

医薬品と硫黄

平 井 功 一*

Medicines and Organic Sulfur Compounds

Koichi HIRAI*

Currently biologically interesting organic sulfur compounds are classified into seven categories: naturally occurring bio-active compounds, antihypertensive ACE inhibitors, sulfonamides, psychotropic agents, antianginal agents, antiulcer agents and β -lactam antibiotics. The activities of the representative compounds in each part are commented briefly from the standpoint of the interaction between sulfur and the animal body.

1. はじめに

俗に 4 兆円産業と言われる日本の医薬品産業は多種多様な“薬”を世に供しているが、構造式がわかっている医薬品の中で硫黄原子を含むものは、恐らくその 30% を占めるであろう。Merck Index をめくって見れば夥しい数の含硫黄医薬品が目につく。昔はスルホンアミド (抗菌剤) 1, サイアザイド (利尿剤) 2, フェノチアジン (向精神薬) 3 (図 1) などが硫黄原子の入り込む守備範囲であったが、近年のそれは正に硫黄が“そこにあるから”の観を呈してあらゆる薬効分野に進出している。これは合成化学の進歩やメディシナルケミストリー¹⁾の発展によって 1 つのリード化合物があれば (または見出せば), これを基盤にして, より強力なより良い薬効を持

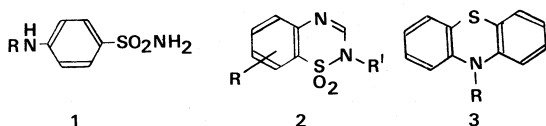


Fig. 1

つ化合物への構造活性相関的研究¹⁾や生物学的等価性 (bioisosterism)* などの考え方が一般に受け入れられて最適化合物を得る過程に必然的にまた積極的に硫黄原子が入り込んできたためであろう。また、逆に天然から見出された硫黄を含む化合物の酸素や炭素同族体を合成しようとする動きもある (セファロsporin などの分野)。このように現在では硫黄は活発に使われてはいるが、含硫黄医薬品の歴史は意外に新しく 1938 年の Domagk に

よって発見された細菌感染症に対して有効なサルファ剤を嚆矢とし, その副作用の研究からスルホンアミド系利尿剤や血糖降下剤等が生まれた。第二には抗ヒスタミン剤としての三環性化合物フェノチアジン類からの精神安定作用と抗嘔吐作用の発見であり, 向精神薬クロプロマジンが生まれ, 以後の研究のもととなった。第三は第二次大戦期に始まるペニシリンの発見とその応用, 即ち β -ラクタム系抗生剤開発の夜明けであり, いわゆる選択毒性なる概念を生み, 次後の基礎および応用研究に極めて大きな影響を与えた。このように基本的な含硫黄医薬品だけでも多岐な分野に亘り, これを全部論ずることは医薬品総論にもなりかねないので, この小冊では最近著者の目にとまり興味を引いた含硫黄医薬品類につき, なるべく生体との係り合いを含めて述べてみたい。

2. 生理活性天然物

漢方薬の例を引くまでもなく, 草根木皮には多種多様な生理活性を有する化合物が多く含まれており, 新薬のリード化合物になったり, そのヒントを与えるものが多い。近年の天然物化学の進歩—特に微量成分の分離, 精製等の技術の発達—により極めて不安定なものでさえその構造が明らかになり我々に少なからぬ興味と興奮を与え, いろいろなイマジネーションを起こさせる。ここでは比較的低分子の含硫黄化合物についていくつかの興味ある例をひろってみよう。硫黄からのイメージの第一はその“におい”であろう。含硫黄低分子化合物は一方では芳香となり, 他方では悪臭となることを意味する。しいたけの香気成分はレンチオニン 4 だが, その前駆

* 三共(株)活性物質研究所 ()

* New Lead Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd. ()

脚注* 構造類似の化合物は類似作用を持つ場合が多く $O \leftrightarrow S$, $O \leftrightarrow CH_2 \leftrightarrow NH_2$, $CH_3 \leftrightarrow Cl \leftrightarrow CF_3$, $F \leftrightarrow CN \leftrightarrow NO_2$, $F \leftrightarrow H$, $>S \leftrightarrow >N \leftrightarrow CN$ などが代表的な bioisoster である。

物質がレンチニン酸 5 であり、しいたけ子実体中の酵素により 4 に変化して香気を放つ²⁾。一方悪臭の代表格はスカンクの臭気成分の一つブタンチオールが挙げられるが、えぞいたちの Anal Gland から悪臭成分としてチイラン 6 が得られている³⁾ (図 2)。共にネギ属 (*allium* 属) に入るタマネギとニンニクの成分研究において、タマネギの催涙性物質として Z 体のチオプロパナール S-

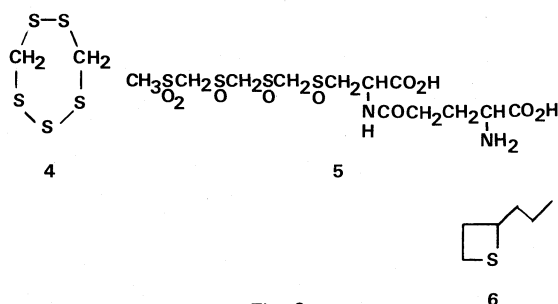


Fig. 2

オキサイド 7 が確認されており、7 は前駆体 8 からアリナーゼにより酵素分解され生じる。7 の二量体 9 は安定なジエタン誘導体である⁴⁾ (図 3)。

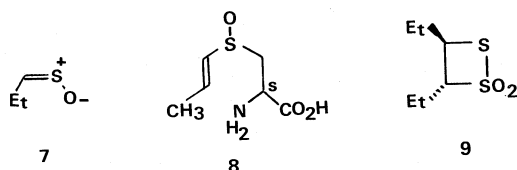


Fig. 3

一方ニンニクからは抗血小板作用のある (E, Z)-アジョエン (Ajoene) 10 が得られており 10 はウサギに 20mg/kg の投与でコラーゲン誘起の血小板凝集を 100 % 阻止する⁵⁾。

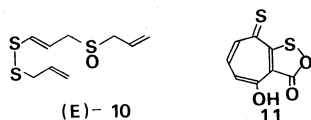


Fig. 4

7 員環化合物であるチオトロポシン 11 がシュードモナス属から得られ、抗菌、抗真菌作用がある⁶⁾ (図 4)。最近の天然物化学の動向として海産物にその資源を求めているが、コケムシからはアレルギー性皮膚炎を起す物質 12 が得られている⁷⁾。またスポンジよりセスキテルペンイソチオシアネートであるエピイボラシン A13 および B 14 と共にチオ尿素誘導体 15, 16 が得られており 15, 16 には L 1210 に対し ED₅₀ 4.1 μg/ml, 3.7 μg/ml の cytotoxic activity がある⁸⁾。イソメ毒として知ら

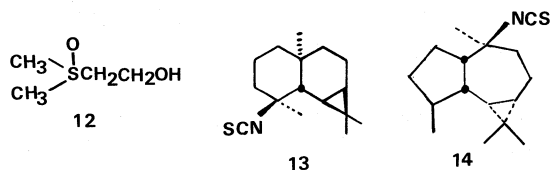


Fig. 5

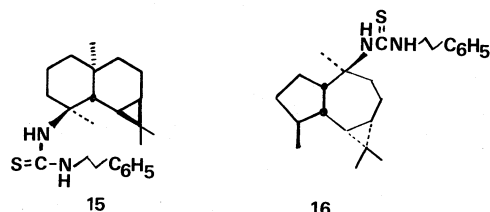


Fig. 6

れるネライストキシシン 17 (麻痺作用) を手本としてカルタップ 18 が殺虫剤として開発されたことは良く知られている (図 7)。この他にも構造的に面白い含硫黄天然物は多くあり、それぞれが創薬という点から化学者に多くの示唆を与えている。

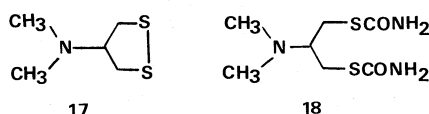


Fig. 7

3. ACE 阻害血圧降下剤

高血圧治療薬カプトリル® の開発は発明者の Ondetti の言う *ab initio* drug design (非経験的ドラッグデザイン) の好例としてすでにいろいろなところで述べつくされているが⁹⁾、硫黄原子の重要性を再認識する意味でも格好の例と考えられる。腎臓から腎静脈中に放出されるレニンはアンジオテンシノーゲンを特異的に切断しアンジオテンシン I (10 コのアミノ酸よりなる) とし、これにアンジオテンシン変換酵素 (ACE) が作用し、アンジオテンシン II (A-II) (8 コのアミノ酸から構成) となり、A-II が受容体と結びつき高血圧を引き起こす。一方南米産毒蛇の蛇毒中にブラジキニンの降圧作用を増強する物質があることが判っていた。Ondetti は蛇毒の研究が降圧剤開発につながると考え、A-II の生成を阻止する物質を求めその作用が最も強力なアミノ酸 9 コよりなる SQ 20881 (テプロタイド) 19 にゆきつた。しかし SQ 20881 はペプチドであるために経口では無効であった。一方 2-D-ベンジルコハク酸が膀胱に存在する蛋白分解酵素カルボキシペプチターゼを阻害するという報告があり、こちらの酵素の三次構造や活性部位などは明ら

かにされていた。そこでカルボキシペプチターゼと ACE とが互に似ていることに気づいた。両者とも亜鉛を含む酵素であるし、互に水解の反応速度も似ている。そして ACE が C 末端からアミノ酸 2 コを切断することから Zn^{2+} がこの部分に関与すると考える活性部位のモデルを考えた。そして蛇毒由来のペプチドで ACE 阻害活性の強いものは C 末端にプロリンをもっていることや 2-D-ベンジルコハク酸との類推から先づコハク酸プロリンを合成した。これは阻害活性は弱かったが ACE 阻害剤としての性格を完全に備えていた。より強力な作用を有する化合物を求めているいろいろなカルボン酸誘導体を合成した。そして活性中心に Zn^{2+} が関与していることに注目してヒドロキサム酸 (-CONHOH) 誘導体なども作り、これが対応するカルボン酸より 50 倍も強い活性のあることを知ったがより強く結合する -SH をカルボキシル基の代りに導入した SQ 13863 **20** を合成し成功を収めた。最終的には SQ 14225 **21** 即ちカプトリルを最適化合物として選んだが、これは経口で有効な降圧剤として世界的に用いられている (図 8)。

Glu-Trp-Pro-Arg

-Pro-Glu-Ile-Pro-Pro

SQ 20881

19

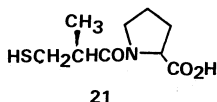
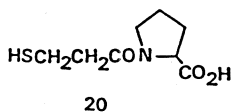


Fig. 8

出来上った化合物はモデルとした蛇毒に比べ極めてシンプルなものになったが、それは薬物が有効であるためには標的酵素の活性中心に特異的に結びつき、その作用を発現、ないしは阻害すると言う信仰とも言って良い堅い信念に基づき最小必要限部分を追い求めた結果であろう。カプトリル **21** の活性中心モデルを図 9 に示した。

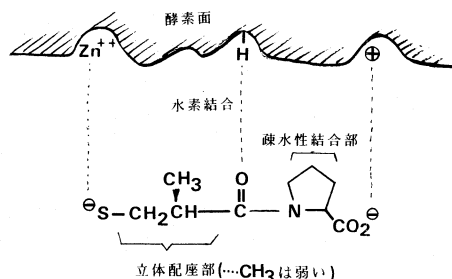


Fig. 9

カプトリルの成功に刺激を受けて ACE 阻害剤の研究が

各所で展開されており、以後に開発されたいわゆるメルカプトアルカノイル誘導体 (YS-980 **22**, SA-446 **23**) および enalapril **24** が X-線構造解析でも共通な配座をもっていることが示されている¹⁰⁾ (図 10)。現在のレニ

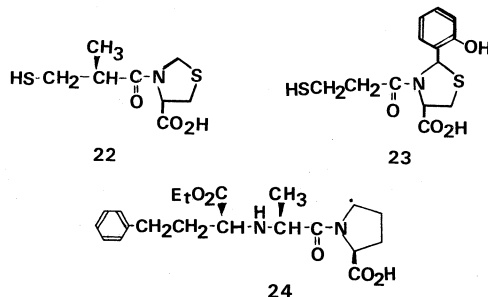


Fig. 10

ン-アンジオテンシン系の研究方向は、レニンの活性部位と基質や既存の阻害物質のレニン結合部位との構造的な対応関係を分析し、そのデータに基づくコンピューターシミュレーションモデルから強力なレニン阻害物質の構造を明らかにする試みへと向いている¹¹⁾。

4. スルホン酸アミド系化合物

スルホンアミド基 (-SO₂NH₂) を有する化合物は広義にはサルファ剤と解釈され、その発見の経緯をみると、もともと染料の開発にゆきつくが、1935 年、後にノーベル賞を受賞した Domagk がプロントジル **25** がマウスの連鎖状球菌性敗血症に有効であると報告したのがその端緒である。その後 **25** が生体内で変化してスルファニル

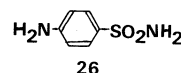
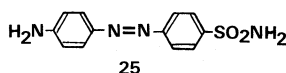


Fig. 11

アミド **26** となり、これが抗菌作用の本体だと報告された (図 11)。第二次大戦前後にはサルファ剤の研究が活発に行われ、臨床に应用され、ジアジン、チアゾール、イソキサゾール、イソミジンの時代を経て、持続性サルファ剤時代が続いた。サルファ剤はペニシリンの出現以来、抗菌剤としての地位は取って代られたが、それまではグラム陽性菌、陰性球菌などによる感染症の治療に極めて大きな貢献をした化学療法剤 (Chemotherapeutics) である¹²⁾。スルホンアミド系化合物は比較的容易に合成することが出来るし (図 12)、その誘導体も容易に作ることが出来る。現在使用されているスルファメトキサゾール **27** とトリメトプリム **28** との合剤は強い抗菌力と広い抗菌スペクトラムを有している。また軟膏、経口剤としてスルファジアジン **29** も用いられている (図

スルファニルアミド 26 の合成

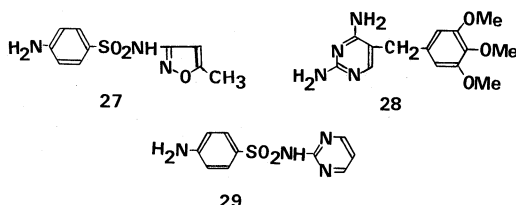
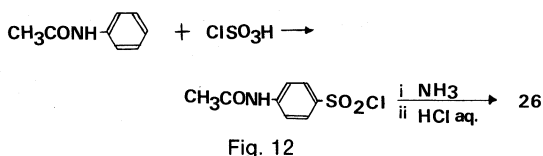


Fig. 13

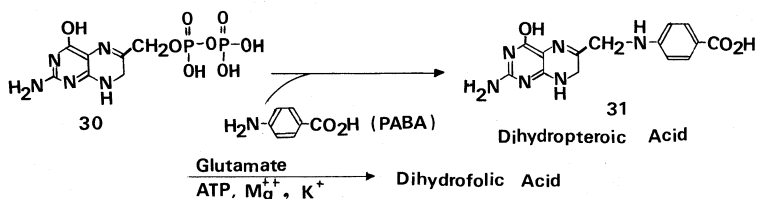


Fig. 14

スルファニルアミド類のあるものが副作用として血糖降下作用が見出され、スルホニルウレア系経口糖尿病薬として発展して行った。1955 年 Franke らがカルプタミド (BZ55) 32 ついでトルプタミド 33 に勝れた血糖降下作用を見出した。33 はもはや静菌作用を示さない。更に強力なトラザミド 34 も市販されている。いずれも膵臓からの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促進する (図 15)。

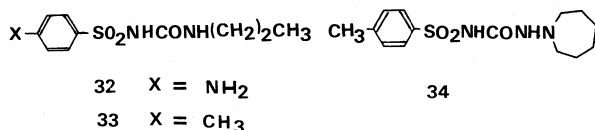


Fig. 15

一方、サルファ剤を服用した人が、普通の人よりも多尿であることが判り 1937 年頃よりサルファ剤には利尿効果があることが認められ出し、1953 年にはアセタゾルアミド 35 が開発された。尿細管は炭酸脱水酵素 (分

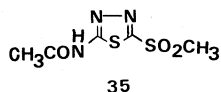


Fig. 16

子量約 3 万) に富み、二酸化炭素と水より生体内で炭酸を生ずる可逆反応に関与するこの酵素の作用をスルホン

13)。

スルホンアミド系薬物の作用メカニズムに関しては、1940 年に Woods がこれらの薬物の抗菌作用が *p*-アミノ安息香酸 (PABA) により阻害されることを発見したことに端を発し、PABA を発育に必要とする感受性の高い微生物の酵素系で PABA と競合し、一方宿主動物では PABA を必要としないため、その選択的抗菌力が生じることが判った。即ちスルホンアミド系抗菌剤は大部分の細菌細胞にとって必要な葉酸の生成に於てジヒドロプテリジン-2-リン酸 30 と PABA が縮合しジヒドロプテロイル酸 31 を生じる際に関与する酵素にその基質となる PABA と構造類似のスルホンアミドが代謝拮抗的に阻害するのである (図 14)。

アミド系利尿剤が阻害する (図 16)。すると尿細管中で H^+ の生成が行われなくなり、 H^+ と Na^+ の交換が必然的に阻害されて Na^+ の再吸収が抑制され、 Na^+ 、 HCO_3^- の排泄が増大し、利尿効果をもたらす、浮腫治療が出来る。しかし 35 は重炭酸ナトリウムの排泄を増強するのでアシドーシス (酸性症) が生じ連投が出来ない。こうした欠点を補うために Na^+ および Cl^- の両イオンを排泄するスルファニルアミド誘導体が数多くつくられ、化合物 36 を経て、利尿降圧作用を有する環状のベンゾチアジン系化合物クロロチアジド 37 更にはそのジヒドロ体 38 へとこの系の利尿剤は変化して行った。 (図 17)。

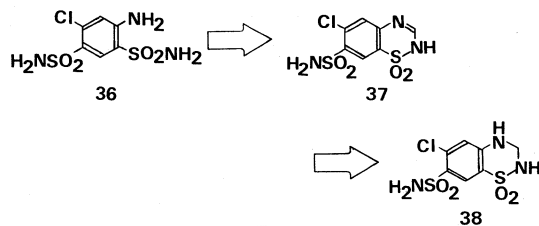


Fig. 17

36 の 2 つのスルホンアミド基の 1 つをやはり酸性を示す基であるカルボキシル基 (COOH) に変えた誘導体とも考えられる利尿剤フロセミド 39 は、実にアントラニル酸誘導体とも考えられるが生体内炭酸脱水酵素は阻害しない。39 のカルボン酸部分がその生物学的同位体で

あるテトラゾール体になったアゾセミド **40** もある (図 18)。

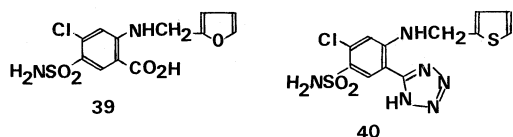


Fig. 18

いが尿細管の Na^+ 吸収に必要な $\text{Na}^+-\text{K}^+/\text{ATPase}$ 酵素を阻害している可能性もある¹⁴⁾。

5. 向精神薬

向精神薬 (Psychotropic) とは精神機能に影響を及ぼす薬物をいい、トランキライザー、鎮静催眠剤、抗てんかん剤などが属する。トランキライザーはメジャーおよびマイナートランキライザーの2つに分けられるが、WHO の分類ではメジャートランキライザーは神経遮断剤 (neuroleptics) に分類され精神病 (psychoses), 主に分裂病、躁病などに用いられる。そして1952年向精神薬としての有効性が見出されたフェノチアジン系化合物クロルプロマジン (CPZ) **41** はサルファ剤と共に含硫黄化合物の中で近代医薬品として極めて重要な位置を占めている。フェノチアジン自体は既に1883年に合成されており、その一般合成法も簡単であるが (図 19), もっぱ

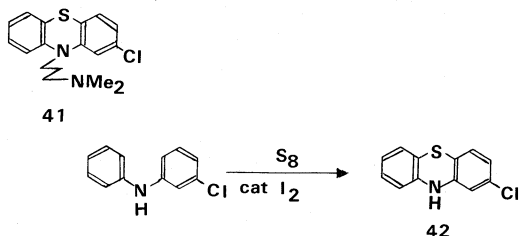
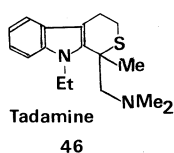
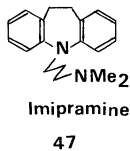


Fig. 19

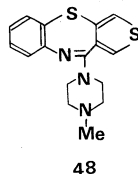
抗うつ剤



46

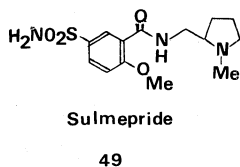


47

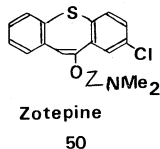


48

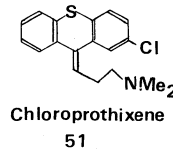
精神分裂症治療薬



49



50



51

Fig. 22

らメチレンブルー (**43**) などの色素の合成原料として用いられていた。歴史的には感染症の化学療法剤の開発の目的でアルキルアミン誘導体が合成されていたし、フランスでは駆虫、抗マラリア剤などの目的をもって誘導体合成が試みられてもいた。伝統的にこの方面の研究をしていたローヌプーラン研究所の Halpern らがフェノチアジン系化合物の抗ヒスタミン作用をテストし、フェネタジン **44** についてプロメタジン **45** に強力な抗ヒスタミン作用のあることを見出した (図 20)。

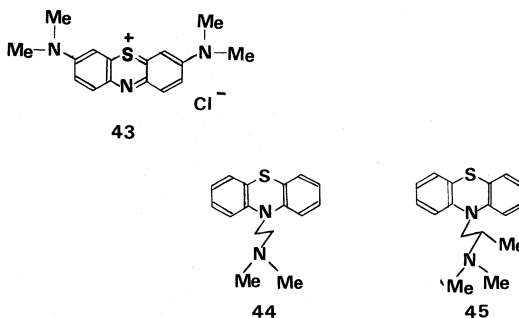
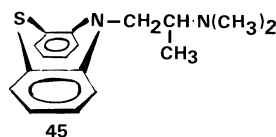


Fig. 20

滑筋を強く収縮させる作用があり、抗気管支喘息薬などとして重要であり、その作用発現のためには図 21 のように B 環は舟形をしており A, B 環は同一平面上にないことが必要と言われている¹⁵⁾ (図 21)。



45

Fig. 21

広く使われると、眠くなったり、乗物酔いしにくくなるなどの副作用があることが判り、この副作用が、抗ヒスタミン作用の強さに平行しないことが判った。即ちプロ

メタジン 45 には抗ヒスタミン作用と向精神作用の 2 つの独立した作用があったわけである。更にいろいろと分子修飾が行われ、薬理学者や先駆的な精神科医の努力、とりわけ Delay らのクロルプロマジン 41 の単独療法 (1952) により、初めて人工の化学物質が精神医学の領域に作用するという薬物療法の発展“第二の精神医学革命”と言われる時代が到来したのである¹⁶⁾。最近ではフェノチアジン系化合物は上述の方向のみならず、消炎剤、パーキンソン氏病などの方向にも、更にこれを母核としながら、その類似誘導体が沢山つくられている。その代表的な例を図 22 に挙げるが、6-6-6 の三環性のフェノチアジンから少しずつ構造が変化してゆくのが判らう。

6. 狭心症治療薬

7 員環化合物であるベンゾジアゼピン類(ダイアゼパム 52)は催眠や抗不安作用があるためにマイナートランキライザーとして広く医薬として使用されているが、対応する構造関係にあるような 7 員環硫黄化合物である 1,5-ベンゾチアゼピン誘導体チアゼシム 53 には抗うつ作用がある。ベンゾジアゼピンの 3 位に水酸基を導入するとオキサゼパムやロラゼパムのようにより有効な化

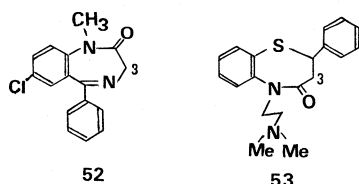


Fig. 23

合物が得られることが知られていることからチアゼシム 53 の 3 位に酸素官能基を導入し、中枢作用をみると同時にランダムスクリーニングを行った結果、非常に強い冠血管拡張作用が見出された。そして多数の誘導体がテストされて 54 のように置換基が互に *cis* のものに冠血管拡張作用がつよく (*trans* 体には殆どない)、しかも光学活性の *d* 体がより効力が大なることが判明し、絶対構造が 54 で示される化合物がヘルベッサー[®] (ジルチアゼム)として、狭心症治療薬、虚血性心疾患治療薬として、また新しい型のカルシウム拮抗薬として(降圧作用も示すことから)高血圧治療にも世に供されている¹⁷⁾(図 24)。

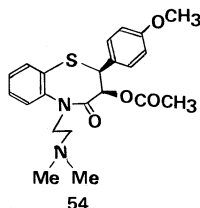
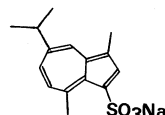


Fig. 24

7. 抗潰瘍および胃液分泌抑制剤

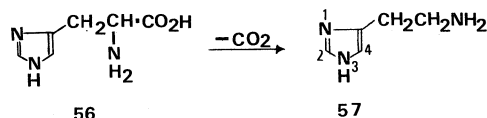
抗潰瘍薬に関する研究は数多くなされている。従来抗潰瘍作用の機構として胃液などの攻撃因子の抑制と粘膜などの防御因子の増強などが考えられており、正常な場合はそれらのバランスが保たれている状態であると言われている¹⁸⁾。防御因子増強剤として水溶性アズレンスルホン酸ナトリウム(マーズレン-S[®]) 55 などが市販されている(図 25)。



55

Fig. 25

ヒスタミン 57 は生体内ではヒスチジン 56 からヒスチジン脱炭酸酵素によって生じ(図 26)殆んど全ての臓器に存するが、不活性な型で皮膚や肺組織に多くあり、必要に応じて遊離されて活性を示す。血管系(血圧降下)、

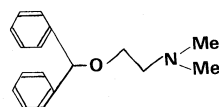


56

57

Fig. 26

平滑筋(喘息様作用)、腺分泌(胃酸分泌亢進)などに対する作用が主なものであり、アレルギーの多くはヒスタミンを媒介とする抗原抗体反応であることからヒスタミンの作用を抑える抗ヒスタミン薬が広く研究され構造活性相関もわかってきた(例、ジヘンヒドラミン 58)¹⁵⁾(図 27)。そして抗ヒスタミン剤とは遊離したヒスタミンが



58

Fig. 27

組織細胞内のヒスタミン受容体と結合するのを遮断する薬剤(拮抗剤)であるとされている。ところが 58 のような拮抗剤が胃酸分泌亢進には阻害効果を示さないことからヒスタミンには特に胃酸分泌系においては平滑筋にあるのとは違った受容体(=ヒスタミン H₂ リセプター)があるのではないかという考えで、SK&F 社(英国)では幾多の困難を乗り越えてヒスタミン H₂ 拮抗薬として強力な胃酸分泌抑制作用を有するシメチジン 59 を見出した¹⁹⁾。シメチジン 59 の構造をみればこれがヒスタミン 57 のそれを手掛りとしていることに気付くだろう。事実 4-メチルヒスタミンが 2-メチル体に比し、H₂ 活性

が高いことを見出し、アミンからグアニジンへの変換と側鎖部の伸長をへて、プリマミド **60** に到達し、側鎖の CH_2 を S に変え、経口可能でしかも 10 倍も活性の増したチオウレア体メチアミド **61** を経て、チオウレア部がシアノグアニジン基となったシメチジン **59** を得たわけである (図 28)。シメチジンは世界 120 ヶ国以上で、

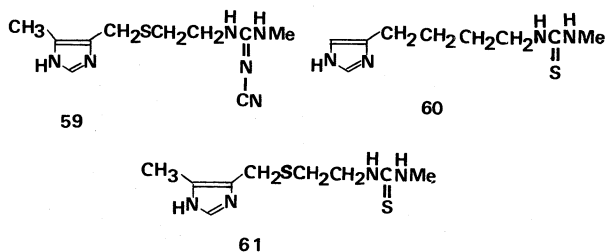


Fig. 28

攻撃因子抑制型の抗潰瘍薬として最も広く使用されている薬である¹⁹⁾。シメチジンの開発以後 H_2 受容体拮抗剤が多数報告されているが、ラニチジン **62** とファモチジン **63** はその代表的なものと言えよう (図 29)。これらの抗潰瘍薬としての地位は決定されているがその構造を見てみるといずれも塩基性基をもつヘテロ芳香環に $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ グループが付き、次にニトロ基、シアノ基、スルホンアミド基といった電子求引性の基により塩基性の失われたアミノ基またはその isoster があるのが特長で、それはリセプターとの結合により fit する形をとり

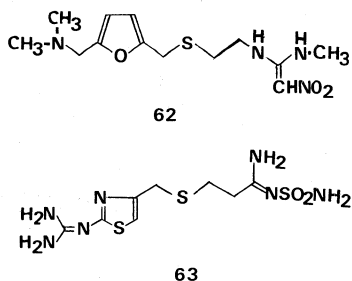


Fig. 29

やすくなるためだろう。

攻撃因子抑制型抗潰瘍剤の最近の開発傾向として、胃壁細胞における塩酸合成に中心的な役割を果たす酵素である (H^+-K^+) ATPase を阻害するプロトンポンプインヒビター作用を有する薬物を開発しようとする研究がある。この線からの研究によって見出されたのが、オメプラゾール **64** である。**64** は胃酸分泌抑制作用が強く長い。基礎的な研究からオメプラゾール **64** が胃壁細胞中の酸により thiophilic な中間体を生じ、それが酵素の $-\text{SH}$ 基と反応し、酵素を失活させると考えられている。そこで

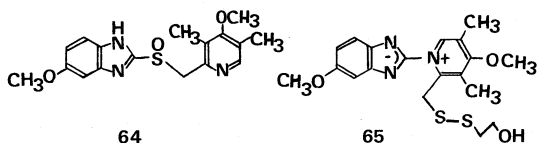


Fig. 30

酵素反応のモデルとして **64** を等量の 2-メルカプトエタノールの存在下、希塩酸で処理すると **65** をえた。**65** の生成機構として図 31 に示すような thiophilic な環状スルフェンアミン体 **66** を活性中間体として考え、これに 2-メルカプトエタノールが反応し **65** が生成したと考えている²⁰⁾。

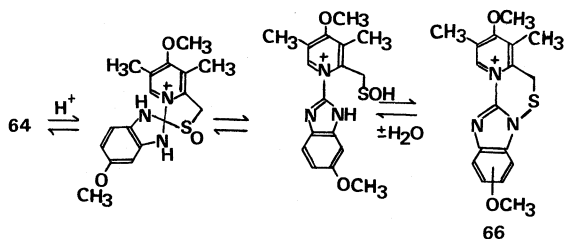


Fig. 31

8. 抗炎症剤

1971 年に Vane がアスピリン、インドメタシン **67** などの非ステロイド系抗炎症剤にはプロスタグランジン (PG) 合成阻害作用があることを報告した頃からこの非常に少量 ($10^{-7} \sim 10^{-10} \text{M}$) で強力な生理作用を示す PG 合成の様子 (アラキドン酸カスケード) が明らかにされて来た。そして今や PG の理解なくしては医薬品の開発はあり得ないと言っても過言ではない。アラキドン酸 **68** は細胞膜のリン脂質中にアシル化されて貯えられているが、ホスホリパーゼ A_2 などの作用で遊離され、ついで PG G_2 **69** に変換されるが、インドメタシン **67** は

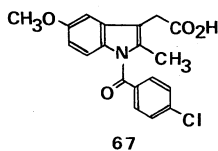


Fig. 32

この変換酵素である cyclooxygenase の阻害作用がある。そのため以下につづく PGH_2 **70** からの PG-E_2 , PG-I_2 の生成が抑えられ、抗炎症効果を発現する (図 33)。

インドメタシン **67** の N-CO 部を $\text{C}=\text{CH}$ とし (bioisosterism), 更に Cl の代りに SOCH_3 とした抗炎症剤サリングラック® **71** は極めて興味ある化合物である。即ち $\text{PG G}_2 \rightarrow \text{PG H}_2$ の変換過程において、同時に発生する $\cdot\text{OH}$ ラジカルを消去し (scavenge) 抗炎症効果を発揮すると言われているからである。それは $\cdot\text{OH}$ が細胞や

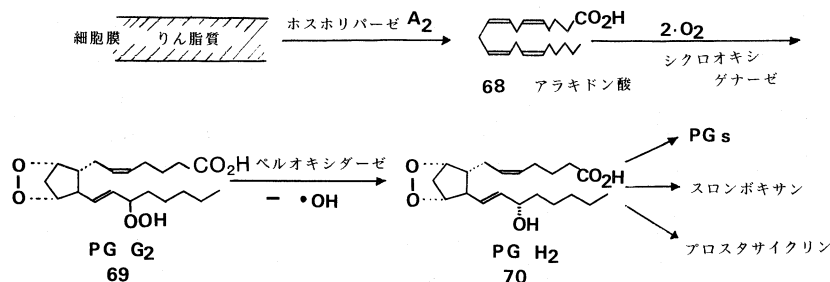


Fig. 33

組織を破壊し、炎症をひき起こす元凶であるという考えからきている。そこでスルホキサイド(SO)型で投与されたサリダック 71 は生体内で還元されてスルフィド型 72 となり 72 が上述の活性酸素である・OH ラジカルと反応し、再びスルホキサイド型であるサリダック 71 にもどる(図 34)。サリダック自体には殆んど抗炎症活性はないがスルフィド型の 72 はアスピリンの 8 倍にも達する。この意味でサリダックはプロドラック型抗炎症剤とも言われる²²⁾。

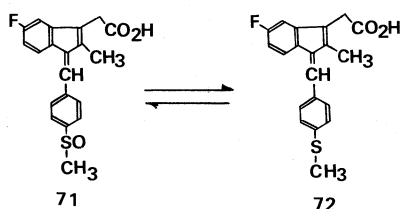


Fig. 34

9. 抗生物質

現在 5000 余の抗生物質が知られているが、とりわけβ-ラクタム系のそれは 1929 年 Fleming によるペニシリンの発見とその 10 年後の Florey らによる再発見と臨床への応用、に端を発し、構造決定、大量生産へと突入してゆき、ついでセファロスポリン系β-ラクタム抗生物質の発見とその開発により、今日の隆盛を見ている。それは科学技術の進歩と歩調を合わせている²³⁾。β-ラクタム系抗生物質は細菌細胞壁の構成成分であるペプチドグリカン生成の際の酵素である transpeptidase に代謝拮抗的に働き、細菌細胞壁の生合成を阻害して、これを破壊死滅させるために効力を発揮するのである。初期にはペニシリン G や V が治療上重要な役割を示したが、1950 年頃から耐性を持ったブドウ球菌の出現によって抗生物質研究の宿命とも言える耐性菌との戦いが始まり、今なお多くの誘導体が作られている。そして近年はペネム、カルバペネム、モノバクタムおよびその組み

合せによる新しい方向を見出そうと努力がなされ、そのうちいくつかは市販もされている。ペニシリン系化合物としてはアモキシシリン 73 が広く使われている。抗緑膿菌活性を有するスルベニシリン 74 は側鎖にスルホン酸基を導入したものである(図 35)。ペニシリン系薬剤は比較的アレルギー反応が強いこと(ペニシリンショック)や耐性菌の出現(その耐性機構の主なるものはβ-ラクタム環を加水分解する酵素(β-ラクタマーゼ)による)することによりセファロスポリンや他の抗菌剤にとって代られつつあるが依然として、重要な含硫黄医薬品であることは変わらない²⁴⁾。そしてβ-ラクタマーゼ阻害剤と

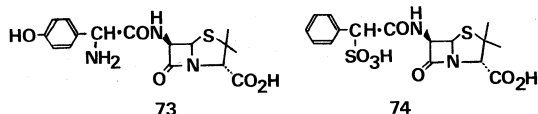


Fig. 35

いわれる化合物(例えばクラバラン酸 75 やスルバクタム 76)と既に評価の定まったペニシリン 73 との配合剤である経口剤オーグメンチン® は 75 : 73 = 1 : 2 であり、抗生剤単独に比べて有効性が勝り用途を広げている(図 36)。スルバクタム 76 とアンピシリンをエステル結

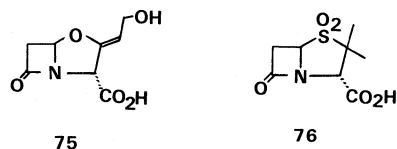


Fig. 36

合させた単味剤スルタミシン(ユナシン®) 77 は腸管からの吸収が良く血中で分離されて、アンピシリンの耐性

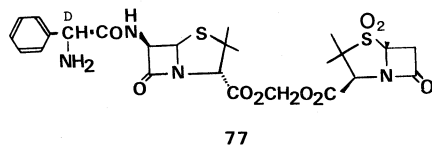
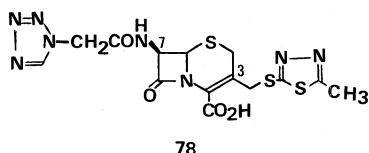


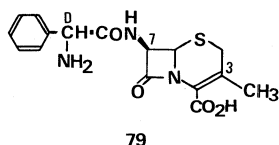
Fig. 37

菌に対しても効果を示すミューチュアル・プロドラッグである(図37)。

セファロsporin系薬剤は現在の抗生物質の中で王座を占めていると言えよう。実に多くのこの系統の薬剤が使われている。しかしペニシリンの例を出すまでもなく耐性菌の出現により、耐性菌にも有効でしかもより強い活性の薬剤の開発が望まれている。多種多様なセファロsporinの中で国産第一号の注射用セファゾリン78や経口用のセファレキシン79は優れたセファロsporin系抗菌剤として広く使用されている(図38)。当然のこ



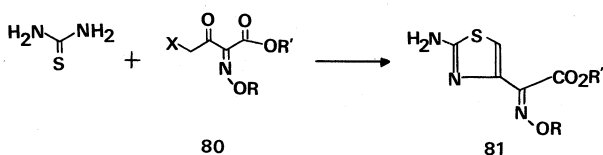
78



79

Fig. 38

とながらセファロsporin誘導体はその3位および7位の置換基をいろいろと変化させその間の構造-活性相関を見てゆくわけであるが、現在では7位の側鎖は2-アミノチアゾールオキシム81といわれるグループが最も有効な7位アシル置換分とされている。その合成法は基本的にはチオ尿素と α -ハロケトンオキシム類(80)との反応により極めて容易に得られる(図39)。このと

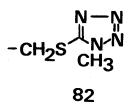


80

81

Fig. 39

き幸いなことにより抗菌力の強い誘導体を与える sym 型(81 式型)が主生成物として得られる。一方3位の方は $\text{CH}_2\text{S} \cdot \text{Ar}$ (Ar: ヘテロ芳香環)が有効で、特にテトラゾイルチオメチル基82が他の置換基にくらべ抗菌活性を増大させることが明らかとなった(図40)。しかし最近

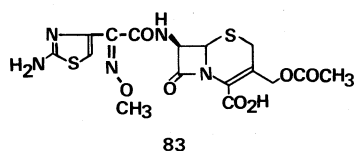


82

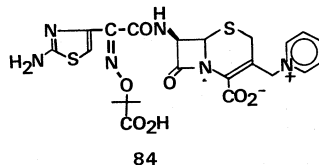
Fig. 40

では副作用として antabuse 作用*やビタミンKの代謝機能の阻害との関係で3位については新しい基が求め

られている。現在市販されているセフトキシム83およびセフトチダイム84はいずれもアミノチアゾールオキシム誘導体である(図41)。



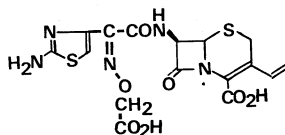
83



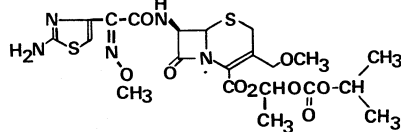
84

Fig. 41

当然のことながら経口可能なこの系の化合物の探索も行われており、いくつかの有望な化合物が報告されている。セフィキシム85やCS-80786がそれである²⁵⁾(図42)。



85



86

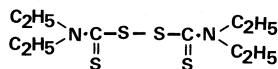
Fig. 42

オキシムエーテル(=N-O-R)部を=CH- $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 基に代えたり、3位の置換分を取りはずした化合物(3-H)も合成されている。

セファロsporinの7 α 位にメトキシ基を有するセファマイシン系薬剤はセファロsporin耐性菌にも有効でありセフメタゾール®87やヤマタテン®88が広く使われている(図43)。

バクテリア産生の新規セファム剤として7 α 位にホルミルアミノ基($\cdots\text{NHCHO}$)をもち β -ラクタマーゼに安定な

脚注* (disulfiram)作用とも言う。ダイスルフィラムは肝臓内のアルデヒド酸化酵素と結合し、これを抑制するため、アルコールはアルデヒドの段階で蓄積され、その濃度が増すと不快症状を起す。



Disulfiram

MK-0787 単独では腎中に存在する DHP-I とよばれる酵素によって β -ラクタム環が加水分解されやすいので、DHP-I の阻害剤であるシラスタチン 97 を 1:1 で混合したところ、尿中回収率も 70 % に達し、腎毒性も消失した (図 48)。そのほか RS-533³⁰⁾ 98, β -メチルカルバペネム類³¹⁾ (L-646591 99) および BMY-25174³²⁾ 100 などが注目されている (図 49)。

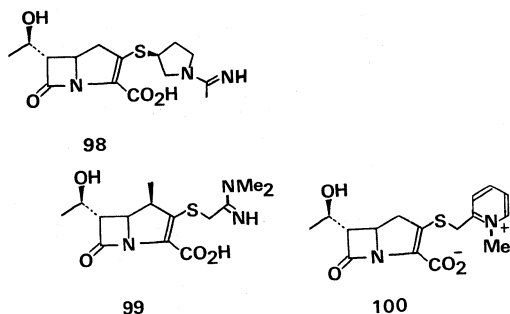


Fig. 49

一方ベネム系化合物 95 に関しては対応するカルバペネム 94 よりも概して抗菌活性が弱いことや腎臓での分解や尿中回収率もあまり良くないなどのことからカルバ系 94 にくらべ開発という意味ではやや注目されなかったが、次に示す Sch-34343 101³³⁾, FCE22101 102³⁴⁾, CGP31608 103³⁵⁾ などが開発指向で研究されている (図 50)。

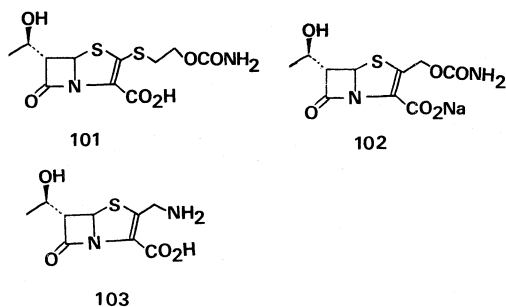


Fig. 50

モノバクタムと言われる一群の単環性 β -ラクタム系化合物がある。バクテリアから得られるスルファゼシン³⁶⁾ 104 および SQ26180³⁷⁾ 105 に見られる如く、単環性 β -ラクタムに電子求引性の強いスルホネート基 (SO_3H) があるのが特長である (図 51)。これらをモデル

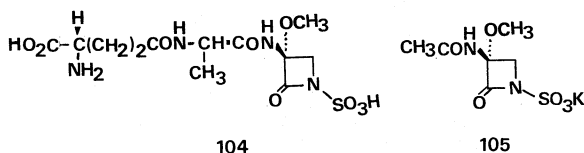


Fig. 51

化合物として、4 位にメチル基を導入し、グラム陰性菌に対する抗菌力を増したアズスレオナム³⁸⁾ 106 や SQ-31116³⁹⁾ 107 などが開発されて来た (図 52)。また単環

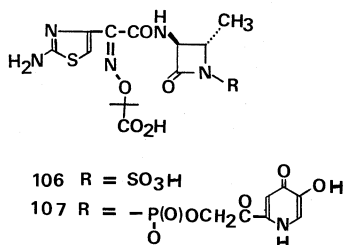


Fig. 52

性 β -ラクタムの場合には β -ラクタム環の反応性と抗菌力が関連するだろうとの考え方によって強力な電子吸引基である CF_3 や CH_2F 基などを 4 位に導入した (立体的には CH_3 と大差はない) Bo 1165³⁹⁾ 108 が報告されている (図 53)。

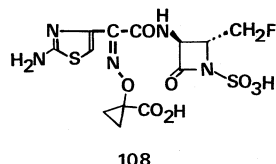


Fig. 53

おわりに

以上日頃著者の関心をひき、目にとまった含硫黄医薬について記述してみた。ここに挙げたもの以外にも肝疾患および中毒治療のためのチオクト酸 109, コラーゲン合成抑制作用, 酸性ムス多糖産生抑制, リウマチ因子分解作用があると言われる D-ペニシラミン 110 の慢性関節リウマチ治療への応用, 免疫調節作用薬としてのレバミゾール 111 などがある (図 54)。

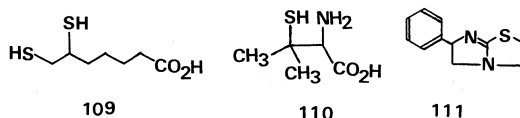


Fig. 54

ン類の硫黄アナログは多くあるが EMD 33290 112 は胃液分泌抑制作用があり 13, 14 位の二重結合と似た性質を 13 位の硫黄原子にもたせたと考えられる。三環性抗ヒスタミン薬でアレルギー性気管支けいれんに有効なケトチフェン (ザジデン®) 113 やチアラミド 114 (ソランタール®) とかコレステロール低下作用のあるプロブコール 115, 緑内障治療薬としての β -遮断薬の代表例としてチモロール⁴⁰⁾ 116 などはいずれも現在広く使

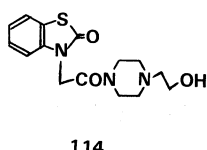
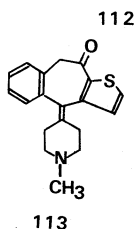
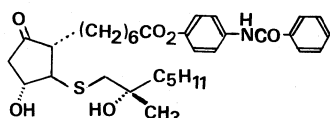


Fig. 55

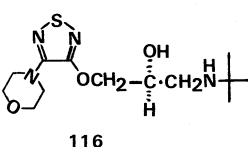
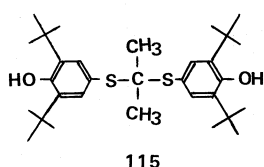
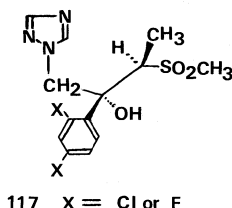


Fig. 56

われているものである(図 56)。制がん性抗生物質プレオマイシンの含硫黄ヘテロ芳香環であるピチアゾール-末端アミンが DNA との結合に寄与する問題などは学問的にも非常に興味ある部分である⁴¹⁾。経口を目的とした抗真菌剤開発に於てメタンスルホン基含有の 117 が有望との発表があり今後の発展がまたれる⁴²⁾(図 57)。



117 X = Cl or F

Fig. 57

この他含硫黄医薬品を挙げれば際限ないが、多くの場合その薬効に対する硫黄原子の明確な役割はわからないのが実情であろう。ただ硫黄原子が生体組織との親和性が良いこと(HSAB 則では柔らかい(soft)と換言出来よう)やラジカル scavenger としての作用を含めて生体の酸化還元系に大いに係わりを持っている(グルタチオンの種々な作用に代表されよう)のが予想を上まわる薬効につながり、この原子が医薬品開発の場において、化学者に重宝がられる所以かも知れない。コンピュータによる複雑な蛋白などの三次元グラフィックスも可能な現在、リセプターとのより良い一致を求めて硫黄原子が益々その活躍の範囲を広げてゆくだらう。

本総説の執筆にあたり有益なご助言をいただいた井手純也博士、吉本昌文博士に深く感謝致します。

(昭和 62 年 2 月 10 日受理)

文 献

- 1) 岡良和, “ファルマシアレビュー No.9” 日本薬学会編, 東京, 1982, p. 123; 池田仁三郎, 石川勉, 石井永, “ファルマシアレビュー No.20” 日本薬学会編, 東京, 1987, p. 121
- 2) K. Yasumoto, K. Iwami, K. Mitsuda, *Agr. Biol. Chem.*, **35** 2059, 2070 (1971)
- 3) D. R. Crump, *Tetrahedron Lett.*, **19**, 5233 (1978)
- 4) E. Block, A. A. Bazzi, L. K. Revelle, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2490 (1980)
- 5) E. Block, S. Ahmad, *ibid.*, **106**, 8295 (1984)
- 6) S. Tsubotani, Y. Wada, K. Kamiya, H. Okazaki, S. Harada, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 419 (1984)
- 7) J. S. Carlé, C. Christophersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5108 (1980)
- 8) H. Tada, F. Yasuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1941 (1985)
- 9) 小池博之, “ファルマシアレビュー No.18” 日本薬学会編, 東京, 1986, p. 39; M. A. Ondetti, D. W. Cushman, 日本薬学会第 104 年会講演要旨集 p. 25 (1984) 仙台
- 10) Y. In, M. Shibata, M. Doi, T. Ishida, M. Inoue, Y. Sasaki, M. Morimoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 473
- 11) 第 11 回国際高血圧学会 1986. 8 月(ハイデルベルク, 西独)
- 12) 深井三郎, 今日の新薬(第 4 版), 薬業時報社 昭和 60 年, p. 826
- 13) 山田, 久保田, 木皿, 藤野, 佐々木, 馬屋, 相沢, 高橋, 薬理学 講談社サイエンティフィック 昭和 57 年, p. 260
- 14) 井手純也, サルファケミカルの最新応用技術シーエムシー, 1984, p. 37
- 15) D. T. Witiak, R. C. Cavestri, “メディシナルケミストリー” W. O. Foye 編 坂口武一監訳 医歯薬出版株式会社 昭和 58 年 p. 479
- 16) 中島啓, “ファルマシアレビュー No.18” 日本薬学会編, 東京, 1986, p. 55
- 17) 長尾拓, 第 7 回メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集, p. 13 (1985) 於岐阜
- 18) 三好秋馬, *Therapeutic Research*, **2**, 386 (1985)
- 19) C. R. Ganellin, M. E. Parson, 日本薬学会第 104 年会講演要旨集, p. 23 (1984) 仙台; 関口秀男, “ファルマシアレビュー No. 18” 日本薬学会編,

- 東京, 1986, p. 121
- 20) P. Lindberg, P. Nordberg, T. Alminger, A. Brändström, B. Wallmark, *J. Med. Chem.*, **29**, 1329 (1986)
- V. Figala, K. Klemm, B. Kohl, U. Krüger, G. Rainer, H. Schaefer, J. Senn-Bilfinger, E. Sturn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 125
- 21) 大内和雄, 渡辺雅子, 鶴藤丞, 炎症と抗炎症療法 (水島, 塩川編) 医歯薬出版株式会社, 昭和57年 p. 298
- 22) R. W. Egan, P. H. Gale, F. A. Kuehl, *J. Biol. Chem.*, **254**, 3295 (1979)
- 23) 平井功一, 杉村征夫, “ファルマシアレビュー No.16” 日本薬学会編, 東京, 1985 p. 113
- 24) 太田福子 “ファルマシアレビュー No. 7” 日本薬学会編, 東京, 1981 p. 143
- 25) *26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*. Session 52, New Orleans, Sept. 1986
- 26) S. Harada, S. Tsubotani, T. Hida, F. Kasahara, K. Wada, H. Okazaki, *Jpn. J. Antibiot.*, **37**, 2533 (1984)
- 27) *25th ICAAC*, Session 35 (1985), Minneapolis
- 28) 永田亘, 第30回日本薬学会関東支部大会講演要旨集 A-シ 3 p. 15 Nov. 1986 新潟
- 29) W. J. Leanza, K. J. Wildonger, J. Hannah, D. H. Shih, R. W. Ratcliff, L. Barash, E. Walton, R. A. Firestone, G. F. Patel, F. M. Kahan, J. S. Kahan, B. G. Christensen, “*Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics*” p. 240, June. 1980, Cambridge
- 30) T. Miyadera, Y. Sugimura, T. Hashimoto, T. Tanaka, K. Iino, S. Sugawara, *J. Antibiot.*, **36**, 1034 (1983)
- 31) D. H. Shih, F. Baker, L. Cama, B. G. Christensen, *Heterocycles*, **21**, 29 (1984)
- 32) 3rd World Conf. on Clinical Pharmacol. Therap. No. 1223 (1986), Stockholm.
- 33) *25th ICAAC*, Session 84 (1985), Minneapolis
- 34) *26th ICAAC*, Session 109 (1986), New Orleans
- 35) *ibid.*, Session 55 (1986), New Orleans
- 36) A. Imada, K. Kitano, K. Kintaka, M. Murai, M. Asai, *Nature*, **289**, 590 (1981)
- 37) R. B. Sykes, C. M. Cimarusti, D. P. Bonner, K. Busk, D. M. Floyd, N. H. Georgopapadakou, W. H. Kostas, W. C. Liu, W. L. Parker, P. A. Principe, M. L. Rathnum, W. A. Slusarchyk, W. H. Trejo, J. S. Wells, *ibid.*, **291**, 489 (1981)
- 38) W. A. Slusarchyk, T. Dejneka, E. M. Gordon, E. R. Weaver, W. H. Koster, *Heterocycles*, **21**, 191 (1984)
- 39) *26th ICAAC*, Session 71 (1986), New Orleans
- 40) 小池勝夫, 高柳一成, 月刊薬事, **27**, 1395 (1985)
- 41) 大塚雅巳, 化学と工業, **40**, 152 (1987); H. Sugiyama, R. Kilkuskie, L. Chang, L. Ma, S. Hecht, G. Marel, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3852 (1986)
- 42) 佐治幾太郎, 田本克巳, 谷尾知治, 奥田隆夫, 熱海駿雄, 第8回メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集 p. 9, 昭和61年, 大阪

本誌広告料金

表紙 2	1頁	80,000円	後付 1頁	50,000円
表紙 3	1頁	60,000円	〃 1/2頁	30,000円
表紙 4	1頁 (2色)	100,000円	綴込 (1枚)	100,000円現物持込
英文目次下	1/2頁	35,000円		(62.4改訂実施)

詳細は下記一手取り扱い社へご照会下さい。

(株) 共栄通信社

本社 〒104 東京都中央区銀座8-2-1 (新田ビル) Tel. 03-572-3381 (代)
 大阪支社 〒530 大阪市北区西天満3-6-8 (笹屋ビル) Tel. 06-362-6515 (代)