STUDIES ON ANTIMYCOBACTERIAL SUBSTANCES

II. ON POLYETHYLENE GLYCOL ETHANE SULFONATES OF
P-MONOACYLAMINO-*P'*-AMINO-DIPHENYLSULFONE

Osamu TAMEMASA and Sadae TSUTSUMI

(National Institute for Leprosy Research)

It has been known that the antituberculous activity of certain polyethylene glycol derivatives of DDS was stronger than that of DDS itself, and that Triton WR 1339, a surface active agent having a polyethylene glycol group in the molecule, was effective in the treatment of experimental tuberculosis of animals. On the other hand, when a carbon chain such as acyl group is introduced into the molecule, compounds with a certain specific carbon number of the carbon chain thus formed are generally increased of physiological activities including antimicrobial action. Enhancement of the antimicrobial action is questionable in the chemotherapy of leprosy, but experiments were undertaken from the views above mentioned. Polyethylene glycol ethane sulfonates of *p*-monoacylamino-*p'*-amino-diphenylsulfone were synthesized to determine their *in vitro* antimicrobial activities, and thus to obtain some basic informations for their clinical applicability. None of the compounds employed in the present experiments were found to have antimicrobial activities stronger than DDS itself.

抗酸菌病治療剤の研究 (第2報)

モノアチルジアミノジフェニールスルホンとポリエ
チレン glycol エタンスルホン酸塩について

為 政 脩, 堤 貞 衛

国立らい研究所

(1959年8月15日受稿)

Diaminodiphenylsulfone (DDS) のある種の Polyethyleneglycol-スルホン酸との塩類誘導体は抗結核菌作用が母体の DDS 自身に比較して増大することが Eisenman²⁾ によつて報告され、また Polyethylene glycol 基を有する表面活性剤 Triton WR 1339 が実験的結核症に有効であることが知られている¹⁾。そしてこれらの物質は、Tween あるいは Triton 類が結核菌に作用すると

同じ様式で作用して、抗菌力が高められるものと解釈されている。また一方、薬物に Acyl-基の如き炭素長鎖を導入すると、抗菌力を含めて一般に生理作用の高まることが観察されている³⁾。ところでらいの化学療法に用いられている DDS およびその誘導体が真に抗菌的に作用しているかどうか不明な現在、抗菌力の増強のみを指向するだけでらいの薬物的治療が成功するかどうかについて

ては疑問が持たれている。従つてらいの場合において抗菌力(不可避免的に結核菌に対して)の増強を目的とする本報の意図が合理的であるかどうかについては異論も考えられるが、他方 Polyethyleneglycol-基と Acyl-長鎖との導入によつて DDS のらい菌ならびにその寄性細胞に対する親和性, 透過性, 代謝排泄などの変化することが期待される。これらの点を考慮して,

の一連の化合物を合成し, 結核菌その他の, 2, 3 の微

生物に対する抗菌力を測定した。ちなみに Monoacyl-DDS の合成ならびに肺炎菌感染に対する実験化学療法的研究については, すでに三浦⁴⁾の報告がある。

実験方法および結果

1) N-Monoacyl-diaminodiphenylsulfone の合成

すでに報告されている三浦⁴⁾の方法に従つて合成したが, N-Monoacylamino-nitro-diphenylsulfone から目的物への還元は小坂⁵⁾の報告した硫化アンモンによる還元法を応用した。文献未記載の物質については, その合成中間体および目的物の主な性質を第1表に示した。

Table 1. Some New Monoacyl-DDS Derivatives and their Intermediates

R	RCONH-C ₆ H ₄ -S-C ₆ H ₄ -NO ₂		RCONH-C ₆ H ₄ -SO ₂ -C ₆ H ₄ -NO ₂		RCONH-C ₆ H ₄ -SO ₂ -C ₆ H ₄ -NH ₂			
	M _P (°C)		M _P (°C)		M _P (°C)		N%	
							found	calc.
n-C ₅ H ₁₁ -	leaflets	110-113	leaflets	128-130	leaflets	177-179	8.20	8.09
n-C ₇ H ₁₅ -	needles	104-106	needles	167-168	leaflets	146-147	7.52	7.49
n-C ₁₃ H ₃₁ -	needles	114-107	needles	169-171	leaflets	163.5-164.5	5.87	5.76
n-C ₁₇ H ₃₅ -	needles	114-115.5	leaflets	171-172	leaflets	158-159	5.05	5.44

2) Polyethylene glycol ethansulfonic acid (PEGES) の合成 Gluensenkamp⁶⁾の方法に従つてその Na-塩を調製した。この Na-塩を遊離のスルホン酸とするには, 硫酸分解法を用いず著者らは Na 塩の稀薄溶液を Amberite IR-120 のカラムを通過させることによつて目的を達した。真空中で乾燥した物質は極めて粘稠な微に褐色を帯びた流動体で, 灰分は0.95%, アルカリ滴定により分子量 500.2 の物質を得た。従つて平均 n=9.5。

3) 抗菌力測定

予め被検スルホン酸塩を調整するために, 一定量の Acylsulfone 誘導体を秤取し, これを純アルコールに溶かし, つぎに当量の PEGES を含む純アルコール液を加え, 加温してアルコールを溜去した。この残留物を培地に溶かし, 第1報⁷⁾記載の方法で結核菌, *Aspergillus niger* および *E. coli* に対する抗菌力を測定した。但しアルキル基の高級になるにつれ溶液を放置すると加水分解を起してアチル誘導体が析出してくるので, 稀釈は速に行う必要がある。抗菌力の測定結果は第2表に示した。

成績の総括と考察

結核菌に対する本系統化合物の一連のアチル基の炭素数の影響を比較するために, 薬物の濃度はモル濃度をも

つて表現したのであるが, 抗菌力は C₂-C₆ および C₁₆-C₁₈ の範囲では DDS およびその PEGES 塩に劣り, C₈-C₁₄ の範囲の物質はそれらと同程度にすぎなかつた。この事から少なくともアチル基の導入による抗菌力の増大は期待できなかつたが, これはアチル基の増大と共に溶解度に制限をうけるためとも考えられる。 *Aspergillus niger* に対する完全発育阻止作用については PEGES 塩はすべて DDS 自体と同等であるが, 不完全阻止作用はやや劣る結果が得られた。DDS 系統の物質の大腸菌に対する抗菌力は元来微弱であるが, プイオン培地の大腸菌 K₁₂ 株に対するアチル誘導体の PEGES 塩の発育阻止作用については, DDS およびその PEGES 塩とともに 2,000 の濃度では完全発育阻止作用は見られず, 僅かに不完全発育阻止作用が見られるにすぎなかつた。

以上の結果より, Polyethylene glycol 基を導入して抗菌力を高めんとする意図は本実験の範囲内では達成されなかつた。Eiseman の報告においても, オキシエチレン基の重合の度合, アミノ基との結合の様式によつて, 抗菌力が或場合には著しく増強されるのに反し, 他の場合には減弱される場合があり一様には成功していない。従つて本報においても, さらに上記以外のエチレンオキシドの重合度またはアミノ基との結合様式の異なる化合物を合成することが望ましかつたが, 実験室において各種

Table 2. *In Vitro* Antimicrobial Activities of $\text{RCONH-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2\cdot\text{HSO}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$

Substance	a) <i>Myco. tuberculosis</i> H ₃₇ Rv		b) <i>Asp. niger</i>		c) <i>Esch. coli</i>
	d) Minimum Growth-inhibitory Concentration				
	completely inhibited	incompletely inhibited	completely inhibited	completely inhibited	incompletely inhibited
CH ₃ -	10 ⁻³	0.125 × 10 ⁻³	1: 2,000		<1: 2,000
C ₂ H ₅ -	10 ⁻³	0.125 × 10 ⁻³	1: 2,000		<1: 2,000
n-C ₃ H ₇ -	10 ⁻³	0.125 × 10 ⁻³	1: 2,000		<1: 2,000
iso-C ₃ H ₇ -	10 ⁻³	0.125 × 10 ⁻³	1: 2,000		<1: 2,000
n-C ₄ H ₉ -	10 ⁻³	0.125 × 10 ⁻³	1: 2,000		<1: 2,000
iso-C ₄ H ₉ -	10 ⁻³	0.125 × 10 ⁻³	1: 2,000		<1: 2,000
n-C ₅ H ₁₁ -	10 ⁻³	0.125 × 10 ⁻³	1: 2,000		<1: 2,000
iso-C ₅ H ₁₁ -	10 ⁻³	0.125 × 10 ⁻³	1: 2,000		<1: 2,000
n-C ₇ H ₁₅ -	10 ⁻³	0.125 × 10 ⁻³	1: 2,000		<1: 2,000
n-C ₉ H ₁₉ -	10 ⁻³	0.125 × 10 ⁻³	1: 2,000		<1: 2,000
n-C ₁₁ H ₂₃ -	0.5 × 10 ⁻³	0.125 × 10 ⁻³	1: 2,000		<1: 2,000
n-C ₁₃ H ₂₇ -	0.5 × 10 ⁻³	0.125 × 10 ⁻³	1: 2,000		<1: 2,000
n-C ₁₅ H ₃₁ -	10 ⁻³	0.125 × 10 ⁻³	1: 2,000	1: 8,000	<1: 2,000
n-C ₁₇ H ₃₅ -	10 ⁻³	0.125 × 10 ⁻³	1: 2,000	1: 4,000	<1: 2,000
DDS	10 ⁻³	0.0625 × 10 ⁻³	1: 2,000	1: 4,000	<1: 2,000
DDS. PEGES	0.5 × 10 ⁻³	0.0312 × 10 ⁻³	1: 2,000		<1: 2,000
PEGES	<10 ⁻³	<10 ⁻³	<1: 1,000	<1: 1,000	<1: 2,000

Note: a) Medium—Kirchner's nutrient liquid added with 10% horse serum. The amount of bacilli inoculated—0.1 mg wet bacilli/5 cc medium. Observation—After 21 days at a temp. of 37°C.

b) Medium—Czapek's nutrient liquid. The amount of mycelium inoculated—0.1 mg wet fungi/5 cc medium. Observation—After 3 days at a temp. of 25°C.

c) Medium—Bouillon. Bacilli inoculated—K 12 strain, 0.1 cc of 1,000 times dilution of a culture after 24 hrs. in bouillon/5 cc medium. Observation—After 24 hrs. at a temp. 37°C.

d) The concentrations are expressed in molar concentration in the case of tubercle bacilli and in the highest dilution in that of the other microorganisms.

の PEGES を合成することは非常に困難で、これ以上は中断せざるを得なかつた。

論 結

DDS 誘導体の抗菌力を増強する意図で表題記載の一連の化合物を合成し、管内抗結核菌、抗黴、抗大腸菌作用を測定した。初期の目的は達成できなかつたが、臨床実験に供すべき薬物の基礎資料にせんとした。

ポリエチレングライコール誘導体の合成について御教示または御便宜を与えられた米国 Monsanto Chemical Co. 研究部の E. W. Gluesenkamp, M. Kosmin 両博士、日産化学王子研究所石原課長、元素分析の労をとられた

国立予防衛生研究所水野部長、原嬢に深謝する。

文 献

- 1) Eiseman, B.: J. Exp. Med. **88**, 189 (1948)
- 2) Cornforth, J. W., Hart, P., D'Arcy, R. J. W., Stock, J. A.: Nature **168**, 150 (1951).
- 3) 為政: 和光純薬報 **25**, 6 (1956).
- 4) 三浦: 薬誌 **62**, 230 (1942).
- 5) 小坂: 金沢結研年報 **3**, 167 (1945).
- 6) Gluesenkamp, E. W.: Chem. Abstracts **44**, 4928a (1950).
- 7) 為政, 堤: レプラ **28**, 272 (1959).