

ニトロフラン誘導体の試験管内抗菌作用 (II)

化学療法剤の研究 (第2報)

戸田忠雄・三淵一二・川田十三夫・徳永 徹

九大学医学部細菌学教室

(昭和32年9月16日受付)

序 言

フラン誘導体の抗菌作用に関しては、既に古くから MCGUIGAN (1923)⁽¹⁾, PHATAK (1936)^{(2)~(4)} などの報告があるが、生体に対して毒性が強いために実用的価値に乏しく、化学療法剤としては余り顧みられなかつた。

1944年、米国 Eaton 研究所の DODD & STILLMAN によつて Furacin (5-Nitro-2-furfural semicarbazone) が合成され⁽⁵⁾、これが第2次大戦中スルフォンアマイドやペニシリンが無効であつた戦傷に対して著効を治めて以来、ニトロフラン誘導体の化学療法剤としての価値が注目されるに至つた。

本邦においては、1943年以来西海枝らによつて独自にニトロフランの研究が進められ、1946年にフラシンが合成されたのを始め⁽⁶⁾、多数の誘導体が合成されて^{(7)~(19)}、本誘導体の合成化学的研究は今日既に米国を凌駕している観がある。

ニトロフランの抗菌作用に関しては、木村^{(20)~(30)}、東⁽³⁴⁾、水野⁽²⁵⁾、五井⁽²⁶⁾、生垣^{(27)~(33)}、藤本^{(34)~(35)}、岩崎⁽³⁶⁾、大山⁽³⁷⁾、ら木村教授一門によつて広く研究が続けられているほか、藤野^{(38)~(39)}、柴田^{(40)~(44)}、八田^{(45)~(47)}、宮本⁽⁴⁸⁾、桑原⁽⁴⁹⁾らの多くの業績が報告されている。

実用面においても既にかんりのニトロフラン剤が使用され、腸内細菌性疾患、化膿菌性疾患をはじめ、その他の皮膚病菌などに利用されているほか、特に食品防腐剤、家畜医療剤としての応用は極めて旺んな現況である。

吾々の教室においても1952年以来、新化学療法剤研究の一環として本誘導体に着目し、九大薬学科 西海枝教授のもとで合成された多数のニトロフランについて、その試験管内抗菌性を検討し、数次に亘り発表を行つてきた^{(50)~(55)}。今回はその中9種のフラン誘導体、及び50種のニトロフラン誘導体について、その試験管内発育阻止成績を発表し、抗菌力と分子構造との関連について若干の考察を行つたので報告する。

実 験 方 法

薬剤の構造式は別表に一括し、フラン誘導体には(F1)~(F9)、ニトロフラン誘導体には(N1)~(N50)の番号を附した。

ニトロフラン誘導体は大別して次の3つの系統に分ち

得る。

- (i) 2-(5-Nitro)-furyl 系 (16種)
- (ii) 2-(5-Nitro)-furfurylidene 系 (8種)
- (iii) 2-(5-Nitro)-furylacrylidene 系 (26種)

この中(i)は更に次のような化合物を含んでいる。

- (a) 2-(5-Nitro)-furyl acrylic acid ethyl ester : (N21) (N22) (N23) (N24)
- (b) 2-(5-Nitro)-furyl serine ethyl ester: (N25) (N26) (N27) (N28) (N29) (N30) (N31) (N32) (N33) (N34)
- (c) 2-(5-Nitro)-furyl serine methyl aldehyde : (N35) (N36)

又(ii) 2-(5-Nitro)-furfurylidene 系、及び(iii) 2-(5-Nitro)-furylacrylidene 系とは、次のような物質と結合した化合物である。

- (a) nicotinic acid hydrazide : (N13) (N16)
isonicotinic acid hydrazide : (N12) (N15)
picolinic acid hydrazide : (N14) (N17)
- (b) 6-amino-3-pyridene carboxylic acid hydrazide : (N19) (N20)
- (c) furylacryloyl-isonicotinoyl hydrazone : (N18)
- (d) *p*-amino salicylic acid hydrazide (N37) (N38)
- (e) *p*-chlorobenzoic acid hydrazide : (N39) (N41)
- (f) 2-4-dichlorobenzoic acid hydrazine : (N40) (N42)
- (g) semicarbazone (N1) (N2) (N3) (N4)
- (h) thiosemicarbazone : (N5) (N6) (N7)
- (i) aminoguanidene : (N8) (N9) (N10) (N11)
- (j) methyl hydrazino ethyl acetate : (N43) (N44) (N45) (N46)
- (k) hydroxy ethyl semicarbazone : (N47) (N48)
- (l) Bis 型の2,5-diaminopyridine : (N48) (N50)

以上の化合物は全て西海枝教授により合成提供を受けたものであり、その中(N1) (N5) (N8)の3種は既に前報⁽⁵⁰⁾において発表したものと同一物であるが、抗菌価と分子構造を比較するために表中に加えた。

抗菌力試験は前報⁽⁶⁾と同様の方法で行つた。

使用菌株は、*Staphylococcus aureus* — 209P, *Escherichia coli*-B, *Salmonella typhi*-H 901, *Shigella flexneri* 2a, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio cholerae*-INABA, *Mycobacterium tuberculosis*-H 37 Rv, の7株である。

使用培地は、結核菌以外は普通ブイヨン (pH 7.2) を用い、結核菌は 10% 牛血清加キルヒナーを用いた。

実験成績

59種の薬剤に対する試験管内抗菌力は、所定培養日数後に肉眼的に観察しその発育を阻止する最高稀釈濃度をもつてあらわし、一括して表に示した。数値は何れも1万倍の単位である。1万倍稀釈でも発育を阻止し得なかつたものは<1で示した。

考 按

1944年に DODD 及び STILLMAN は 42種のフラン誘導体に関してその抗菌作用を発表したが⁽⁶⁾、彼らは、フラン誘導体が抗菌力を発揮するためには、5位のニトロ基が必要不可欠なものと考えた。

吾々もこの点を検討する目的で、ニトロ基を有しないフラン誘導体9種と、同一構造で5位にニトロ基を有する化合物を比較検討したが、例えば (N2) (N3) (N5) (N6) は高い抗菌性を示したのに反し、ニトロ基を有しない (F2) (F3) (F4) (F5) は何れも1万倍でも阻止作用を示さなかつた。従つて5位のニトロ基の存在が、抗菌力発現のために必要不可欠な事が認められた。

次に抗菌スペクトルについては、既に DODD & STILLMAN がニトロフランの広い抗菌性を指摘しているが、吾々の成績においても同様にグラム陰性菌にも、又グラム陽性菌にも、広い抗菌作用をもつことが認められた。但し緑膿菌に対しては、従来報告と同様に阻止作用は認められなかつた。

一般に 2-(5-Nitro)-furfurylidene 系統の化合物と 2-(5-Nitro)-furylacrylidene 系統の化合物とを比較すると、後者の方が著しく抗菌作用が上昇すると考えられる。即ち、同一の基からなるところの (N12) と (N15), (N13) と (N16), (N14) と (N17), (N19) と (N20), (N37) と (N38), (N39) と (N41), (N40) と (N42), などを比較するならば、その殆ど全てにおいて、炭素数の多い acrolein 系のものが抗菌力が上昇している。例えば (N12) においてはブドウ球菌や大腸菌に対して1万倍でも阻止能力を示さないが、(N15) では 8~16 万倍の稀釈濃度で発育を阻止している。

次に同じ 2-(5-Nitro)-furylacrylidene 系統の化合物であつても、 α 位に側鎖の入つたものは一般に側鎖の入らないものよりも抗菌価が高いと考えられる。2-(5-Nitro)-furylacrolein semicarbazone (N1) の α 位にメチ

ル、エチル基の側鎖、及びプロム原子が入つたものが (N2)(N3) (N4) に示されているが、これらは何れも抗菌力が上昇していると考えられる。結核菌に対する抗菌力はメチル基が入つたもの (N2) が最大であり、他の3者はそれに及ばない。然しながら結核菌以外の一般細菌に対しては、プロムが入つたもの (N4) が最大の抗菌力を示しており、エチル基を導入したもの (N3) は最も弱く、側鎖を有しないもの (N1) と同程度の抗菌力しか現わさない。これと同様の傾向は、2-(5-Nitro)-furyl acrolein thiosemicarbazone の場合 (N5) (N6) (N7) においても、又 2-(5-Nitro)-furyl acroleinaminoguanidene の場合 (N8) (N9) (N10) (N11) においても、更に N¹-Carbamoyl-N²-[2-(5-Nitro)-furyl acrylidene] hydrazino ethyl acetate の場合 (N45) (N46) においても共通して認められるところである。

次に Bis 型になつたもの、即ち (N48) (N50) の両化合物は、(N47) (N49) がかなり高く且つ広範な抗菌性を有するのに反し、1万倍でも抗菌力を現わさず、明らかに抗菌性の著明な減弱が認められた。

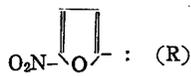
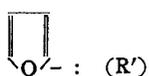
イソニコチン酸ヒドロラジドやパラアミノサリチル酸の如く元来強力な抗結核剤と、ニトロフリルアクリリジンとを結合せしめた化合物、(N12)~(N20), (N37) (N38) はいづれも結核菌に高い抗菌作用を示した。ニコチン酸系統を附加した化合物中では、isonicotinoyl hydrazine (N12) (N15) の形のものが、nicotinoyl (N13) (N16) や、picolinoyl (N14) (N17) や、又 aminopyridoyl (N19) (N20) よりも抗結核性が強力であつた。

而して一般に INAH や PAS とニトロフラン誘導体とを結合せしめた化合物は、INAH, PAS 単独よりも、その試験管内抗菌力が減弱するものと考えられる。

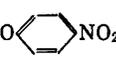
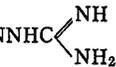
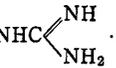
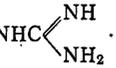
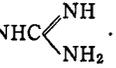
以上50種のニトロフラン誘導体中、結核菌の発育阻止作用という面において、最も注目されるのは (N2) の β -(5-Nitro-2-furyl)- α -methyl-acrolein-semicarbazone である。このものは黄色粉末状の物質で、牛血清加キルヒナー培地中で、人型結核菌に対しストレプトマイシンに劣らない抗菌力を示した(水に難溶性である点は化学療法剤としていささか欠点であるが、将来の研究を必要とすることと思う)。

黄色ブドウ球菌に対する抗菌性という面においては、 β -(5-Nitro-2-furyl)- α -bromo-acrolein-semicarbazone が秀れた抗菌力を有しており、又、コレラ菌に対しては、2-(5-Nitro)-furylacrylidene picolinoyl hydrazine 及び 1-[2-(5-Nitro)-furyl acrylidene]-2-(6-amino-3-pyridoyl)-hydrazine が高い抗菌力を示した。その他一般細菌に対して、semicarbazone を有するもの、aminoguanidi-

第1表 フラン及びニトロフラン誘導体の試験管内抗菌作用



(単位: 1万倍稀釈)

化合物 番号	化合物	菌種		St. aureus-209 P		E. coli-B		S. typhi-H 901		Sh. flex. 2a		V. cholerae		Ps. aerug.		Myc. tbc. H 37 Rv	
		培養日数		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	21	28
F 1	R'-CH=N-NH-CONH ₂			<1		<1		<1		<1		<1		<1			
F 2	R'-CH-C(CH ₃)=CH=NNHCONH ₂			<1		<1		<1		<1		<1		<1			
F 3	R'-CH-C(CH ₂ CH ₃)=CH=NNHCONH ₂			<1		<1		<1		<1		<1		<1			
F 4	R'-CH-C(CH ₂ SCH ₃)=CH=NNHCONH ₂			<1		<1		<1		<1		<1		<1			
F 5	R'-CH-CH ₂ OCH ₃ NHCOCH ₃			<1		<1				<1							
F 6	R'-CH-CH ₂ OCH ₃ NHCO 			<1		<1				<1							
F 7	R'-CH-CH ₂ OCH ₃ NHCOCHCl ₂			<1		<1				<1							
F 8	R'-CH-CH ₂ OCH ₃ NHCO 			<1		<1				<1		<1					
F 9	R'-CH-CHCOCH ₃ OH NHCOCH ₃			<1		<1				<1		<1					
N 1	R-CH=CH-CH=NNCONH ₂ CH ₃			8		8								<1		8	
N 2	R-CH-C(CH ₃)=CH=NNHCONH ₂			16	8	16	8	1	1	2	<1	64	64	<1		128	64
N 3	R-CH-C(CH ₂ CH ₃)=CH=NNHCONH ₂			16	16	4	2	<1		<1		32	32	<1		32	16
N 4	R-CH-C(Br)=CH=NNHCONH ₂			128	64	64	32	32	16	16	4	64	64	<1		16	16
N 5	R-CH=CH-CH=NNHCSNH ₂ CH ₃			4		1								<1		8	
N 6	R-CH-C(CH ₃)=CH=NNHCSNH ₂			8	4	2	2	<1		<1		8	8	<1		8	4
N 7	R-CH-C(CH ₂ CH ₃)=CH=NNHCSNH ₂			<1		<1		<1		<1		<1	<1			8	8
N 8	R-CH=CH-CH=NNHC  ·HCl			32	32	16	16	8	8	16	8	32	32	<1		4	2
N 9	R-CH-C(CH ₃)=CH=NNHC  ·HCl			64	64	32	32	16	16	16	16	64	64	<1		8	8
N 10	R-CH-C(CH ₂ CH ₃)=CH=NNHC  ·HCl			64	64	16	16	8	8	16	8	32	32	<1		<1	
N 11	R-CH-C(Br)=CH=NNHC  ·HCl			32	32	16	8	8	8	8	4	64	64	<1		<4	2

化合物 番号	化合物	St. <i>aureus</i> - 209 P		E. <i>coli</i> -B		S. <i>typhi</i> - H 901		Sh. <i>flex.</i> 2 a		V. <i>cholerae</i>		Ps. <i>aerug.</i>		Myc. <i>tbc.</i> H 37 Rv	
		培養日数		培養日数		培養日数		培養日数		培養日数		培養日数		培養日数	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	21	28
N 12	R-CH=NNHCO 	<1		<1		<1		<1		4	2	<1		64	32
N 13	R-CH=NNHCO 	8	4	4	4	1	1	4	2	8	8	<1		8	8
N 14	R-CH=NNHCO 	2	2	2	1	<1		2	1	4	2	<1		<1	
N 15	R-CH=CH-CH=NNHCO 	8	8	16	8	4	2	2	2	32	16	<1		64	32
N 16	R-CH=CH-CH=NNHCO 	16	8	16	16	8	4	4	4	64	64	<1		2	2
N 17	R-CH=CH-CH=NNHCO 	4	2	64	64	1	<1	1	<1	128	64	<1		32	16
N 18	R-CH=CH-CONHNHCO 	2	2	4	2	<1		4	4	16	16	<1		8	4
N 19	R-CH=NNHCO 	2	2	2	1	<1		2	1	4	2	<1		<1	
N 20	R-CH=CH-CH=NNHCO 	16	16	32	16	8	4	4	2	128	64	<1		8	8
N 21	R-CH=C-COOC ₂ H ₅ NHCOC ₆ H ₄ NO ₂	<1		<1				<1		<1			5		
N 22	R-CH=C-COOC ₂ H ₅ NHCOC ₄ H ₃ O ₂ NO ₂	16		<1				<1		<1					
N 23	R-CH=C-COOC ₂ H ₅ NHCOC ₄ H ₃ O ₂ NO ₂	16		<1				<1		<1					
N 24	R-CH=C-COOC ₂ H ₅ NHCOC ₂ H ₄ Cl ₂	<1		<1				<1		<1					
N 25	R-CH-CHCOOC ₂ H ₅ OH NH ₂ ·HCl	1	1	<1				1	<1	4	4				
N 26	R-CH-CHCOOC ₂ H ₅ OH NHCOC ₆ H ₄	<1		<1				<1		<1					
N 27	R-CH-CHCOOC ₂ H ₅ OH NHCOC ₄ H ₃ O ₂	<1		<1				<1		<1					
N 28	R-CH-CHCOOC ₂ H ₅ OH NHCOC ₄ H ₃ O ₂ NO ₂	2	1	<1				<1		<1					

化合物 番号	化 合 物	St. <i>aureus</i> - 209 P		E. <i>coli</i> -B		S. <i>typhi</i> - H 901		Sh. flex. 2 a		V. <i>cholerae</i>		Ps. <i>aerug.</i>		Myc. <i>tbc.</i> H37 Rv	
		培 養 日 数		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	21	28
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	21	28
N 29	$\text{R}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\underset{\text{NHCOC}=\text{CH}-\text{C}_5\text{H}_3\text{NO}_2}{\text{CH}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	16	16	1	<1			<1		2	2				
N 30	$\text{R}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\underset{\text{NHCOC}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	<1		<1				<1		<1					
N 31	$\text{R}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\underset{\text{NHCOC}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2}{\text{CH}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	1		1	<1			<1		<1					
N 32	$\text{R}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\underset{\text{NHCOC}=\text{CH}-\text{C}_5\text{H}_3\text{O}}{\text{CH}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	<1		<1				<1		<1					
N 33	$\text{R}-\underset{\text{OCO}-\text{C}_6\text{H}_4}{\text{CH}}-\underset{\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}}{\text{CH}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	<1		<1				<1		<1					
N 34	$\text{R}-\underset{\text{OCO}-\text{C}_6\text{H}_4}{\text{CH}}-\underset{\text{NHCOC}_2\text{H}_5}{\text{CH}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	<1		<1				<1		<1					
N 35	$\text{R}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\underset{\text{NHCOC}_2\text{H}_5}{\text{CH}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	<1		<1				<1		<1					
N 36	$\text{R}-\underset{\text{OCH}_3}{\text{CH}}-\underset{\text{NHCOC}_2\text{H}_5}{\text{CH}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	<1		2	1			1	<1	<1					
N 37	$\text{R}-\text{CH}=\text{NNHCO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-\text{NH}_2$	4	2	2	2	1	1	2	1	2	2	<1	32	32	
N 38	$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{NNHCO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-\text{NH}_2$	2	1	4	4	1	<1	<1		8	4	<1	128	64	
N 39	$\text{R}-\text{CH}=\text{NNHCO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	1	<1	<1		<1		<1		2	2	<1			
N 40	$\text{R}-\text{CH}=\text{NNHCO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2$	4	2	1	1	<1		<1		8	8	<1			
N 41	$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{NNHCO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2$	32	16	4	2	<1		<1		4	2	<1			
N 42	$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{NNHCO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2$	8	8	1	1	<1		1	1	8	4	<1			
N 43	$\text{R}-\text{CH}=\text{N}-\underset{\text{CO CO}}{\text{N}}-\text{CH}_2$	8	4	16	8	4	4	8	8	32	16	<1	4	2	
N 44	$\text{R}-\text{CH}=\text{NN}-\underset{\text{CONH}_2}{\text{CH}_2}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	8	4	8	8	8	4	8	8	16	16	<1	8	8	

- (16) H. SAIKACHI, *et al.*: Pharm. Bulletin, 3, 194, 1955.
- (17) H. SAIKACHI, *et al.*: *Ibid.*, 3, 407, 1955.
- (18) T. SASAKI: Pharm. Bulletin, 2, 95, 1954.
- (19) T. SASAKI: *Ibid.*, 3, 123, 1954.
- (20) 木村廉, *ほか*: 日本細菌学雑誌, 3, 132, 1948.
- (21) 木村廉, *ほか*: 同上, 10, 632, 1955.
- (22) 木村廉, *ほか*: 同上, 11, 622, 1956.
- (23) R. KIMURA. The Commemoration Volume for the Silver Jubilee, Inst. for Chem. Research, Kyoto Univ., 53, 1951.
- (24) 東昇, *ほか*: 薬学研究, 20, 30, 1948.
- (25) 水野伝二: 日本細菌学雑誌, 4, 93, 1949.
- (26) 五井次郎: 抗菌物質研究, 2, 40, 1948.
- (27) 生垣賢: 抗菌物質研究, 2, 442, 1949.
- (28) 生垣賢: 同上, 3, 15, 1950.
- (29) 生垣賢: 薬学研究, 22, 148, 1950.
- (30) 生垣賢: 同上, 22, 293, 1950.
- (31) 生垣賢: 抗菌物質研究, 3, 179, 1951.
- (32) 生垣賢: 同上, 3, 199, 1951.
- (33) 生垣賢: 同上, 3, 210, 1951.
- (34) 藤本政子: 抗菌物質研究, 2, 42, 1948.
- (35) 藤本政子: 同上, 2, 232, 1949.
- (36) 岩崎広次: 日本細菌学雑誌, 6, 127, 1951.
- (37) A. OHYAMA: Bull. Inst. Chem. Research, Kyoto Univ., 34, 1~31, 1956.
- (38) 藤野恒三郎, *ほか*: 大阪医学雑誌, 4, 10, 1950.
- (39) 藤野恒三郎, *ほか*: 日本細菌学雑誌, 5, 305, 1950.
- (40) 柴田清人: 抗菌物質研究, 2, 152, 1948.
- (41) 柴田清人: 同上, 2, 155, 1948.
- (42) 柴田清人: 同上, 2, 240, 1949.
- (43) 柴田清人: 同上, 2, 300, 1949.
- (44) 柴田清人: 同上, 4, 27, 1947.
- (45) 八田貞義, *ほか*: 実験治療, 251, 24, 1950.
- (46) 八田貞義, *ほか*: 東京医事新誌, 67, 16, 1950.
- (47) 八田貞義, *ほか*: 総合医学, 7, 575, 1950.
- (48) 宮本晴夫: ニトロフラン誘導体, 医学書院, 1952.
- (49) 桑原章吾, *ほか*: 東京医事新誌, 69, 23, 1952.
- (50) 戸田忠雄, *ほか*: 結核, 28, 19, 1953.
- (51) 戸田忠雄, *ほか*: 日本細菌学雑誌, 9, 611, 1954.
- (52) 戸田忠雄, *ほか*: 同上, 10, 725, 1955.
- (53) 戸田忠雄, *ほか*: 結核, 30, 増刊号, 1955.
- (54) 戸田忠雄, *ほか*: 結核, 31, 523, 1956.
- (55) 戸田忠雄, *ほか*: Chemotherapy, 4, 137, 1956.