

氏 名	濱 田 喜 樹
	はま だ よし き
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 51 号
学位授与の日付	昭 和 42 年 9 月 23 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	キノリン誘導体を中心とした抗真菌剤の合成研究

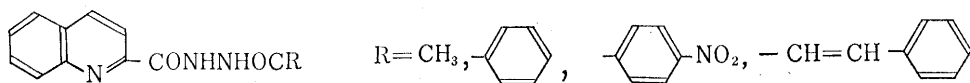
(主 査)
論文調査委員 教授 岡田寿太郎 教授 上尾庄次郎 教授 藤田栄一

論 文 内 容 の 要 旨

近年抗真菌剤として非水銀性の化合物の開発が望まれている。著者は種々考察した結果キノリン誘導体を中心として抗真菌剤の合成研究を行なった。従来局方に記載されているキノリン系薬剤 chionoform (5-chloro-7-iodo-8-quinolinol) は candida 類に対してはかなりの抗菌力を示すが白癬菌に対しては抗菌力が弱く満足すべき抗真菌薬剤とはいえない。

著者はこの点を改良した新しい非水銀性薬剤を得る目的で次の六つの系列の化合物合計約 200 種を合成し in vitro の抗菌力試験に供した。そして得られた知見を列挙すると次のごとくである。

(1) Quinaldinic acid acylhydrazide 類

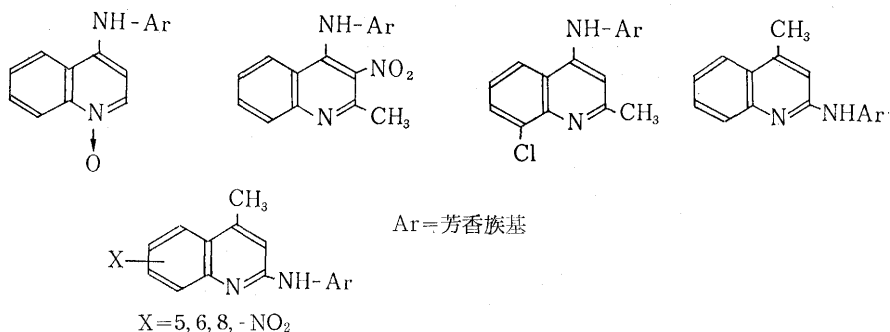


この系列の原料である quinaldinic acid を得るための Reissert 反応において、キノリンの各種モノハロゲン置換体は脱ハロゲンすることを知った。

(2) 2又は 4-quinolinethiol 類



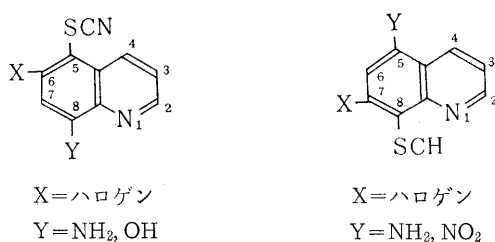
(3) Aminoquinoline 類



この系列の合成中 Phenylaminoquinoline 類のジニトロ体の還元の際して、キノリン核のニトロ基の方がベンゼン核のニトロ基より還元されやすいことを明らかにした。

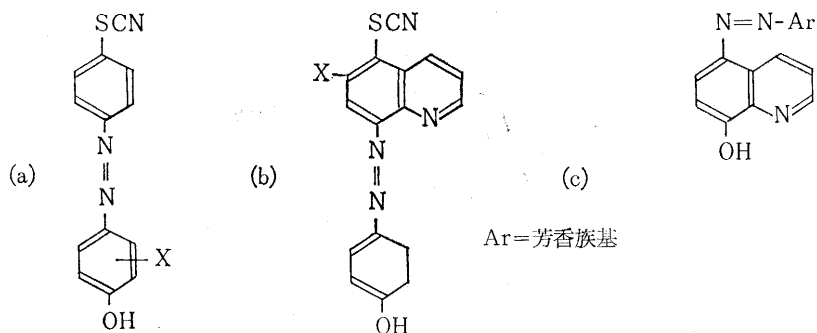
以上(1), (2), (3)の系列では抗菌力の強いものは見出されなかった。

(4) 5又は(8)-thiocyanatoquinoline 類



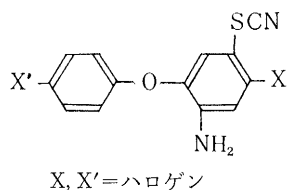
この系列の合成に際して各種のアミノ置換キノリン誘導体の thiocyanato 化を行ない、その置換位置を決定した。そして5位に SCN, 6位にハロゲン (弗素が最高, 次は塩素), 8位にアミノ基を有する時は強い抗真菌性を示すことを見出した。

(5) Phenylazoquinoline 類及び Azobenzene 類



この系列は一般に強い抗真菌性を示した。特に(a)型で OH 基のメタ位にハロゲン（沃素が最高，次は塩素）を有する場合，および(b)型で X が塩素の場合が強力であった。

(6) Diphenylether 類



この系列でも抗真菌性の強いものが多数見出された。

以上の結果，in vitro の抗真菌力試験成績が特に秀れたもの 4 種即ち 4-(4-thiocyanato phenylazo)-phenol, 3-chloro-4-(4-thiocyanato phenylazo)-phenol, 5-thiocyanato-6-chloro (又は fluoro)-8-aminoquinoline を動物実験に供し，さらに最も有望と思われる 5-thiocyanato-6-chloro-8-aminoquinoline について臨床試験を行ない 75% の治癒成績をおさめた。

論文審査の結果の要旨

真菌症は甚だ根治し難いものであるが，これは種々の薬剤に対して菌が耐性を生じ易いこと，また水銀製剤ではその副作用の故に，連用が妨げられる等の理由による。それで非水銀性抗真菌剤の開発が望まれている現状である。

著者は従来用いられてきた抗真菌剤を検討し，キノリン誘導体が有望であるという予想に従い，キノリン誘導体を中心として合成研究を行なった。その間，各中間化合物の反応性とその構造を確認する一方，合成品を in vitro の抗菌力試験を行ない，その結果を手掛りとして探索を進めた。かくして合成した新化合物は 6 型に分かれ約 200 種である。そして in vitro 試験で特に秀れた抗菌力を示した化合物 4 種を，動物試験に供し，その結果最も有望と思われる 5-thiocyanato-6-chloro-8-aminoquinoline について臨床試験を行ない 75% の治療成績をおさめ，実用化の可能性を見出した。

以上を総合すると，本研究は，キノリン誘導体の化学の発展に寄与すると同時に，現在要望されている非水銀性抗真菌剤の開発に貢献したものであると，本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。