

【 221 】

氏 名	藤 田 昭 夫
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 44 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 11 月 24 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	ニトロフラン系化学療法剤の研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 掛見喜一郎 教 授 上尾庄次郎 教 授 岡田寿太郎

論 文 内 容 の 要 旨

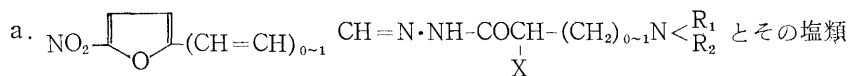
近年抗生物質，サルファ剤等の耐性菌に対し交叉耐性のない新化学療法剤の開発が望まれている。著者は種々考察した結果 nitrofuran 誘導体に着目した。

在来の nitrofuran 系薬剤は in vitro でかなりの抗菌作用を示すが，in vivo では充分な治療効果がなく，かつ胃腸障害等もあって治療域も狭く満足すべき化学療法剤とは言えない。

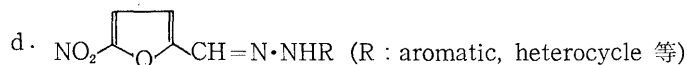
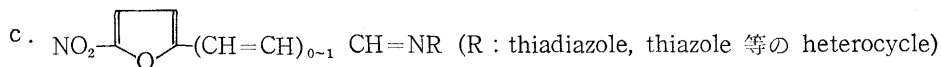
著者はこれらの点を改良した新 nitrofuran 系薬剤を得る目的で本研究を行なった。

まず従来抗菌作用発現に重要な役割を示すといわれている azomethine 構造を直鎖状に有する 5-nitro-2-furfurylidene (or 5-nitro-2-furanacrylidene) amino 誘導体 (I) を合成するとともにこれらと抗微生物作用を比較する目的で 5-nitro-2-furoic acid 誘導体 (II) をも合成し，ついで 5-nitrofuran 核が異節環と vinyl 基で結合している一連の 2-(5-nitro-2-furyl) vinylherocycle 化合物 (III) を合成した。これら合成せる化合物の一般式を次表に示す。

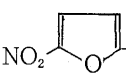
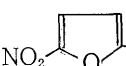
I



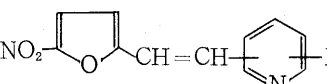
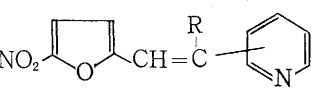
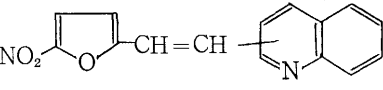
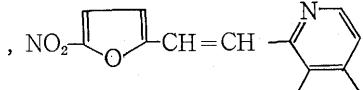
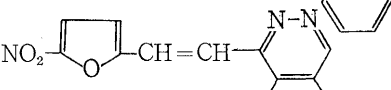
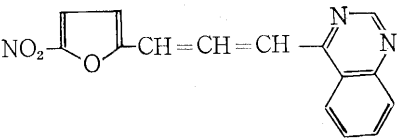
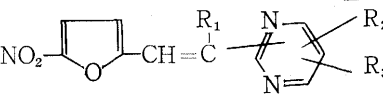
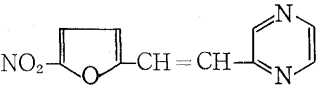
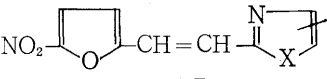
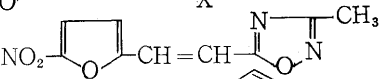
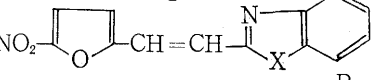
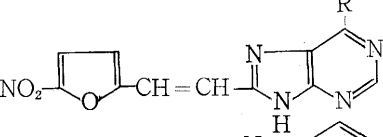
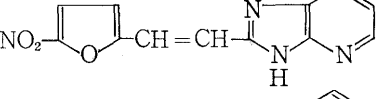
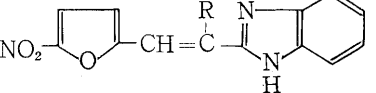
(X : H, CH₃ ; R₁R₂ : alkyl, aralkyl, aryl 等)



II

- a.  (R : thiadiazole, pyrazole 等の heterocycle)
- b.  (R : H, alkyl, aryl 等)

III

- a.  (R : H, CH₃, C₂H₅, CH₂OH, CH₂OAc, COOH 等) および N-oxide 体, 4 級アンモニウム塩
- b.  (R : CONH₂, COOC₂H₅, COOH, CN) と N-oxide 体
- c.  ,  および N-oxide 体, 4 級アンモニウム塩, 

- d.  (R₁ : H, CH₃; R₂ : H, CH₃, CH<^{CH₃}_{CH₃}
R₃ ; H, OH, OCH₃, NH₂, NHCH₃, N<^{CH₃}_{CH₃} NHCOCH₃ 等) および

- e.  (R : H, CH₃; X : O, S, NH, NCH₃ 等)
および  , N-oxide 体
- f.  (X : O, S, NH, NCH₃, NCOCH₃)
 (R : NHCOCH₃, NH₂)

- g.  (R : CONH₂, COOC₂H₅, CN)

以上合成した3系列190種の化合物(うち新規化合物166種)のうちⅠの合成は、5-nitro-2-furaldehyde (or 5-nitro-2-furanacrolein) と対応する amine 類との縮合により、Ⅱは 5-nitro-2-furoylchloride と異節環 amine 類、N-置換尿素類との縮合により得た。一方Ⅲの合成は 5-nitro-2-furaldehyde と活性 methyl 基あるいは carbamoylmethyl, cyanomethyl hydroxycarbonylmethyl 基等の活性 methylene を有する異節環化合物との Claisen-Schmidt 型縮合によったが、その反応条件は種々検討の結果酸性条件が適当であった。また methylpyrazole 類との縮合の試みは成功せず両者の附加体を得た。

なお後者の縮合体について脱炭酸をも検討した。

さらに別途合成法として 2-furaldehyde と活性 methyl 基を有する異節環化合物との縮合で得られる 2-(2-furyl) vinylheterocycle 化合物の nitro 化をも行なった。

N-oxide 体は上記縮合体の過酸化水素酸化によったが、5-nitro-2-furaldehyde と異節環化合物の N-oxide 類との直接の縮合によっても得られた。

また上記 Ⅲa の hydroxymethyl 体は methyl 2-[2-(5-nitro-2-furyl) vinyl] pyridine N-oxide 類の無水酢酸中での転位反応によっても得られた。

しかしてこの間、5-nitro-2-furaldehyde と 2,4-dimethyl-6-subst, pyrimidine 類との反応では6位の官能基、縮合条件の差により置換位置の異なるものを得るが、それらの構造は縮合体のオゾン酸化つづいて脱炭酸を行ない pyrimidine 類に誘導することにより決定した。さらに各種条件下でこれら pyrimidine 類の活性 methyl 基の重水素化反応を検討し2位、4位 methyl 基の縮合配向性について知見を得、縮合反応と同一条件下では重水素交換率と縮合配向性とは密接な並行関係が成立することを認めた。

さらに無水酢酸中 5-nitro-2-furaldehyde と picoline, methyl-pyridazine 等との縮合において一様に同一の中性物質の副生を認めた。本品は pyridine を触媒として用いても容易に得られることが判り、その構造研究よりの推定、別途合成により 5,5'-dinitro-2,2'-furoin-diacetate として同定された。かかる条件での benzoin 型縮合をさらに検討し、benzaldehyde, 2-furaldehyde, 2-thenaldehyde 等では縮合体は得られなかったが、5-nitro-2-thenaldehyde では縮合し、5,5'-dinitro, 2,2'-thenoin diacetate が得られた。

以上合成した3系列190種の化合物の抗微生物作用についてはⅠ、Ⅱの化合物では在来品と同程度かややすぐれた程度の数種の化合物を得たにすぎず、これらタイプの化合物では著者の目的とするところからはほど遠く有効な化合物は期待できないことが判明した。

一方Ⅲにおいては4級アンモニウム塩を除き多数の化合物がグラム陽性、陰性菌、結核菌、真菌類原虫類に対して有効であり、Ⅰ、Ⅱに比し著しく強力でかつ広範なスペクトラムを示すことが判明した。

すなわち、Ⅲa においてはグラム陽性、陰性菌のほか結核菌、真菌ならびに原虫類に対してもすぐれた作用を示し、pyridine 核における 5-nitro-2-furylvinyl 基および alkyl 基等の置換位置による抗微生物作用の著しい差異は認められなかった。しかるにⅢbにおいては、2,3の化合物を除き一般にその抗微生物作用が著しく低下することが判明した。またⅢcにおいては一般にⅢaと同様すぐれた抗微生物作用を有することが判明した。またこれらの N-oxide 体は対応する母体に比して抗真菌作用は多少低下する傾向を示したが、一般抗菌性は不変かやや増強される傾向を示した。なお N-oxide 体は in vivo で

の有効性が増加し毒性が低減されることが見出された。

Ⅲd においては若干の化合物を除きグラム陽性、陰性菌、結核菌および原虫に対しては Ⅲa と同様のすぐれた作用を示すが抗真菌作用は劣る傾向を認めた。また pyrimidine 核における 5-nitro-2-furylvinyl 基、官能基の置換位置による抗微生物作用の著るしい差異は認められなかったが、6 位の官能基を aceta-mido, amino, hydroxy 基に順に置換するとその作用は増強されるのに反し hydroxy 基を alkoxy 基に換えると著るしく低下することが判明した。

さらに Ⅲe, Ⅲf においても Ⅲd と同様抗真菌作用の若干の低下を認めたが、抗菌、抗原虫作用は Ⅲa と同等の作用を示した。また Ⅲg においては Ⅲb と同様抗微生物作用は 1, 2 を除き著るしい低下が認められた。

なお、2-(2-furyl) vinylheterocycle 化合物ではⅢに比べその作用は著るしく微弱であった。

これらの結果からさらに精査したところ主として尿路感染症に有効で毒性少く副作用のない 2-methyl 4-[2-(5-nitro-2-furyl) vinyl] pyrimidine-6-ol. 一般細菌感染症に有望な 6-hydroxy (or acetoxyl) methyl 2-[2-(5-nitro-2-furyl) vinyl] pyridine 類とその N-oxide 体、ならびに外用真菌症に有効な 4-methyl-2-[2-(5-nitro-2-furyl) vinyl] thiazole, 5-methyl 2-[2-(5-nitro-2-furyl) vinyl] oxazole 等 7 種の化合物を見出すことができた。

論文審査の結果の要旨

本研究は従来のニトロフラン系化合物に共通した欠陥である、内服による効力の減退を防止し、副作用の発現を阻止し、in vitro に見る強力な抗菌力を活かし、体内活性を高め、耐性菌に対して交叉耐性を示さない新しい化学療法剤を開拓する目的で開始したものである。

著者はニトロフラン誘導体にアゾメチン構造を直鎖状に附属した化合物、5-ニトロ-2-フルフリデンアミノ誘導体 (Ⅰ)、5-ニトロフロリック酸誘導体 (Ⅱ)、および5-ニトロ-2-フリル異項環誘導体 (Ⅲ) の 3 系列の化合物 190 種を合成し、化学構造を確定したが、そのうち 166 種は新化合物である。

ついでこれらの化合物について抗微生物作用を詳細に検討したところ、ⅠおよびⅡの系列に属する化合物は、既知のニトロフラン誘導体と抗菌力において大差なく、第Ⅲ系列に属する化合物中には、グラム陽性菌、グラム陰性菌、結核菌、真菌、原虫類に対して特異的に優秀な抗菌作用を示すものが多数発見され、特に 6 位の官能基をアミノ基、アセトアミド基またはヒドロキシ基に置換したものは作用が著るしく増強することを発見した。これらの基礎研究から更に精査し、内服により尿路感染症に極めて有効で、毒性、副作用のないもの、一般細菌感染症に有望なもの、および外用として真菌症に有効な 7 種の新化合物を発見した。

本研究はニトロフラン誘導体の化学療法剤として、従来見られなかった広範な用途を開拓したものととして注目に価する。

本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。