最近のサルファ剤

上尾庄次郎*

Recent Advances in Sulfa Drugs

Shojiro UYEO

周知のごとく、1932 年 12 月に、ドイツの Domagk が、プロントジル (1) (4-Sulfamido-2,4-diaminoazo-benzene) を、細菌感染症の化学療法に応用して、大成功を修めたのが、スルホンアミド剤、すなわち、サルファ剤の最初であるが、それに引き続き Tréfouel らは、プロントジルのようなアゾ化合物は、動物体内で還元されて、簡単な sulfanilamide (2) になり、実は、これが有効物質の本体なのである、と発表し、以来、白色プロントジルと呼ばれて、この簡単な化合物が、広く細菌性疾患に用いられるようになると同時に、きわめて多数の、その誘導体が合成され、抗菌力試験に廻されるようになったのである。かくて何千という合成品の中からえられた、比較的少数のスルホンアミド型化合物が、現在にいたるまで、臨床的に用いられて、著効を示してきたのである。

Sulfa 剤の、臨床的应用は、戦後において、ペニシリンをはじめとする、種々な抗生物質の出現によって、すたれたかとも思われるが、実はさにあらずで、表 1 に示すごとく、その増加のうすせいは、ほとんど一定の割合で伸びてきており、特に、昭和 32 年以後の伸びが大きいのは、ペニシリンショックの問題がやかましくなって、安全なサルファ剤が、見直されてきたためと思われる。また、抗生物質に対する耐性菌ができたことも、その一因かも知れない。

この表 1 で見られるとおり、昭和 32、33 年には、わが国におけるサルファ剤の生産が、急激に増加しているが、その時どのようなサルファ剤が実際に生産されたかを見ると、図 1 のとおりである。

すなわち、33 年度になると、主力生産品は Sulfisomidine, Sulfisoxazole, Sulfadiazine および Sulfathiazole の 4 種となって、他のもろもろの従来の製品は、ほとんど市場から姿を消してしまっているのである。

* 京都大学薬学部 (京都市左京区吉田近衛町)

(発 表 年)			
(1)		Prontosil	1932
(2)		Prontosil album (Sulfamine)	1935
(3)		Urilon	1937
(4)		Sulfapyridine	1938
(5)		Acetosulfamine	1939
(6)		Sulfathiazole	1939
(7)		Sulfaguanidine	1940
(8)		Sulfadiazine	1940
(9)		Sulfamerazine	1940
(10)		Sulfamethazine	1941
(11)		Sulfapyrazine	1941
(12)		Irgafen	1944
(13)		Sulfisoxazole	1947
(14)		Sulfisomidine	1950

表1 サルファ剤総生産量の推移
(年次別推移の様相)

(厚生省医薬品工業生産動態統計による)

昭和33年	364.3% (710.314 kg)
32年	341.1% (665.066 kg)
31年	208.58% (406.715 kg)
30年	201.3% (392.466 kg)
29年	158.4% (313.624 kg)
28年	148.2% (289.049 kg)
27年	139.5% (272.073 kg)
26年	163.5% (318.805 kg)
25年	100% (194.987 kg)

() 内は生産量, % は25年度を100%とした時の各年度の比率。

図1 各種サルファ剤の生産量比率
(厚生省医薬品生産動態統計による)

この中、特に生産量の伸びの大きい Sulfisomidine と、Sulfisoxazole は、従来の Sulfa 剤に見られがちであった副作用、すなわち、尿閉や血尿の起る心配の最も少ない部類に属するもので、このように、効力が一定の限界にくると、次に勝負を決するものは副作用の有無ということになるのは、スルホンアミドにかぎらず、他の多くの医薬品においても、等しく認められるところである。しかるに、昨昭和34年頃から急に持続性サルファ剤というのが脚光をあびて製薬界に登場し、サルファ剤の黄金時代を再現させようといふ試みられている。

この持続性サルファ剤とは、その投与後、長時間(12~24 hr)有効血中濃度が持続されるサルファ剤のことであって、いいかえれば、1回のめば長く効力があるから、普通のサルファ剤のように、4~6 hr 毎に服用しななければならないという面倒さから開放されることになり、また、1日の分量も、1/4 ぐらいに少なくてすむの

で、これで効くならば、それに越したことはない、ということになったのである。現在、なぜそのように、持続性があるのか、その機構については不明ようであるが、とにかく、このカテゴリーに入るサルファ剤が4種、わが国で市販されている。すなわち、Sulfamethoxypyridazine, Sulfadimethoxine, Sulfaphenazole および Sulfisomezole である。以下そのおのおのについて簡単に説明する。

(1) Sulfamethoxypyridazine (8)

本品は、次の方法¹⁾によって合成することができる。

先ず、無水マレイン酸(1)と、ヒドラジン(2)を反応せしめてマレイン酸ヒドラジド(3)とし、これに、オキシ塩化リンを作用せしめて、3,6-dichloropyridazine(4)とすると、このハロゲン2個の中、1個は反応しや

すいが、第二のハロゲンは、強い条件でないと置換が起らないので、この性質を利用して、モノアミノ体(5)を作ることができる。すなわち、ジクロル体を、アンモニアと6 hr 100°C に加熱すると、3-amino-6-chloropyridazine(5)となる。このモノアミノ体は、ピリジン中、カルボエトキシスルファニル酸クロリドを加えて80°Cにおいて反応させた後、生成した(6)のカルボエトキシ基をアル

カリでケン化すれば、3-(*p*-aminobenzenesulfamino)-6-chloropyridazine (mp 189~90°C) (7) が得られる。

本品はまた、別法として、3,6-ジクロル体(4)を、直接 *p*-aminobenzenesulfonamide と炭酸カリの存在のもとに、150°C に加熱しても得られる。本品自身も、強い抗菌力を有するのであるが、これを、メタノール中 sodium methoxide と120°C に加熱すると、3-sulfanilamido-6-methoxypyridazine (mp 182~3°C) (8) が59%の収率で得られる²⁾。これが Sulfamethoxypyridazine である。

なお、コハク酸ヒドラジド(3,6-dioxohexahydropyridazine)と、POBr₃を、ブロム存在のもとに加熱して50%以上の収率で3,6-dibromopyridazineを作り、これに、上と同様の反応を行うときは、クロル誘導体の場合よりも好収率で、目的のスルホンアミド(8)が得られるという報告³⁾がある。

この化合物は、アメリカンサイアミド社の発明にな

るもので、その会社では Kynex という名称で市販し、日本では、レダキン（日本レダリー、武田薬品販売）、ピリダジン（名糖産業）等の名称で販売されている。

(2) Sulfadimethoxine (14) 本品を合成するには、たとえば文献に次の方法がある。

(a) バルビツール酸 (9) に、酸化塩化リンを作用して得られる 2,4,6-Trichloropyrimidine (10)⁴⁾ のクロールは段階的に他の置換基によって、置きかえることができる。すなわち、これを冷時 1 mol の sodium methoxide と反応せしめると、2,6-dichloro-4-methoxypyrimidine⁵⁾ (11) が得られ、これをさらに sodium methoxide と常温で反応させると、6-chloro-2,4-dimethoxypyrimidine⁵⁾ (12) となる。

ここに得たクロール体 (12) に Trimethylamine を作用せしめて 4 級塩 (13) とし、これを sulfanilamide のソーダ塩と acetamide 中で 80°C に加熱すると、N が pyrimidine で置換された 4-sulfanilamido-2,6-dimethoxypyrimidine (14) すなわち、sulfadimethoxine (mp 201~3°C) が生成する⁶⁾。

(b) 普通の sulfonamide 剤の製法のように 4-amino-2,6-dimethoxypyrimidine と *p*-acetoaminobenzene-

sulfochloride とを pyridine 中で反応させても (14) の acetyl 体 (17) (mp 220°C) が得られる。ただし、この 4-amino-2,6-dimethoxypyrimidine (16) は、4-chloro-2,6-dimethoxypyrimidine (12) の ammonolysis でも、4-amino-2,6-dihydroxypyrimidine の塩酸ジメチルアニリンによるメチル化によっても得られず、2,4,6-trichloropyrimidine (10) をアンモニアと反応させて 4-amino-2,6-dichloropyrimidine (15) (mp 270°C) とし、これを sodium methoxide で処理し、はじめて得ることができたものである⁶⁾。

本品は Madribon (Roche), スルキシシ (中外製薬), アプシード (第一製薬), ビノキシシ (塩野義製薬), オムニボン (山之内製薬) 等の商品名で販売されている。

なお、この化合物の製法は、日本においては原報の方が特許申請より早く公知となっている、といわれているので製法特許の問題がどうなるか、関係者の関心の深いところであろう。

(3) Sulfaphenazole (23) 本品は、次の方法によって合成することができる。

(a) Ethoxymethylenecyanoacetate (18) を Phenylhydrazine (19) と反応閉環させて、2-phenyl-3-amino-4-carbethoxypyrazole (20) とし、このカルボエトキシ基をケン化して (21) とし、次いで脱炭酸すれば、2-phenyl-3-aminopyrazole (22) となるが、これを用いて、常法にしたがい *p*-acetylaminobenzene-sulfochloride と縮合し、アセチルをケン化すれば sulfaphenazole (23) とすることができる⁷⁾。

(b) 上にのべた方法では 2-phenyl-3-aminopyrazole の価格が高つくので、これをより安価に合成するため次の方法が考案された。

すなわち acrylonitrile (24) を phenylhydrazine

に Michael 縮合を起させ、 β -cyanoethyl phenylhydrazine (25) とし、これをアルコール性塩酸で処理すると好収量で aminophenyl pyrazoline (26) が生成するが、これは比較的不安定な物質であるが pyrazole (22) への脱水素は良好に進行しない。よって β -cyanoethylphenylhydrazine (25) に対し、閉環と脱水素を同時に行う目的で第二硫酸鉄の存在で希硫酸と処理し、後アルカリ性としてエーテル抽出すれば、2-phenyl-3-aminopyrazole (22) が得られたのである。この場合、同一の試薬によって pyrazoline (26) は脱水素を受けない点より見て β -cyanoethylphenylhydrazine の脱水素が閉環に先行するものであり、その結果中間体として Azo 化合物 (27) が生成するものと考えられている。しかしてこの Azo 化合物はさらにアルカリ性することによって容易に Hydrazone 化合物 (28) に変わり、最後に pyrazole (22) になるものと思われる。

このようにして得られた 2-phenyl-3-aminopyrazole を原料として合成された sulfaphenazole は mp 178~179°C である。

本化合物は Ciba 製薬の発明になるもので Orisul (Ciba) と称し、わが国ではメリアン (大日本製薬) の名称で市販されている。

(4) Sulfisomezole (34) 本化合物の合成には、次の方法が報告⁶⁾されている。すなわち、原料となる 5-methyl-3-aminoisoxazole (32) を合成するのに、ethyl acetylpyruvate (29) と Hydroxylamine を適当な条件下で反応せしめて得られる ethyl 5-methylisoxazole-3-

-carboxylate (30) を Curtius 反応により、まず Hydrazine と反応せしめて Hydrazide とし、これに亜硝酸を反応せしめて、Azide とし、これをエタノール中で加熱して ethyl 5-methylisoxazole-3-carbamate (31) に導いた後アルカリで処理して 5-methyl-3-aminoisoxazole (32) を得ている。

ここに得た 3-amino 体 (32) に *p*-acetylsulfanilchloride を pyridine によるか、あるいはアセトン中で重曹によって縮合せしめると、5-methyl-3-*p*-acetylsulfanilamidoisoxazole (33) が得られ、これを 10% カセイソーダで加水分解して mp 167°C の 5-methyl-3-sulfanilamidoisoxazole (34) すなわち Sulfisomezole が得られる。

本品は最初その構造式から、MS-53 と呼ばれていたもので、塩野義研究所においてはじめて合成された純国産のサルファ剤である。シノミン (塩野義製薬) の名称で市販されている。なお以上のほか最近 Sulfamethoxy-pyridazine に類似した 3-Sulfanilamido-6-thiomethylpyridazine (35) が吉富製薬でつくられ SY-1 の仮称で臨床試験が行なわれその成績の一部が発表せられている。

その他最近 Sulfanilamide 系の糖尿病治療剤や利尿剤が市販にあるがここでは省略する。

文 献

- 1) J. Druey, Kd. Meier, K. Eichenberger, *Helv. Chim. Acta* **37** 121 (1954)
- 2) J. H. Clark, J. P. English, *J. Am. Chem. Soc.* **80** 980 (1958)
- 3) C. Pedrali, A. Mantegani, *J. Org. Chem.* **23** 778 (1958)
- 4) S. Gabriel, *Ber.* **33** 3666 (1900)
- 5) E. Büttner, *Ber.* **36** 2227 (1903)
- 6) W. Klötzer, H. Bretschneider, *Monatsh.* **87** 136 (1956)
- 7) P. Schmidt, J. Druey, *Helv. Chim. Acta* **41** 306 (1958)
- 8) 加納, 緒方, 塩野義年報 **7**, (1) 1₁ (1957); **8** 3 (1958)