

結核化学療法剤の探究

第14報 Thiourea 誘導体の試験管内結核菌発育阻止作用について

京都大学結核研究所内科第1 (教授 内藤 益一)

津久間 俊次, 川合 満, 中井 準
小沢 晃, 蒲田 迪子, 岩井 嘉一

(昭和40年6月15日受付)

緒 言

1953年 R. L. Mayer ら¹⁾は Mycobacteria, Actinomycetes, Streptomyces がカビと形態的に近似の関係を有することから、カビの発育阻止に有効な物質の中に抗ミコバクテリア作用を有するものがあるのではないかとの仮説を樹て、多くの化合物を検索した結果、thiourea 誘導体の中に *in vitro* で抗結核菌作用をもつものを発見し、そのうち、動物の実験的結核症にも有効な数種の化合物について報告した。

以来 thiourea 誘導体の試験管内実験、動物実験、臨床実験の成績については多くの報告²⁾⁻¹⁸⁾があるが、動物実験に於て有効であった数種の化合物以外の thiourea 誘導体については詳細な報告がない。著者らは京都薬科大学藤川研究室に於て合成された thiourea 誘導体¹⁹⁾について、その人型結核菌 H37Rv に対する発育阻止作用を試験管内で検討するとともに、その化学構造と抗菌力との関係、及び streptomycin (以下 SM), isonicotinic acid hydrazide (以下 INH), p-aminosalicylic acid (以下 PAS) に対する交叉耐性の有無について検索したのでその成績を報告する。

ここに用いた thiourea 誘導体の合成法及びその大部分のものの発育阻止最低濃度については、既に薬学雑誌¹⁹⁾に発表したが、一部にはその後再検をくり返したものもある。

実験材料

1. 培 地

10%牛血清加 Kirchner 培地

2. 検体溶液

各検体 5mg を propylene glycol または dimethyl formamide 約 5ml に溶解して 100°C, 30分間蒸気滅菌し、冷却後蒸溜水を用いて必要濃度まで稀釈した。

3. 接種菌液

(1) 感受性株菌液

Tween-albumin 培地に10日間前後培養した人型結核菌 H37Rv 株を、Tween-albumin 培地で10倍に稀釈したものを菌液とした。

(2) SM・PAS・INH 3者耐性株菌液

10%牛血清加 Kirchner 培地に継代培養した教室保存の SM・PAS・INH 3者耐性 H37Rv 株の、培養約2週間後の菌膜をとり、ガラス玉入りコルベンで磨砕し、生理的食塩水で約 0.5mg/ml の菌液とした。この3者耐性株は、SM 300 γ , PAS 50 γ , INH 50 γ に完全耐性を示したものである。

実験方法

ガラスキャップ付小試験管10本を並べ、培地を第1管に 3.6ml, 第2管以下には 2ml ずつ注入し、第1管に検体溶液 0.4ml を加えてよく混和してからその 2ml を第2管に移し、以下同様にして第9管まで順次倍数稀釈を行なった。第10管は薬剤を含まない対照とした。次に上述の菌液を駒込ピペットで1滴ずつ接種し、37°C で培養した。接種菌量は培地 1ml 当り約0.01mg (10⁶viable unit) になる。同一検体について上記の稀釈列を2列作り、1列には H37Rv 感受性株を、他の1列には3者耐性株を接種した。又対照薬剤として INH のほかに、場合によっては PAS, TBI, SM を用いた。

成績判定は培養後1, 2, 4週目に肉眼的に行ない

表 1

	Dimethylformamide の濃度 (mg/ml)										MIC 50 mg/ml
	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0	
菌発育程度	—	—	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

表 2

検体 番号	化 学 名	構 造 式	溶媒	MIC (γ /ml)		対照薬剤の MIC (γ /ml)			
				感受性株	3者耐性株	INH	PAS	TBI	SM
1	Phenylthiourea	<chem>NH2CSNH-c1ccccc1</chem>	PG*	50	25	0.0313			
2	1-Allyl-3-(o-tolyl)-2-thiourea	<chem>CH2=CHCH2-NHCSNH-c1ccccc1C</chem>	PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
3	1-Allyl-3-(o-methoxy-phenyl)-2-thiourea	<chem>CH2=CHCH2-NHCSNH-c1ccccc1OC</chem>	PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
4	1-Allyl-3-(p-tolyl)-2-thiourea	<chem>CH2=CHCH2-NHCSNH-c1ccc(C)cc1</chem>	PG	25	25	0.0625			25
5	1-Allyl-3-(p-methoxy-phenyl)-2-thiourea	<chem>CH2=CHCH2-NHCSNH-c1ccc(OC)cc1</chem>	PG	>50	>50	0.0625			25
6	1-Allyl-3-(p-ethoxy-phenyl)-2-thiourea	<chem>CH2=CHCH2-NHCSNH-c1ccc(OCC)cc1</chem>	PG	25	25	0.0625	0.313	12.5	1.25
7	1-Butyl-3-(o-ethoxy-phenyl)-2-thiourea	<chem>CCCC-NHCSNH-c1ccccc1OCC</chem>	PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
8	1-Butyl-3-(p-tolyl)-2-thiourea	<chem>CCCC-NHCSNH-c1ccc(C)cc1</chem>	PG	25	25	0.0625			25
9	1-Butyl-3-(p-methoxy-phenyl)-2-thiourea	<chem>CCCC-NHCSNH-c1ccc(OC)cc1</chem>	PG	25	25	0.0625			25
10	1-Butyl-3-(p-ethoxy-phenyl)-2-thiourea	<chem>CCCC-NHCSNH-c1ccc(OCC)cc1</chem>	PG	12.5	12.5	0.0625	0.313	12.5	1.25
11	1-Hexyl-3-(o-tolyl)-2-thiourea	<chem>CCCCCC-NHCSNH-c1ccccc1C</chem>	PG	25	25	0.0625	0.313	12.5	1.25
12	1-Hexyl-3-(p-ethoxy-phenyl)-2-thiourea	<chem>CCCCCC-NHCSNH-c1ccc(OCC)cc1</chem>	PG	25	25	0.0625	0.313	12.5	1.25

*propylene glycol

ほぼ完全に発育を抑制した最低濃度をもって、その検体の発育阻止最低濃度 (MIC) とした。以下の検討には4週後の判定成績を採用した。

検体溶媒の結核菌発育阻止作用についての基礎実験

検体の溶媒として用いた propylene glycol の結核菌発育阻止作用については既に報告²⁰⁾したので省略する。

dimethylformamide の結核菌発育阻止作用は表1の如くであった。

実験成績

表2は、1-alkyl-3-phenyl-2-thiourea の benzene 核の種々の位置に methyl 基, ethyl 基, methoxy 基, ethoxy 基などを導入したものの MIC である。抗菌力は 1-alkyl 基の種類

にはほとんど関係がない。benzene 核の para 位に置換基のあるものが他の位置に置換基のあるものに比べて幾分強い抗菌作用を有する様であり、殊に para 位に ethoxy 基のついたものが 12.5γ/ml とややすぐれた抗菌力を示したほかは、いずれも著しい抗菌作用はなかった。

表3は diphenylthiourea の1つの benzene 核に alkyl 基又は alkoxy 基を1つ導入したものである。このうちでは para 位に ethoxy 基のあるものの MIC が 12.5γ/ml であったほかは、いずれも明かな抗結核菌作用が認められなかった。

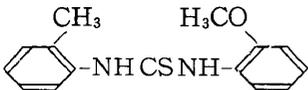
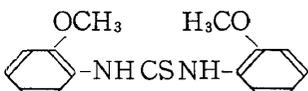
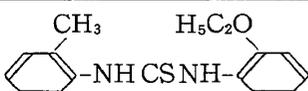
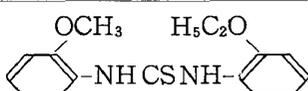
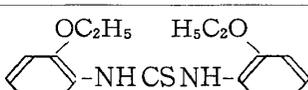
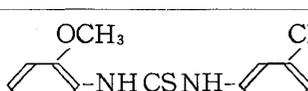
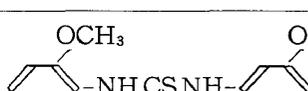
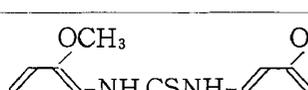
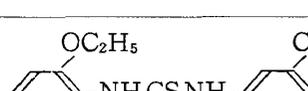
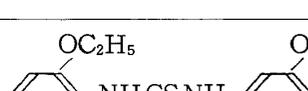
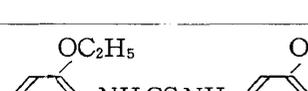
表4は diphenylthiourea の両 benzene 核に alkyl 基, alkoxy 基をそれぞれ1つずつ導入したものである。置換基が ortho-ortho, ortho-metá にあるものは抗菌力を示さないが、

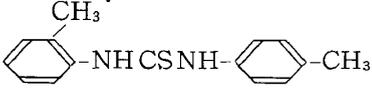
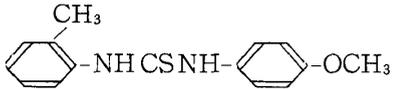
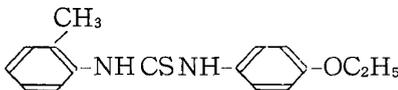
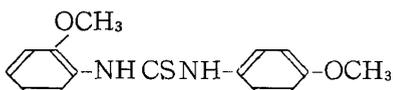
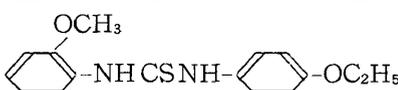
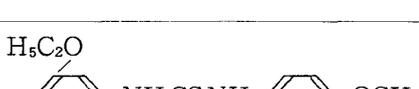
表 3

検体番号	化学名	構造式	溶媒	MIC (γ/ml)		対照薬剤の MIC (γ/ml)			
				感受性株	3者耐性株	INH	PAS	TBI	SM
13	1,3-Diphenyl-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
14	1-Phenyl-3-(o-tolyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
15	1-Phenyl-3-(m-tolyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
16	1-Phenyl-3-(p-tolyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
17	1-Phenyl-3-(o-methoxy-phenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
18	1-Phenyl-3-(p-methoxy-phenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
19	1-Phenyl-3-(o-ethoxy-phenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
20	1-Phenyl-3-(p-ethoxy-phenyl)-2-thiourea		PG	12.5	12.5	0.0625	0.313	12.5	1.25

表 4

* Dimethylformamide

検体 番号	化 学 名	構 造 式	溶媒	MIC (γ /ml)		対照薬剤の MIC (γ /ml)			
				感受性株	3者耐性株	INH	PAS	TBI	SM
21	1,3-Di-(o-tolyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
22	1-(o-Tolyl)-3-(o-methoxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
23	1,3-Di-(o-methoxy)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
24	1-(o-Tolyl)-3-(o-ethoxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
25	1-(o-Methoxyphenyl)-3-(o-ethoxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
26	1,3-Di-(o-ethoxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
27	1-(o-Tolyl)-3-(m-tolyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
28	1-(o-Methoxyphenyl)-3-(m-tolyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
29	1-(o-methoxyphenyl)-3-(m-methoxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
30	1-(o-Methoxyphenyl)-3-(m-ethoxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
31	1-(o-Ethoxyphenyl)-3-(m-tolyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
32	1-(o-Ethoxyphenyl)-3-(m-methoxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
33	1-(o-Ethoxyphenyl)-3-(m-ethoxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25

検体 番号	化学名	構造式	溶媒	MIC (γ /ml)		対照薬剤の MIC (γ /ml)			
				感受性株	3者耐性株	INH	PAS	TBI	SM
34	1-(o-Tolyl)-3-(p-tolyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
35	1-(o-Tolyl)-3-(p-methoxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
36	1-(o-Tolyl)-3-(p-ethoxyphenyl)-2-thiourea		PG	12.5	12.5	0.0625	0.313	12.5	1.25
37	1-(o-Methoxyphenyl)-3-(p-methoxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
38	1-(o-Methoxyphenyl)-3-(p-ethoxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
39	1-(o-Ethoxyphenyl)-3-(p-tolyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
40	1-(o-Ethoxyphenyl)-3-(p-ethoxyphenyl)-2-thiourea		PG	12.5	12.5	0.0625	0.313	12.5	1.25
41	1-(m-Tolyl)-3-(p-tolyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
42	1-(m-Tolyl)-3-(p-ethoxyphenyl)-2-thiourea		PG	12.5	12.5	0.0625	0.313	12.5	1.25
43	1-(m-Methoxyphenyl)-3-(p-methoxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
44	1-(m-Methoxyphenyl)-3-(p-ethoxyphenyl)-2-thiourea		PG	6.25	6.25	0.0625	0.313	12.5	1.25
45	1-(m-Ethoxyphenyl)-3-(p-methoxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
46	1-(m-Ethoxyphenyl)-3-(p-ethoxyphenyl)-2-thiourea		PG	12.5	12.5	0.0625	0.313	12.5	1.25

検体 番号	化 学 名	構 造 式	溶媒	MIC (γ /ml)		対照薬剤の MIC (γ /ml)			
				感受 性株	3者 耐性株	INH	PAS	TBI	SM
47	1,3-Di-(p-tolyl)-2-thiourea	<chem>Cc1ccc(NC(=S)Nc2ccc(C)cc2)cc1</chem>	PG	25	25	0.0625	0.313	12.5	1.25
48	1-(p-Tolyl)-3-(p-methoxyphenyl)-2-thiourea	<chem>Cc1ccc(NC(=S)Nc2ccc(OC)cc2)cc1</chem>	DFA	25	25	0.0313		12.5	
49	1-(p-Tolyl)-3-(p-ethoxyphenyl)-2-thiourea	<chem>Cc1ccc(NC(=S)Nc2ccc(OCC)cc2)cc1</chem>	PG	6.25	6.25	0.0625	0.313	12.5	1.25
50	1,3-Di-(p-methoxyphenyl)-2-thiourea	<chem>COC1=CC=C(NC(=S)Nc2ccc(OC)cc2)C=C1</chem>	PG	25	25	0.0625	0.313	12.5	1.25
51	1-(p-Methoxyphenyl)-3-(p-ethoxyphenyl)-2-thiourea	<chem>COC1=CC=C(NC(=S)Nc2ccc(OCC)cc2)C=C1</chem>	PG	12.5	12.5	0.0625	0.313	12.5	1.25
52	1,3-Di-(p-ethoxyphenyl)-2-thiourea	<chem>CCOC1=CC=C(NC(=S)Nc2ccc(OCC)cc2)C=C1</chem>	PG	3.13	3.13	0.0625	0.313	12.5	1.25
53	1,3-Di-(m-tolyl)-2-thiourea	<chem>Cc1ccccc1NC(=S)Nc2cc(C)ccc2</chem>	DFA*	25	25	0.0313		12.5	
54	1-(m-Tolyl)-3-(m-methoxyphenyl)-2-thiourea	<chem>Cc1ccccc1NC(=S)Nc2cc(OC)ccc2</chem>	DFA	25	25	0.0313		12.5	

ortho-pará にあるもののうち pará の位置に ethoxy 基のあるものの中には MICが 12.5 γ /ml とやや強い抗菌作用を示したものがあつた。meta-pará に置換基のある誘導体のうちでも pará 位に ethoxy 基のあるものは 6.25 γ /ml 乃至 12.5 γ /ml の抗菌力を示したが、その他のものには著しい抗菌作用がなかつた。para-pará に置換基のあるものは一般に他の位置の置換体より強い抗菌作用を有し、中でも para-pará に ethoxy 基を導入した化合物の MIC は 3.13 γ /ml で、ここに取り上げた thiourea 誘導体中最も強い抗結核菌作用を示した。meta-metá に置換基のあるものの MIC はいずれも 25 γ /ml でさほど強いものではなかつた。

表5は 1-alkyl-3-phenyl-2-thiourea の benzene 核に carboxy 基を導入した化合物で

あるが、alkyl 基の炭素数が増しても、或は carboxy 基の位置が ortho, meta, para と変わつても、一般に明かな抗菌作用を示さなかつた。

この carboxy 基を ester 化したものを表6に示した。ester 化によって抗菌力が多少強まる傾向がある。

表7の diphenylthiourea の一方の benzene 核に carboxy 基を導入したのも、この carboxy 基の位置、或は他方の benzene 核に導入した alkyl 基又は alkoxy 基の種類、位置にほとんど関係なく、いずれも明かな抗菌力を示さないか、示しても弱いものであつた。このうち para の位置にある carboxy 基を ester 化したものは表8に示したが、この場合は ester 化によって抗菌力の強まるという傾向はみられなかつた。

表 5

検体 番号	化 学 名	構 造 式	溶媒	MIC (γ /ml)		対照薬剤の MIC (γ /ml)			
				感受性株	3者耐性株	INH	PAS	TBI	SM
55	1-(p-Carboxyphenyl)-2-thiourea	$\text{NH}_2\text{CSNH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$	PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
56	1-Propyl-3-(o-carboxyphenyl)-2-thiourea	$\text{C}_3\text{H}_7-\text{NHCSNH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})$	PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
57	1-Propyl-3-(m-carboxyphenyl)-2-thiourea	$\text{C}_3\text{H}_7-\text{NHCSNH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})$	PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
58	1-Propyl-3-(p-carboxyphenyl)-2-thiourea	$\text{C}_3\text{H}_7-\text{NHCSNH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$	PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
59	1-Butyl-3-(o-carboxyphenyl)-2-thiourea	$\text{C}_4\text{H}_9-\text{NHCSNH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})$	PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
60	1-Butyl-3-(m-carboxyphenyl)-2-thiourea	$\text{C}_4\text{H}_9-\text{NHCSNH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})$	PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
61	1-Butyl-3-(p-carboxyphenyl)-2-thiourea	$\text{C}_4\text{H}_9-\text{NHCSNH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$	PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
62	1-Hexyl-3-(p-carboxyphenyl)-2-thiourea	$\text{C}_6\text{H}_{13}-\text{NHCSNH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$	PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
63	1-Allyl-3-(p-carboxyphenyl)-2-thiourea	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-\text{NHCSNH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$	PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25

表9は thiourea 誘導体に属する化合物である Disoxyl 及び Thioban であるが、これらの MIC は両者とも 12.5 γ /ml で、ここにとり上げた thiourea 誘導体の中でもさほど強いものではなかった。

本実験で検討した98種の thiourea 誘導体はいずれも SM, PAS, INH と交叉耐性を示さなかった。また感受性菌よりも SM・PAS・INH 3者耐性菌に対して、より強い抗菌作用を示す様な化合物も発見されなかった。

総括及び考按

新しい抗結核剤の探究を続けている著者らは、今回 phenylthiourea 誘導体、特に alkyl 基, alkoxy 基を導入したものと及び carboxy 基を導入したものとその ester とをとり上げ、H37Rv 株並びにその SM・PAS・INH 3者耐性株に対する試験管内静菌作用を検討した。

表2の 1-alkyl-3-phenyl-2-thiourea 誘導体では 1-butyl-3-(p-ethoxyphenyl)-2-thiourea が 12.5 γ /ml と或程度の抗菌力を示したが、butyl 基を allyl 基, hexyl 基と変えてみても

表 6

検体 番号	化 学 名	構 造 式	溶媒	MIC (γ /ml)		対照薬剤の MIC (γ /ml)			
				感受性株	3者耐性株	INH	PAS	TBI	SM
64	1-(p-Carboethoxyphenyl)-2-thiourea	<chem>NH2CSNH-c1ccc(cc1)C(=O)OCC</chem>	PG	25	25	0.0625	0.313	12.5	1.25
65	1-Propyl-3-(p-carboethoxyphenyl)-2-thiourea	<chem>C3H7NHCSNH-c1ccc(cc1)C(=O)OCC</chem>	PG	25	25	0.0625	0.313	12.5	1.25
66	1-Butyl-3-(p-carboethoxyphenyl)-2-thiourea	<chem>C4H9NHCSNH-c1ccc(cc1)C(=O)OCC</chem>	PG	25	25	0.0625	0.313	12.5	1.25
67	1-Hexyl-3-(p-carboethoxyphenyl)-2-thiourea	<chem>C6H13NHCSNH-c1ccc(cc1)C(=O)OCC</chem>	PG	12.5	12.5	0.0625	0.313	12.5	1.25
68	1-Allyl-3-(p-carboethoxyphenyl)-2-thiourea	<chem>CH2=CHCH2NHCSNH-c1ccc(cc1)C(=O)OCC</chem>	PG	25	25	0.0625	0.313	12.5	1.25

表 7

検体 番号	化 学 名	構 造 式	溶媒	MIC (γ /ml)		対照薬剤の MIC (γ /ml)			
				感受性株	3者耐性株	INH	PAS	TBI	SM
69	1-(o-Carboxyphenyl)-2-thiourea	<chem>c1ccc(cc1)NC(=S)NC(=O)c2ccccc2C(=O)O</chem>	PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
70	1-(m-Carboxyphenyl)-2-thiourea	<chem>c1ccc(cc1)NC(=S)NC(=O)c2ccccc2C(=O)O</chem>	PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
71	1-(p-Carboxyphenyl)-2-thiourea	<chem>c1ccc(cc1)NC(=S)NC(=O)c2ccc(cc2)C(=O)O</chem>	PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
72	1-(o-Tolyl)-3-(o-carboxyphenyl)-2-thiourea	<chem>Cc1ccc(cc1)NC(=S)NC(=O)c2ccccc2C(=O)O</chem>	PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
73	1-(o-Tolyl)-3-(m-carboxyphenyl)-2-thiourea	<chem>Cc1ccc(cc1)NC(=S)NC(=O)c2ccccc2C(=O)O</chem>	PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
74	1-(o-Tolyl)-3-(p-carboxyphenyl)-2-thiourea	<chem>Cc1ccc(cc1)NC(=S)NC(=O)c2ccc(cc2)C(=O)O</chem>	PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
75	1-(p-Tolyl)-3-(o-carboxyphenyl)-2-thiourea	<chem>Cc1ccc(cc1)NC(=S)NC(=O)c2ccccc2C(=O)O</chem>	DFA	25	25	0.0313		12.5	

検体 番号	化 学 名	構 造 式	溶媒	MIC (γ /ml)		対照薬剤の MIC (γ /ml)			
				感受性株	3者耐性株	INH	PAS	TBI	S M
76	1-(p-Tolyl)-3-(m-carboxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625			25
77	1-(p-Tolyl)-3-(p-carboxyphenyl)-2-thiourea		DFA	50	250	0.0313			12.5
78	1-(o-Methoxyphenyl)-3-(o-carboxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
79	1-(o-Methoxyphenyl)-3-(m-carboxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
80	1-(o-Methoxyphenyl)-3-(p-carboxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
81	1-(p-Methoxyphenyl)-3-(o-carboxyphenyl)-2-thiourea		DFA	25	250	0.0313			12.5
82	1-(p-Methoxyphenyl)-3-(m-carboxyphenyl)-2-thiourea		DFA	25	250	0.0313			12.5
83	1-(p-Methoxyphenyl)-3-(p-carboxyphenyl)-2-thiourea		DFA	25	250	0.0313			12.5
84	1-(o-Ethoxyphenyl)-3-(o-carboxyphenyl)-2-thiourea		DFA	>50	>50	0.0313			12.5
85	1-(o-Ethoxyphenyl)-3-(m-carboxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
86	1-(o-Ethoxyphenyl)-3-(p-carboxyphenyl)-2-thiourea		DFA	>50	>50	0.0313			12.5
87	1-(p-Ethoxyphenyl)-3-(o-carboxyphenyl)-2-thiourea		DFA	25	250	0.0313			12.5
88	1-(p-Ethoxyphenyl)-3-(m-carboxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625			25
89	1-(p-Ethoxyphenyl)-3-(p-carboxyphenyl)-2-thiourea		PG	25	250	0.0313			25

表 8

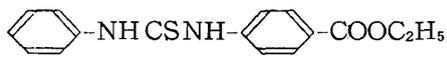
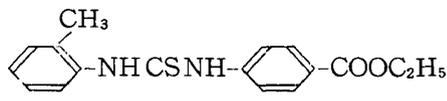
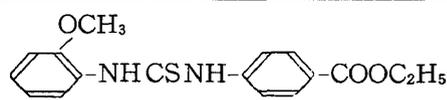
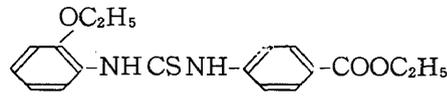
検体 番号	化 学 名	構 造 式	溶媒	MIC (γ /ml)		対照薬剤の MIC (γ /ml)			
				感受性株	3者耐性株	INH	PAS	TBI	SM
90	1-Phenyl-3-(p-carbomethoxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
91	1-(o-Tolyl)-3-(p-carbomethoxyphenyl)-2-thiourea		DFA	25	25	0.0313		12.5	
92	1-(p-Tolyl)-3-(p-carbomethoxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625			25
93	1-(o-Methoxyphenyl)-3-(p-carbomethoxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
94	1-(p-Methoxyphenyl)-3-(p-carbomethoxyphenyl)-2-thiourea		PG	25	25	0.0625			25
95	1-(o-Ethoxyphenyl)-3-(p-carbomethoxyphenyl)-2-thiourea		PG	>50	>50	0.0625	0.313	12.5	1.25
96	1-(p-Ethoxyphenyl)-3-(p-carbomethoxyphenyl)-2-thiourea		PG	25	25	0.0625			25

表 9

検体 番号	名 称	構 造 式	溶媒	MIC (γ /ml)		対照薬剤の MIC (γ /ml)			
				感受性株	3者耐性株	INH	PAS	TBI	SM
97	Disoxyl		PG	12.5	12.5	0.0625	0.313	12.5	1.25
98	Thioban		PG	12.5	12.5	0.0625	0.313	12.5	1.25

また ethoxy 基の位置を変えてみても、かえって抗菌力は低下した。即ち para の位置に alkyl または alkoxy 基を有するものは、他のものに比べて若干強い抗菌力を示す様であり、中でも ethoxy 基が抗菌力を高めるのに比較的有力であった。

表 3, 表 4 の diphenylthiourea 誘導体に於ても、比較的強い抗菌力を示したものはいずれ

も para の位置に ethoxy 基を有するものであり、両 benzene 核の para の位置に ethoxy 基を有する 52 番の 1,3-di-(p-ethoxyphenyl)-2-thiourea の MIC は 3.13 γ /ml で最もすぐれており、SM, PAS, INH には及ばないが TBI, Disoxyl, Thioban などよりむしろやや勝れていた。

表 5 の 1-alkyl-3-carboxyphenyl-2-thiour-

ea, それを ester 化した表6の化合物, 表7の1-phenyl-3-carboxyphenyl-2-thiourea, 及びそれを ester 化した表8の誘導体などにも見るべき抗菌力を示したものはなく, ester 化によりやや抗菌力が強まったものもあるが, いずれも弱いものであった。

即ち, ここでとり上げた thiourea 誘導体, 特に diphenylthiourea の para, para' 位に置換基を有するものの中には, かなり強い抗結核菌作用を示すものがあり, 抗結核剤として有望ではあるが, いずれも水に対する溶解性が悪く, この欠点が動物実験, 臨床実験に於て thiourea の抗結核効果を十分挙げ得ない原因であると考えられる。従って今後は, diphenylthiourea の para 位の置換体で水溶性の良好なものを探索するという方向にすすむべきで, そうすれば或は一層強力な抗結核作用をもつ化合物が発見される可能性があるかも知れないと思われる。

稿を終るにあたり, 検体を合成して下さった京都薬科大学藤川福二郎教授, 平井邦夫助教授に深く感謝いたします。又研究に協力頂いた住友化学工業KKに謝意を表します。

文 献

- 1) Mayer, R.L., et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 82 : 769, 1953
- 2) Eisman, P.C., et al. : Amer. Rev. Tuberc., 70 : 121, 1954
- 3) Konopka, E.A., et al. : Amer. Rev. Tuberc., 70 : 130, 1954
- 4) Mayer, R.L., et al. : Transaction of 13th conference, Veterans Administration, 331, 1954
- 5) Schwartz, J.A., et al. : Transaction of 13 th conference, Veterans Administration, 337, 1954
- 6) Phillips, A.W., et al. : Transaction of 15th conference, Veterans Administration, 326, 1956
- 7) Youmans, G.P., et al. : Amer. Rev. Tuberc., 77 : 301, 1958
- 8) Steenken, W.Jr., et al. : Amer. Rev. Tuberc., 78 : 570, 1958
- 9) Dobb, L., et al. : J. Am. Chem. Soc., 80 : 2205, 1958
- 10) Youmans, G.P., et al. : Transaction of 17 th conference, Veterans Administration, 365, 1958
- 11) Steenken, W.Jr., : Transaction 17th conference, Veterans Administration, 368, 1958
- 12) Dill, W.A., et al : Transaction of 17th conference, Veterans Administration, 373, 1958
- 13) Phillips, G. : Transaction of 17th conference, Veterans Administration, 380, 1958
- 14) Larkin, J.C.Jr. : Am. Rev. Resp. Dis., 81 : 235, 1960
- 15) Grumbach, F., et al. : Ann. Inst. Pasteur, 98 : 373, 1960
- 16) Schmidt, H., et al. : Transaction of 18th conference, Veterans Administration, 312, 1960
- 17) Donohoe, R.F., et al. : Transaction of 18th conference, Veterans Administration, 317, 1960
- 18) Larkin, J.C. : Transaction of 18th conference, Veterans Administration, 324. 1960
- 19) 藤川福二郎, 他 : 薬学雑誌, 84 : 993, 1964
- 20) 津久間俊次, 他 : 胸疾, 2 : 448, 1958