

異項環酸と異項環塩基を縮合した酸アミド型化合物の合成とその制癌作用の検討

高取吉太郎,^{1a)} 今井一夫,^{1b)} 中埜末春, 長谷川高明,^{1a)} 浅野進吾^{1b)}
名古屋大学医学部附属病院薬剤部,^{1a)} 岐阜薬科大学^{1b)}

Syntheses of the Amides Derived from Heterocyclic Acids and Heterocyclic Amines and Their Antitumor Activities

KICHITARO TAKATORI,^{1a)} KAZUO IMAI,^{1b)} SUEHARU NAKANO, TAKAAKI, HASEGAWA^{1a)}
and SHINGO ASANO^{1b)}

Pharmacy of Nagoya University Hospital^{1a)} and Gifu College of Pharmacy^{1b)}

(Received October 13, 1975)

By the fusion method, 16 kinds of amide-type compounds were synthesized from the phenyl esters of heterocyclic acids and heterocyclic amines, and their antitumor activities were examined with Ehrlich ascites carcinoma and Crocker sarcoma-180 in mice. None of them had a strong antitumor activity, but 7 of the test compounds, 2-isonicotinoylamino-1,3,4-thiadiazole (VIII), 2-nicotinoylamino-5-isopropyl-1,3,4-thiadiazole (IX), 2-isonicotinoylamino-5-isopropyl-1,3,4-thiadiazole (X), 2-(α -thenoylamino)-5-isopropyl-1,3,4-thiadiazole (XI), 2-(α -furoylamino)-5-isopropyl-1,3,4-thiadiazole (XII), 2-isonicotinoylamino-5-isobutyl-1,3,4-thiadiazole (XIV), and 2-(α -furoylamino)-5-isobutyl-1,3,4-thiadiazole (XVI), had a moderate to slight antitumor activity against these solid tumors. It was noteworthy that all these effective compounds were the derivatives of 2-amino-1,3,4-thiadiazole.

著者の一人高取²⁾は先に安息香酸フェニルと窒素の α 位炭素にアミノ基を有し互変異性の可能性ある含窒素異項環アミンを熔融縮合する方法で、好収量にモノベンゾイル化物のみを得ることを報告した。この反応は異項環酸のフェニルエステルでも同様に進行し、たとえば鯨島³⁾はこの方法でニコチン酸フェニルと 2-aminopyridine より N-(2-pyridyl)nicotinamide を好収量に得ている。著者らはニコチン酸フェニルおよびイソニコチン酸フェニルと各種異項環アミンを熔融縮合した成績体を中心として異項環酸アミド型に属する 16 種の化合物を合成し、その Ehrlich 固形癌および Crocker 肉腫に対する制癌効果について検討した。その際得られた若干の知見についてここに報告する。

実験の部

合成 適当な大きさの茄子形フラスコに空気冷却管と底まで届く温度計を装備して使用した。このフラスコ内に当量の原料アミンと原料フェニルエステルをよく混合して入れ、フラスコを油浴内に加熱して熔融した内容物の温度を 180—200° に 3 時間保った。反応成績体から減圧で生成フェノールをできるだけ留去してから放冷、固化した残留物を適当な溶媒から再結晶した。著者らの合成した化合物の構造式、融点、元素分析値を Table I に示した。

制癌動物実験 杉浦法⁴⁾に準じて次のように実施した。生後 5 週間を経た体重 20—23 g の ddN 系あるいは ddY 系のマウス 6 匹を 1 群となし、その皮下に Ehrlich ascites carcinoma (E と略称) あるいは Crocker sarcoma-180 (S と略称) をそれぞれ 8×10^6 個 (0.2 ml) ずつ接種し、24 時間後から試験化合物を 1 日 1 回、7 日間連続投与した。この場合各化合物はアラビアゴム懸濁液となし腹腔内に注射した。腫瘍接種後 14 日目に腫瘍を摘出し、各群について腫瘍平均重量を求め、投与群の対照群に対する重量比を算出して比較した。制癌効果の判定は下記のように定めて記載した。

1) Location: a) Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya; b) Mitahara, Gifu.

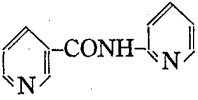
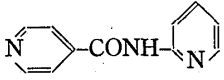
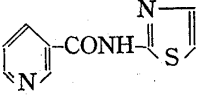
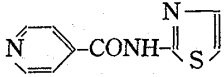
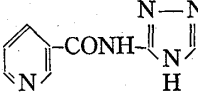
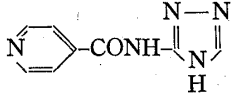
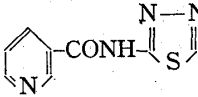
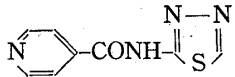
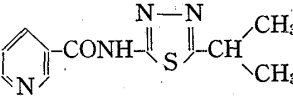
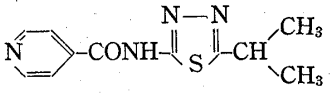
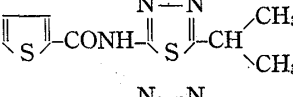
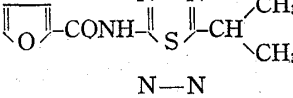
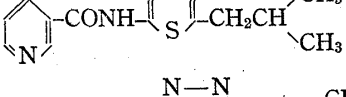
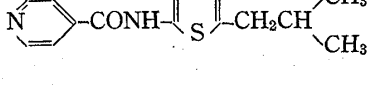
2) 高取吉太郎, 上田晶国, 薬誌, 71, 1373 (1951).

3) 鯨島政義, 薬誌, 80, 1710 (1960).

4) K. Sugiura, *Cancer Research, Suppl.*, 3, 18 (1955).

0—25% ++ (marked inhibition)
 25—50% + (moderate inhibition)
 50—75% ± (slight inhibition)
 75%以上 0 (no inhibition)

TABLE I. Test Compounds

Compds. No.	Constitution	mp (°C)	Formula	Analysis (%)		
				Calcd.	(Found)	
				C	H	N
I		142 ^{a)}	C ₁₁ H ₉ ON ₃	66.32 (66.11)	4.55 (4.55)	21.09 (20.79)
II		140	C ₁₁ H ₉ ON ₃	66.32 (66.38)	4.55 (4.75)	21.09 (20.88)
III		213 ^{b)}	C ₉ H ₇ ON ₃ S	52.67 (52.47)	3.44 (3.44)	20.47 (20.64)
IV		196 ^{c)}	C ₉ H ₇ ON ₃ S	52.67 (52.88)	3.44 (3.75)	20.47 (20.72)
V		281 ^{d)}	C ₈ H ₇ ON ₅	50.79 (50.17)	3.73 (3.74)	37.02 (36.97)
VI		260 ^{e)}	C ₈ H ₇ ON ₅	50.79 (51.06)	3.73 (3.74)	37.02 (37.26)
VII		265	C ₈ H ₆ ON ₄ S	46.59 (46.59)	2.93 (3.29)	27.17 (27.35)
VIII		254	C ₈ H ₆ ON ₄ S	46.59 (46.73)	2.93 (3.36)	27.17 (27.31)
IX		148	C ₁₁ H ₁₂ ON ₄ S	53.21 (52.93)	4.87 (4.96)	22.56 (22.90)
X		203—204	C ₁₁ H ₁₂ ON ₄ S	53.21 (53.48)	4.87 (5.05)	22.56 (22.96)
XI		192	C ₁₀ H ₁₁ ON ₃ S ₂	47.41 (47.62)	4.38 (4.48)	16.59 (16.81)
XII		188	C ₁₀ H ₁₁ O ₂ N ₃ S	50.62 (50.33)	4.67 (4.87)	17.71 (17.60)
XIII		157	C ₁₂ H ₁₄ ON ₄ S	54.94 (55.19)	5.38 (5.49)	21.36 (21.59)
XIV		184—186	C ₁₂ H ₁₄ ON ₄ S	54.94 (54.94)	5.38 (5.37)	21.36 (21.32)

XV		186	$C_{11}H_{13}ON_3S_2$	49.42 (50.05)	4.90 5.06	15.72 15.57
XVI		173	$C_{11}H_{13}O_2N_3S$	52.57 (52.86)	5.21 5.51	16.72 16.68

a) lit. 139—141°, b) 141—143°

b) lit. 211° (decomp.), 212°

c) lit. 196—198°

d) lit. 293°

e) lit. 291°

f) S. Kushner, H. Dalalian, R. T. Cassell, J. L. Sanjurjo, D. McKenzie, Y. Subbarow, *J. Org. Chem.*, **13**, 834 (1948)g) O. Clauder, L. Toldy, *Magyar Kém. Folyóirat*, **56**, 61 (1950), [*C. A.*, **47**, 117i (1953)]h) S. Bilinski, T. Urban, *Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, Lublin-Polonia*, **12D**, 41 (1957), [*C. A.*, **53**, 10207f (1959)]i) E. J. Browne, J. B. Polya, *J. Chem. Soc.*, **1968**, 2904.

結 果

制癌動物実験を行なった 16 種の試験化合物のなかで、マウスに接種した Ehrlich ascites carcinoma あるいは Crocker sarcoma-180 のいずれかに対し顕著な制癌効果を示したものはなかったが、中等度あるいは軽度の制癌効果を示したものは 7 種あった。これをまとめて Table II に示した。

これを見るとわかるように異項環 acyl 基の種類は違っても、異項環塩基の方は 2-amino-1,3,4-thiadiazole を母核とする化合物ばかりであった。

TABLE II. Antitumor Effect of Test Compounds

Compd. No.	Constitution	Tumor	Mouse	Daily dosage mg/mouse	No. of death	Ratio (%) treat/control	Effect ^{a)}
VIII		E ^{b)}	ddN	2.5	2/6	75	±
		S ^{c)}	ddY	2.5	0/6	49	+
IX		E	ddN	2.5	0/6	95	—
		S	ddY	2.5	0/6	47	+
X		E	ddN	2.5	0/6	85	—
		S	ddY	2.5	0/6	67	±
XI		E	ddN	2.5	0/6	61	±
		S	ddY	2.5	0/6	66	±
XII		E	ddN	0.6	0/6	68	±
		S	ddY	0.6	0/6	75	±
XIV		E	ddN	2.5	0/6	56	±
		S	ddY	2.5	6/6	96	—
XVI		E	ddN	2.5	0/6	61	±
		S	ddY	2.5	0/6	86	—

a)

Indication	Ratio of mean tumor weight	Judgment
++	0—25%	marked inhibition
+	25—50%	moderate inhibition
±	50—75%	slight inhibition
—	75% <	no inhibition

b) Ehrlich ascites carcinoma

c) Crocker sarcoma-180

考 察

異項環酸と異項環塩基を縮合した酸アミド型化合物のなかで、ニコチン酸系⁵⁾ およびイソニコチン酸系⁶⁾ の諸化合物について抗結核菌作用が検討、報告されている。また鮫島⁷⁾ により N-(2-pyridyl)nicotinamide の溶解補助作用が報告されている。一方 Oleson ら⁸⁾ により異項環塩基 2-amino-1,3,4-thiadiazole (ATDA) およびその誘導体の 2-(ethylamino)-1,3,4-thiadiazole (EATDA), 2-acetamino-1,3,4-thiadiazole (acetyl-ATDA) などがマウスに移植した melanoma S-91, glioblastoma 8110, lymphosarcoma 6C3HED に制癌作用を示すことが報告された。またこれらが後に sarcoma 180,⁹⁾ leukemia L1210,¹⁰⁾ leukemia B82¹¹⁾ などにも制癌作用を示すことが報告された。一般に ATDA 系化合物の制癌作用はニコチン酸およびニコチン酸アミドによって拮抗されることと共に、2,5-diamino-1,3,4-thiadiazole, acetazolamide, sulfaethylthiadiazole などの 1,3,4-thiadiazole 核 5 位に置換基を有する化合物では制癌作用が消失することが明らかにされている。¹²⁾

すでに Oleson らはマウス実験癌に対する制癌作用は ATDA が最強であることを明らかにしているが、母核 2 位アミノ基をアセチル化して得られる acetyl-ATDA も制癌作用を失わないである程度の制癌効力を保有していることを示した。著者らの合成した 16 種の化合物のなかで、Ehrlich ascites carcinoma あるいは Crocker sarcoma-180 のいずれかに対し中等度あるいは軽度の制癌効果を示した VIII, IX, X, XI, XII, XIV, XVI 計 7 種の化合物は、いずれも母核 2 位アミノ基をアチル化して得られる 2-acylamino-1,3,4-thiadiazole (acyl-ATDA) に属する化合物であったことは Oleson らの得た結果とほぼ平行した結果を示したと考えられる。ただ VIII を除いた他の化合物は母核 5 位に isopropyl 基あるいは isobutyl 基を有していることは注目してよい。将来 acyl-ATDA 分子の 2 位 acyl 基および 5 位置換基を変化させることによりさらに制癌効果の強い化合物を得ることが期待される。

謝辞 制癌実験に対し御高教と御指導を賜った山之内製薬中央研究所 岡 吉彦氏に深謝する。

- 5) S. Kushner, H. Dalalian, R.T. Cassel, J.L. Sanjurjo, D. McKenzie, Y. Subbarow, *J. Org. Chem.*, **13**, 834 (1948); O. Clauder, L. Toldy, *Magyar Kém. Folyóirat*, **56**, 61 (1950), [*C.A.*, **47**, 117i (1953)].
- 6) S. Bilinski, T. Urban, *Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, Lublin-Polonia*, **12D**, 41 (1957), [*C.A.*, **53**, 10207f (1959)].
- 7) 鮫島政義, 薬誌, **80**, 1706 (1960).
- 8) J.J. Oleson, A. Sloboda, W.P. Troy, S.L. Halliday, M.J. Landes, R.B. Angier, J. Semb, K. Cyr, J.H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 6713 (1955).
- 9) W.P. Troy, A. Sloboda, S.L. Halliday, J.J. Oleson, *Fed. Proc.*, **15**, 372 (1956).
- 10) A. Goldin, J.M. Venditti, I. Kline, *Cancer Research*, **19**, C.S. 429 (1959); M.M. Ciotti, S.R. Humphreys, J.M. Venditti, N.O. Kaplan, A. Goldin, *Cancer Research*, **20**, 1195 (1960).
- 11) H.F. Oettgen, J.A. Reppert, V. Coley, J.H. Burchenal, *Cancer Research*, **20**, 1597 (1960).
- 12) R.M. Hochster, J.H. Quastel, "Metabolic Inhibitors," Academic Press, New York & London, 1963, Vol. II, pp. 12—15.