

種々の複素環式化合物の結核化学療法に関する研究

(其の4) Thiazole 誘導体の結核菌発育抑制作用に関する研究 (II)

稲 葉 通 信

1 結 論

1949年以來私は京都大学 医学部 薬学科教室にて合成せられ、高橋教授より恵與せられた合成品の結核菌発育抑制作用に関する試験管内の実験的研究を行つた。Thiazole 誘導体に就ては前回(その2) 3化合物を報告したのみであるが、その後更に新合成品を得たので結核菌発育抑制作用に関する試験管内の実験的研究を行つた。

2 実験方法並びに成績

私は現在迄に Thiazole 系新合成物39種に就て試験を行つたが、そのうち6種は常温に於ては溶媒に難溶性なるためこれらに就ての試験は不可能であつた。私が現在迄に得た Thiazole 誘導体の結果と前回(其の2)に於て発表したものを合せて次の表に掲げる。この場合、同時に行つた P.A.S. の値は概ね32万倍であつた。

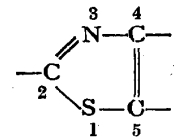
番 号	構 造 式	発 育 抑 制 濃 度 (倍 数)
30	$\text{HS}-\text{C} \begin{array}{l} \text{//} \text{N}-\text{C}-\text{CH}:\text{CHCH}_3 \\ \backslash \text{S}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$	40,000
61	$\text{C}_2\text{H}_5\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \text{//} \text{N}-\text{C}-\text{CH}:\text{CHCH}_2 \\ \backslash \text{S}-\text{C}-\text{NH}_2 \text{ HCl} \end{array}$	40,000
63	$\text{C}_4\text{H}_9\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \text{//} \text{N}-\text{C}-\text{CH}:\text{CHCH}_3 \\ \backslash \text{S}-\text{C}-\text{N}=\text{CHC}_6\text{H}_5 \end{array}$	160,000
78	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \text{//} \text{N}-\text{C} \\ \backslash \text{S}-\text{C}-\text{N}:\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	10,000
79	$\text{SH}-\text{C} \begin{array}{l} \text{//} \text{N}-\text{C} \\ \backslash \text{S}-\text{C}-\text{N}:\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHCOCH}_3 \end{array}$	10,000
80	$\text{C}_3\text{H}_7\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \text{//} \text{N}-\text{C} \\ \backslash \text{S}-\text{C}-\text{N}:\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHCOCH}_3 \end{array}$	5,000
81	$\text{C}_3\text{H}_5\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \text{//} \text{N}-\text{C} \\ \backslash \text{S}-\text{C}-\text{N}:\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHCOCH}_3 \end{array}$	5,000
82	$\text{C}_4\text{H}_9\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \text{//} \text{N}-\text{C} \\ \backslash \text{S}-\text{C}-\text{N}:\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHCOCH}_3 \end{array}$	10,000
84	$\text{C}_3\text{H}_5\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \text{//} \text{N}-\text{C}-\text{CH}:\text{CHCH}_3 \\ \backslash \text{S}-\text{C}-\text{N}:\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHCOCH}_3 \end{array}$	5,000
85	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \text{//} \text{N}-\text{C}-\text{CH}:\text{CHCH}_3 \\ \backslash \text{S}-\text{C}-\text{N}:\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHCOCH}_3 \end{array}$	10,000

86	$\text{C}_4\text{H}_9\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N}-\text{C}-\text{CH}:\text{CH}\text{CH}_3 \\ \diagdown \text{S}-\text{C}=\text{N}:\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5-\text{NHCOCH}_3 \end{array}$	10,000
87	$\text{HS}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N}-\text{C} \\ \diagdown \text{S}-\text{C}=\text{N}:\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	2,000
90	$\text{C}_3\text{H}_7\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N}-\text{C} \\ \diagdown \text{S}-\text{C}=\text{N}:\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	5,000
91	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N}-\text{C} \\ \diagdown \text{S}-\text{C}=\text{N}:\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	5,000
92	$\text{CH}_3\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N}-\text{C} \\ \diagdown \text{S}-\text{C}=\text{N}:\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5-\text{NHCOCH}_3 \end{array}$	20,000
93	$\text{C}_2\text{H}_5\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N}-\text{C} \\ \diagdown \text{S}-\text{C}=\text{N}:\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5-\text{NHCOCH}_3 \end{array}$	5,000
94	$\text{CH}_3\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N}-\text{C} \\ \diagdown \text{S}-\text{C}=\text{N}:\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5-\text{NHCOCH}_3 \end{array}$	5,000
95	$\text{C}_2\text{H}_5\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N}-\text{C}-\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{CH}_3 \\ \diagdown \text{S}-\text{C}=\text{N}:\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5-\text{NHCOCH}_3 \end{array}$	10,000
96	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N}-\text{C}-\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{CH}_3 \\ \diagdown \text{S}-\text{C}=\text{N}:\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5-\text{NHCOCH}_3 \end{array}$	5,000
97	$\text{C}_3\text{H}_7\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N}-\text{C}-\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{CH}_3 \\ \diagdown \text{S}-\text{C}=\text{N}:\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5-\text{NHCOCH}_3 \end{array}$	5,000
125	$\text{HS}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N}-\text{C} \\ \diagdown \text{S}-\text{C}=\text{N}:\text{CH}\cdot\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	5,000
126	$\text{C}_4\text{H}_9\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N}-\text{C} \\ \diagdown \text{S}-\text{C}=\text{N}:\text{CH}\cdot\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	10,000
127	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N}-\text{C} \\ \diagdown \text{S}-\text{C}=\text{N}:\text{CH}\cdot\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	20,000
128	$\text{C}_2\text{H}_5\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N}-\text{C} \\ \diagdown \text{S}-\text{C}=\text{N}:\text{CH}\cdot\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	5,000
129	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N}-\text{C}-\text{CH}:\text{CH}\text{CH}_3 \\ \diagdown \text{S}-\text{C}=\text{N}:\text{CH}\cdot\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	10,000
130	$\text{C}_4\text{H}_9\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N}-\text{C}-\text{CH}:\text{CH}\text{CH}_3 \\ \diagdown \text{S}-\text{C}=\text{N}:\text{CH}\cdot\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	10,000
131	$\text{CH}_2:\text{CH}\text{CH}_2\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N}-\text{C} \\ \diagdown \text{S}-\text{C}=\text{N}:\text{CH}\cdot\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	10,000
132	$\text{HS}-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{N}-\text{C}-\text{CH}:\text{CH}\text{CH}_3 \\ \diagdown \text{S}-\text{C}=\text{N}:\text{CH}\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NO}_2 \end{array}$	10,000

133	$C_4H_9 S-C \begin{array}{l} \diagup N-C \\ \diagdown S-C \end{array} -N:CH \cdot C_6H_4-N \begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{array}$	10,000
134	$CH_3(CH_2)_{15}-C \begin{array}{l} \diagup N-C \\ \diagdown S-C \end{array} -N:CH \cdot C_6H_4-N \begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{array}$	2,000
135	$CH_3 S-C \begin{array}{l} \diagup N-C \\ \diagdown S-C \end{array} -N:CH \cdot C_6H_4-N \begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{array}$	5,000
136	$NH_2-C \begin{array}{l} \diagup N-C \\ \diagdown S-C \end{array} -NH_2 \cdot HCl$	5,000
164	$C_5H_{11} S-C \begin{array}{l} \diagup N-C \\ \diagdown S-C \end{array} -CH \cdot CH \cdot CH_3$ $-N:CH - \text{C}_6\text{H}_5$	10,000

3 考 察

5の位置に benzylideneamino 基 ($-N:CH-\text{C}_6\text{H}_5$) を有する Thiazole 誘導体にて 2-位置に isoamylmercapto 基 (No. 78), mercapto 基 (No. 87), isopropylmercapto (No. 90), Benzylmercapto 基 (No. 91) のいづれをつけても, その作用に大差なく僅かに isoamylmercapto 基のついたものが作用が強い。



又5の位置に p-acetamido-benzylidene-amino 基 ($-N:CH-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHCOCH}_3$) を有する Thiazole 誘導体にて No. 79, No. 80, No. 81, No. 92, No. 93, No. 94 にみられる如く 2-位置に種々の側鎖をつけても, その作用に大した変化を認めず, methylmercapto 基 (No. 92) がついたものが僅かに作用が強い。

更に又, これらの成績から 5の位置に benzylidenamino 基がつく場合も, 結核菌に対する発育抑制作用に著明な差異を認めないことが明かとなつた。

更に5に p-acetamido-benzyliden-amino 基を, 4に propenyl 基を有する Thiazole 誘導体にて 2-位置に種々の側鎖をつけて (No. 84, 85, 86, 95, 96, 97), その作用を比較したが著明な差異を認めなかつた。又これらの値を 4-位置に propenyl 基を有しない化合物と比較するとこれらの間には作用の差が認められなかつた。

次に5の位置に cinnamal-amino 基 ($-N:CH \cdot CH:CH-\text{C}_6\text{H}_5$) を有する Thiazole 誘導体は, 2-位置に種々の側鎖をつけても (No. 125, 126, 127, 128, 131) その作用の比較に大した差異を認めなかつた。尚 isoamylmercapto 基 (No. 127) がついたものが僅かに作用が強い。之は前述の5の位置に benzylideneamino 基を有する場合の誘導体 (No. 78, 87, 90, 91) の作用の比較に於てみられた結果と一致する。この場合5に cinnamal 基, 4に propenyl 基を有する Thiazole 化合物に於て, 2-位置に側鎖をつけ換へても (No. 129, 130, 132), 作用に差異を認めない。

5に p-dimethylaminobenzylidene 基 ($-N:CH-\text{C}_6\text{H}_4-N(CH_3)_2$) を有する Thiazole 化合物に於て, 2-位置に側鎖をつけ換へても (No. 133, 134, 135) 作用に著明な差を認めなかつた。

No. 164 は前報告 (其の2) に於て報告した No. 63 とは, 単に2の位置に n-butylmercapto 基の代りに isoamylmercapto 基を有するものであるが, No. 63 の試験結果の如き著明な抑制作用を認めなかつた。

結 論

1) Thiazole 誘導体39種の結核菌発育抑制作用を試験し, 之を前報告 (其の2) に於ける3種類, 殊

に 2-(n)-Butylmercapto-4-propenyl-5-benzylidene-aminothiazole (No. 63) [16万倍発育抑制] と比較したが、これに匹敵する如き著明な作用を有する化合物を発見し得なかつた。

2) Thiazole 誘導体のうち 5 の位置に benzylideneamino 基, p-acetaminobenzylideneamino 基, cinnamal 基或は p-dimethylamino-benzylideneamino 基等を附着せしめた場合結核菌発育抑制作用に対して、これらの誘導体の間に顕著な差異を認めなかつた。又これらの場合、更に 4 の位置に propenyl 基を附着せしめても、その作用を高め得なかつた。

種々の複素環式化合物の結核化学療法に関する研究

(其の5) Pyridine, Pyridothiazole 及び Phenyl-pyridyl-ether 誘導体の結核菌発育抑制作用に関する研究 (II)

稲 葉 通 信

1 緒 論

Pyridine 誘導体に就ては前回 (其の1) 既に 9 化合物を報告し, Pyridothiazole 誘導体に就ては 12 化合物を報告し, Phenyl-pyridylether 誘導体に就ては 7 化合物を報告したが, 其の後これらの各系の新合成品を得たので結核菌発育抑制作用に関する試験管内の実験的研究を行つた。

2 実験方法並びに成績

今回試験を行つた Pyridine 誘導体 3 種の結核菌発育抑制作用は第 1 表に, Pyridothiazole 誘導体 19 種 (内 6 種は溶媒に不溶のため試験不可能) は第 2 表に, Phenyl-pyridylether 誘導体 9 種の示す値は第 3 表に示す通りである。これらの場合, 同時に行つた P.A.S. の値は概ね 32 万倍にて抑制作用を示した。

第 1 表 Pyridine 誘導体

番 号	構 造 式	発 育 抑 制 濃 度 (倍 数)
111		5,000
114		5,000
115		5,000

第 2 表 Pyridothiazole 誘導体

番 号	構 造 式	発 育 抑 制 濃 度 (倍 数)
21		2,000
99		5,000
100		5,000