3-(*p*-Amisoyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrocinchoninonitrile (7-XXVI)²⁵⁾

(8) Isoquinoline 誘導体

4-Isoquinolinecarbonitrile (8-I)²⁶⁾

4-Isoquinolinecarbonitrile 2-Oxide (8-II)²⁷⁾

1,2-Dihydro-2-hydroxy-1-oxo-4-isoquinolinecarbonitrile (8-III)²⁷⁾

(9) Pyrazole 誘導体

5-Amino-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile (9-I)⁴⁾

5-Amino-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide (9-I)⁴⁾

(10) Pyridine 誘導体

2-Amino-6-ethoxy-3,5-pyridinedicarbonitrile (10-I)²⁸⁾

2-Amino-6-ethoxy-3,5-pyridinedicarboxamide (10-II) 10-I 1.00 g, KOH 0.46 g を EtOH 20 ml に溶し, 35% H₂O₂ 40 ml を加え, 60° で 1 hr 加熱. 冷後析出した結晶を AcOH から再結晶. 淡黄色針状結晶. mp 284°. Anal. Calcd. C₉H₁₂N₄O₃ (10-II): C, 48.21; H, 5.36; N, 24.99. Found: C, 48.1; 5.4; N, 25.1. 収量 1.00 g (80%).

(11) その他

3',5',6',7'-Tetrahydrospiro[cyclopentane-1,4'-4*H*-cyclopentapyrimidine]-2'-thiol (11-I)²⁹⁾

2-(Benzylidenamino)-4,5-diphenyl-3-furancarbonitrile (11-II)³⁾

2-Amino-1-cyclopentenecarbonitrile (11-III)³⁰⁾

α -Phenylcinnamonitrile (11-IV)³¹⁾

3-[*N*-(*p*-Toluenesulfonyl)amilino]propionic Acid. (11-V)²²⁾

謝辞 本研究の費用の一部は文部省がん特別研究費によった. ここに感謝の意を表する.

26) F.T. Tyson, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 1841 (1939).

27) 林 英作, 牧野博一, 東野武郎, 薬誌, **94**, 1041 (1974).

28) A.P. Krapcho, P.S. Huyffer, *J. Org. Chem.*, **28**, 2461 (1963).

29) von H. Hartmann, R. Mayer, *J. Prakt. Chem.*, **30**, 87 (1965).

30) Q.E. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5483 (1958).

31) *Beilstein*, **9**, 692.

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
97 (9) 1033-1039 (1977)

UDC 547.751.04.09 : 615.277.3.011.5.076.9

Indole 誘導体の抗腫瘍性スクリーニング

小林五郎, 松田芳郎, 富永義則,^{1a)} 大熊美保子, 篠田泰誉, 河野守宏, 水野伝一^{1b)}
長崎大学薬学部,^{1a)} 東京大学薬学部^{1b)}

Anti-tumor Activity of Indole Derivatives

GORO KOBAYASHI, YOSHIRO MATSUDA, YOSHINORI TOMINAGA,^{1a)} MIHOKO OHKUMA,
HIROTAKE SHINODA, MORIHIRO KOHNO, and DEN'ICHI MIZUNO^{1b)}

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki University^{1a)} and Faculty of
Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo^{1b)}

(Received October 1, 1976)

Sixty-one indole derivatives containing oxindole, spiro-oxindole, and condensed-ring indole were prepared and their antitumor activity was examined using a solid type of Ehrlich carcinoma. 1-Methyl-3-(1-methylthio-1-morpholinomethylene)oxindole was found to have some antitumor effect, but no other derivatives were found effective.

Keywords—oxindole; spiro-oxindole; condensed-ring indole; anti-tumor activity; Ehrlich carcinoma

癌細胞膜の傷害を目標とする制癌合成化学物質の実験的研究の一環として, 著者らは oxindole, spiro-oxindole,

1) Location: a) Bunkyo-machi 1-14, Nagasaki, 852, Japan; b) Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo, 113, Japan.

condensed-ring indole を含む 61 種の indole 誘導体を合成し, Ehrlich carcinoma (固型) を用いて抗腫瘍性のスクリーニングを行なった. その結果, oxindole の誘導体である compound No. 26, 1-methyl-3-(1-methylthio-1-morpholinomethylene)oxindole に抗腫瘍性がみとめられた. しかし, これら誘導体の構造と抗腫瘍性の間にはとくに構造活性相関はみとめられなかった.

実 験 の 部

試料の合成 本研究に使用したサンプルは, それぞれ Table I—IV の reference 欄に引用した文献によって, また引用のない場合には既知の方法によって合成した.

抗腫瘍性の検討 試料の抗腫瘍性のスクリーニング・テストは Ehrlich carcinoma (固型) を用い, すでに報告した方法によって実施した.²⁾ またその結果は Table I—IV に示した.

TABLE I. Anti-tumor Activity of Indole Derivatives

No.				mp (°C)	Dosis mg/ mouse /day	Toxi- city (g)	Sample tumor weight	Control tumor weight	Ratio (%)	Evalu- ation	Ref. No.
	R ₁	R ₂	R ₃								
1	H	H	$\begin{array}{c} \text{CN} \quad \text{CN} \\ \quad \\ -\text{C}=\text{C}- \\ \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	276	^{a)} 1	^{b)} 0/4 ^{c)} 7.8	^{d)} 1.78 ±0.44	^{d)} 1.72 ±0.20	^{e)} 103	^{f)} —	3
2	H	H	$\begin{array}{c} \text{NHCH}_2\text{COOEt} \quad \text{g)} \\ \\ -\text{C}=\text{C}-\text{CN} \\ \\ \text{CN} \end{array}$	153	1	0/5 6.6	1.42 ±0.19	1.47 ±0.44	97	—	4
3	H	H	$\begin{array}{c} \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOEt} \\ \\ -\text{C}=\text{C}-\text{CN} \quad \text{g)} \\ \\ \text{CN} \end{array}$	153	1	0/5 5.4	1.07 ±0.26	1.47 ±0.44	73	±	4
4	CH ₃	CN	$\begin{array}{c} \text{SCH}_3 \\ \\ -\text{C}=\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	192— 193	1	0/5 3.8	1.61 ±0.38	1.33 ±0.30	121	—	15
5	H	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{SCH}_3 \\ \\ -\text{S}-\text{C}=\text{C}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{CN} \end{array}$	195— 196	1	0/4 5.0	1.51 ±0.06	1.20 ±0.10	126	—	5
6	H	H	$\begin{array}{c} \text{SCH}_3 \\ \\ -\text{S}-\text{C}=\text{C}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{CN} \end{array}$	154— 156	1	0/4 5.0	1.47 ±0.09	1.72 ±0.20	86	—	5
7	H	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{NHCH}_2\text{-Ph} \\ \\ -\text{S}-\text{C}=\text{C}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{CN} \end{array}$	230	1	0/4 3.8	1.47 ±0.27	1.72 ±0.20	86	—	5
8	H	H	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ -\text{C}=\text{C}-\text{CN} \\ \\ \text{CN} \end{array}$	246	1	0/4 4.3	1.37 ±0.25	1.72 ±0.20	80	—	
9	H	H	$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ -\text{C}=\text{C}-\text{CN} \\ \\ \text{H} \end{array}$	197	1	0/5 3.4	1.24 ±0.29	1.47 ±0.44	84	—	4

2) Y. Egashira, K. Takano, M. Yamada, Y. Hirokawa, D. Mizuno, M. Abe Y. Masamune, *Japan. J. Med. Sci. and Biol.*, **12**, 463 (1959).

3) 小林五郎, 松田芳郎, 夏木令子, 富永義則, 薬誌, **92**, 1468 (1972).

4) 小林五郎, 古川 淳, 松田芳郎, 鷺田侑子, 薬誌, **87**, 857 (1967).

5) S. Kisaki, Y. Tominaga, Y. Matsuda, G. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **22**, 2246 (1974).

10	H	H		200	1	0/4 2.0	1.23 ±0.21	1.72 ±0.20	72	±	5
11	COCH ₃			166— 167	1	0/4 4.5	1.38 ±0.06	1.20 ±0.10	115	—	6
12	COCH ₃			183— 184	1	0/4 2.5	1.10 ±0.55	1.20 ±0.10	92	—	6
13	H			<i>g)</i> 217	1	0/4 2.8	1.31 ±0.06	1.20 ±0.10	109	—	7
14	H			<i>g)</i> 175	1	0/4 5.3	2.35 ±0.65	1.72 ±0.20	137	—	7
15	H			<i>g)</i> 247	1	0/4 2.8	1.23 ±0.31	1.47 ±0.44	84	—	7
16	H			<i>g)</i> 196	1	0/4 3.7	0.93 ±0.23	1.47 ±0.44	61	±	7
17	H	-Ph		130	1	0/5 4.2	1.28 ±0.11	2.50 ±0.38	51	±	8
18	CH ₃	CH ₃		202	1	0/4 4.5	2.11 ±0.35	1.74 ±0.26	121	—	9
19	H	H		313	1	0/4 7.5	1.95 ±0.56	1.72 ±0.20	113	—	10
20	H	H		>300	1	0/4 6.0	1.70 ±0.26	1.72 ±0.20	99	—	4
21	H			215	1	0/4 2.3	1.56 ±0.18	1.20 ±0.10	130	—	6
22	H	-COOC ₂ H ₅		230	1	0/5 5.8	1.62 ±0.31	1.43 ±0.28	113	—	
23		H		111	1	0/5 5.3	2.35 ±0.65	1.72 ±0.20	137	—	25
24	H	CH ₃		187— 189	1	0/4 1.5	1.27 ±0.16	1.72 ±0.20	74	±	

a) Drugs were given intraperitoneally daily from day 1 to 7.

b) Viability after 14 days.

c) Body weight gain after 14 days

d) Mean tumor weight: (g ± S.E.)

e) Ratio (%): (sample tumor weight/control tumor weight) × 100.

f) Evaluation: +0—25%, +26—50%, ± 51—75%, 76—125%, — >126%.

h) Abbreviations used in this paper:

Et = C₂H₅; -Ph = ; Ts = SO₂--CH₃; HJ = hydriodide

- 6) Y. Tominaga, R. Natsuki, Y. Matsuda, G. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **21**, 1658 (1973).
 7) 富永義則, 夏木令子, 松田芳郎, 小林芳郎, 薬誌, **93**, 931 (1973).
 8) J.E. Pretka, H.G. Lindwall, *J. Org. Chem.* **19**, 1080 (1954).
 9) 富永義則, 松田芳郎, 小林五郎, 薬誌, **95**, 1073 (1975).
 10) 小林五郎, 松田芳郎, 夏木令子, 山口博之, 薬誌, **91**, 934 (1971).

TABLE II. Anti-tumor Activity of Oxindole Derivatives

No.		mp (°C)	Dosis mg/ mouse/ day	Toxic- ity	Sample tumor weight	Control tumor weight	Ratio (%)	Evalu- ation	Ref. No.
25	H	212— 213	1	0/5 8.0	1.75 ±0.10	1.47 ±0.44	119	—	12
26	CH ₃	174— 176	1	0/4 5.3	0.79 ±0.22	1.72 ±0.20	46	+	12
27	CH ₃	242	1	0/5 2.2	1.25 ±0.19	1.47 ±0.44	85	—	12
28	H	261— 263	2.4	0/4 2.5	1.37 ±0.26	1.74 ±0.32	79	—	12
29	CH ₃	153— 154	1	0/4 4.5	1.68 ±0.10	1.72 ±0.20	98	—	13
30	CH ₃	172— 173	1	0/5 0.6	1.23 ±0.23	1.47 ±0.44	84	—	15
31	CH ₃	155— 158	1	0/5 4.0	1.50 ±0.74	2.03 ±0.56	74	±	15
32	H	243— 246	1	0/4 5.5	1.18 ±0.08	1.72 ±0.20	69	±	15
33	CH ₃	192— 193	1	0/5 4.6	1.07 ±0.11	1.43 ±0.28	75	±	14
34	H	224	1	0/5 3.0	1.31 ±0.26	2.03 ±0.56	65	±	
35	CH ₃	>300	1	0/5 1.8	1.25 ±0.18	1.47 ±0.43	85	—	16
36	H	>300	1	0/4 3.0	1.57 ±0.28	1.47 ±0.43	107	—	17

Same as the footnote in Table I.

- 11) 小林五郎, 松田芳郎, 夏木令子, 富永義則, 岡村建彦, 板村明美, 薬誌, **93**, 964 (1973).
- 12) 小林五郎, 古川 淳, 松田芳郎, 薬誌, **86**, 1152 (1966).
- 13) 小林五郎, 松田芳郎, 夏木令子, 富永義則, 曾根正勝, 薬誌, **93**, 612 (1973).
- 14) G. Kobayashi, S. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **12**, 1129' (1964).
- 15) 小林五郎, 古川 淳, 松田芳郎, 中村政記, 夏木令子, 薬誌, **87**, 1044 (1967).
- 16) 小林五郎, 古川 淳, 松田芳郎, 夏木令子, 薬誌, **90**, 132 (1970).
- 17) 富永義則, 夏木令子, 松田芳郎, 小林五郎, 薬誌, **93**, 1520 (1973).

TABLE III. Anti-tumor Activity of Spiro-oxindole Derivatives

No.		mp (°C)	Dosis mg/ mouse/ day	Toxic- ity	Sample tumor weight	Control tumor weight	Ratio (%)	Evalu- ation	Ref. No.
37	CH ₃	228	1	0/4 6.8	1.99 ±0.40	1.72 ±0.20	116	—	
38	CH ₃	237— 238	1	0/5 5.6	1.55 ±0.19	2.50 ±0.38	62	±	
39	H	282	1	0/5 1.8	1.12 ±0.08	1.47 ±0.43	76	—	
40	H	246— 247	1	0/5 5.2	1.47 ±0.10	1.43 ±0.28	102	—	18
41	H	309	1	0/5 3.0	1.74 ±0.25	2.03 ±0.56	86	—	18
42	CH ₃	252— 253	1	0/5 4.6	1.27 ±0.12	1.43 ±0.29	89	—	18
43	CH ₃	156— 157	1	0/5 1.2	0.97 ±0.20	1.47 ±0.43	64	±	18
44	CH ₃	198— 200	1	0/5 0.2	1.63 ±0.40	1.47 ±0.43	111	—	18
45	CH ₃	167— 168	1	0/5 2.2	1.00 ±0.11	1.47 ±0.43	68	±	18
46	CH ₃	222	1	1/5 8.9	1.58 ±0.32	1.33 ±0.30	119	—	

Same as the footnote in Table I.

TABLE IV. Anti-tumor Activity of Condensed-ring indole Derivatives

No.	Compounds	mp (°C)	Dosis mg/ mouse/ day	Toxic- ity	Sample tumor weight	Control tumor weight	Ratio (%)	Evalu- ation	Ref. No.
47		216	1	0/4 5.3	1.35 ±0.30	1.47 ±0.44	92	—	6

18) 小林五郎, 古川 淳, 松田芳郎, 薬誌, 86, 1156 (1966).

48		305	1	0/4 4.0	1.33 ±0.09	1.20 ±0.10	111	—	6
49		222	1	0/4 1.0	1.07 ±0.36	1.20 ±0.10	89	—	7
50		308	1	0/5 5.0	1.98 ±0.64	1.73 ±0.20	115	—	20
51		260— 262	1	0/4 3.8	1.46 ±0.27	1.72 ±0.20	85	—	22
52		228	1	0/5 3.2	1.11 ±0.14	1.47 ±0.43	76	—	15
53		>300	1	0/5 4.8	0.77 ±0.40	1.47 ±0.43	53	±	26
54		290	1	0/5 0.6	1.36 ±0.43	1.47 ±0.43	93	—	26
55		>300	1	0/5 3.0	1.39 ±0.27	1.47 ±0.43	95	—	26
56		324	1	0/5 3.0	1.28 ±0.31	1.47 ±0.43	87	—	23
57		>300	1	0/4 7.5	1.99 ±0.28	1.72 ±0.20	116	—	11
58		>300	1	0/5 —	0.90 ±0.07	1.47 ±0.43	61	±	
59		285— 287	1	0/5 0.2	1.63 ±0.40	1.47 ±0.43	111	—	24

- 19) G. Kobayashi, Y. Tominaga, S. Kisaki, M. Sone, S. Ueno, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **21**, 2344 (1973).
 20) 富永義則, 松田芳郎, 小林五郎, 薬誌, **95**, 980 (1975).
 21) 小林五郎, 古川 淳, 松田芳郎, 夏木令子, 薬誌, **88**, 767 (1968).
 22) 小林五郎, 古川 淳, 松田芳郎, 夏木令子, 薬誌, **89**, 58 (1969).
 23) H. King, J. Wright, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 2314.
 24) E. Schunck, L. Marchlewski, *Chem. Ber.*, **28**, 2528 (1895).
 25) 小林五郎, 松田芳郎, 夏木令子, 富永義則, 薬誌, **91**, 203 (1971).
 26) 小林五郎, 古川 淳, 特許出願公告, 昭 45-2874, 日特, 603235 (1971).

60		277— 278	1	0/5 3.6	1.13 ±0.28	1.47 ±0.43	77	—	21
61		300	1	0/4 4.3	1.05 ±0.05	1.47 ±0.43	71	±	19

Same as the footnote in Table I.

謝辞 本研究の費用の一部は文部省がん特別研究費によった。ここに感謝の意を表する。

〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
97 (9) 1039—1045 (1977)

UDC 547.834.2.04.09 : 615.277.3.011.5.076.9

複素環化合物および Ketenethioacetal 誘導体を中心とする 有機化合物の抗腫瘍性スクリーニング

小林五郎, 松田芳郎, 富永義則,^{1a)} 大熊美保子, 篠田泰誉,
河野守宏, 水野伝一^{1b)}

長崎大学薬学部,^{1a)} 東京大学薬学部^{1b)}

Anti-tumor Activity of Heterocyclic and Ketenethioacetal Derivatives

GORO KOBAYASHI, YOSHIRO MATSUDA, YOSHINORI TOMINAGA,^{1a)} MIHOKO OHKUMA,
HIROTAKE SHINODA, MORIHIRO KOHNO, and DEN'ICHI MIZUNO^{1b)}

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki University^{1a)} and Faculty of
Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo^{1b)}

(Received October 1, 1976)

Eighty-seven compounds of maleimide, five- or six-ring heterocyclic 4H-quinolizines, and ethylene derivatives were prepared and their antitumor activity was examined using a solid type of Ehrlich carcinoma. 1,3-Dicyano-2-benzylamino-4H-quinolizine-4-one was found to have some antitumor effect, but no other synthesized compounds were found effective.

Keywords—maleimide; five-ring heterocyclic; six-ring heterocyclic; 4H-quinolizine; ethylene; anti-tumor activity; Ehrlich carcinoma

癌細胞膜の傷害を目標とする制癌合成化学物質の実験的研究の一環として、著者らは maleimide, five-ring heterocyclic, six-ring heterocyclic, 4H-quinolizine, ethylene 誘導体など 87 種類の化合物を合成し、Ehrlich carcinoma (固型) を用いて抗腫瘍性のスクリーニングを行なった。その結果 4H-quinolizine の誘導体である化合物 No. 32 (1,3-dicyano-2-benzylamino-4H-quinolizine-4-one) に抗腫瘍性がみられた。しかし、テストを行なった化合物の構造と抗腫瘍性間に構造活性相関はとくに認めることができなかった。

実験の部

試料の合成 本研究に使用した試料は、それぞれ Table I—V の reference 欄に引用した文献によって、また引用のない場合は既知の方法によって合成した。

抗腫瘍性の検討 試料の抗腫瘍性のスクリーニング・テストは Ehrlich carcinoma (固型) を用い、すでに報告した方法に従って行なった。²⁾ また実験結果は Table I—V に示した。

- 1) Location: a) Bunkyo-machi 1-14, Nagasaki, 852, Japan; b) Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo, 113, Japan.
- 2) Y. Egashira, K. Takano, M. Yamada, Y. Hirokawa, D. Mizuno, M. Abe, Y. Masamune, *Japan J. Med. Sci. and Biol.*, 12, 463 (1959).