関する従来の知見は構造と活性との相関を考察しつつ、研究を進める上に有利であるとも考えられ、有用な化学療法剤としての新規 nitrofuran 化合物の発見を目的として本研究を行なった。

5-Nitrofuran 誘導体の 2 位の側鎖はその生物学的作用の発現にあたり助作用団としての役割を演ずると考えられるものである。著者はまず pyrimidine 環が化学療法剤の助作用団としてすぐれており、かつ生体成分の一つでもあることに着目し、これを助作用団とすることによって nitrofuran 誘導体の毒性を軽減させることを期待した。一連の合成を行なったのち、実際に強い抗トリコモナス作用をもち、かつ毒性の弱い化合物を得た。このことは低毒、高活性の nitrofuran 誘導体の存在の可能性を示した点で有意義であったが、その抗菌作用については満足すべきものでなかった。

一方, rhodanine 誘導体には抗菌ならびに抗カビ作用があるものが多く知られているので, rhodanine 環にかえた誘導体を合成し, その生物学的性質を検討した。その結果, 比較的抗菌作用の強い化合物も得られたが, 毒性にはなお問題があった。

このため別の異項環として oxazolidinone 環を助作用団として選んだ結果, 抗菌ならびに抗トリコ

モナス作用の強い化合物を得たが、生体内安定性が悪くやはり満足すべきものではなかった。

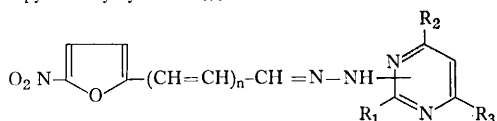
さらに amide 類, hydrazone 類その他 2, 3 の系統についても検討を加えたが、いずれも好結果を得ることが出来なかった。

この間、活性と原子配列との関連性や  $\pi$  電子系の長さとの関連性などについても数々の知見を得た。つぎに、これらの知見をもとにして異項環として oxadiazole 環ならびに oxadiazoline 環をえらんだ。本系統の化合物約 30 種の中の数種は低毒性かつ高活性という所期の性質をもつものであり、*in vitro* のみならず *in vivo* でも高活性を示すことがわかった。

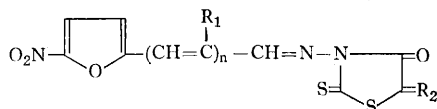
本研究において合成した化合物は下記の 3 系統 10 項目に大別される。

A. Azine 結合 ( $-\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$ ) ならびに  $-\text{C}=\text{N}-\text{N}-\text{C}-$  なる原子配列をもつ化合物

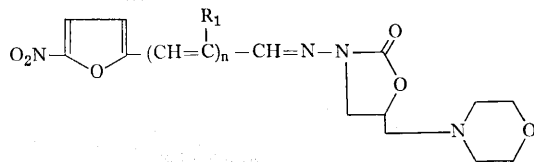
i. pyrimidinylhydrazone 類



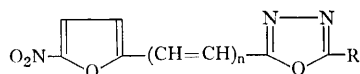
ii. rhodanine 類



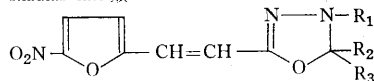
iii. oxazolidinone 類



iv. oxadiazole 類

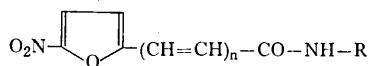


v. oxadiazoline 類

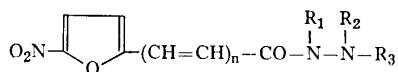


B. Amide 結合をもつ化合物

i. amide 類

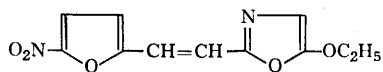


ii. hydrazone 類

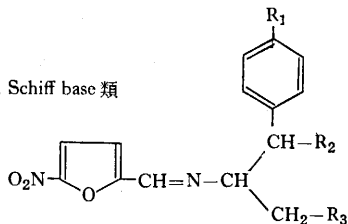


C. その他の系統の化合物

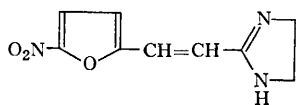
i. oxazole 化合物



ii. Schiff base 類

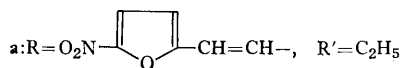
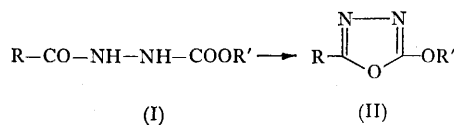


iii. imidazoline 化合物

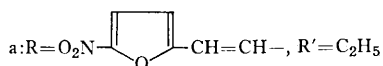
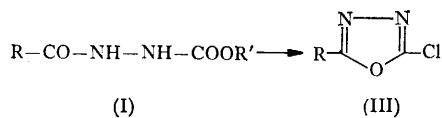


つぎに本研究において得られた合成化学上の新知見の主なものを列記する。

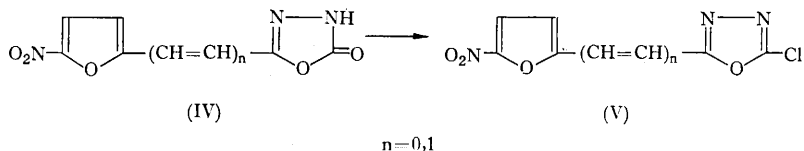
1. 従来 (I) から (II) を合成した例はない。しかし著者は (Ia) をオキシ塩化リンと反応させることにより (IIa) が得られることを知った。



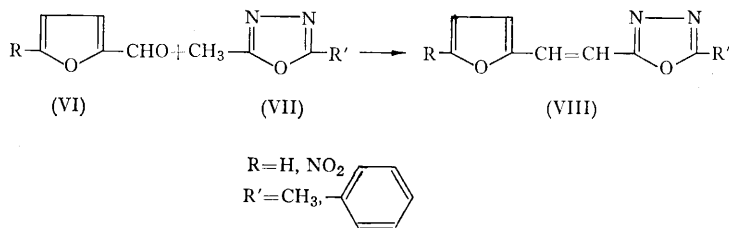
2. (I) から (III) が得られた報告はないが、(Ia) に五塩化リンを反応させることにより (IIIa) が得られることがわかった。



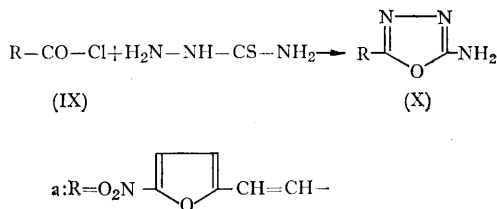
3. (IV) に五塩化リンとオキシ塩化リンを反応させて (V) を得たが、この反応は oxadiazole 系ではまだ報告はない。



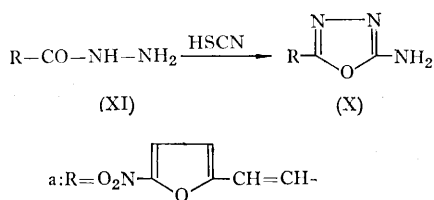
4. 2-methyl-1,3,4-oxadiazole 類のメチル基の活性についてはまだ明らかにされていない。(VI) と (VII) から (VIII) が得られることにより、他の含窒素異項環化合物の窒素原子の  $\alpha$  位の炭素原子につくメチル基と同様に (VII) のメチル基も活性であることを明らかにすることができた。



5. (IX) とチオセミカルバジドの反応により (X) が得られた報告はない。しかし (IXa) を過剰のピリジン中でチオセミカルバジドと反応させるときは (Xa) が得られることがわかった。

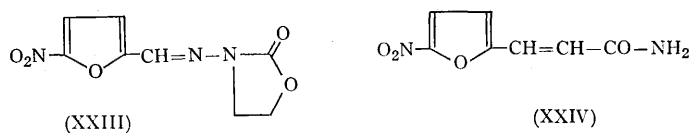
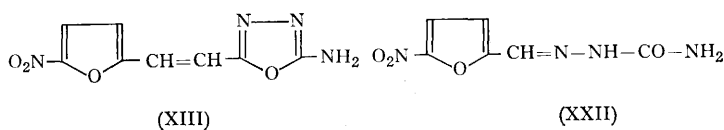


6. (XI) にチオシアン酸を反応させると、一般にアシルチオセミカルバジド類が得られる。しかし (XIa) とチオシアン酸塩を希塩酸中で反応させるとアシルチオセミカルバジドとともに (Xa) も得られることがわかった。



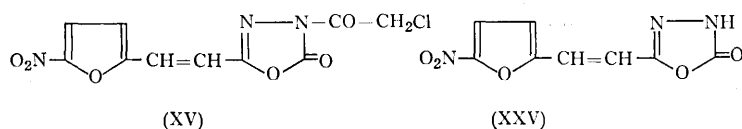
また本研究において得られた化合物の中、特に実用化に期待のもたれるものは下記の通りである。

1. 2-amino-5-[2-(5-nitro-2-furyl) vinyl]-1,3,4-oxadiazole (XIII) は市販の Nitrofurazone (XXII), Furazolidone (XXIII) および 3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide (XXIV) などよりも *in vitro* において強い抗菌ならびに抗トリコモナス作用を示した。



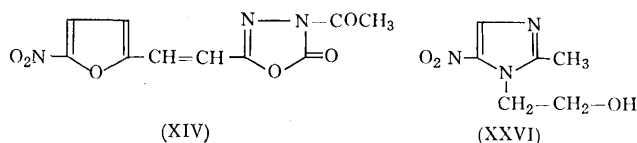
*in vivo* においてもハツカネズミの実験的トリコモナス感染症に対してすぐれた効果を示した。そして毒性は弱かった。

2. 4-chloroacetyl-2-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]- $\Delta^2$ -1,3,4-oxadiazolin-5-one (XV) は *in vitro* において前記の 2-amino-5-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,3,4-oxadiazole (XIII) と同等の抗菌ならびに抗トリコモナス作用を示した。本化合物はハツカネズミの実験的トリコモナス感染症に対しても有効であった。また本化合物を 2-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]- $\Delta^2$ -1,3,4-oxadiazolin-5-one (XXV) との混合剤とするとき、その混合剤はハツカネズミの感染治療実験において *Escherichia coli* NIHJ 株に対して Tetracycline



と同等の作用を示し、さらに *Staphylococcus aureus* No. 50 株に対しても Oxacillin (5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolympenicillin) と同等の効果を示した。

3. 4-acetyl-2-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]- $\Delta^2$ -1,3,4-oxadiazolin-5-one (XIV) は抗トリコモナス作用が強く、ハツカネズミの実験的トリコモナス感染症に対して市販の内服用抗トリコモナス剤である Metronidazole (XXVI) と同等の効果を示した。しかも抗菌作用が強く、抗菌スペクトルも広い、さらに nitrofurans 誘導体としては比較的血清中濃度が高く毒性も弱いという著しい特徴をもつことがわかった。



なお前記の化合物 (XIII), (XIV), (XV) ならびにその他の代表的な化合物の *Escherichia coli* NIHJ 株および *Staphylococcus aureus* FDA 209 P 株に対する中性ブイヨン培地中における最低発育阻止濃度ならびに *Trichomonas vaginalis* 4 FM 株に対する V ブイヨン培地中における最低発育阻止濃度とあわせて Table I に示す。

Table I. Antimicrobial Activity of Various Nitrofuran Compounds (MIC\* in  $\mu\text{g./ml.}$ )

Compd. No.	Structure	<i>Escherichia coli</i> NIHJ <sup>a)</sup>	<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209 Pa <sup>a)</sup>	<i>Trichomonas vaginalis</i> 4FM <sup>b)</sup>
XII		1	2	5
XIII		1.25	2.5	1
XIV		2.5	2.5	1.25
XV		1.25	1.25	1.25
XVI		2.5	2.5	0.5
XVII		2	2	1
XVIII		2.5	2.5	2.5
XIX		1	2	0.5
XX		1.25	1.25	1.25
XXI		2.5	1.25	1.25
XXII		10	20	40
XXIII		2	10	2
XXIV		2.5	5	5
XXV		0.25	1.25	0.25

\* Minimum Inhibitory Concentration

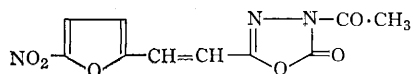
a) Incubated at 37° for 20 hr. in neutral bouillon medium

b) Incubated at 37° for 48 hr. in V bouillon medium

### 論文の審査結果の要旨

ニトロフラン剤は抗菌力は強いが毒性が比較的強く専ら外用剤としてのみ使用され内服剤とはならなかった。

杉原は内服用抗菌剤特に抗トリコモナス剤を目標として抗トリコモナス作用と毒性とを検査しつゝ多数のニトロフラン誘導体を合成し数種の毒性の少ない抗トリコモナス剤を得た。なかんづく下記の化合物は内服用抗トリコモナス剤の臨床試験中であり近く実用化される見込みである。



本研究はニトロフラン誘導体について一歩進んだ知見を得たものとして価値ある業績である。よって、本研究者は薬学博士の学位を得る資格があると認める。