最近の含硫黄医薬

井手 純也*

Current Drugs-containing Sulfur Atom

Junya Ide*

Recently marketed and developing drugs are reviewed, whose mode of actions results from the functional groups containing sulfur atom, and whose molecular structures with sulfur atom possess characteristic biological activities.

緒 言

含硫黄医薬品は現在ではその治療分野も多岐にわたり、その治療効果は人類に多大の貢献をしてきた。本章では含硫黄化合物のうち最近市場化されたもの、現在開発中のもの、またその作用、化学構造において興味あるものを中心にして作用機序が硫黄に関連しているもの、硫黄原子を含む骨格に特異な作用があるものについて、主として化学構造による分類をもとに述べてみたい。なお紙面の都合上省略したものもあるが他の文献¹⁾を参照して頂きたい。

含硫黄医薬品の発達は歴史的にみると大きく三つに分けられる。一つは Domagk (1932) によって色素の pron-tosil に抗菌作用が発見されたことによって化学療法剤としてのスルホンアミド系薬剤が生れ、次いでこのスルホンアミドの二つの副作用の研究からスルホンアミド系の利尿剤や血糖降下剤へと発展した。第二の流れは抗ヒスタミン剤として研究されていたフェノチアジン類が中枢神経作用をもつことがフランスの研究者によって1950年頃見出され、1952年に Courvoisier²⁾ らによって向精神薬の先がけとなった chlorpromazine が合成された。そしてフェノチアジンの化学修飾によって消炎鎮痛剤、抗パーキンソン剤などのフェノチアジン誘導体が生れ、さらに bioisosterism³⁾, Hansch らの定量的構造活性相関 (QSAR)⁴⁾ などの発達によって新しい骨格をもつ向精神薬の発展へとつながる。また第三にはペニシリン、セファロスポリン等の含硫黄 β-ラクタム系抗生物質の出現とその開発研究である。人類にとって近年の重大な細菌感

染症の克服はこれら薬剤に負うところ極めて大である。一方有機合成化学においても近年の sulfur chemistry および硫黄を用いた carbanion chemistry の発展は medicinal chemistry の分野にも大きく影響を与え、今後硫黄は医薬の分野でもますます重要性を増すと思われる。

1. スルホンアミド類

1.1. スルホンアミド系抗菌剤 sulfa 剤は最近では抗生物質にとって代られ、現在新規な sulfa 剤の開発はほとんど行なわれていないが、sulfamethoxazol (1)

Fig. 1

* 三共(株)中央研究所 ()

* Sankyo Central Research Laboratories ()

と trimethoprim (2) の合剤は広い抗菌スペクトルと抗菌作用をもち近年市場化された。スルホンアミド類は細菌の tetrahydrofolic acid (3) の生合成過程の *p*-アミノ安息香酸 (PAB) と代謝拮抗するが、さらに (2) が dihydrofolic acid (4) から (3) への還元過程を阻害する⁵⁾いわゆる “double blocking” によってこの合剤は強い抗菌力を有している。(図 1)

1.2. スルホンアミド系利尿剤⁹⁾ Southworth (1937) がスルホンアミドを抗菌剤として用いた際に利尿作用のあることを見出した。スルホンアミドは腎臓における炭酸ガス加水反応 $[\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3]$ 酵素であるカーボニックアンヒドラーゼを阻害する⁷⁾。

1.2.1. ベンゼンスルホンアミド系化合物 現在利尿剤は持効性がありそして Na^+/K^+ の比が大きいものが求められている。最近市場化されたものや開発中のこの系の利尿剤には bumetanide (5)⁸⁾, mefurside (6)⁹⁾, metolazone (7)¹⁰⁾, SE-1520 (8)¹¹⁾ 等がある。(6), (7) には血圧降下作用も認められ降圧利尿剤ともいえるものである。(8) は市場化されている furosemide (9) に比べ持効性でしかも Na^+/Cl^- イオンの排泄も大きい。しかし長期投与により他の利尿剤と同様、低血糖症や低カリウム症が生ずる¹²⁾。(図 2)

Fig. 2

Feitらはベンズイソチアゾール-1,1-ジオキシド(10), (12) に強い利尿作用と Na^+/Cl^- などの塩分排泄作用のあることを見出している。これは(10), (12) が溶液中でそれぞれ開環したスルホンアミド体(11), (13) との間に平衡が存在するためとしている¹³⁾。(図 3)

Fig. 3

1.2.2. サイアザイド系化合物 この系の利尿剤の研究は現在あまり活発でない。前出の furosemide 類(1.2.1.)や 1.2.3. 項で述べる ethacrynic acid 類に優れた利尿剤が出現しているためであろう。Du-5747 (14) が本邦で市場化されようとしている。

1.2.3. その他の含硫黄利尿剤 スルホンアミド系以外の利尿剤では、現在 ethacrynic acid (15) が重要である。この系での含硫黄化合物には tricrynafen (16) がある。(16) は尿酸排泄作用を併有する利尿剤として注目される¹⁴⁾。スルホンアミド系利尿剤の副作用である低血糖症や低カリウム症の解決は今後の問題であるが、アミノチアゾール体(17)は Na^+/K^+ の比を改善している点で興味ある化合物である¹⁵⁾。(図 4, 表 1)

Fig. 4

Table 1 Diuretic Activity and Na^+/K^+ ratio

Compound	Dose (mg/kg)	Vol. (ml/kg)	Na^+	K^+	Cl^-	Na^+/K^+
17	50	12.1	3.12	1.93	4.07	1.61
17	5	20.1	2.25	1.55	2.70	1.45
Chlothiazide	6	7.64	1.72	1.19	1.97	0.68

1.3. スルホニルウレア類 抗菌剤のスルホンアミド類の副作用として血糖降下作用が見出されたことよりスルホニルウレア系経口糖尿病治療薬が生れた。スルホニルウレア剤は膵臓からインシュリンの分泌を促進することによって血糖降下作用を現わす。glypentine (18)¹⁶⁾, gliflumide (19)¹⁷⁾ は tolbutamide (20) より持続性がありまた 1000 倍の活性がある。glicaramide (SQ-65993, 21) は血糖降下作用と共に血漿中のトリグリセリドと遊離脂肪酸の濃度を低下させる¹⁸⁾。glisoxepid (RP-22410, 22)¹⁹⁾ と glipizide (K-4024, 23)²⁰⁾ は *in vitro* でラット肝臓の L-ラクテート L-アラニンからの糖新生を阻害する。(図 5)

2. スルホン類

2.1. 抗酸性菌薬剤

ドや β -ラウタム系抗生物質、その他一般の抗菌剤では無効である抗酸性菌（結核菌・癩菌等）に有効であるが、結核菌に対してはイソニコチン酸ヒドラジドよりもかなり弱い。現在は癩病、マラリアに対して用いられている。DDS (24) の代謝物ではないかと考えられている DH-DS (25) は抗マラリア作用はないが、DDS 療法の副作用であるメトヘモグロビン尿症を顕著におこす。またそのテトラセチル体の TAHDS (26) は 160 mg/kg で抗マラリア作用があり、しかもメトヘモグロビンの形成がなく (24) より優れている²¹⁾。(図 6)

2.2. チアムフェニコール chloramphenical (27)

の NO_2 基を CH_3SO_2 基に代えた thiamphenicol (28) は抗菌性において (27) より弱い²²⁾, (27) の再生不良性貧血症が問題になっている折, その副作用との兼ね合いで注目される。(図 7) アルキルスルホン化合物は催眠鎮静作用があり一時期用いられたが現在では優れた向

精神薬があるのでほとんど用いられない。

3. チオアミドおよびチオ尿素類

3.1. チオ尿素系化合物 駆虫作用のあるチオカーバメート (29) は 50 mg/kg で羊や家畜の *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus* に 97% 有効であり, また 100 mg/kg で *Nematodirus*, *Cooperia* に対し顕効を有する²³⁾。26354 RP (30) は住血吸虫に活性があり²⁴⁾。また (31)²⁵⁾ は人やサルで抗-*Schistosoma mansoni* 活性を有する。(図 8)

3.1. チオ尿素系化合物 駆虫作用のあるチオカーバメート (29) は 50 mg/kg で羊や家畜の *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus* に 97% 有効であり, また 100 mg/kg で *Nematodirus*, *Cooperia* に対し顕効を有する²³⁾。26354 RP (30) は住血吸虫に活性があり²⁴⁾。また (31)²⁵⁾ は人やサルで抗-*Schistosoma mansoni* 活性を有する。(図 8)

その他チオセミカバゾン誘導体 R-NHNH-C(=S)NHR' も Domagk が抗結核剤を研究した結果発見された化合物であるが最近はまだ研究されていないので省略する。

4. 三環性含硫黃化合物

この類に属するものとして緒言でも述べた如くフェノチアジン類がある。chloropromazine (CPZ) (32) の誕生によって向精神薬の領域に大きな貢献をし、最近ではフェノチアジン系化合物の研究は向精神薬のみならず抗ヒスタミン剤、消炎剤、抗パーキン氏病剤等多方面にわたっている。一方、フェノチアジンからの化学修飾によってチオキサラン類、ジベンゾ [b, f] チエピン類等の「6・7・6」3環性化合物の研究も活発である。

4.1. フェノチアジン類

4.1.1. フェノチアジン系抗精神薬 butyrophenone
系と共に現在も研究されている。pipothiazine (IL-19552, 33)²⁴⁾ は持続性抗精神薬として臨床試験中であり、慢性精神分裂症に対する二重盲検試験でも fluphenazine (34) と同等の活性を有し、一回投与においても

4.1.1. フェノチアジン系抗精神薬 butyrophenone
系と共に現在も研究されている。pipothiazine (IL-19552, 33)²⁴⁾ は持続性抗精神薬として臨床試験中であり、慢性精神分裂症に対する二重盲検試験でも fluphenazine (34) と同等の活性を有し、一回投与においても

(33) は (34) の2倍の持続性を有する。CPZ (32) の N-クロロエチル体 (P-B 845 Cl, 35) は動物の行動試験では CPZ の 1/4 の活性であるが抗-amphetamine motor activity 試験では作用の持続性がみられる²⁷⁾。promethazine (36) は逆説睡眠に対し投与量に応じた抑制を示すが, pentobarbital より弱い逆説睡眠のはねかえり現象を示す。この特色はアルコールやバルビタールの乱用によっておこる禁断症状の治療に有効であろう²⁸⁾。また化合物 (37) はパーキンソン氏病に有効である。(図 9)

Fig. 9

4.2. チオキサテン類 フェノチアジン類の副作用を軽減する目的でチオキサテンが研究されたが現在あまり活発に研究されていない。Kaiser ら²⁹⁾ はキサテン誘導体を多数合成し、その構造活性相関 (SAR) を調べている。その中で (38), (39) はラットの眼瞼下垂試験で CPZ のそれぞれ7倍、8倍の活性がある。(図 10)

Fig. 10

4.3. ジヒドロジベンゾチエピン類 最近多数のジヒドロベンゾ[b,f]チエピン誘導体が合成され、抗精神作用について SAR の研究が行われている。(40a) は回

転棒試験で CPZ の 10 倍の活性を示し³⁰⁾, octometothiepin (40b) と同等の活性である。(40c), (49d) は回転棒試験で強い活性を有する³¹⁾。metitepin (40e) の thioalkyl 同族体の中では (40f) のみに活性がある³²⁾。環状アセタールを N の置換基にもつ (40g), (40h) は (40e) とほぼ同等の活性である³³⁾。(40) の S や 4'-N を酸化すると中枢神経抑制作用は消失する³⁴⁾。(40) の 4-CH を N に置換した aza 化合物 (41a, b) は (40) に比して中枢神経作用は顕著に低下する³⁵⁾。(図 11)

Fig. 11

5. その他の含硫黄異項環化合物

5.1. 抗不安抗痙攣剤 ベンゾチアゼピン類には鎮静、催眠、抗不安等の向精神作用をもつ薬剤が開発されている。このチアゼピン類の化学修飾から含硫黄化合物神経薬が研究されている。bentazepan (42) は抗不安作用の向用があり抗電撃ショック試験では chlordiazepoxide の 1/3 の活性を有する³⁶⁾。benzothiazepin (43) は顕著な抗不安作用を含む中枢神経作用がある³⁷⁾。Y-7131 (44) は diazepam (45) の 2~4 倍の弛化作用を示す³⁸⁾。中西ら³⁹⁾によって合成されたチエノ [2,3-e] [1,4] ベンゾチアゼピンのうち (46) は最も活性が強く 0.3 mg/kg 静脈注射 (i. v.) で metrazol 拮抗作用がある。またチアゾロン化合物 (47) にも抗-metrazol 作用がある⁴⁰⁾。

優れた抗痙攣作用のある fluoroalkylbenzodiazepine (48) が合成されている⁴¹⁾。悪性高血圧症患者の緊急治療薬として欧米で近生市場化された diazoxide (Hyperstat®, 49) は意外にも弱いトランキライザー作用を示す⁴²⁾。(図 12)

Fig. 12

5.2. 循環器用薬

5.2.1. 冠血管拡張剤および降圧剤 冠血管拡張剤である Herbesser® (50) が向精神薬系のベンゾチアゼピン類の研究から開発されている。thiamendine (Hoe-440, 51) は clonidine よりも腎性高血圧ラットでは冠血管拡張作用は弱い、犬、ネコでは弱い交感神経興奮作用を示す⁴³⁾。Ab-31699 (52) は高血圧犬で遅効性でかつ持続性の降圧効果を示す⁴⁴⁾。利尿剤のチアザイド (1.2.2.) に類似したジアゾキサイド類の (53), (54) および前出の (49) に血管および冠血管拡張作用が見出されている。(53) は心圧および心拍数を低下させるが心臓には変化ない⁴⁵⁾。また (54) は DOCA 高血圧ラットや犬で末梢血管拡張作用がある⁴⁶⁾。(図 13)

Fig. 13

5.2.2. 動脈硬化作用薬 tibric acid (55) は脂質低下作用があり、スルファミル安息香酸系では最も活性である⁴⁷⁾。probucol の同族体である DH-990 (56) もラットでトリグリセリドの濃度を低下させる⁴⁸⁾。利胆剤である ST-9067 (57) は血漿中のコレステロールとトリグリセリド濃度を低下させる⁴⁹⁾。Wy-14643 (58) も作用機序は clofibrate に似ているが、それよりも強いコレステロール低下作用がある⁵⁰⁾。興味あることにニンニクの成分であるアリシン (59) はラットの血清、肝脂肪および肝臓の triglyceride を低下させる⁵¹⁾。従ってしばらくたてのニンニクジュースは血清コレステロールに起因する

Fig. 14

疾患を予防する⁵²⁾。(図 14)

5.3. 消炎剤 消炎剤は非常に多種類のものが開発されているが、基本的には、アスピリン系、フェニル酢酸およびフェニルイソプロピオン酸系が大部分である。含硫黄消炎剤も本質的にはこれらの系に含まれる。最近研究開発されているものに (60)⁵³⁾, (61)⁵⁴⁾, (62)⁵⁵⁾ がある。(図 15)

Fig. 15

5.4. 抗アレルギー剤 doxantrazole (63) はラットの受動皮ふアナフィラキシー (PCA) およびアレルギー性気管支収縮を抑制し、また 200 mg/kg (経口) で特異的抗体に感作したぜんそく患者の気管支発作を直ちに抑制する⁵⁶⁾。thiazolyloxypropanolamine (64) は選択的 β -受容体遮断作用をもち心筋興奮薬として可能性がある⁵⁷⁾。(65) は非特異的 β -遮断剤で propranolol よりも強い活性を有する⁵⁸⁾。(図 16)

Fig. 16

5.5. 免疫および制がん剤

5.5.1. 免疫増強および抑制剤 生体の重要な防衛機構である免疫作用を高めることによって制がん効果を発揮させる治療方法が最近注目を集めている。駆虫剤の levamisol (66) に免疫増強作用が見出され、制がん剤との併用などの研究が行なわれている⁶⁹⁾。また (66) はリウマチに対する効果や抗ビールス作用も報告されている⁶⁹⁾。Wy-13876 (67) は (66) よりさらに強い免疫増強作用があり、制がん剤との併用では非常によい結果が得られている⁶⁹⁾。

azathiopurine (68) は生体内では 6-mercaptopurine (69) になる。この両者共免疫抑制作用がある。これらはプリン同族体として核酸合成を阻害することによって制がん効果を発揮する⁶⁹⁾。D-penicillamine (70) は従来重金属による中毒やシステイン尿症、Wilson 氏病等に用いられて来たが、最近リウマチの治療薬として注目されている。恐らく (70) は免疫反応を修飾するらしい⁶⁹⁾。

(図17)

Fig. 17

5.5.2. 制がん剤 R-17934 (71) はマウス白血病 L-1210 に対して有効である⁶⁴⁾。葉酸の拮抗剤として含硫黄葉酸同族体 (72) も制がん作用がある⁶⁵⁾。disulfiram

(73) はラット、マウスの発がん性物質によるがんに対して有効である⁶⁶⁾。(図 18)

Fig. 18

ヌクレオチド類には核酸合成に拮抗して抗腫瘍作用をもつものがある。一方チオ糖類は一般に低毒性であることからチオヌクレオチド誘導体には興味あるものがある⁶⁷⁾。Bobek らは 6-ribosylmercaptapurine (74) およびその 4'-チオ同族体 (75, 76) を合成しこれらの抗腫瘍および抗菌作用を調べている⁶⁸⁾。また (75) は毒性が低く、ラットに 100 mg/kg (i. v.) 3 日間連続投与で何ら毒性を示さない。arabinosylcytosin (77) は急性白血病に対する臨床試験が現われているが、この thio-同族体 (78) およびその 2,2'-環状化合物 (79) の活性は (77) と同程度であるが、thio 糖が一般に低毒性であることからさらに現在 *in vivo* による研究が進められている。また (78), (79) にはヘルペス型ウイルスに対しても強い活性がある⁶⁹⁾。(表 2, 図 19)

Fig. 19

Table 2 Inhibition by 4'-Thionucleosides in vitro^{a)}

Purine derivatives	S. faecium	E. coli	Leukemia L-1210	Ehrlich's ascites carcinoma
6-Chloro-9-(1'-thio-β-D-ribofuranosyl) (76)	6×10 ⁻⁷	>10 ⁻⁸	2×10 ⁻⁵	1×10 ⁻⁵
6-Chloro-9-(β-D-ribofuranosyl)	2×10 ⁻⁴	9×10 ⁻⁶	3×10 ⁻³	5×10 ⁻⁵
6-mercapto-9-(1'-thio-β-D-ribofuranosyl) (75)	2×10 ⁻⁶	>10 ⁻⁸	5×10 ⁻⁵	1×10 ⁻⁴
6-mercapto-9-(β-D-ribofuranosyl) (74)	6×10 ⁻⁸	3×10 ⁻⁶	5×10 ⁻⁷	8×10 ⁻⁷
9-(4'-thio-β-D-ribofuranosyl)	8×10 ⁻⁶	>10 ⁻⁸	6×10 ⁻⁴	4×10 ⁻⁴
9-(β-D-ribofuranosyl)purine	>10 ⁻⁸	>10 ⁻⁸	2×10 ⁻⁶	3×10 ⁻⁶
6-dimethylamino-9-(4'-thio-β-D-ribofuranosyl)	7×10 ⁻⁸	>10 ⁻⁸	4×10 ⁻⁴	5×10 ⁻⁴

a) 50% Inhibitory Concentration

5.6. 寄生虫 ニトロチオフェン誘導体 (80) は *Trypanosoma cruzi*, *T. rhodesiense* に対し顕著な殺虫作用を有する。なお (80) の二つのヘテロ環にエチレン (-CH=CH-) 基を挿入するとその活性は消失する⁷⁰⁾。チアゾール誘導体 (81 R=H, NH₂, NHAc) は *Eimeria* 属に有効な抗コキシジウム作用を有する⁷¹⁾。RP-26354 (82) は住血吸虫に対し有効である⁷²⁾。チオフェン誘導体 (83) は *Ascaris suum* に対する活性が報告されている⁷³⁾。その他 (84)⁷⁴⁾, (85)⁷⁵⁾ にも広範囲の駆虫作用がある。(図 20)

Fig. 20

6. 含硫黄抗生物質類

6.1. β-ラクタム系抗生物質⁷⁶⁾ 抗生物質薬剤は非常に多数のものが市場化されているが大別するとアミノグリコシド系, テトラサイクリン系, マクロライド系, β-ラクタム系, その他に分類される。昭和 51 年の国内医薬品の品目別売上上位20位までに抗生物質製剤が9品目入っており, その中で β-ラクタム系抗生物質が8品目を占めていることでもこの系が如何に最近注目されているかがわかる。

β-ラクタム系抗生物質は細菌細胞壁成分であるペプチドグリカンの生成の際の酵素であるトランスペプチダーゼに β-ラクタム抗生物質が代謝拮抗的に作用し, 細菌の細胞壁の形成を阻害し, 細胞内の高い内圧に耐えられず細胞は破壊, 死滅する。この作用機序は細菌にのみ

特有のものであるので β-ラクタム系抗生物質は高等動物にとっては極めて安全度の高い治療薬といえる。

現在ペニシリンおよびセファロスポリン誘導体は発酵法によって得られるそれぞれ6-アミノペニシリン酸 (6-APA, 86) と 7-アミノセファロスポリン酸 (7-ACA, 87) をそれぞれ原料として半合成的に得られている (図 21)

Fig. 21

6.1.1. ペニシリン類 ペニシリンはこれまで, 耐酸性, 耐ペニシリナーゼ (耐 β-ラクタメース), および抗菌スペクトルの拡大を目的として研究され現在十数種類が商品化されている。β-ラクタム系抗生物質の研究は現在セファロスポリン系が主流をなしている。しかしこれまでの β-ラクタム系抗生物質では無効である緑膿菌 (*Pseudomonas* 属) に有効なもの, また経口吸収の良い

ペニシリンの開発は続いている。

Amoxycillin (88) は最近市場化された 広 範囲抗菌スペクトル剤である。PC-455 (89) は市場化されている carbenicillin (90) よりも 5~10 倍緑膿菌に活性をもつ⁷⁷⁾。PC-904 (91)⁷⁸⁾ も緑膿菌に対し (90) よりも強いが β -ラクタメース産生の *Staphylococci* に対しては無効である。CP-33994 (92)⁷⁹⁾、T-1220 (93) も緑膿菌に (90) のそれぞれ 4~5 倍の活性を有しているが (92) は ampicillin 耐性菌株には無効である。

経口用ペニシリンは一般にペニシリンのエステル型のものが多く研究されている。bacampicillin (94) は経口吸収が非常に優れ、また人の血清中でも ampicillin (95) の 3 倍の抗菌力を有し、しかも投与後速やかに活性代謝物である (95) を遊離する⁸⁰⁾。carbenicillin (90) のエステル型である carfecillin (96) も新しい経口剤として開発中である⁸¹⁾。(図 21)

6.1.2. セファロsporin類⁸²⁾

6.1.2.1. 7-H セファロsporin類 セファロsporin類の研究方向もペニシリンとほぼ同じであるが、特にグラム陽性、陰性菌両方に活性のある広域抗菌スペクトルのものや経口剤などが指向されている。現在研究の一般的傾向として天然系の 3-OAc 基を *S*-複素環に変換されていることは含硫黄医薬として興味がある。開発中のものを幾つか拾ってみる。SKF-59962 (97) は *in vitro*, *in vivo* 共に市販されている cephalothin (98), cefazolin (99) よりも抗菌力は同等または優れている⁸³⁾。cefuroxime (100)⁸⁴⁾ は β -ラクタメースに対し抵抗性が強くかつ抗菌スペクトルも従来のものに比べ拡大されている。また (100) はセファロsporin系では緑膿菌に有効な特徴を有する現在唯一のものである。ceftazolidim (CG-B 30, 101) は cefazolin (99) 型のものであるが抗菌スペクトルが広く、グラム陽性および陰性菌による疾患のそれぞれ 85%, 65% に有効である⁸⁵⁾。その他開発中のものに cephradine (102)⁸⁶⁾, cephradine (103)⁸⁷⁾, cefamandole (104)⁸⁸⁾ 等がある。

経口用のセファロsporinとしては cefatrizine (105) がある。(105) は *in vitro* では市販の cephalixin (106) と同等の抗菌力で抗菌スペクトルも他の市販品ともほぼ同等である。(106) は (98), (99) を用いた場合に交差耐性がみられる⁸⁹⁾。その他 FR-10612 (107)⁹⁰⁾, BL-S217⁹¹⁾ (108) などが経口剤として開発中である。また 3 位の CH_2OAc が Cl 原子に代った新しい型の cefachlor (109)⁹²⁾ も経口剤として注目される。(図 22)

β -ラクタム系抗生物質は β -ラクタメースによる失活が問題であるが、Glaxo 社の MCO (110)⁹³⁾ は興味あ

Fig. 22

るセファロsporin誘導体である。MCO は 3 位に α -メルカプトピリジン-N-オキシド (111) を有し、(98) よりも強い抗菌力を有するが、 β -ラクタメースによって加水分解を受けた後もその際に遊離する (111) 自身の抗菌性によって強い抗菌力をもっている。(111) は “Omadin®” の名称で殺菌用としてシャンプー等に入れて商品化されているが、毒性のために医薬には用いられていない。従って MCO も実用化の可能性は少ないが、セファロsporin骨格と 3 位の置換基自身とに抗菌性を兼ね備えたいいわゆる “dual mode of action” のセファロsporinとして今後の研究に一つの示唆を与えるものであろう。(図 23)

6.1.2.2. 7-メトキシセファロsporin類 7-ACA (87) はセファロsporin属の真菌 (不完全菌) から産生されるが、*Streptomyces* 属の放線菌が 7 位にメトキ

Fig. 23

シ基を有するセファロsporin類を産生することが1971年のICAAC（アメリカ化学療法学会）でMerck, E. Lilly両社から発表された。7-メトキシセファロsporinの抗菌力はグラム陽性菌には少し弱いがグラム陰性菌には優れた傾向がみられ、今後7-メトキシセファロsporinの開発が期待される。なお7-メトキシセファロsporinは化学的に7-H体のメトキシ化法によっても最近合成可能となった⁹⁴⁾。

この系ではcefoxitin (112)⁹⁵⁾とCS-1170 (113)⁹⁶⁾とが現在開発中である。(112)と(113)は共にグラム陰性菌の桿菌および球菌にも有効であり、またセファロsporin耐性菌が産生するβ-ラクタメースによって破壊されにくいのがこの群の大きな特徴である。(図24)

Fig. 24

6.1.2.3. オキソおよびカーボセファロsporin

セファロsporin類の研究は当然の結果として、種々の関連化合物をもたらした。その中でセファロsporin骨格の1位の硫黄原子を他の酸素、炭素原子に置換したoxocephalothin (114), carbocephalothin (115)がChristensenら⁹⁷⁾によって合成された。(114), (115)（共にラセミ体）は興味あることにcephalothin (98)（光学活

性）とほぼ同程度の抗菌力をもっている。(表3, 図25)

Fig. 25

6.1.3 Thienamycin 1976年のICAACでMerck

社は*Streptomyces cattaleya*よりthienamycin (116)が単離されたことを発表した⁹⁸⁾。(116)は硫黄原子が環外に出た構造のβ-ラクタム系抗生物質でグラム陽性および陰性菌に対してばかりでなく、特に緑膿菌に強い抗菌力を有し、しかも低毒性のようである。今後の研究が期待される化合物である。(図26)

Fig. 26

6.2. その他の含硫黄抗生物質 アミノグリコシド

系生物質にはストレプトマイシン、カナマイシンなど多数市場化されているが、最近チオ糖抗生物質のclindamycin (117), lincomycin (118)が臨床試験中である⁹⁹⁾。またグリコシド・リグナン誘導体にチエニル基をもつ(119)はマウス白血病L-1210に顕著に有効であり、臨床的にも有効である¹⁰⁰⁾。(図27)

Fig. 27

7. 環状多硫化物

環状多硫化物類は天然にはあまり多く見出されてい

Table 3 Minimum Inhibitory Concentration (MIC) Expressed in $\mu\text{g/ml}$.

Compound	Staphylococcus aureus 2865	Streptococcus pyogenes 3124	Klebsiella sp. 2882	Escherichia coli 2884	Shigella sp. 2880	Salmonella schottmuelleri 2837
Na cephalothin (98)	<0.39	<0.39	3.12	6.25	3.12	3.12
114 (-O-)	<0.39	<0.39	6.25	6.25	6.25	6.25
115 (-CH ₃ -)	1.56	<0.39	6.25	6.25	3.12	3.13

いが最近幾つかのものが海藻¹⁰¹⁾ やキノコ類¹⁰²⁾より発見され興味ある生物活性を示している¹⁰³⁾。Faulkner ら¹⁰⁴⁾は紅藻類の *Chondria californica* より抗菌活性のある化合物を見出した。構造は (120) または (121) のどちらかと考えられているが未確定である。(図 28)

Fig. 29

8. 含硫黄プロスタグランジン類

プロスタグランジン (PG) に関する最近の研究は従来の primary PG (PGE₂ (122), PGF_{2α} (123)) の他に最近の thromboxane A₂ (124), prostacyclin (125) の発見により生体の重要な生理学的知見が多数得られている。一方 PG の医薬への応用を目指して種々の誘導体が合成されており、含硫黄 PG 誘導体も幾つか合成されている。7-thia-PGF_{1α} (126) および 7-oxa-PGF_{1α} (127)

Fig. 28

は 15-OH 脱水素酵素 (C₁₅-PGDH) を阻害する。この事実は PG 分子の 8 位附近を水素受容基へ置換することにより PGF_{1α} を拮抗作用のあるものに変換できを示唆している。PG の 5 員環部分をチアゾール環に変えたもの (128) もブタの C₁₅-PGDH を阻害する。その他 9-チア体 (129), 11-チア体 (130) も合成されているが *in vitro* での回腸の弱い収縮作用のあること以外残念ながら不明である。(図 29)

(昭和 52 年 1 月 24 日受理)

文 献

- 1) *Ann. Rep. in Med. Chem.*, Academic Press, N.Y. **9** (1974), **10** (1975), **11** (1976); 平岡哲夫, "R & D レポート" 株式会社シーエムシー, 1975, p. 327
- 2) S. Couvoisier et. al., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **92**, 305 (1952)
- 3) A. Burger, *Medicinal Chemistry.*, Part, I. Wiley-Interscience. N.Y. p. 81 (1970)
- 4) C.H. Hansch et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2817 (1963); 吉本昌文, *ファルマシア*, **12**, 750 (1976)
- 5) G.H. Hitching et. al., *Adv. Enzymol.*, **27**, 417 (1965)
- 6) 古川俊之ら, *ファルマシア*, **11**, 55 (1975)
- 7) A. Burger, *Medicinal Chemistry.*, Part II. Wiley-Interscience. N.Y. p. 976 (1970)
- 8) *Ann. Rep. in Med. Chem.*, **11**, 432 (1976)
- 9) H. Horstmann et. al., *Arzneimittel Forsch.*, **17**, 653 (1967)
- 10) E.J. Belair, *Pharmacologist*, **10**, 162 (1968)
- 11) *Curr. Ther. Res.*, **15**, 571 (1974)
- 12) A. Lahdensuo et. al., *J. Clin. Lab. Invest.*, **31**, Suppl. 13, 16 (1973)
- 13) P.W. Feit et. al., *J. Med. Chem.*, **16**, 127 (1973); O.T. Nielson et. al., *ibid.*, **16**, 1170 (1973)
- 14) G. Thuillier et. al., *Clin. Res.*, **34**, 43 A (1976)
- 15) L. Farkas et. al., *Belg. P.* 822,027 (Mar. 3. 1975)
- 16) J. Morell, *Biochme. Pharmacol.*, **23**, 2922 (1974)
- 17) L. Blumenback, *Intern. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.*, **12**, 141 (1975)
- 18) I. Palaeck et. al., *Arzneimittel. Forsch.*, **24**, 1242 (1974)
- 19) H.D. Soeling et. al., *FEBS Lett.*, **51**, 52 (1975)
- 20) H. Brumengraber et. al., *Diabetologia*, **10**, 361 (1974)
- 21) B. Love et. al., *J. Med. Chem.*, **16**, 161 (1973)
- 22) C. Hansch et. al., *ibid.*, **16**, 917 (1973)
- 23) D.A. Eichler, *Br. Vet. J.* **129**, 533 (1973)

- 24) F. Benazet et. al., *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, **67**, 287 (1974)
- 25) J. Islip et. al., *J. Med. Chem.*, **17**, 207 (1974)
- 26) R. Guerreo-Figueroa et. al., *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, **16**, 659 (1974); D.M. Gallant et. al., *Dis. Nerv. Syst.*, **36**, 193 (1975)
- 27) P. Seeman et. al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **52**, 558 (1974)
- 28) A.M. Risberg et. al., *Psychopharmacol.*, **43**, 279 (1975)
- 29) C. Kaiser et al., *J. Med. Chem.*, **17**, 57 (1974)
- 30) K. Sindelár et. al., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **38**, 1579 (1973)
- 31) Idem., *ibid.*, **39**, 2099 (1974); V. Valenta, *ibid.*, **39**, 783 (1974)
- 32) J.O. Jilek et. al., *ibid.*, **39**, 3338 (1974)
- 33) Idem., *ibid.*, **39**, 3153 (1973)
- 34) Idem., *ibid.*, **38**, 599 (1973)
- 35) V. Bártil et. al., *ibid.*, **38**, 1633 (1973)
- 36) M.P. Fernandez-Tomé et. al., *Arzneimitt. Forsch.*, **25**, 926 (1975)
- 37) J.L. Neumeyer et. al., *J. Med. Chem.*, **16**, 808 (1973); V. Nacci et. al., *Farmaco. Ed. Sci.*, **28**, 949 (1973)
- 38) M. Nakanishi et. al., *Jpn. J. Pharmacol.*, **24**, Suppl. 113 (1974)
- 39) M. Nakanishi et. al., *J. Med. Chem.*, **16**, 1346 (1973)
- 40) S. Nagar et. al., *J. Med. Chem.*, **16**, 178 (1973)
- 41) M. Steinman et al., *J. Med. Chem.*, **16**, 1346 (1973)
- 42) F. Rambert et. al., *J. Pharmacol.*, (Paris), **5**, Suppl. 2, 83 (1974); P. DeHaen, *New Product Survey*, **20**, 13 (1973)
- 43) F. Kersting, *Arzneimitt. Forsch.*, **23**, 1657 (1973); E. Lindner et. al., *Arch Int. Pharmacodyn.*, **211**, 305 (1974)
- 44) G.J. Ikeda et. al., *Fed. Proc.*, **33**, 534, Abstr. 1823 (1974)
- 45) L. Raffa et. al., *Farmaco. Ed. Sci.*, **29**, 411 (1974)
- 46) Schering Corp., *USP* 3641017 (Feb. 8. 1972); *USP* 3733409 (May. 15. 1973)
- 47) *Ann. Rep. in Med. Chem.*, **10**, 187 (1975)
- 48) A.A. Renzi et. al., *Chem. Abst.* **80** 36 (1974)
- 49) H. Hammerl et. al., *Wien Med. Wochenschr.*, **124**, 518 (1974)
- 50) H.P. Blumenthal et. al., *Clin. Pharmacol. Therap.*, **17**, 229 (1975)
- 51) K.T. August et. al., *Experientia.*, **30**, 468 (1974)
- 52) A. Bordia et. al., *Atherosclerosis*, **21**, 15 (1975)
- 53) H. Miyamatsu et. al., *J. Med. Chem.*, **17**, 491 (1974)
- 54) J. Kalfenbronn et. al., *ibid.*, **17**, 654 (1974)
- 55) H. Colot et. al., *Arch Int. Pharmacodyn.*, **208**, 324 (1974)
- 56) S.P. Hydyn, *Brit. Med. J.*, **3**, 283 (1975); D.T. Huges, *Lancet*, **1975** 1169
- 57) H.T. Buckley et. al., *Am. J. Cardiol.*, **33**, 128 (1974)
- 58) M. Lanbie, *Arch Int. Pharmacodyn.*, **201**, 334 (1973)
- 59) G.W. Fisher et. al., *Ped. Res.*, **8**, 412 (1974); C.W. Potter et. al., *Nature*, **249**, 567 (1974); J. Marx, *Science*, **101**, 57 (1976)
- 60) Y. Schuermans, *Lancet*, **1975** 2: 11; U. Trabert et. al., *Dtsch. Med. Wschr.*, 2293 (1975), E.C. Huskission, *Lancet*, **1976** 1: 393; D.A. Laidlaw, *Med. J. Aust.* **2**, 382 (1976); *Ann. Rep. in Med. Chem.*, **11**, 144 (1976)
- 61) R.L. Fenchel et. al., *Br. J. Cancer*, **33**, 329 (1976); S.C. Bell, *J. Med. Chem.*, **19**, 524 (1976)
- 62) C.W. Parker et. al., *Prog. Hemat.*, **6**, 1 (1969); M.C. Berenbaum, *Clin. Expt. Immunol.*, **8**, 1 (1971)
- 63) *Ann. Rep. in Med. Chem.*, **11**, 142 (1976)
- 64) G. Atassi et. al., *Europ. J. Cancer.*, **11**, 599 (1975)
- 65) *Ann. Rep. in Med. Chem.*, **11**, 111 (1976)
- 66) K.C. Silinskas et. al., *J. Nat. Cancer. Res.*, **55**, 653 (1975)
- 67) 音谷登, 生物と化学, **14**, 633 (1976)
- 68) M. Bobek et. al., *J. Med. Chem.*, **13**, 411 (1970)
- 69) N. Ototani et. al., *ibid.*, **17**, 535 (1974)
- 70) J.V. Verge et. al., *ibid.*, **18**, 794 (1975)
- 71) S.S. Berg et. al., *Europ. Med. Chem.*, **10**, 171 (1975)
- 72) F. Benazet et. al., *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, **67**, 287 (1974)
- 73) E. Schroetter et. al., *Pharmazie*, **30**, 143 (1975)
- 74) C. Baeder et. al., *Experientia*, **30**, 753 (1974)
- 75) E.A. Averkin et. al., *J. Med. Chem.*, **18**, 1164 (1975)
- 76) *Ann. Rep. in Med. Chem.*, **10**, 109 (1975); **11**, 89 (1976); 中沢昭三, 薬局, **26**, 143 (1975)
- 77) T. Kashiwagi et. al., 15 th ICAAC, 255 (1975)
- 78) T. Komatsu et. al., *ibid.*, 255 (1975)
- 79) J.A. Retsema et. al., *ibid.*, 252 (1975); Idem, *ibid.*, 253 (1975); C. Lopez et. al., *ibid.*, 254 (1975)
- 80) N.O. Bodin et. al., *Antimicrob. Ag. Chemotherap.*, **8**, 518 (1975); Idem., 15 th ICAAC, 19 (1975)
- 81) P.J. Wilkinson et. al., *Brit. Med. J.*, **2**, 250 (1975)
- 82) 八木沢行正, フェルマシア, **12**, 64 (1975); 紙谷

- 孝, 化学の領域, 増刊 112 p. 29; 加藤康道, フ
ァルマシア, **11**, 202 (1975)
- 83) R.M. DeMarinis et. al., *J. Antibiot.*, **28**, 463
(1975); P. Actor et. al., *ibid.*, **28**, 471 (1975)
- 84) C.H. O'Callaghan et. al., 15 th. ICAAC., 27
(1975)
- 85) K. Shimizu, *ibid.*, 327 (1975)
- 86) G.G. Jackson et. al., *Antimicrob. Ag. Chemo-
therp.*, **5**, 247 (1974)
- 87) H.G. Robson et. al., *ibid.*, **6**, 274 (1974)
- 88) A.D. Russell., *J. Antimicrob. Chemotherap.*,
1, 97 (1975)
- 89) G. Stilwell et. al., 15 th. ICAAC., 176 (1975);
G.D. Overturf et al., *Antimicrob. Ag. Chemo-
therap.*, **8**, 305 (1975)
- 90) T. Murakawa et. al., 14 th. ICAAC., 420 (1974)
- 91) F. Casay et. al., *J. Antibiot.*, **27**, 520 (1974)
- 92) R.R. Chauvette et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**,
4986 (1974)
- 93) C.H. O'Callaghan et. al., *Antimicrob. Ag.
Chemotherp.*, **10**, 245 (1976)
- 94) G.A. Koppel et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**,
2403 (1973); H. Nakao et. al., *Tetrahedron
Lett.* **1975** 2705; Y. Sugimura et. al., *ibid.*,
1976 1307
- 95) H.G. Adams et. al., 15th. ICAAC, 325 (1975)
- 96) H. Nakao et. al., 16 th. ICAAC, 230 (1976);
Idem., *J. Antibiotics*, **29**, 554 (1976)
- 97) B.G. Christensen et. al., *J. Am. Chem. Soc.*,
96, 7582 (1974); R.N. Guthikonda et. al.,
ibid., **96**, 7584 (1974)
- 98) J.S. Kahan et. al., 16 th. ICAAC, 227 (1976);
ibid., 228, 229 (1976)
- 99) J.L. LeFrock et. al., 15 th. ICAAC, 377 (1975);
D.N. Williams et. al., *Antimicrob. Ag. Chemo-
therap.*, **7**, 153 (1975); P. Nicholas et. al.,
ibid., **8**, 220 (1975); A.W. Karchmer et. al.,
ibid., **7**, 164 (1975); R. Duperval et. al., *ibid.*,
8, 673 (1975)
- 100) T.L. Avery et. al., *Cancer Chemother. Rep.*
Part 1, **57**, 165 (1973); M.A. Goldsmith et. al.,
Eur. J. Cancer., **9**, 477 (1973)
- 101) P. Roller et al., *Chem. Commun.*, **1971** 503;
R.E. Moore, *ibid.*, **1971** 1168; Idem. *ibid.*, **1972**
326
- 102) K. Morita et. al., *Tetrahedron Lett.*, **1966** 573,
idem., *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 988 (1967)
- 103) S.N. Pandeya, *J. Sci. Ind. Res.*, **31**, 320 (1972)
- 104) D.J. Faulkner et. al., *J. Org. Chem.*, **41**, 2465
(1976)
- 105) G.B. Kolata., *Science*, **190**, 770 (1975); E.
Horton, *New Scientist*, **69**, 9 (1976); R.J.
Flower, *Nature*, **253**, 88 (1976)
- 106) J.R. Vane et. al., *Lancet* **1977** 18; *Chem &
Eng News.*, Dec., 20 p. 17 (1976)
- 107) J. Fried et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 6759
(1974)
- 108) J. Fried et. al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **180**,
38 (1971)
- 109) G. Ambrus et. al., *Prostaglandins.*, **10**, 661
(1975)
- 110) I. Vlattas et. al., *Tetrahedron Lett.*, **1974**
4459; I. Vlattas et. al., *ibid.*, **1974** 4267
- 111) I.T. Harrison et. al., *ibid.*, **1974** 1165

勤務先・住所などの変更についてお願い

最近会誌の返送がとみに多くなっております。住所、勤務先などの移動のあった場合は下記ひな型に従い「はがき」でご連絡下さるようお願い致します。変更通知のない場合当協会からの諸通知や、会誌などがとどきません。会員諸氏のご協力をお願いします。

会 員 No.	氏 名	
勤務先(所在地)新 " 電話番号ならびに郵便番号	旧	
住 所(自宅)新 " 電話番号ならびに郵便番号	旧	
◎連絡先は○を付けご指定下さい。		

あて先 有機合成化学協会会員係 106 東京都港区麻布台2-2-12 三貴ビル

特にお願い!!

会社の寮、公営住宅等の入居者は名称、棟号、室番号まで所在を細記して下さい。