UDC 615.778.25-012+615.778.25-092

10. 水間豊治, 三奈木康夫, 豊島 滋: Alkyl N-Acetylnaphthionate および
N-Alkyl-4-acetamido-1-naphthalenesulfonamide の合成および抗ウィルス性

Toyoharu Mizuma, Yasuo Minaki, and Shigeshi Toyoshima: Synthesis and
Antiviral Property of Alkyl N-Acetylnaphthionate and N-Alkyl-4-
acetamido-1-naphthalenesulfonamide.

(Pharmaceutical Institute, Keio-Gijuku University,*¹ and Research Laboratory,
Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd.*²)

In order to find better antiviral compounds than PANS-610, 15 compounds of alkyl N-acetylnaphthionate and 16 compounds of N-alkyl-4-acetamido-1-naphthalenesulfonamide related PANS-610 were prepared and their *in vitro* and *in vivo* activity against the Nakayama strain of Japanese B encephalitis virus were examined. However, the decyl, undecyl, and dodecyl derivatives of the two series of compounds were found to have only *in vitro* activity weaker than PANS-610.

(Received February 1, 1960)

上田, 高橋, 村岡, 大木¹⁾による alkylephedrine および alkylnorephedrine の研究, 中田²⁾による alkyl-amino-thiouracil の研究, 著者等³⁾による alkylated barbituric acid の研究において, それぞれ特定のアルキル体が抗ウィルス活性を示すことが見出されている。これらの知見は抗ウィルス性を有しない化合物がアルキル基の導入により抗ウィルス性を獲得することを示し, アルキル基が抗ウィルス性の発現に寄与するものと考えてよいことを指示する。著者等はこのような観点に立つて上田等⁴⁾の見出した抗ウィルス剤 N-lauroyl-4-acetamido-1-naphthalenesulfonamide(PANS-610)の lauroylsulfamoyl group の代わりに alkoxysulfonyl group を導入し, また alkylsulfamoyl group を導入することを着想し, alkyl N-acetylnaphthionate (I) および N-alkyl-4-acetamido-1-naphthalenesulfonamide (II) を合成して抗ウィルス性を検討した。

Alkyl N-acetylnaphthionate の合成 この系化合物の合成法としては, (1) 遊離スルホン酸のアルコールによるエステル化, (2) スルホン酸塩の alkyl halide による置換, (3) sulfonyl chloride のアルコールによる置換等が考えられるが, 著者はこれらの反応を精査して (3) の反応が最も円滑に進行し目的物の収量も良好で一般合成法として適当であることを認めた。

*¹ Shinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo.

*² Ebie-kami 2-chome, Fukushima-ku, Osaka.

1) T. Ueda, K. Takahashi, M. Muraoka, K. Ohki: Pharm. Bull. (Japan) 4, 182 (1956).

2) 中田: 本誌 80, 1065(1960).

3) 水間, 清水, 豊島: 本誌 81, 40(1960).

4) T. Ueda, S. Toyoshima, T. Wachi: Pharm. Bull. (Japan) 1, 379(1953); T. Wachi, T. Wada: Ibid. 2, 429(1954).

すなわちこの合成法は N-acetylnaphthionoyl chloride にアルコールを反応させて (1) 式のように alkyl N-acetylnaphthionate を生成せしめるが, 特に反応に使用する溶媒および反応促進剤の選択が必要であることを認めた。

sodium N-acetylnaphthionate を出発原料としてこれに五塩化リンを反応せしめて N-acetylnaphthionoyl chloride を製出し, これに溶媒を兼ねた縮合剤としてピリジンを使用してアルコールを反応させ, 炭素数 1~15 のアルキルから成る alkyl N-acetylnaphthionate を合成した。これらの中エチル体のみが文献既知である⁹⁾。

N-alkyl-4-acetamido-1-naphthalenesulfonamide の合成 この系化合物の initial member であるメチル体は和智⁹⁾により N-acetylnaphthionoyl chloride に methylamine を反応させて合成されている。著者はこの合成法に準じて (2) 式のように N-acetylnaphthionoyl chloride に alkylamine を反応させて炭素数 1~16 のアルキルからなる N-alkyl-4-acetamido-1-naphthalenesulfonamide を合成したが, アルキルの炭素数による溶媒および反応促進剤の選択が必要であつた。C₁, C₃, C₅, C₈, C₁₀, C₁₁, C₁₃, C₁₅, C₁₆ のアルキル体の合成にはアセトンとピリジンの混合液を, C₂, C₆, C₇, C₉, C₁₂, C₁₄ のアルキル体にはアセトンと水酸化ナトリウムを, またブチル体にはアセトンのみを用いて合成に成功した。

日本脳炎 B ウィルス中山株に対する効果 前述の合成化合物につき抗ウィルス性を検した。in vivo 試験には DMK 純系ハツカネズミを使用して日本脳炎 B ウィルス中山株の 10^{-1.25} 希釈液 0.3 cc (4×LD₅₀) をハツカネズミの腹腔内に接種し, 48 時間後に各化合物の懸垂液 100 mg/kg に相当する量を皮下注射し, 以後 2 週間にわたり発症の有無および生死の判定を行なつた。その結果によれば, alkyl N-acetylnaphthionate および N-alkyl-4-acetamido-1-naphthalenesulfonamide のいずれの系列においても, 5% の危険率で有意の in vivo 効果を示すものを見出し得なかつた。

つぎに in vitro 試験には中山株 (LD₅₀=10^{-8.5}) の希釈液に各化合物の溶液を加えてウィルス濃度が 10⁻³~10⁻⁶, 化合物の濃度が 0.05% または 0.025% となるように調製し, ウィルスと化合物とを 22° で 1 時間接触させた後, 混合物 0.03 cc をハツカネズミの脳内に接種し, 以後 2 週間にわたり発症の有無および生死を検した。その結果を Table I に示す。

Table I は有効性化合物のみを示したものであるが, 両系列において炭素数 10~12 のアルキル体が 0.05% の濃度で増殖を抑制する。この程度の in vitro 効果は PANS-610 よりやや弱い。したがつて N-acetylnaphthionic acid および N-acetamido-1-naphthalenesulfonamide の構造にアルキル基が結合しても抗ウィルス性にそれほど寄与しないものと考えてよい。

実 験 の 部

Alkyl N-acetylnaphthionate の一般合成法 N-acetylnaphthionoyl chloride 0.005 mol, *n*-アルコール 0.005 mol の混合物にピリジン 1.0 cc を滴加した後, しばらく混和を続ければ全体均質粘稠な黄褐色糊状となる。10 min 後水 10 cc を加えて器壁を摩擦すれば水に不溶の樹脂状物は結晶化する。これを濾取し水洗後, EtOH より再結晶して alkyl N-acetylnaphthionate の結晶を得る。なお反応性はアルキル基の長さによつて差異があり, アルキルの炭素数 9 以上のものはほとんど冷却の必要なく, 12 以上では水浴上で 1~2 min 加熱して反応を促進させた。この系化合物は一般に無色の結晶で水に不溶, 有機溶媒に可溶。

N-Alky-4-acetamido-6-naphthalenesulfonamide の一般合成法 a, b, c, d のいずれかの方法によつて合成した。

a) 塩酸アルキルアミン 0.016 mol に Me₂CO 15 cc を加え氷冷しながら, 15% NaOH 4 cc を添加しアミンを遊離せしめる。これにピリジン 0.8 g を加え, 攪拌しながら N-acetylnaphthionoyl chloride 2.4 g (0.01 mol) を少量ずつ投入する。3 hr 攪拌後 NaOH でアルカリ性とし不溶物を濾去, dil HCl で中和し析出する結晶を

5) G. Schroeter: Ber. 39, 1559(1906).

6) T. Wachi: Pharm. Bull. (Japan) 2, 416(1954).

Table I. *in vitro* Screening Test of Alkyl N-Acetylnaphthionate and N-Alkyl-4-acetamido-1-naphthalenesulfonamide

Compound	Concentration (%)	Survival ratio with virus concentration			
		10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶
0.05	10/10	10/10	10/10	10/10
0.025	0/10	0/10	0/10	0/10
0.05	0/10	5/10	8/10	10/10
0.025	0/10	0/10	0/10	0/10
0.05	0/10	5/10	10/10	10/10
0.025	0/0	0/0	0/0	0/0
0.05	0/10	4/10	8/10	10/10
0.025	0/0	0/0	0/0	0/0
0.05	0/10	5/10	10/10	10/10
0.025	0/0	0/0	0/0	0/0
0.05	0/10	7/10	10/10	10/10
0.025	0/10	0/10	0/10	0/10
Control		0/10	0/10	0/10	0/10

Table II. Alkyl N-Acetylnaphthionate

R	m.p. (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis(%)			
				N		S	
				Calcd.	Found	Calcd.	Found
CH ₃	150~152	43	C ₁₃ H ₁₃ NSO ₄	5.02	4.93	11.47	11.29
C ₂ H ₅	151~153	45	C ₁₄ H ₁₅ NSO ₄	4.78	4.46	10.92	10.70
C ₃ H ₇	137~139	37	C ₁₅ H ₁₇ NSO ₄	4.56	4.52	10.41	10.51
C ₄ H ₉	122~124	48	C ₁₆ H ₁₉ NSO ₄	4.36	4.06	9.98	10.08
C ₅ H ₁₁	100~102	27	C ₁₇ H ₂₁ NSO ₄	4.18	4.20	9.55	9.39
C ₆ H ₁₃	97~98	26	C ₁₈ H ₂₃ NSO ₄	4.01	4.16	9.16	9.28
C ₇ H ₁₅	103~105	39	C ₁₉ H ₂₅ NSO ₄	3.86	3.81	8.81	8.94
C ₈ H ₁₇	94~96	37	C ₂₀ H ₂₇ NSO ₄	3.71	3.43	8.25	8.28
C ₉ H ₁₉	105.5~106.5	31	C ₂₁ H ₂₉ NSO ₄	3.58	3.54	8.18	8.10
C ₁₀ H ₂₁	107~108	35	C ₂₂ H ₃₁ NSO ₄	3.45	3.48	7.90	7.90
C ₁₁ H ₂₃	106~108	37	C ₂₃ H ₃₃ NSO ₄	3.36	3.32	7.64	7.50
C ₁₂ H ₂₅	106~108	32	C ₂₄ H ₃₅ NSO ₄	3.23	3.19	7.41	7.19
C ₁₃ H ₂₇	108~109	27	C ₂₅ H ₃₇ NSO ₄	3.12	3.12	7.15	7.16
C ₁₄ H ₂₉	107~109	35	C ₂₆ H ₃₉ NSO ₄	3.04	3.04	6.94	6.62
C ₁₅ H ₃₁	109~111	46	C ₂₇ H ₄₁ NSO ₄	2.97	2.86	6.73	6.63

EtOH より再結晶.

b) 塩酸アルキルアミン 0.01 mol に Me_2CO 10 cc を加え氷冷しながら 15% NaOH 10 cc を滴加後, 攪拌下 N-acetylnaphthionyl chloride 2.4 g (0.01 mol) を少量ずつ投入する. 3 hr 後不溶物を除き, dil HCl で中和し, 析出する結晶を EtOH より再結晶する.

c) *n*-アルキルアミン 0.01 mol, Me_2CO 10 cc およびピリジン 0.8 g に氷冷, 攪拌しながら N-acetylnaphthionyl chloride 2.4 g (0.01 mol) を少量ずつ投入する. 3 hr 後水で希釈し, 析出する結晶を EtOH より再結晶.

d) *n*-アルキルアミン 0.01 mol の Me_2CO 溶液 10 cc に氷冷攪拌しながら N-acetylnaphthionyl chloride 1.2 g (0.005 mol) を含む Me_2CO 溶液 15 cc を滴加する. 3 hr 攪拌後 Me_2CO を一部留去し, 水を加えて析出する結晶を回収, dil NaOH 液に溶解 dil HCl で再び析出させ, 回収し, EtOH より再結晶.

この系化合物はいずれも水に不溶の結晶であつて, その Na 塩は低級アルキルのもののみ水に可溶, アルキルの炭素数が大きくなるにしたがい水に難溶となる. したがつて b 法によつて C_6 以上のアルキル化合物を合成した際には反応液を直ちに HCl 酸性とし, 析出する結晶を回収後水洗, EtOH より再結晶した.

Table III. N-Alkyl-4-acetamido-1-naphthalenesulfonamide

R	m.p. (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis(%)				
				N		S		
				Calcd.	Found	Calcd.	Found	
CH ₃	237~238	32	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ SO ₃	10.06	9.79	11.52	11.59	a
C ₂ H ₅	223~225	27	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ SO ₃	9.58	9.26	10.97	10.79	b
C ₃ H ₇	190~192	46	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ SO ₃	9.14	9.01	10.47	10.08	c
C ₄ H ₉	175~176	44	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ SO ₃	8.74	8.42	10.01	9.97	d
C ₅ H ₁₁	171~173	50	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ SO ₃	8.37	8.07	9.59	9.45	a
C ₆ H ₁₃	175~177	32	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ SO ₃	8.04	7.78	9.20	8.92	b
C ₇ H ₁₅	175~176	30	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ SO ₃	7.72	7.42	8.87	8.49	b
C ₈ H ₁₇	176~177.5	50	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ SO ₃	7.44	7.59	8.51	8.69	c
C ₉ H ₁₉	174~176	25	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ SO ₃	7.17	7.42	8.21	8.61	b
C ₁₀ H ₂₁	178.5~179.5	55	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ SO ₃	6.93	7.07	7.96	7.97	c
C ₁₁ H ₂₃	179~180	45	C ₂₃ H ₃₄ N ₂ SO ₃	6.68	6.57	7.63	7.42	c
C ₁₂ H ₂₅	182.5~184.5	28	C ₂₄ H ₃₆ N ₂ SO ₃	6.48	6.32	7.41	7.19	b
C ₁₃ H ₂₇	180~182	53	C ₂₅ H ₃₈ N ₂ SO ₃	6.26	6.25	7.15	7.06	c
C ₁₄ H ₂₉	180~182.5	35	C ₂₆ H ₄₀ N ₂ SO ₃	6.08	6.06	6.96	6.61	b
C ₁₅ H ₃₁	181.5~182.5	45.5	C ₂₇ H ₄₂ N ₂ SO ₃	5.90	5.58	6.73	6.99	c
C ₁₆ H ₃₃	180.5~181.5	45	C ₂₈ H ₄₄ N ₂ SO ₃	5.73	5.78	6.56	6.63	c

この研究で御声援を賜つた高木誠司先生および御指導を賜つた慶大 上田武雄教授に謝意を表します.

慶応義塾大学薬化学研究所, 大日本製薬株式会社研究部