

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2) Benzothiazole 及び Thiazole 誘導体の結核菌発育抑制作用に関する研究

家森 森 武 夫
森 高 茂 樹
岡 橋 酉 藏
稻 田 壽 太 郎
森 葉 通 信
森 芳 茂

1 緒 論

Streptomycin の発見とその実用化以来、抗生物質の研究の進歩は顯著であるが、他方臨床的價値を有する抗結核菌物質の発見を目指して、種々の化学物質の合成研究が続けられている。

そのうち Benzothiazole 誘導体については、既に1940年 E. L. Everitt 及び F. X. Sullivan ⁽¹⁾ によりその数種のものが報告されていたが、1947年 B. L. Freedlander 及び F. A. French ⁽²⁾ は約30種の誘導体について試験管内結核菌発育阻止作用と、更にそのうちの数種についての動物試験の結果を報告している。彼等は 6-Amino-2-(n) butoxybenzothiazole, 6,2-Diaminobenzothiazole, 6-Amino-2-chlorobenzothiazole 等の有効な合成薬品の発見に成功している。

さて日本に於ては、1947年以来、京大医学部薬学科教授高橋教授によつて、Benzothiazole (岡田講師) 及び Thiazole (西垣助手) 誘導体が多数合成されるに至つた。我々は先づこれ等の合成品の結核菌発育抑制に関する試験管内の實驗的研究を行つた。

2 實驗方法並びに成績

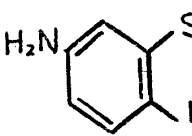
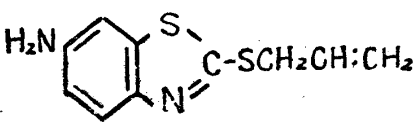
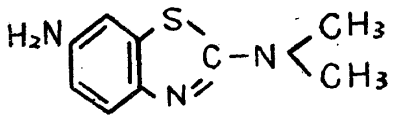
I) 方法、本研究、其の一と全く同様にして之を行つた。

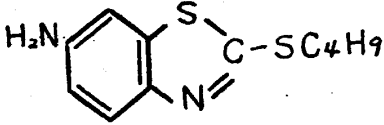
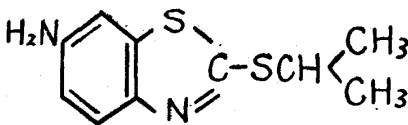
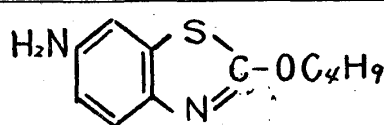
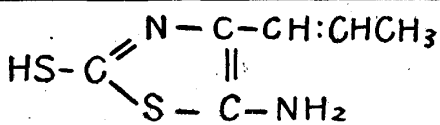
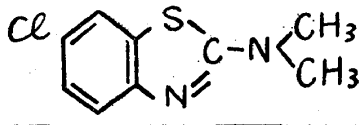
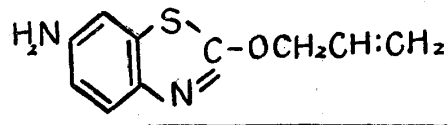
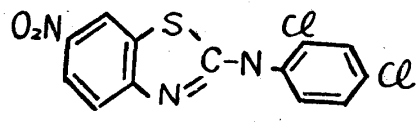
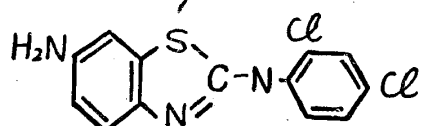
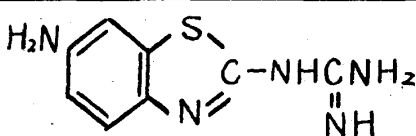
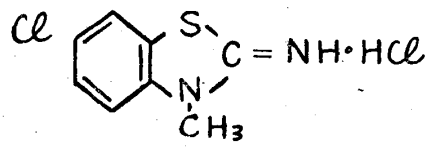
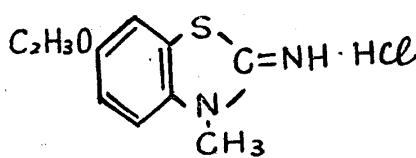
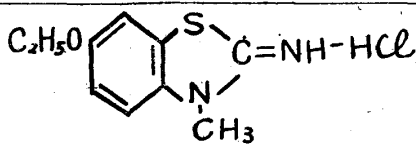
II) 實驗成績

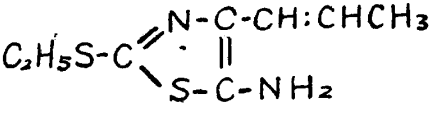
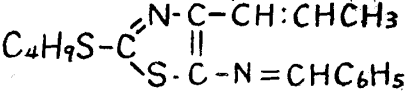
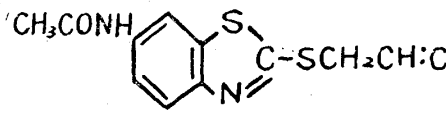
我々は現在迄に30種の化合物について、試験を行つたが、これらのうち12種は常温に於ては、溶媒として用いた Propylenglycol にも難溶性であるため、これらについての試験は不可能であつた。

次に我々が現在迄に得た結果を第1表に掲げる。

第1表 Benzothiazole 誘導体

番号	名 称	構 造 式	発育抑制濃度	
			倍 數	mg %
1	2, 6,-Diaminobenzothiazole		10,000	10.0mg%
8	6-Amino-2-allylmercapto-benzothiazole		160,000 320,000	0.625 0.313
13	6-Amino-2-(n)butoxy-benzothiazole		40,000	2.5mg%

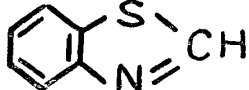
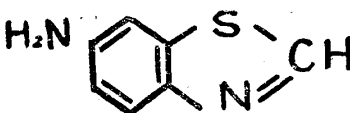
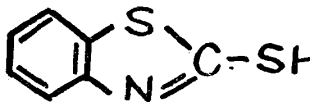
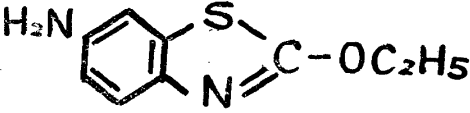
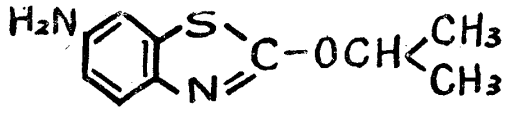
14	6-Amino-butylmercapto-benzothiazole		40,000	2.5mg%
16	6-Amino-2-isopropylmercapto-benzothiazole		40,000	2.5mg%
17	6-Amino-2-(n)butoxy benzothiazole		20,000	5.0mg%
30	2-Mercapto-4-propenyl-5-aminothiazole		40,000	2.5mg%
33	2-Dimethylamino 6-chlorobenzothiazole		40,000	2.5mg%
48	6-Amino-2-allyloxy benzothiazole		10,000	10.0mg%
49	2-(o,m-Dichloranilido)-6-nitrobenzothiazole		10,000	10.0mg%
53	2-(o,m-Dichloranilido)-6-aminobenzothiazole		80,000	1.25mg%
54	2-Guanidino-6-amino-benzothiazole		10,000	10.0mg%
57	2-Imino-3-methyl-6-chlor-2,3-dihydrobenzothiazole hydrochloride		5,000	20.0mg%
58	2-Imino-3-methyl-6-methoxy 2,3-dihydrobenzothiazole hydrochloride		5,000	20.0mg%
59	2-Imino-3-methyl-6-ethoxy 2,3-dihydrobenzothiazole hydrochloride		40,000	2.5mg%

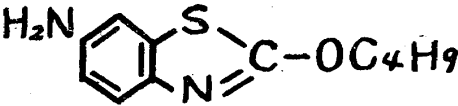
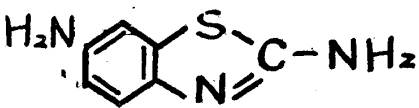
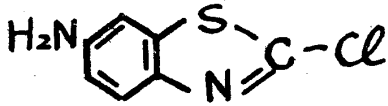
61	2-Ethylmercapto-4-propenyl-5-aminothiazole		40,000	2.5mg%
63	2-(n)Butylmercapto-4-propenyl-5-benzylideneaminothiazole		160,000	0.625mg%
64	2-Allylmercapto-6-acetaminobenzothiazole		160,000	0.625mg%

3 考 察

(2)
1947年 Freedlander 等が報告した Benzothiazole 系誘導体についての実験結果は第2表の如くである。この実験は、供試結核菌は、無毒菌 607株と有毒株 H37 Rv, の二株の 人型結核菌であつて Proskauer-Beck 培地を用いて、第18日目に結果を判定したものである。

● 第2表 Freedlander による研究成績

名 称	構 造 式	結核菌発育抑制濃度	
		607	H37Rv
Benzothiazole		10mg%	5mg%
2-Aminobenzothiazole		>10	
6-Aminobenzothiazole		0.25	0.1
2-Mercaptobenzothiazole		5	
6-Amino-2-mercaptobenzothiazole		5	0.1
6-Amino-2-methylbenzothiazole		0.1	0.01
6-Amino-2-ethoxybenzothiazole		10	0.7
6-Amino-2-isopropoxybenzothiazole		2.5	0.35

6-Amino-2-(n)butoxybenzothiazole		2.5	0.0025
6,2-Diaminobenzothiazole		0.25	0.01
6-Amino-2-chlorobenzothiazole		0.025	0.0025

この結果によつて、我々の試験した化合物と全く同じ化合物である 2,6-Diaminobenzothiazole, 6-Amino-2-(n)butoxybenzothiazole について比較してみると、我々の得た結果は彼等の報告した 4000 万倍 (0.0025mg%) には遙かに及ばない。この相違は主として次の3点、即ち

- 1) Proskauer-Beck 培地は全く無蛋白培地であり、Kirchner 培地は、10%血清加培地であるため菌の発育は後者の方がより容易である。
- 2) 使用せる結核菌の性質の相違
- 3) 結果の判定を、彼等は第18日目に行つているのに対し、我々の結果は第4週目で判定している事に基くものと思はれる。

さて Freedlander⁽²⁾ は結核菌に対する発育抑制作用には化学構造上6位置に Amino 基があることが絶体必要であり、これに対して、2位置につく側鎖が賦活素としての作用をあらはすものであるとし、6-Aminobenzothiazole を基準として、作用の比率を求めると、 CH_3 -1, SH -1, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ -0.14, NH_2 -10, $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$ -40、即ち Butoxy 基は Amino 基に比して4倍、Mercapto 基に比して40倍の賦活作用を有するものであると述べている。

我々の結果から、これらの点について考へると、No.1, 2, 6-Diaminobenzothiazole と No.17, 6-Amino-2-(n)butoxybenzothiazole とを比較すると、大してその作用には差が認められない。更に No. 48, 6-Amino-2-allyloxybenzothiazole と No. 8, 6-Amino-2-allylmercaptobenzothiazole 及び No. 14, 6-Amino-2-butylmercaptobenzothiazole と No. 17, 6-Amino-2-butoxybenzothiazole を比較すると、2位置に、mercapto 基がつく場合と、alkoxy 基がつく場合とでは、その作用には大した差異がみられないか、或はむしろ mercapto 基のついた方が作用が強い様に思われる。

4 結 論

Benzothiazole 及び Thiazole 系新合成品である 6-Amino-2-allylmercaptobenzothiazole (No.8) は、16万倍 (0.625mg%) 乃至32万倍 (0.313mg%) に於て、結核菌の発育を抑制し、その他の 2-(n) Butylmercapto-4-propenyl-5-aminothiazole (No.63)、2-Allylmercapto-6-acetaminobenzothiazole (No.64) は16万倍 (0.625mg%) に於て、結核菌の発育を抑制する。その他、検査したこの2系統の化合物は、著明な発育抑制作用を示さない。

稿を終るに臨んで、本研究に対して御援助を得た国立宇多野療養所長日下部周利博士に感謝の意を表します。

文 献

- (1) E. L. Everitt & F. X. Sullivan J. Wash Acad. Soc. (1940), 30, 125
- (2) B. L. Freedlander and F. A. French Proc. Soc. Ex. Biol. & Med. (1947), 66, 362
- (3) H. L. Friedman & L. D. Braitberg, A. V. Tolstouhiov, E.T.Tisza J. Am. Chem. Soc. (1947), 69, 1204
- (4) " " " " " (") 1795
- (5) " " " " " (") 2005
- (6) Vincent C. Barry, L. O. Rourke & D. Twomy Nature (1947), 160, 800,