17. 三浦孝次, 池田政男, 安田佐智子: 駆虫剤に関する研究 (第7報*) フラン誘導体
特に 2-(5-Nitro)-furanacryl-*p*-chloroanilide のマウス線虫駆除作用について

Koji Miura, Masao Ikeda, and Sachiko Yasuda: Studies on Anthelmintics. VII.
Anthelmintic Action of Furan Derivatives, especially of 2-(5-Nitro)-
furanacryl-*p*-chloroanilide, against Natural Thread Worm
Infection in Mice.

(Pharmaceutical Faculty, Kanazawa University**)

著者等¹⁾は先にガマ腸管に寄生する線虫 (*Rhabdias bufonis*) に対し 1-bromonaphthol-(2) が優秀な駆除作用を発揮することを見出し, 岩田²⁾は本品が人間十二指腸虫症に対し有効なことを実証した。この新知見に端を発し, 著者等は—転温血動物マウス腸管に寄生する線虫を対照とし駆虫作用物質の探索を行い, 更に有効な駆虫剤の発見を企図し 1953 年の夏, たまたまフラン誘導体 2-(5-nitro)-furanacryl-*p*-chloroanilide (F 2022)

この強力なマウス線虫駆除作用物質が果して人の寄生虫駆除に利用し得られるや否やは将来の研究にまつとしても本化合物が毒性少く, 大量投与に於いて宿生に何等の副作用をも呈さないことは注目値することと信ずる。因みにマウス線虫には *Syphacia obvelata*, *Aspicularis tetraoptera* の 2 種存在し 1939 年 Lauler³⁾等によつて生物学的検索が行われ, 分類上人蟯虫に近似すると考えられて来た。それより先 1937 年山野上⁴⁾は本線虫を条虫駆除剤の効力検定に應用する試験を行つた。また 1951 年 Thompson, Reinertson⁵⁾, Wells⁶⁾等はこれを蟯虫駆除剤研究の動物実験に應用した。

本研究に多大の助言を賜つた金沢大学医学部病理学波辺四郎教授並びに辻 守康氏に対し, 又 F 2022 の臨床実験を実施された国立金沢病院内科医長更田康彦博士に深謝する。

被検物質 a) フラン誘導体†: 1) 2-(5-nitro)-furanacrylamide (Z-furan), 2) 2-(5-nitro)-furanacrylanilide (F 2021), 3) 2-(5-nitro)-furanacryl-*p*-chloroanilide (F 2022), 4) 2-(5-nitro)-furanacryl-*p*-bromoanilide (F 2022), 5) 2-(5-nitro)-furanacryl-*p*-iodoanilide (F 2024), 6) nitrofurazone.

b) 既知駆虫剤: 1) hexylresorcinol, 2) benzyl phenylcarbamate, 3) santonin, 4) 1-bromonaphthol-(2).

実験方法 I. 駆虫作用についての実験方法 (*in vivo* experiment): 体重 20 g 前後の健康マウス (独逸種) を 5 匹時に 10 匹を一群とし薬物を経口的に投与しその後 6 日間 1 日 1 回排便を集め, 排出線虫を数え 7 日目に撲殺剖検し腸管内に線虫残留の有無を検し, 次式に従つて薬物の駆虫効果を判定した。

$$\text{駆虫率 (\%)} = \frac{(\text{総虫数} - \text{腸内残留虫数}) \times 100}{\text{総虫数}}$$

即ち薬物適用後剖検迄の経過 (排虫の消長) は薬物の速効性なりや遅効性なりやの判定の基礎となる。この際総虫数 3 隻以下のマウスは実験より除外した。余等は先ず予験的に (1) 75 匹の成熟マウスの虫数を剖検し計 4365 隻の線虫を数えた。即ちマウス一匹の虫体保有者は約 58 隻平均となる。又 (2) 38 匹マウスの 7 日間排虫数を検し自然排虫率 5.3% の値を得た。これにより薬物投与によつて 5.3% 以下の駆虫率を呈した場合は無効と判断することとした。

II. 殺虫作用についての実験方法 (*in vitro* experiment): 成熟マウスを撲殺し腸管内より線虫を採取し 37° のロック液中に移す。この際線虫は 3 時間以上生存し活発な自発運動を行う。被検物質を極微粉となし同量のトラガカントゴム末と混和しロック液をもつて研磨し 1:1000 の懸濁液を製し, マグネチックスチラーにて均等なコロイド液となし 4 cc に 4 匹の線虫を投入し浸漬し 37° で時々振盪しつつ虫の死に到る時間を測り殺虫時間とした。

III. マウスに対する毒性試験方法: 被検薬物を 10% になる様に 100 トラガカントゴム漿をもつて懸濁液を製

* 第 74 回日本薬学会年會にて発表 (1954). ** Tsuchitoriba-naga-machi, Kanazawa.

† 被検のフラン誘導体の化学的事項については余等の一人池田が別に報告する。

1) 三浦, 池田, 大橋, 安田: 十全医会 55, 577 (1953).

2) 岩田, 中村, 島田, 三浦, 緒方: 新薬と臨床 2, 7 (1953).

3) H. J. Lawler: J. Parasit. 25, 442 (1939). 4) 山野上: 日薬物誌 29, 51 (1939).

5) P. E. Thompson, J. W. Reinertson: C. A. 47, 4373 (1951). 6) H. S. Wells: J. Parasit. 37 14 (1951).

しマウス体重 20 g に対し 0.8 cc を経口的に投与した。F 2022 の場合 1 回投与にてマウスは致死しなかつた故 30 分間隔をもつて数回投与し致死量に到らしめた。別に薬物を含まぬトラガカントゴム液のみを対照として 0.8 cc ずつを与えて対照とした。

実験結果 I. 駆虫作用結果： (1) F 2022 と benzyl phenylcarbamate との効力比較：次に得た結果を表示する。

Table I

Chemicals assayed	Dosage pro 20 g (mg.)	Weight of mouse (g.)	No. of worm removed (in 7 days)							Total No. of worms removed	No. of worm remaining in intestine	Total No. of worms	Anthelmintic rate (%)	Efficacy (%)
			1	2	3	4	5	6	7					
F 2022	50	20	0	1	4	0	0	0	0	5	0	5	100	100.0
		19	2	1	6	17	0	0	0	26	0	26	100	
		18	0	69	42	0	0	0	0	111	0	111	100	
		19	18	2	1	0	0	0	0	21	0	21	100	
		17	0	4	2	1	0	0	0	7	0	7	100	
		20	29	3	1	1	0	0	0	34	0	34	100	
	20	19	1	2	2	0	1	0	0	6	0	6	100	100.0
		19.5	4	7	0	0	0	0	0	11	0	11	100	
		19	18	69	1	1	0	0	0	89	0	89	100	
		19.5	6	8	2	0	0	0	0	16	0	16	100	
		18.5	0	9	1	0	0	0	0	10	0	10	100	
		17.5	4	6	0	0	0	0	0	10	0	10	100	
	1	20	5	12	15	10	78	71	36	227	209	436	53	22.1
		19	0	0	0	4	2	1	2	9	0	9	100	
		18	5	5	1	0	1	0	3	15	88	103	17.1	
		18	0	2	2	1	0	1	0	6	58	64	10.3	
Benzyl phenylcarbamate	20	25	1	0	0	0	0	0	0	1	21	22	4.5	1.5
		21	0	0	0	0	0	0	0	0	8	8	0	
		22	0	0	0	0	0	0	0	0	21	21	0	

Table I について見る如く benzyl phenylcarbamate は 20 mg 投与では殆んど駆虫作用を現わさない。又試獣は何れも興奮状を呈し僅微だが副作用が認められた。これに対し F 2022 では 50 mg, 20 mg の投与群では全試獣に於いて 100% の駆虫率を示し、1 mg 投与群でも平均 22.1% の駆虫率を示した。この際の F 2022 の 50 mg 投与で何等の中毒症状をも認め得なかつた。(2) F 2022 近似化合物と既知駆虫剤の作用：得たる結果を Table II に表示する。

Table II

Chemicals assayed		Dosage per (mg.)	No. of mouse tested	Anthelmintic rate (%)
Furan derivatives	F 2021	20.0	10	78.0
	F 2022	20.0	10	100.0
		5.0	10	100.0
	F 2023	40.0	6	100.0
		5.0	10	57.0
	F 2024	10.0	5	74.0
		5.0	10	0.4
	Z-furan	20.0	3	28.0
	Nitrofurazone	2.0	5	0.9
	Hexylresorcinol	2.0	6	3.0
Well known anthelmintics	Thymol	5.0	5	22.4
	1-Bromonaphthol-(2)	20.0	6	33.0
	Santonin	5.0	4	6.3
	Benzyl phenylcarbamate	20.0	3	1.5
Control			38	5.3*

* Natural vermifugal rate.

Table II について見るに nitrofurazone には殆んど駆虫作用が認められないが Z-furan は可成り有効で 5-ナイトロフリルアクリル酸のアニライド [F 2021] は更に作用は強い。非常に興味あるは *カ*-クロロ体が被検物質中最高の効力を示し *カ*-プロモ体は効力これにつき。*カ*-ヨード体は同じ投与量では作用微弱なことである。Table

II より F 2022 は 50 mg 及び 20 mg 投与群では薬物投与後 1~5 日の間に殆んど全線虫は駆除せられていることが見られる。比較的に作用は遅効性である。比検の既知駆虫剤の各投与量は最大耐量に近き量でこれ以上の大量投与はなし得ない。又、被検の市販駆虫剤中 1-bromonaphthol-(2) は最強力で thymol はこれに比肩しており benzyl phenylcarbamate, hexylresorcinol, santonin は殆んど効力を示さないこと等が認められた。

II. 殺虫作用 (*in vitro*): 下記の物質について殺虫作用を検したが hexylresorcinol, 1-bromonaphthol-(2) の 2 物質が強烈な殺虫作用を呈するが他の 5 化合物には殆んど殺虫効力が認められなかつた。殺虫時間: hexylresorcinol 16 秒, 1-bromonaphthol-(2) 1 分 35 秒, santonin, F 2021, F 2022, F 2023, F 2024, benzyl phenylcarbamate は何れも無作用。

III. 毒性試験結果: F 2022 のマウスに対する毒性は極めて少く試験結果を次に示す。

Table II

Dosage groupe (mg.)	Weight of mouse (g.)	Living or death	Dead mice/Total
320 (80×4)	17.5	0	0/2
	18.5	0	
400 (80×4)	18.5	0	1/6
	18.5	+	
	18.0	0	
	19.0	0	
	19.5	0	
	20.0	0	
480 (80×6)	18.0	+	5/5
	19.0	+	
	20.0	+	
	20.0	+	
	20.0	+	
Control	18.0	0	0/2
	18.0	0	

+ : death, 0 : living.

Table III に見る如くマウス体重 20 g に対し 480 mg の経口投与にて始めて致死せしめ得た。故に最少致死量は 480 mg とすることが出来る。試獣に 80 mg の F 2022 を経口投与する時は 30 分後尿は微かに黄染し本品が幾分吸収せられ 1 時間後には糞中に微粉のまま F 2022 は排泄せられ始めた。マウスに 80 mg を更に 3~4 回重ねて投与するに糞便は軟化し始め、次いで下痢様便が排出され 400 mg となるとマウスは食思不振、体膨満、自発運動不活潑、閉眼、呼吸困難、体鎮静を来し終に鎮静のまま致死した。

考察 F 2022 はマウス線虫に対し極めて強力な駆除作用を発揮し、且つ毒性少なく nitrofurazone の約 1/50 に相当する nitrofurazone のマウスに対する最小致死量は 5 mg/20 g である (三浦)⁷⁾。更田⁸⁾は 1954 年 F 2022 を以て人鉤虫症患者 14 名について駆虫実験を行つた。一日一回投与量を 0.5 g 或いは 1.5 g とし、軽症ならば 3 回を重症ならば 9 回をもつて十二指腸虫、鞭虫を良く駆除し得治療開始後三週目には虫卵の陰転を見、完全駆虫効果をあげ得た。而して全患者に何等の副作用をも認め得なかつた。従来マウス線虫駆除実験は蟯虫駆除研究の目安とされて来たが、著者等の本研究によれば本法は必ずしも蟯虫のみにかぎらず十二指腸虫 (鉤虫) 鞭虫の如き小形寄生虫の駆除研究に応用し得るかに思われる。且つまた F 2022 は試験管内にて全く殺虫作用を呈さないが、生体内では顕著な作用を発揮するは頗る興味あることで、本品の作用機転如何は将来を期し究明せんとする。

結論 著者等は本研究によつて得た結果を総合し次の重要事項を摘記する。

- 1) F 2022 は小量投与によつて確実にマウス線虫駆除作用を発揮する。
- 2) F 2022 は試験管内では殺虫作用を呈さない。
- 3) F 2022 は毒性少なく nitrofurazone の約 1/50 に過ぎない。

金沢大学薬学部

Summary

Anthelmintic tests *in vitro* and *in vivo* were carried out on numerous anilides and naphthalides of 5-nitro-2-furanacrylic acid using mouse string worm, *Syphacia obvelata* and *Aspicularis tetraoptera*, and following results were obtained.

7) 三浦, 阪東, 湯本, 池田: 十全医会 51, 273 (1948).

8) 更田: 未発表.

1) Even in a small dose, the action of 2-(5-nitro)-furanacryl-*p*-chloroanilide (F 2022) in removing string worm is reliable, while benzyl phenylcarbamate hexylresorcinol, and santonin are ineffective in this case.

2) F 2022 does not show anthelmintic action *in vitro*.

3) The toxicity of F 2022 is only about $\frac{1}{50}$ of Furacin.

4) F 2022 is very effective for human *Ancylostoma duodenale*, *Trichocephalus trichiuru* complete expelling of the worm being effected by an oral administration of a small dose without any sideeffects.

5) F 2022 is a stable compound and comes as yellow needles, m.p. 214°, sparingly soluble in water.

(Received September 28, 1954)

18. 池田政男： ナイトロフリルアクリル酸誘導体の合成（フラン誘導体の化学的並びに
実験化学療法的研究 第 16 報*）

Masao Ikeda: Chemical and Chemotherapeutical Studies on the Furan
Derivatives. XVI. Synthesis of 2-(5-Nitro)-furanacrylic Acid Derivatives.

(Faculty of Pharmacy, Kanazawa University**)

著者はフラン誘導体の中から高度な抗菌性を持ち且つまた水溶性で化膿症、赤痢症に卓効ある物質を得る目的で、ナイトロフリルアクリル酸誘導体の多数を合成した。今回はこれ等誘導体合成の簡易化を試みるうち従来全く知られていなかった 2-(5-nitro)-furanacrylic acid の酞酸との無水物及び 2-(5-nitro)-furanacrylic acid の無水物を得た。更にこの 2-(5-nitro)-furanacrylic acid と酞酸との無水物に塩化チオニルを反応せしめ極めて容易にしかも純度高い 2-(5-nitro)-furanacryl chloride を生成し得ることを見出し、爾後の誘導体合成に非常に有利となつた。

2-(5-nitro)-furanacrylic acid (以下本酸と略称する) mp 235° (decomp) を無酞と暫時加温し放冷すると黄色粒状晶, mp 126° が得られ、この際原料とした本酸に対して 2 割の重量増加が認められた。本物質はアニリンとの反応によつて本酸の anilide と acetanilide 及び本酸とになり、また乾燥アンモニアによつて本酸の amide が得られた。この事実より本物質は本酸と酞酸との混酸無水物と考えられ、本酸クロライドと酞酸ソーダとから合成したもの一致した。従つて本物質は 2-(5-nitro)-furanacrylic acetic anhydride (以下混酸無水物と略称) であるとした。本酸の無酞処理に於いて見られる重量増加は本酸が混酸無水物を生成する計算上の重量増加率と一致するものであつて混酸無水物の生成が 100%に進行するものなることを知つた。この無水物をアセトン或いはベンゼンと煮沸すると一部 mp 171° の黄色針状晶が得られた。ここに得られた物質は *p*-chloroaniline と反応し 2-(5-nitro)-furanacryl-*p*-chloroanilide と本酸とになること、またフリルアクリル酸の無水物のナイトロ化及び本酸クロライドと本酸 Na-塩とより合成し得た物質と一致するから、ここに得られた物質は本酸の無水物即ち 2-(5-nitro)-furanacrylic anhydride であることを確認した。即ち混酸無水物はアセトン 或いはベンゼン中で長時間加温すると本酸の無水物に変ずる性質を有する。

次にフリルアクリル酸を無酞と加温して mp 75° の無色板状晶を 70% 以上の収量で得たが、本物質は水解後のアルカリ滴定及びアニリンとの反応によつてフリルアクリル酸の無水物であることを確認した。さてフリルアクリル酸及びナイトロフリルアクリル酸両者の無酞処理に於ける生成物の相違、即ち前者は大部分フリルアクリル

* 三浦孝次：フラン誘導体の化学的並びに実験化学療法的研究（第 16 報）Koji Miura: Chemical and Chemotherapeutical Studies on Furan Derivatives. XVI.; 第 15 報：金沢大学薬学部薬学研究年報 Vol. 3 (1953)

** Tsuchitoribanaga-machi, Kanazawa.