UDC 615.778.25~012

224. 中田 公：N-Alkanoyl-4-Acetamidonaphthalene-1-sulfonamide の合成

Isao Nakata : Synthesis of 4-Acetamidonaphthalene-1-alkanoylsulfonamide.

(Pharmaceutical Institute, Keio University*¹)

Branched-chain fatty acids are expected to have better properties than straight-chain fatty acids from surface chemistry and it was considered that the antiviral activity might be increased by improvement of surface activity through introduction of a branched acyl group into the dodecanoyl group in N-dodecanoyl-4-acetamidonaphthalene-1-sulfonamide (PANS-610). Therefore, required branched-chain fatty acids were prepared and their chlorides were condensed with 4-acetamidonaphthalene-1-sulfonamide to obtain N-alkanoyl-4-acetamidonaphthalene-1-sulfonamide with a branched-chain acyl in N¹-position. Examination of antiviral activities of these compounds showed that some of them possessed *in vivo* activity comparable to that of PANS-610. However, synthetic procedures for these compounds are much more complicated than that for PANS-610 and it seems that introduction of a branched-chain acyl group is not practicable.

(Received November 16, 1959)

前2報¹⁾で報告したように N-dodecanoyl-4-acetamidonaphthalene-1-sulfonamide(PANS-610) の acetamido基を水酸基で置換した型式の化合物, またはナフタリン核をテトラリン核で置換した化合物は, いずれもその抗ウイルス性が PANS-610 より劣っており, したがって PANS-610 の部分構造を変化することは, 抗ウイルス薬の検索上好ましいことではないと考えられる. しかしながら PANS-610 の発見が界面活性の強力なアシル基を導入するという着想にもとづくものであることを考慮すれば, ここでアシル基について再検討することも必要であると考えられる. すなわち枝鎖脂肪酸は界面化学的には直鎖脂肪酸よりもすぐれた性質を有するものと思われるので, PANS-610 の N¹-位の dodecanoyl 基の代わりに枝鎖アシル基を導入して界面活性, 細胞膜透過性等を改善すれば, 抗ウイルス性を増強することができるのではないかと考えた. そこで N¹-位に枝鎖アシル基を有する N-alkanoyl-4-acetamidonaphthalene-1-sulfonamide を合成して抗ウイルス性を検討した.

Chart 1.

まず, Table I に示したような α -, β -, γ -, および ϵ -枝鎖脂肪酸を合成し, これにチオニルクロリドを作用させてそれぞれに対応する酸クロリドに変え, これをピリジン中 100° 付近で 4-acetamidonaphthalene-1-sulfonamide と縮合して, N-alkanoyl-4-acetamidonaphthalene-1-sulfonamide を得た (Table I).

この反応において α - または β -位に枝鎖を有する脂肪酸クロリドを用いた場合に反応が円滑に進行せず収率が悪く, 特に α -体を用いる反応ではその収率は 10% にみたなかつた. 他方 γ - または ϵ -枝鎖脂肪酸クロリドを用いた場合は, 直鎖脂肪酸クロリドを使用した場合と同様に, 反応が円滑に進行して収量よく目的物を得ることができた. 以上の結果を考察すると, α - または β -体を用いる反応では立体的な障害が関係していると推察されるので, *p*-acetamidobenzenesulfonamide, *o*-toluenesulfonamide, mesitylenesulfonamide, naphthalene-1-sulfonamide 等を用いて α - または β -枝鎖脂肪酸クロリドとの反応について検討を加えたが, これらの化合物ではいずれも反応が容易に進行することを認めた. したがってこの場合は反応の難易を単に立体的な障害のみで解釈することができないので, さらに検討を加えた上で結論を得たいと思う.

上記の方法で合成した N-alkanoyl-4-acetamidonaphthalene-1-sulfonamide につき日本脳炎中山株ウイルスを用いて *in vivo* test により抗ウイルス性を検した. すなわちウイルス濃度 $10^{-1.25}$ および $10^{-1.5}$ に相当する

*¹ 35, Shinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo.

1) 中田：本誌 83, 1056(1960).

Table I. N-Alkanoyl-4-Acetamidonaphthalene-1-sulfonamide

RCO	Formula	m.p. (°C) (sintered)	Appearance	Yield (%)	N (%)	
					Calcd.	Found
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CHCO}$	$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$	219~222	colorless plates	9.1	6.28	6.30
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CHCO}$	$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$	229~232	colorless plates	9.6	6.28	6.40
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CHCH}_2\text{CO}$	$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$	196 (188)	colorless plates	22.8	6.28	6.34
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CHCH}_2\text{CO}$	$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$	213 (203)	colorless plates	21.4	6.28	6.27
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CHCH}_2\text{CO}$	$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$	164 (155)	colorless needles	23.9	6.09	6.04
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CHCH}_2\text{CO}$	$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$	178 (170)	colorless needles	25.0	5.91	5.78
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}$	$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$	184 (175)	colorless plates	42.7	6.28	6.22
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}$	$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$	187 (180)	colorless plates	60.8	6.28	6.15
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}$	$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$	187 (180)	colorless plates	60.7	6.28	6.30
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}$	$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$	186 (180)	colorless plates	63.6	6.28	6.23
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}$	$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$	213 (207)	colorless plates	65.2	6.28	6.39
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}$	$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$	187 (178)	colorless needles	60.0	5.91	5.85
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CO}$	$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$	187 (180)	colorless plates	65.1	6.28	6.34
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CO}$	$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$	185 (180)	colorless plates	63.1	6.28	6.32
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CO}$	$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$	208 (202)	colorless plates	68.4	6.28	6.13
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CO}$	$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$	183 (175)	colorless plates	67.6	6.09	6.05
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CO}$	$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$	174 (168)	colorless plates	67.8	5.91	5.83

infective brain suspension を調製し、その 0.3 cc を体重 8~10 g の DMK 系マウスの腹腔内に注入して感染させ 72 時間後に被検物質溶液の $\frac{2}{3}$ および $\frac{1}{2}$ LD₅₀ を静脈内に注入し、以後 2 週間にわたりマウスの発症の有無を検した。この結果によると、PANS-610 と同程度の抗ウイルス性を有するものが認められたが、特に秀れた *in vivo* 効果を示す化合物を見出すことはできなかった。

以上のように枝鎖脂肪酸の界面活性に期待して PANS-610 の dodecanoyl 基の代わりに枝鎖アシル基を導入してウイルスに対する吸着性、細胞膜透過性等を高めて抗ウイルス性を改善することを企図し、N¹-位に枝鎖アシル基を有する N-alkanoyl-4-acetamidonaphthalene-1-sulfonamide を合成してそれらの抗ウイルス性を検討したが、期待したような結果が得られなかった。したがってこれらの化合物中には実験化学療法的には PANS-610 同様に興味ある化合物もあるが、枝鎖脂肪酸を合成するために長い工程が必要であるから、実用的な見地からすれば PANS-610 におよばないといえよう。

実 験 の 部

N-Alkanoyl-4-acetamidonaphthalene-1-sulfonamide の一般合成法 4-acetamidonaphthalene-1-sulfonamide 0.022 mol をとり、その約半量を乾燥ピリジン 10 cc に懸垂して 80~90° に保ち攪拌しながら alkanoyl chloride 0.02 mol の約 $\frac{1}{2}$ 量を徐々に注加、つぎに残りの sulfonamide を加えた後、さらに残りの酸クロリド

を反応温度が 110° を超えないように注意しながら注加し, その後約 20 min $100\sim 110^{\circ}$ に保ち反応を完結させる. 冷後反応液をあらかじめ conc HCl 10 cc を加えた 200 cc の氷水中に投入して析出する沈殿を濾取, これを温水 200 cc に NaOH を加えて溶解し, dil AcOH で pH 9 に整え不溶物を濾去し, 濾液を AcOH で酸性として再沈殿する. EtOH より再結.

慶応義塾大学薬化学研究所

UDC 615.778 : 547.854.83

225. 中田 公, 上田武雄: 5-Alkyl-4-amino-2-thiouracil の合成
ならびに抗ウイルス性

Isao Nakata and Takeo Ueda: Synthesis of 5-Alkyl-4-amino-
2-thiouracil and its Antiviral Effect.

(Pharmaceutical Institute, Keio University^{*1})

According to the assumption that an antiviral drug against neurotropic viral diseases should possess neurotropy, especially cerebrotropy, hydrophobic alkyl group and hydrophilic amino group was introduced into thiobarbituric acid to form 5-alkyl-4-amino-2-thiouracil and its effect on the Nakayama strain of Japanese B encephalitis virus was examined.

As a result, it was found that 5-(2-isobutyl-4-methylpentyl)-4-amino-2-thiouracil and 5-(2-ethyldecyl)-4-amino-2-thiouracil exerted remarkable effect *in vivo* but not any activity against the virus *in vitro*.

(Received November 16, 1959)

上田等¹⁾は対日本脳炎 B ウイルス中山株有効性化合物とそれ等の界面活性との関連性を検討しているが, 少なくともアシル基を有する有効性化合物の範囲内では *in vitro* および *in vivo* 活性の発現のためには一定の界面活性が要求されるようである. このような見解にしたがえばアルキル基もアシル基と同様に疎水性基として界面活性の発現に寄与できるものと考えられるので, これに適当な母体構造および親水性基を結合できれば抗ウイルス性化合物の検索に役立つものと思われる.

一方抗ウイルス薬の備えるべき性質の一つとして向組織性を挙げることができる.

日本脳炎治療薬の場合には向脳性が重要である. このような性質を有する化合物としては多々知られているが, 著者等はまずバルビツール酸およびチオバルビツール酸を取り上げた. この系化合物はそのままの型式では抗ウイルス性を示さないが, この系化合物が中枢神経に対して強い親和性を有する点を利用し, これを母体構造としてこれに必要な活性基を導入すれば新しい型式の抗ウイルス性化合物が得られるのではないかと考えた.

そこでチオバルビツール酸系化合物にアルキル基およびアミノ基を導入して界面活性を増強して, 向脳性およびウイルスに対する吸着性, 細胞膜透過性等を兼備したような型式の化合物を着想し, 5-alkyl-4-amino-2-thiouracil を合成して抗ウイルス性を検した.

5-alkyl-4-amino-2-thiouracil 合成の出発物質としては ethyl cyanoacetate が一般的に使用されているが²⁾, 前報で報告したように枝鎖脂肪酸合成の中間体として各種の ethyl alkylcyanoacetate を得ているので主としてこれ等を原料にあて, その他の化合物については alkyl halide と ethyl cyanoacetate とを縮合して ethyl alkylcyanoacetate を合成し, これ等を原料とした. 常法にしたがい ethyl alkylcyanoacetate, ナトリウムアルコラ

^{*1} 35, Shinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo.

1) T. Ueda, S. Toyoshima, T. Wachi: Pharm. Bull. (Japan) **1**, 379(1953); T. Ito, S. Toyoshima, M. Taniguchi, T. Ueda: *Ibid* **1**, 275(1953); *ibid.* **1**, 278(1953); 伊藤: 本誌 **79**, 1240(1959).

2) W. Traube: Ann. **331**, 71(1904).