

北川晴雄, 岩城利一郎: クマリン誘導体の薬品的研究 (第16報^{*1})

クマリン系スルホンアミド誘導体の合成

Haruo Kitagawa and Riitirō Iwaki: Coumarin Derivatives for Medicinal Purposes. XVI. Synthesis of Sulfonamidocoumarin Derivatives.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama^{*2})

Based on the antitubercular and hypoglycemic action of coumarin derivatives, seven kinds of following derivatives of sulfonamide system were synthesized. 6-Tolylsulfonamidocoumarin (L-1), 6-(4-acetamidophenylsulfonamido)coumarin (L-2), 6-(4-aminophenylsulfonamido)coumarin (L-3), 4-methyl-6-tolylsulfonamidocoumarin (L-4), 4-methyl-(4-acetamidophenylsulfonamido)coumarin (L-5), 4-methyl-5-(4-aminophenylsulfonamido)-coumarin (L-6), and 3-ethyl-6-tolylsulfonamidocoumarin (L-9). Of these compounds, hypoglycemic action of L-2 and L-3 has already been reported by Ito, *et al.*¹¹ although its activity is not as marked as that of 2-(4-aminophenylsulfonamido)-5-isopropylthiadiazole.

Antituberculosis action of these compounds were tested and reported by Mitani,¹⁰ and the antituberculosis action was found to be stronger when the substituent in 6-position of the coumarin ring is *p*-aminophenylsulfonamide group than when it is *p*-acetamidophenylsulfonamide group. None of the compounds synthesized were found to have stronger action than 4-methyl-7-(4-aminophenylsulfonamido)coumarin reported by Bersch, *et al.*⁹

(Received October 27, 1962)

スルホンアミド系化合物が化学療法剤として脚光をあびて以来, 約 30 年の年月を経過しているが, 今日もなお主要な化学療法剤として賞用されている. 一方 1942 年に Janbon 等¹⁾ が sulfaisopropylthiadiazole (IPTD) に血糖降下作用があることを見出し, 1944 年に Bovet, Dubost²⁾ さらに同年 Loubatières³⁾ は IPTD の isopropyl 基を他の alkyl 基で置換しても血糖降下作用があることを見出した. また 1955 年に Franke および Fuchs⁴⁾ が sulfanil *n*-butyl urea (carbutamide, BZ 55) に, 1956 年に Ehrhart⁵⁾ が tolylsulfonyl-*n*-butyl urea (tolbutamide, D-860) に内服によって血糖降下作用があることを見出し, 一躍スルホンアミド誘導体が経口糖尿病治療薬として注目されるようになった.

また 1945 年に Pitts 等⁶⁾ はスルファミンが H⁺-Na⁺ 交換を阻止して利尿作用を呈することを見出し, Roblin 等はアセタゾールアミドが最も効力が強く, 炭酸脱水酵素阻害作用を示すことを見出した. さらに 1954 年に Becker⁷⁾ が, また同年に Breinin 等⁸⁾ はアセタゾールアミドが毛様体上皮中の HCO₃⁻ の生成を阻害するため, 眼圧降下作用を有し, 緑内障の治療に有効であると報告している.

他方 1953 年に Bersch 等⁹⁾ は Sauton 培地を用いて 7-Toluolsulfamino-4-methyl-coumarin, 7-Toluolsulfamino-coumarin-essigsäureäthylester-(4), 7-Toluolsulfamino-coumarin-essigsäure-(4), 7-Acetsulfanilamino-

*1 第15報: 本誌, 83, 861 (1963).

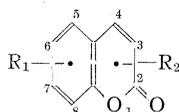
*2 5-Okuda, Toyama.

1) M. Janbon, J.P. Chaptal, A. Vedell, J. Schaa: *Montpellier med.*, 21-2, 441(1942).2) D. Bovet, P. Dubost: *Compt. rend. soc. biol.*, 138, 764 (1944).3) A. Loubatières: *Ibid.* 138, 830 (1944).4) H. Franke, J. Fuchs: *Deut. med. Wschr.*, 80, 1449 (1955).5) B. Ehrhart: *Naturwissenschaft*, 43, 93 (1956).6) H. Pitts, *et al.*: *Am. J. Physiol.*, 144, 239 (1945).7) R.F. Becker: *Am. J. Ophthalm.*, 37, 13 (1954).8) G.M. Breinin, *et al.*: *Arch. of Ophthalm.*, 52, 333 (1954).9) H.W. Bersch, W. Döpp: *Arzneimittel Forsch.*, 5, 116 (1955).

4-methyl-coumarin, 7-Sulfanilamino-4-methyl-coumarin の抗結核作用を調べ 7-Sulfanilamino-4-methyl-coumarin が 2 γ /ml. の抗菌価を有することを報告している。

このようにスルホンアミド誘導体は種々の注目すべき作用を有しているので、これらの作用を期待して著者等は 7 種の新クマリン系スルホンアミド誘導体、すなわち 6-tolylsulfonamidocoumarin (L-1), 6-(4-acetamidophenylsulfonamido)coumarin (L-2), 6-(4-aminophenylsulfonamido)coumarin (L-3), 4-methyl-6-tolylsulfonamidocoumarin (L-4), 4-methyl-6-(4-acetamidophenylsulfonamido)coumarin (L-5), 4-methyl-6-(4-aminophenylsulfonamido)coumarin (L-6), 3-ethyl-6-tolylsulfonamidocoumarin (L-9) を合成した。(Table 1).

Table 1. Tuberculostatic Activity and Blood Sugar Response of Coumarin Sulfonamide Derivatives



No.	Substituted radical		m.p. (C°)	Tuberculostatic activity ^{a)}	Blood-sugar response ^{b)}	
	R ₁	R ₂			c)	d)
L-1		6 : CH ₃ --SO ₂ NH-	225~227			4.5 hr. : -20 ± 1
L-2		6 : CH ₃ CONH--SO ₂ NH-	235~236	25	1 hr. : +10 9 hr. : -15	1.5 hr. : -26 ± 4
L-3		6 : NH ₂ --SO ₂ NH-	187~189	10	1 hr. : +50 6 hr. : -10	
L-4	4 : CH ₃	6 : CH ₃ --SO ₂ NH-	213~214			1.5 hr. : +10
L-5	4 : CH ₃	6 : CH ₃ CONH--SO ₂ NH-	282~283	25		4.5 hr. : -53
L-6	4 : CH ₃	6 : NH ₂ --SO ₂ NH-	212~214	25		
L-7 ⁹⁾	4 : CH ₃	7 : CH ₃ CONH--SO ₂ NH-	275~278	25		
L-8 ⁹⁾	4 : CH ₃	7 : NH ₂ --SO ₂ NH-	235~237	2.5		
L-9	3 : C ₂ H ₅	6 : CH ₃ --SO ₂ NH-	211~213			

a) concentration (mg./ml.) of growth inhibition on *tubercle bacilli* (strain H₃₇Rv) in Dubos medium.

b) blood sugar (mg./dl.) of rabbit.

c) Y. Ito, K. Takatori, *et al.* : *Endocrinologia Japonica*; 7(4), 347 (1960). (0.25 mg./kg. (Na₂CO₃ soln.) intramuscular)

d) H. Kitagawa, R. Iwaki : Unpublished results. (1 g./kg. oral)

実 験 の 部

合成

6-(*p*-Tolylsulfonamido)coumarin (L-1) 6-aminocoumarin (E-1) 2 g. をピリジン 8 ml. および Me₂CO 20 ml. に溶解し、このなかへ *p*-toluenesulfonylchloride 2 g. を 30° 以内で徐々に加え、30° で 3 hr. ついで 50° で 1 hr. 反応し、冷後 10% HCl を 50 ml. 加え、結晶を析出させる。EtOH で再結晶。m.p. 225~227°. 収量 3.7 g. (収率 90.2%) *Anal.* Calcd. : C, 61.00; H, 4.10; N, 4.40. Found. : C, 50.70; H, 4.21; N, 4.64.

6-(4-Acetamidophenylsulfonamido)coumarin (L-2) 6-aminocoumarin (E-1) 2 g. をピリジン 4 ml. および Me₂CO 10 ml. に溶解し、このなかへ *p*-acetamidobenzenesulfonylchloride 3 g. を 30° 以内で徐々に加え、30° で 3 hr. ついで 50° で 1 hr. 反応し、冷後 10% HCl を 50 ml. 加え、結晶を析出させる。EtOH で再結晶。m.p. 235~236°. 収量 5.3 g. (収率 82.0%) *Anal.* Calcd. : C, 56.95; H, 3.91; N, 7.82; S, 8.95. Found. : C, 57.02; H, 3.82; N, 7.29; S, 9.09.

6-(4-Aminophenylsulfonamido)coumarin (L-3) 6-(4-acetamidophenylsulfonamido)coumarin (L-2) 1.2 g. を 10% HCl とともに水浴上で 6 hr. 加熱する。熱時濾過して濾液を Na₂CO₃ 溶液で中和し、析出した結晶

を EtOH で再結晶. m.p. 187~189°. 収量 0.6 g. (収率 68.2%). *Anal.* Calcd.: C, 56.93; H, 3.83; N, 8.82; S, 10.14. Found: C, 57.05; H, 4.28; N, 8.49; S, 9.94.

4-Methyl-6-tolylsulfonamidocoumarin (L-4) 4-methyl-6-aminocoumarin (E-7) 1.8 g. を CHCl₃ 50 ml. に溶解し, *p*-toluenesulfonylchloride 3.8 g. と Na₂CO₃ 4.3 g. を室温で徐々に加え, 30° で 2~3 hr. 反応し, さらに 50~60° で 1 hr. 反応する. 析出物を EtOH で再結晶. m.p. 213~214°. 収量 3.4 g. (収率 66.7%). *Anal.* Calcd.: C, 62.00; H, 4.60; N, 4.20. Found: C, 61.77; H, 4.35; N, 4.24.

4-Methyl-(4-acetamidophenylsulfonamido)coumarin (L-5) 4-methyl-6-aminocoumarin (E-7) 2 g., ピリジン 4 ml., Me₂CO 6 ml. および *p*-acetamidobenzenesulfonylchloride 2.7 g. を用い, 6-(4-acetamidophenylsulfonamido)coumarin (L-2) と同様に合成する. 析出物はピリジンと水で再結晶. m.p. 282~283°. 収量 3.3 g. (収率 77.5%) *Anal.* Calcd.: C, 58.03; H, 4.33; N, 7.53; S, 8.62. Found: C, 57.98; H, 4.22; N, 7.60; S, 8.55.

4-Methyl-6-(4-aminophenylsulfonamido)coumarin (L-6) 4-methyl-(4-acetamidophenylsulfonamido)coumarin (L-5) 1 g. を 6-(4-aminophenylsulfonamido)coumarin (L-3) の合成法と同様, 10% HCl とともに水浴上で 6 hr. 加熱し, 熱時濾過して濾液を Na₂CO₃ 溶液で中和. 析出物を EtOH で再結晶. m.p. 212~214°. 収率 0.7 g. (収率 78.7%) *Anal.* Calcd.: C, 58.15; H, 4.27; N, 8.49. Found: C, 58.26; H, 4.27; N, 8.29.

3-Ethyl-6-tolylsulfonamidocoumarin (L-9) 3-ethyl-6-aminocoumarin 1 g., ピリジン 2 ml., Me₂CO 4.5 ml., *p*-toluenesulfonylchloride 2 g. を用い, 6-toluenesulfonamidocoumarin (L-1) と同様に製した. 析出物は EtOH で再結晶. m.p. 211~213°. 収量 1.65 g. (収率 32.0%) *Anal.* Calcd.: C, 62.90; H, 5.00; N, 4.08. Found: C, 62.73; H, 5.11; N, 4.01.

三谷¹⁰⁾ は著者らが提供した上記クマリン誘導体中

6-(4-acetamidophenylsulfonamido)coumarin (L-2), 6-(4-aminophenylsulfonamido)coumarin (L-3), 4-methyl-6-(4-acetamidophenylsulfonamido)coumarin (L-5), 4-methyl-6-(4-aminophenylsulfonamido)coumarin (L-6) ならびに 4-methyl-7-(4-acetamidophenylsulfonamido)coumarin (L-7), 4-methyl-7-(4-aminophenylsulfonamido)coumarin (L-8) につき人型結核菌 H₃₇Rv 菌を用いて抗結核作用を調べ, 4-methyl-7-(4-aminophenylsulfonamido)coumarin (L-8) が Bersch 等の報告⁹⁾ とほぼ同様 2.5 γ/ml. の高い抗菌価を示し, その他の誘導体も 25 γ/ml. またはそれ以下の低濃度で菌発育を阻止し, 一般に比較的高い抗菌価を示すことを報告している.

また伊藤等¹¹⁾ は血糖および膵臓グルカゴン含量に対する IPTD 誘導体の効果に関する研究において, われわれが提供した 6-(4-acetamidophenylsulfonamido)coumarin (L-2) および 6-(4-aminophenylsulfonamido)coumarin (L-3) の血糖降下作用を家兎について調べ, 6-(4-acetamidophenylsulfonamido)coumarin (L-2), 6-(4-aminophenylsulfonamido)coumarin (L-3) とも IPTD ほど著明ではないが, いずれも血糖降下作用を有することを報告している.

すなわち 6-(4-aminophenylsulfonamido)coumarin (L-3) の Na₂CO₃ 溶液を 25 mg./kg. 筋肉内注射すると, 投与初期においてはむしろ著しい血糖上昇作用がみられたが, 約 6 hr. 後に血糖降下が認められ, 6-(4-acetamidophenylsulfonamido)coumarin (L-2) でも同様に投与初期において若干の血糖上昇作用がみられたが, 約 6 hr. 後より血糖降下作用が現われ約 9 hr. 後に最低に達している.

本研究の費用の一部は昭和 33 年度文部省科学研究費によった. 厚く感謝の意を表す. また元素分析を担当していただいた富山大学薬学部 本田陸子氏および実験に協力していただいた岩崎 朗, 宗万和子, 筑和正彰, 吉尾久雄および林原邦昭の諸氏に深謝する.

富山大学薬学部

10) 三谷: 十全医学会雑誌, 63, 428 (1959).

11) Y. Ito, C. Moriwaki, M. Ui, Y. Gomi, K. Wakabayashi, K. Takatori, Y. Yamada, S. Asano: *Endocrinologia Japonica*, 7 (4), 347 (1960).