547.829 : 576.852.211.095.18

谷山兵三, 横山直剛, 小林美代子*, 内田 誉**: 結核菌に対する化学療法剤の研究 (第17報***)
ジピリジルグアニジン誘導体の合成及び抗菌作用

Hyozo Taniyama, Naokata Yokoyama, Miyoko Kobayashi*, and Homare Uchida : Studies on Chemotherapeutics for *Mycobacterium tuberculosis*. XVII. Synthesis and Antibacterial Activity of Dipyridylguanidine Derivatives.**

(Pharmaceutical Faculty, University of Osaka*, and National Sanatorium, Toneyama Hospital**)

Condensation of 1,3-di(2-pyridyl)thiourea, in the presence of desulfuration agent and alcoholic solvent, with aniline, *p*-aminophenol, *p*-alkoxyphenylamines (alkyl = CH₃ to C₁₂H₂₅), sodium *p*-aminosalicylate, and isonicotinic acid hydrazide afforded the corresponding dipyridylguanidine derivatives. Antibacterial tests of these compounds *in vitro* against tubercle bacilli showed that there is no antibacterial action in compounds not possessing alkoxy radical and that the action increased with increasing number of carbon atoms in the alkyl chain, attaining the maximum (in minimum inhibitory concentration) in the butoxyl group, becoming weaker with further increase, and the action disappearing entirely with more than eight carbon atoms.

(Received July 18, 1957)

2-(*p*-methoxyphenyl)-1,3-di(2-pyridyl)guanidine 及び 2-(*p*-ethoxyphenyl)-1,3-di(2-pyridyl)guanidine のほか数種の化合物は、かつて高橋、谷山¹⁾ が局所麻酔剤を目的として合成したものであるが、その後数年を経て結核菌に対する抗菌試験に供したところ、後者はかなりの抗菌力を有し、また両者のアルコキシ基の相違が抗菌作用に及ぼす影響などに興味をもつていた。偶々 1953 年に Huebner 等²⁾、Mayer, Eisman 及び Konopka^{3,4)} により提唱された新型の抗結核化学療法剤、*p,p'*-dialkoxyphenylthiourea (thiocarbanilide) 類が注目を浴びるようになり、両者の構造の類似性から示唆を得て、再び著者等は本系統の関連化合物の合成を採

り上げた。

最初アルコキシ基の影響を考慮に置き、アルコキシ基の存在しないベンゼン核だけのもの、-OH から -OC₆H₁₃迄、更に -OC₈H₁₇、-OC₁₂H₂₅のような高級アルキル同族体の合成を行つた。また代表的な抗結核剤の *p*-アミノサリチル酸ナトリウム、イソニコチン酸ヒドラジドには一級アミノ基が有り従つてこれ迄の合成法に従いジピリジルグアニジン誘導体に導く事が出来るので、これらの合成も行つた。

合成は従来^{1,5)}に準じて 2-アミノピリジンに二硫化炭素及び少量の硫黄を加え反応を行うとき得られる 1,3-di(2-pyridyl)thiourea に、脱硫剤として塩基性炭酸鉛の存在で、エタノール溶媒でアニリン、*p*-アミノフェノール、6 種の *p*-アルコキシフェニルアミン類、*p*-アミノサリチル酸ナトリウム及びイソニコチン酸ヒドラジドを縮合し、夫々のジピリジルグアニジン誘導体を得た。

* Hotarugaike, Toyonaka, Osaka-fu.

** Minamitoneyama, Toyonaka, Osaka-fu.

*** 第 16 報 : 本誌 77, 1247(1957).

1) 高橋, 谷山 : 本誌 66, 甲 38; 乙 88(1946).

2) C. F. Huebner, J. L. Marsh, R. H. Mizzoni, R. P. Mull, D. C. Schroeder, H. A. Troxell, C. R. Scholz : J. Am. Chem. Soc. 75, 2275(1953).

3) M. L. Mayer, P. C. Eisman, E. A. Konopka : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 82, 769(1953).

4) P. C. Eisman, E. A. Konopka, R. L. Mayer : Am. Rev. Tuberc. 70, 121(1954).

5) K. S. Toptschiew : Arch. Pharm. 272, 775(1934).

次にこれ等の化合物の抗菌試験の結果は、アルコキシル基を持たない 2-phenyl-1,3-di(2-pyridyl)guanidine (I) は全く抗菌性が無い。-OH (II), -OCH₃ (III), -OC₂H₅ (IV) とアルキル基の炭素数が増加すると共に強くなるが、しかし -OC₄H₉ (VI) が最高抗菌性を有し、-OC₅H₁₁ (VII), -OC₆H₁₃ (VIII) はやや減少の傾向を辿り、-OC₈H₁₇ (IX) では極端に弱くなり、-OC₁₂H₂₅ (X) のような高級アルコキシル基では全く作用が無くなる。なお Huebner の *p,p'*-dialkoxyphenylthiourea に於いてはアルコキシル基は炭素数 3 または 4 が最高を示し、この基が存し

Table I. Antibacterial Activity of Dipyridylguanidine Derivatives against *M. tuberc.*

Compound		Strain of <i>M. tuberc.</i>	Minimum tuberculostatic concn. (γ/cc.)			
R	No.		H ₃₇ Rv	H ₂	Aoyama B	BCG
(I)		>1000	>1000	>1000	>1000
(II)		100	30	300	300
(III)		50 (10)	...	200 (10)	20
(IV)		5 (2)	20 (5)	5 (2)	5 (2)
(V)		3	3	3	3
(VI)		1~3	1~3	1~3	1~3
(VII)		10 (3)	10	10 (1)	10 (3)
(VIII)		"	"	"	10 (1)
(IX)		1000	>1000	>1000	1000
(X)		≧1000	≧1000	≧1000	≧1000
(XI)		30 (3)	30 (3)	30 (3)	30 (3)

-HNOC-	(XII)		3	3	3	3

括弧内数字は発育抑制濃度, ≧1000 は対照と全く差がない程度.

ないときまたはハロゲン, ジアルキルアミノ基に置き換えると無効になるなど, 若干の共通点が見出されるのは興味深い. また *p*-アミノサリチル酸ナトリウム及びイソニコチン酸ヒドラジドとの縮合生成物である (XI) 及び (XII) では前者の最小発育阻止濃度の変化は若干認められる程度であるが, 発育抑制濃度では明らかに低下を来した. また後者では作用をかなり弱めている結果が出た.

研究上便宜を戴いた阪大薬学部上尾教授及び国立療養所刀根山病院長渡辺博士に謝意を表する. また元素分析の労をとられた福田 譲氏に感謝する.

実 験 の 部

1,3-Di(2-pyridyl)thiourea 高橋, 谷山¹⁾ にしたがって合成, mp 162° の淡黄色柱状結晶.

2-(*p*-Alkoxyphenyl)-1,3-di(2-pyridyl)guanidine (II~X) 類の合成 *p*-アルコキシフェニルアミン 0.01 mol 及び 1,3-di(2-pyridyl)thiourea 0.01 mol を 95%エタノール 25 cc にとかし, さらに塩基性炭酸鉛 15 g を加え, 水浴上煮沸還流を続けると内容物は漸次黒変する. 10~18 時間で反応終了後この溶液を熱時濾過すると濾液から直ちに目的物質が結晶として析出. また生成せる硫化鉛を含む泥状物からもエタノールで 2~3 回抽

Table II. Preparation of Dipyridylguanidine Derivatives

Compound	Formula	m.p. (°C)	Cryst. form	Yield (%)	Calcd. (%)			Found (%)		
					C	H	N	C	H	N
(I)	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ ⁵⁾	132	white needles	34.2						
(II)	C ₁₇ H ₁₅ ON ₅	225	"	27.2	66.87	4.95	22.94	66.97	4.89	22.66
(III)	C ₁₈ H ₁₇ ON ₅ ^{1,5)}	108	"	33.0						
(IV)	C ₁₉ H ₁₉ ON ₅ ^{1,5)}	113	"	30.0						
(V)	C ₂₀ H ₂₁ ON ₅	111	"	66.0	69.14	6.09		69.28	6.01	
(VI)	C ₂₁ H ₂₃ ON ₅	102	"	39.0	69.78	6.41		69.59	6.12	
(VII)	C ₂₂ H ₂₅ ON ₅	82	reddish white needles	52.4	70.37	6.71	18.65	70.05	6.57	18.51
(VIII)	C ₂₃ H ₂₇ ON ₅	91	"	59.1	70.92	6.99	17.92	70.96	6.78	17.80
(IX)	C ₂₅ H ₃₁ ON ₅	74	"	42.1	71.91	7.48	16.77	72.06	7.22	16.62
(X)	C ₂₉ H ₃₉ ON ₅	64~65	"	47.7	68.89	10.27	4.46	69.14	10.35	4.25

出すると同一物が得られ、これらを集めてエタノールから再結晶。

2-(3-Hydroxy-4-carboxyphenyl)-1,3-di(2-pyridyl)guanidine (XI) *p*-アミノサリチル酸ナトリウム 1.7 g (0.01 mol) 及び 1,3-di(2-pyridyl)thiourea 2.3 g (0.01 mol) を 60%エタノール 50 cc にとかし、さらに塩基性炭酸鉛 15 g を加え、水浴上で 12 時間煮沸。その後の操作は上例に同じ。エタノールから再結晶, mp 200° の白色稜柱晶のナトリウム塩 1.12 g を得 (収率 30%)。この水溶液を酢酸々性にし目的物を得。C₁₈H₁₅O₃N₅ 計算値 C 61.88, H 4.33, 実験値 C 61.85, H 4.64。

2-Isonicotinamido-1,3-di(2-pyridyl)guanidine (XII) イソニコチン酸ヒドラジド 1.4 g (0.01 mol), 1,3-di(2-pyridyl)thiourea 2.3 g (0.01 mol) 及び塩基性炭酸鉛 15 g を 95%エタノール 25 cc を溶媒とし 12 時間反応。その後の操作は上例と同じ。エタノールから再結晶, mp 184° の淡黄色板状晶 1.15 g を得 (収率 34%)。C₁₇H₁₅ON₇ 計算値 C 61.25, H 4.53, 実験値 C 61.21, H 4.69。

結核菌に対する試験管内抗菌試験 本研究第 1 報⁶⁾ の方法に従った。

大阪大学薬学部, 国立療養所刀根山病院

6) 谷山, 竹村, 安井, 内田: 本誌 74, 113(1954).