抗 Virus 化合物 (第 15 報¹⁾) 5,6-Diphenyl-1,2,4-triazine-3-thiol と
アルコール類との反応及び抗 Virus 活性

芝本伸二,^{*,a} 西村民男,^a 福安春海^b

北里大学衛生学部, 明治製菓(株)中央研究所

Antiviral Compounds. XV.¹⁾ Reaction of 5,6-Diphenyl-1,2,4-triazine-3-thiol
with Alcohols and Antiviral Activity

SHINJI SHIBAMOTO,^{*,a} TAMIO NISHIMURA,^a and HARUMI FUKUYASU^b

School of Hygienic Sciences, Kitasato University,^a Kitasato, Sagami-hara-shi,
Kanagawa, 228, Japan and Central Research Laboratories, Meiji Seika Ltd.,^b
Morooka-cho, Kohoku-ku, Yokohama, 222, Japan

(Received July 26, 1985)

When 5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3-thiol was heated in methanol or ethanol under neutral conditions, the addition of methanol or ethanol across the N₄-C₅ bond occurred to give the corresponding 5-alkoxy-4,5-dihydro-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3-thiol. Such reaction was not observed in 1-butanol. When the triazine derivative refluxed in 2-propanol, bis(5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3-yl) disulfide was obtained instead of the expected addition compound. Structurally similar compounds, 3-methylthio-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine and 6-methyl-5-phenyl-1,2,4-triazine-3-thiol did not undergo such reaction. The synthesized compounds were examined mainly for activities against influenza viruses. 3-Mercapto- and 5-alkoxy-4,5-dihydro-3-mercapto-5,6-diphenyl-1,2,4-triazines exhibited 50% inhibitory concentrations of 12.5—63.1 µg/ml (Index 12.6—63.5) against influenza viruses such as A₀/PR-8, A₁/FM-1, A₁/Fukuoka, A₂/Adachi, A₂/Aichi, B/Lee, B/Kagoshima and Horse/Miami in the chorio-allantoic membrane culture.

Keywords—5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3-thiol; 4,5-dihydro-5-methoxy-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3-thiol; 5-ethoxy-4,5-dihydro-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3-thiol; bis(5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3-yl) disulfide; addition reaction; antiviral; influenza virus

緒

言

著者らは oxime thiosemicarbazone 類の合成条件検討時に, (*E*)-benzil monooxime²⁾ (I) と thiosemicarbazide (II) を塩酸酸性メタノール水溶液中で加熱還流したところ, benziloxime thiosemicarbazone (III) の閉環生成物である 5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3-thiol (IV) が反応溶媒中のメタノールと反応して生じたと思われる 4,5-dihydro-5-methoxy-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3-thiol (Va) が得られた. 今回 IV とアルコール類との反応について更に検討するとともに, 6-alkyl-5-hydroxy-1,2,4-triazine-3-thiol 類が influenza virus A₀/PR-8 株に対し, 活性を示すと報告されている³⁾ ので, この反応において合成された化合物の抗 influenza virus 活性について検討を加えた.

1,2,4-Triazine 誘導体の合成

(*E*)-Benzil monooxime (I) と thiosemicarbazide (II) をメタノール水溶液 (メタノール: 水=1:5) 中触媒量の濃塩酸の存在下で加熱還流すると III が 25.7% の収率で得られたが, この反応を塩酸酸性メタノール水溶液 (塩酸濃度 3%, メタノール濃度 30%) 中で行くと III の閉環生成物である IV が 85% の収率で得られた. 一方この反応を塩酸濃度 3%, メタノール濃度 40% の塩酸酸性メタノール水溶液中で行った場合には Va が 71% の収率で得られた. このようなメタノール濃度の差による反応生成物の違いは, 各反応生成物のその反応溶媒に対する溶解度によるものと思われる. 事実 III はメタノール濃度が 17% のメタノール水溶液には不溶であるが, 30% 濃度のメタノール水溶液には一部溶解し, IV は 30% 濃度のメタノール水溶液には不溶であるが, 40% 濃度のメ

Chart 1

タノール水溶液には一部溶解する。また、IV をメタノール中で 20 分間加熱還流したところ、Va が 94% の収率で得られた。なお、Va の構造については、5,6-dimethyl-1,2,4-triazine-3(2*H*)-one をメタノール中で加熱すると 1 モルのメタノールが付加した 4,5-dihydro-5-methoxy-5,6-dimethyl-1,2,4-triazine-3(2*H*)-one が生ずる⁴⁾ことから IV の 1,2,4-triazine 環の N₄-C₅ 二重結合にメタノールの付加した構造であると考えられ、赤外吸収 (IR)、核磁気共鳴 (NMR) 及び質量分析 (MS) スペクトルもその構造に矛盾しなかった。また、Va を 10% NaOH 水溶液中で加熱するとその 100% が IV に変換すること及び、Paudler らの報告^{4,5)} 1,2,4-triazine 類を Grignard 試薬と反応させると相当する 5-alkyl(or aryl)-4,5-dihydro 体のみが生成し、⁶⁻⁸⁾ 1,2,4-triazine 類を還元すると選択的に 4,5-位が還元される^{8,9)}ことから Va の構造は支持される。

このことから、メタノールの代りに他のアルコールを用いた場合にも同様な付加反応が起こるか否かの検討を行った。IV をエタノール中で 1 時間加熱還流すると 5-ethoxy-4,5-dihydro 体 (Vb) が 77% の収率で得られたが、2-プロパノール中で 15 分間加熱還流した場合には相当する 5-alkoxy-4,5-dihydro 体は得られず、bis(5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3-yl) disulfide (VI) が 99.6% の収率で得られた。VI の構造は IR 及び MS スペクトルから支持され、また 5,6-diaryl-1,2,4-triazine-3-thiol が酸化により相当する disulfide 体へ変換することが知られている⁷⁻⁹⁾ため、文献の方法⁹⁾に従い、IV をヨウ素で酸化して V を合成し、IR スペクトルで同定することによりさらに確認した。一方、IV を 1-ブタノール中で 1 時間加熱還流した場合にはこのような付加又は酸化反応は起こらず、原料の回収に終わった。またこのよう

Chart 2

Chart 3

Chart 4

な付加反応が構造類似の3-methylthio-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine (VII) や 6-methyl-5-phenyl-1,2,4-triazine-3-thiol (VIII) でも起こるかどうかを調べるため、各々をメタノール中で1時間加熱還流したが、いずれの場合にも原料が100% 回収された。なお VIII については反応時間を7時間に延ばしたが、やはり反応は起こらなかった。

抗 Virus 活性

次にここで得られた化合物の抗 influenza virus 活性を、非常に難溶性である VI を除く I V, Va, b, VII, VIII について調べた。その方法は、漿尿膜 (CAM) 培養法により 50% 増殖阻止濃度及び 50% 殺 virus 濃度を測定し、さらに CAM に対する毒性

TABLE I. Anti-influenza Virus Activities of 1,2,4-Triazines against A₂/Adachi Strain *in Vitro*

Compd. No.	Toxic ^{a)}	Concentrations (μg/ml)	
		50% inhibitory	50% virucidal
IV	794	39.7 (20.0)	1000 (—)
Va	707	35.4 (20.0)	1000 (—)
Vb	794	60.2 (13.2)	1000 (—)
VII	1000	200 (—)	1000 (—)
VIII	1000	200 (—)	1000 (—)
Ad ^{b)}	1000	32.9 (30.4)	648.8 (1.5)

a) Against chorio-allantoic membrane. (—): Index.
b) Adamantanamine hydrochloride.

TABLE II. Anti-influenza Virus Activities of 1,2,4-Triazines *in Vitro*

Compd. No.	50% inhibitory concentrations (index)						
	A ₀ /PR-8	A ₁ /FM-1	A ₁ /Fukuoka	A ₂ /Aichi	B/Lee	B/Kagoshima	Horse/Miami
IV	39.7 (20.0)	35.4 (22.4)	25.0 (31.8)	35.4 (22.4)	25.0 (31.8)	19.9 (39.9)	63.1 (12.6)
Va	35.4 (20.0)	25.0 (28.3)	35.4 (20.0)	29.3 (24.1)	31.5 (22.4)	25.0 (28.3)	35.4 (20.0)
Vb	35.4 (22.4)	12.5 (63.5)	15.8 (50.3)	50.0 (15.9)	50.0 (15.9)	21.4 (37.1)	63.1 (12.6)
Ad ^{a)}	39.7 (25.2)	25.0 (40.0)	50.0 (20.0)	31.5 (31.7)	1000 (1.0)	1000 (1.0)	1000 (1.0)

a) Adamantanamine hydrochloride. Concentration; μg/ml.

濃度との比からそれぞれの指数を算出して活性評価の指標とした。増殖阻止指数は4以上、殺 virus 指数は0.08以上のときに活性があるものとみなした。

Table I に示したように、influenza virus A₂ 型 Adachi 株に対する阻止活性は、IV, Va, b に増殖阻止濃度 35.4—60.2 μg/ml (指数 13.2—20.0) と増殖阻止活性が認められたが、殺 virus 活性は認められなかった。また、VII, VIII は増殖阻止活性、殺 virus 活性とも示さなかった。

次に A₂ 型 Adachi 株に対して増殖阻止活性を示した化合物について種々の influenza virus に対する増殖阻止活性スペクトルを検討した。Table II から明らかなように、対照の adamantanamine 塩酸塩 (Ad) は A 型 virus に増殖阻止活性を示すが、B 型及び馬型 virus に対しては不活性であった。これに対し、供試化合物は A, B 及び馬型 virus を問わず、強い増殖阻止活性が認められ、Ad よりも広いスペクトルを示した。また、IV, Va が A 型 virus に対し、Ad と同程度の増殖阻止活性を示すのに対し、Vb は A₂ 型 virus に対し Ad よりも活性が若干劣っているが、A₁ 型 virus に対しては FM-1 株と Fukuoka 株に対しそれぞれ増殖阻止濃度 12.5 μg/ml (指数 63.5), 15.8 μg/ml (指数 50.3) と強い活性を示した。このため、

TABLE III. *In Vivo* Antiviral Effects in Mice Infected with Influenza Virus A₀/PR-8 Strain

Compd. No.	LD ₅₀ ^{a)} (mg/kg)	Dosages (mg/kg)	Inhibition (%)	
			A ^{b)}	B ^{c)}
IV	180	100	59.4	100
		50	50.0	96.4
		25	41.4	84.2
Va	200	100	53.9	92.3
		50	46.4	90.2
		25	39.4	70.5
Vb	180	100	60.3	100
		50	50.0	92.3
		25	44.5	90.0
Ad ^{d)}	170	100	62.1	54.0
		25	26.7	37.0

a) mg/kg × 2/d × 3 d. b) Virus multiplication.
c) Consolidation. d) Adamantanamine hydrochloride.

TABLE IV. Difference of Infective Titer (log TCID₅₀/ml) Compared with Virus Control on RNA and DNA Virus

Compd. No.	Virus		Influenza virus A ₀ /PR-8 Vero	NDV ^{a)} Miyadera HeLa S ₃	VSV ^{b)} Indiana FL	Vaccinia virus Lister Hela S ₃	HSV ^{c)} Type 2 196 Vero
	Dosages (μg/ml)	Strain Host cells					
IV	3.9		2.00	0	0	1.50	1.66
Va	7.8		1.83	Toxic	Toxic	Toxic	1.33
	3.9		1.00	0.50	0.56	1.57	0.83
Vb	3.9		1.00	0.50	0.50	2.07	1.30
Virus control (log TCID ₅₀ /ml)			5.80	9.80	8.53	7.37	7.63

a) Newcastle disease virus.

b) Vesicular Stomatitis virus.

c) Herpes simplex virus.

この3化合物について A₀ 型 PR-8 株を感染させたマウスでの治療効果を調べ、結果を Table III に示した。なお、投与は腹腔内に行った。3化合物とも LD₅₀ 値は Ad より若干大きな値を示し、virus 増殖阻止率については、100 mg/kg 投与では Ad と同程度ないしはやや劣っているが、25 mg/kg 投与では Ad が 26.7% なのに対し、IV が 41.4%、Va が 39.4%、Vb が 44.5% と優れていた。また、consolidation 阻止率では Ad が 100 mg/kg 投与で 54.0%、25 mg/kg 投与で 37.0% であるのに対し、IV、Va、b は各々 100 mg/kg 投与で 100%、92.3%、100%、25 mg/kg 投与で 84.2%、70.5%、90.0% と優れた効果を示し、*in vivo* 試験においても Ad に匹敵する効果を有することが判明した。

このように IV、Va、b の3化合物が *in vitro* 試験で広い抗 influenza virus スペクトルを示し、また *in vivo* 試験においても優れた効果を示したことから、他の ribonucleic acid (RNA) virus や deoxyribonucleic acid (DNA) virus に対しても活性が期待できるのではないかと考え、組織培養法を用いて試験した。なお使用した virus は RNA virus として Influenza virus A₀ 型 PR-8 株、Newcastle disease virus (NDV) Miyadera 株、Vesicular stomatitis virus (VSV) Indiana 株、DNA virus として Vaccinia virus Lister 株、Herpes simplex virus (HSV) 2 型 196 株の5種類である。また、薬物投与量は宿主細胞に対する細胞最少変性濃度の結果 (HeLa S₃ : IV=Va=15.6 μg/ml, Vb=7.8 μg/ml. Vero and FL : IV=Vb=7.8 μg/ml, Va=15.6 μg/ml) から 7.8 又は 3.9 μg/ml とし、各宿主細胞において log TCID₅₀/ml を算出し、対照との差からそれぞれの活性を算出した。活性の判定はこの差が 1.00 以上 1.50 未満を効果あり、1.50 以上を著効ありとした。その結果 Table IV から明らかなように、RNA virus である influenza virus に対しては他の試験と同様に IV で 2.00、Va で 1.83、Vb で 1.00 と効果が認められたのに対し、NDV、VSV に対しては効果が認められなかった。一方、DNA virus である Vaccinia virus 及び HSV に対しては IV が 1.50、1.66、Va が 1.57、1.33、Vb が 2.07、1.30 といずれも効果が認められたことから、これら3化合物共に RNA virus、DNA virus のいずれにも幅広く活性を有するものと推察される。

実 験 の 部

化合物の mp は未補正である。原料の 1-phenyl-1,2-propanedione は市販品を、また (E)-benzil monooxime は既知の方法²⁾ で得たものを用いた。

Benziloxime Thiosemicarbazone (III) の合成 I (4.44 mmol) と II (4.44 mmol) をメタノール水溶液 (CH₃OH : 水 = 1 : 5) 30 ml 中 conc. HCl 2 滴を添加し、1時間加熱還流後析出した 1.11 g の淡黄色粒状品を 5 ml の CHCl₃ から再結晶し、mp 187—188°C (dec.) の無色針状晶 340 mg (25.7%) を得た。IR (KBr): 3440—2680 (OH, NH), 1620 (C=N) cm⁻¹. NMR ((CD₃)₂SO) δ: 7.18—7.81 (10H, m, 2C₆H₅), 8.20—8.30 (3H, m, NH₂, NH), 12.17 (1H, s, NOH). MS *m/e* (rel. intensity): 298 (M⁺, 20%), 282 (4%), 281 (2%), 267 (3%), 238 (6%). Anal. Calcd C₁₅H₁₄N₄OS: C, 60.39; H, 4.73; N, 18.78. Found: C, 60.23; H, 4.89; N, 18.99.

5,6-Diphenyl-1,2,4-triazine-3-thiol (IV) の合成 a) I (2.22 mmol) と II (2.22 mmol) を塩酸酸性メタノール水溶液 (CH₃OH-H₂O-10% HCl (3 : 4 : 3)) 50 ml 中で5時間加熱還流後析出した mp 201—202°C の橙色柱状晶 500 mg (84.9%) を回収。IR (KBr): 1542 (C=N) cm⁻¹. NMR ((CD₃)₂SO) δ: 7.23 (5H, s, C₆H₅), 7.30 (5H, s, C₆H₅). MS *m/e* (rel. intensity): 265 (M⁺, 77%). Anal. Calcd C₁₅H₁₁N₃S: C, 67.91; H, 4.18; N, 15.84. Found:

C, 68.10; H, 4.18; N, 15.82.

b) Va 又は Vb (1 mmol) を 10% NaOH 5 ml 中で加熱した後反応液に 10% HCl を加え、酸性にすることにより IV を 100% の収率で得た。

4,5-Dihydro-5-methoxy-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3-thiol (Va) の合成 a) I (2.22 mmol) と II (2.22 mmol) を塩酸酸性メタノール水溶液 ($\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}-10\% \text{HCl}$ (4:3:3)) 50 ml 中で 5 時間加熱還流し、mp 201—202°C (165°C 付近で橙色に着色し始める) の淡黄色粒状品 0.47 g (71.2%) を得た。IR (KBr): 3200—3050 (NH) cm^{-1} . NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 3.23 (3H, s, OCH_3), 7.08—7.70 (10H, m, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 9.90, 11.98 (1H, b, NH). MS m/e (rel. intensity): 297 (M^+ , 76%), 266 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, 53%), 265 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$, 21%). Anal. Calcd $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$: C, 64.63; H, 5.09; N, 14.14. Found: C, 64.47; H, 4.97; N, 14.36. b) IV (10 mmol) を 60 ml のメタノール中で 20 分間加熱還流後反応液を 10 ml に濃縮し、Va を 94.0% の収率で得た。

5-Ethoxy-4,5-dihydro-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3-thiol (Vb) の合成 IV (1.89 mmol) を 25 ml のエタノール中で 1 時間加熱還流後反応液を 10 ml に濃縮し、mp 201—202°C (183°C 付近で橙色に着色し始める) の無色板状品を 77.7% の収率で得た。IR (KBr): 3200—3050 (NH) cm^{-1} . NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.48 (2H, q, $J=7.0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 7.05—7.98 (10H, m, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 9.98, 12.07 (1H, b, NH). MS m/e (rel. intensity): 311 (M^+ , 57%), 266 ($\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$, 46%), 265 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 11%). Anal. Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$: C, 65.58; H, 5.50; N, 13.50. Found: C, 65.25; H, 5.37; N, 13.76.

Bis(5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3-yl) disulfide (VI) の合成 a) IV (2 mmol) を 30 ml の 2-プロパノール中で 15 分間加熱還流し、mp 191—192°C の淡黄色綿状品を 99.6% の収率で得た。MS m/e (rel. intensity): 528 (M^+ , 3.8%), 500 ($\text{M}^+ - \text{N}_2$, 2.5%), 496 ($\text{M}^+ - \text{S}$, 5%), 464 ($\text{M}^+ - \text{S}_2$, 2%), 442 ($\text{M}^+ - \text{N}_3\text{CS}$, 13%), 265 ($\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$, 24%). Anal. Calcd $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{S}_2$: C, 68.16; H, 3.81; N, 15.90. Found: C, 68.05; H, 3.81; N, 15.99. b) IV (0.38 mmol) の 2% Na_2CO_3 水溶液 10 ml に 0.1 N ヨウ素水溶液 4 ml を滴下後数分間加温し、析出した淡黄色粉末をベンゼン 0.5 ml から再結晶し、mp 189—190°C (lit.⁹⁾ mp 193—194°C) の淡黄色針状品を 75.3% の収率で得た。

3-Methylthio-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine (VII) の合成 IV (2 mmol) を 20 ml の 10% NaOH に溶解後 CH_3I (2.2 mmol) を加え、氷冷下 1 時間攪拌した。析出した淡黄色粉末を 5 ml のクロロホルムから再結晶し、mp 119—120°C (lit.⁵⁾ mp 121—122.5°C) の黄色針状品を 94% の収率で得た。NMR (CDCl_3) δ : 2.75 (3H, s, SCH_3), 7.35—7.73 (10H, m, $2\text{C}_6\text{H}_5$).

6-Methyl-5-phenyl-1,2,4-triazine-3-thiol (VIII) の合成 1-Phenyl-1,2-propanedione と等モルの II をエタノール中 80°C で加熱還流することにより得た mp 174—175.5°C (dec.) の 1-phenyl-1,2-propanedione-2-thiosemicarbazone (3.6 mmol) を 15% Na_2CO_3 水溶液 18 ml 中で加熱し、原料が完全に溶解した後さらに 30 分間加熱を続け、反応液に conc. HCl を加え pH 2 にすると mp 165—166°C の黄橙色粉末が 97.4% の収率で得られた。NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 2.33 (3H, s, CH_3), 7.42—7.85 (5H, m, C_6H_5), 14.80 (1H, b, NH). Anal. Calcd $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$: C, 59.10; H, 4.46; N, 20.68. Found: C, 58.99; H, 4.36; N, 20.84.

抗 Influenza Virus 活性試験 漿尿膜培養法^{10,11)}により、Influenza virus A₀ 型 PR-8 株, A₁ 型 FM-1 株, A₁ 型 Fukuoka 株, A₂ 型 Adachi 株, A₂ 型 Aichi 株, B 型 Lee 株, B 型 Kagoshima 株及び Horse 型 Miami 株などに対する 50% 増殖阻止濃度及び 50% 殺 virus 濃度を求めた。また薬剤の漿尿膜に対する毒性濃度を各々の濃度で除することによって増殖阻止指数及び殺 virus 指数を算出した。結果は Table I—II に示した。また、感染治療試験は以前に報告した方法¹¹⁾で行った。また、同時に Horsfall の方法¹²⁾に従い、肺病変を測定し、consolidation 阻止率を求めた。結果を Table III に示した。

抗 RNA, DNA Virus 活性試験 組織培養法を用い、細胞変性効果法により RNA virus (Influenza virus A₀ 型 PR-8 株, Newcastle disease virus Miyadera 株, Vesicular stomatitis virus Indiana 株), DNA virus (Vaccinia virus Lister 株, Herpes simplex virus 2 型 196 株) に対する log TCID₅₀ を測定して virus 接種対照群と薬剤投与群の差を算出した。

引用文献及び注

- 1) 第 14 報: 徳 広茂, 西村民男, 福安春海, 数野勇造, 薬誌, **104**, 903 (1984).
- 2) A. Mustafa, W. Asker, A. K. Mansour, H. A. A. Zaher, A. R. Eloui, *J. Org. Chem.*, **28**, 3519 (1963).
- 3) 中田 公, 上田武雄, 薬誌, **80**, 1068 (1960).
- 4) W. W. Paudler, J. Lee, *J. Org. Chem.*, **36** (25), 3921 (1971).

-
- 5) W. W. Paudler, T.-K. Chen, *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 767 (1970).
 - 6) D. Jacques, P. Christian, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973** (7—8), 2493.
 - 7) A. K. Mansour, S. B. Awad, S. Antoun, *Z. Naturforsch.*, **296**, 792 (1974).
 - 8) E. S. A. Ibrahim, S. A. S. E. Dine, F. S. G. Soliman, I. M. Labouta, *Z. Naturforsch.*, **33b**, 1503 (1978).
 - 9) M. Gianturco, *Gazz. Chim. Ital.*, **82**, 595 (1952) [*Chem. Abstr.*, **49**, 3984c (1955)].
 - 10) T. Nishimura, C. Yamazaki, H. Toku, S. Yoshii, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 2444 (1974).
 - 11) 西村民男, 宮本美子, 福安春海, 薬誌, **96**, 384 (1976).
 - 12) F. L. Horsfall, *J. Exptl. Med.*, **100**, 135 (1954).