

結核の化学療法研究

第126報

Salicylic acid, Nicotinylic acid, Isonicotinylic acid,
Phenol, Thiole 誘導体の抗結核菌性

金沢大学医学部日置内科学教室(主任 日置陸奥夫)

白 鴻 鍵

Hong-geon Paik

(昭和29年12月7日受附)

緒 言

引続き著者は salicyl 酸系化合物16種, pyridine 系化合物10種, thiole 系化合物5種, phenol, aniline 系化合物3種の管内抗結核菌作用について試験したのでこれを報告する。

本試験において検討せられた化合物は次の如きものである。

- | | |
|---|---|
| 1) sodium 4-aminosalicylic acid | 16) salicyl hydrazide |
| 2) 4-nitrosalicyl amide | 17) salicyl-diethyl hydrazide |
| 3) 4-aminosalicyl amide | 18) isonicotinylic acid hydrazide |
| 4) 4-nitrosalicylic acid methylester | 19) isonicotinylic acid amide |
| 5) 4-aminosalicylic acid methylester | 20) N-methylene-isonicotinylic acid hydrazide |
| 6) 4-nitrosalicylic acid ethylester | 21) N-vanillal-isonicotinylic acid hydrazide |
| 7) 4-aminosalicylic acid ethylester | 22) N-piperonal-isonicotinylic acid hydrazide |
| 8) 4-amino-N-methylene-salicyl hydrazide | 23) cinchomeronic acid |
| 9) 4-amino-N-vanillal-salicyl hydrazide | 24) cinchomeronic acid β -methylester |
| 10) 4-amino-N-piperonal-salicyl hydrazide | 25) cinchomeronic acid β -ethylester |
| 11) 2-(4-nitro-salicylamide)-thiazole | 26) cinchomeronyl amide |
| 12) 2-(4-nitro-salicyl amide)-5-bromothiazole | 27) nicotinic acid ethylester |
| 13) 2-(4-amino-salicyl amide)-5-bromothiazole | 28) 4-carboxy-nicotinylic acid hydrazide |
| 14) 2-(4-nitro-salicyl amide)-5-carbomethoxy-thiazole | 29) 2-carboxy-thiophenol |
| 15) salicyl amide | 30) 2-amino-thiophenol |
| | 31) thiosalicylamide |
| | 32) thiosalicyl hydrazide |
| | 33) 4-amino-thiophenol |
| | 34) 4-amino-benzoyl hydrazide |
| | 35) 4-amino-3-oxybenzoic acid hydrazide |
| | 36) 4-oxybenzoic acid hydrazide |

実 験

試験管内人型結核菌発育阻止実験

実 験 方 法

被検物質 10mg を70% アルコール 又は 数滴の滅菌 せる 1% 苛性ソーダを滴下した70% アルコール 1cc に

溶解し、数時間室温に放置した後この溶液 0.4cc を 3.6cc の Kirchner 培地に加え倍々稀釈を行った。物質によつては Kirchner 培地に入れると、比較的濃い濃度において後に、絮状沈澱を生ずるものもあつたが、菌に対する発育阻止限界濃度を知るには概ね支障を来たさなかつた。

一方人型結核菌 H₃₇ RV 株を岡・片倉培地上に4週間培養し、良く発育せしめた菌苔1白金耳を採り、こ

れを5~6個の小硝子球と5ccの滅菌生理的食塩水を入れた試験管中に入れ固く綿栓し10分間振盪後、3時間静置、その上澄液1滴ずつを前記倍々稀釈液に加えた。

かくて孵卵器内で4週間菌の発育を検し、発育阻止作用を営み得る最大稀釈濃度を以て、その抗菌価を表わした。

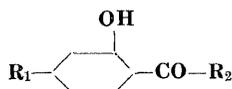
実験成績

A) salicyl 酸系化合物について

第1表に掲げた如く、4-amino-salicyl hydrazide [I] はその力 PAS に匹敵すること既報の如くであるが、その誘導体である 4-amino-N-vanillal-salicyl hydrazide [II], 4-amino-N-piperonal-salicyl hydrazide [III] も [I] そのも

のに遜色なく、或いはそれよりも稍々強力でさえある。これに比し同じ系統の誘導体でも 4-amino-N-methylene-salicyl hydrazide は [I] は愚か、他の如何なる本系物質におけるよりもその抗菌作用は遙か下にあり、殆んど失われている。

第 1 表



R ₁	R ₂	性 状		溶 媒	人型結核菌 H ₃₇ RV 株発育阻止力 γ/cc				
		結形晶	mp °C		100	10	1	0.1	
1	NH ₂	ONa	白色針状	220	A	1			
2	NO ₂	NH ₂	淡黄針状	172	A	5			
3	NH ₂	NH ₂	白色針状	161	A	50			
4	NO ₂	OCH ₃	淡黄針状	98	A	100			
5	NH ₂	OCH ₃	白色針状	116	A	2.5			
6*	NO ₂	OC ₂ H ₅	淡黄針状	86	A	50			
7	NH ₂	OC ₂ H ₅	白色針状	195	A	5			
8	NH ₂	NHNCH ₂	白色針状	269	A	1000			
9*	NH ₂	<chem>NHNCH(c1ccc(O)c(OC)c1)</chem>	白色針状	206	A	1			
10*	NH ₂	<chem>NHNCH(c1ccc(O)cc1)C(=O)OCC</chem>	白色針状	242	A	1.25			

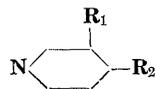
11	* NO ₂		淡黄針狀	320	N	25
12	* NO ₂		淡黄針狀	241	N	50
13	* NH ₂		淡黄針狀	221	N	50
14	* NO ₂		淡黄針狀	204	A	250
15	* -	NH ₂	白色板狀	138	A	500
16	-	NHNH ₂	白色板狀	147	A	100
17	-	N(C ₂ H ₅) ₂	白色針狀	98	A	125

B) pyridine 系化合物について

第2表に掲げた如く, isonicotinyl hydrazone [IV] の誘導体である N-vanillal-isonicotinyl hydrazide [VI], N-piperonal-isonicotinyl hydr-

azide [VII] が抜群の抗菌力を示しており, 何れも INAH と匹敵し, 或いは分子量より計算すれば, 後者以上のものがあることは注目に値する.

第 2 表



	R ₁	R ₂	性 状	溶 媒	人型結核菌 H ₃₇ RV 株発育阻止力 γ/μc				
					結晶形	mp °C	100	10	1
18	-	CONHNH ₂	白色針狀	173	A	0.1			
19	-	CONH ₂	白色針狀	155	A	500			
20	-	CONHNCH ₂	白色不定形	151	A			0.5	
21	* -		淡黄針狀	225	A				0.1
22	* -		白色針狀	233	A				0.05

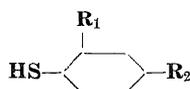
23	COOH	COOH	白色針状	252	A	500
24	COOCH ₃	COOH	白色針状	182	A	500
25	COOC ₂ H ₅	COOH	白色板状	133	A	500
26	CO-NH-CO		白色針状	224	A	500
27	COOC ₂ H ₅	—	白色針状	269	A	100
28	CONHNH ₂	COOH	白色針状	183	A	500

C) thiole 系化合物について

第3表に掲げた如く取上げる程のものはない

が、強いていえば 2-amino-及 4-amino-thiophenol が稍々強力である。

第 3 表



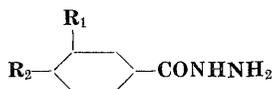
	R ₁	R ₂	性 状		溶 媒	人型結核菌 H ₃₇ RV 株発育阻止力 γ/cc			
			結晶形	mp °C		100	10	1	0.1
29	COOH	—	白色針状	163	A	125			
30	* NH ₂	—	白色針状	222	A	12.5			
31	* CONH ₂	—	白色板状	95	A	500			
32	* CONHNH ₂	—	白色針状	116	A	100			
33	—	NH ₂	白色針状	205	A	25			

D) phenol, aniline 系化合物について

4-amino-salicyl hydrazide [I] の 2-oxy- が 3-oxy- になつた 4-amino-3-oxy-benzoic acid hy-

drazide [VIII] が, PAS 及び [I] と同等の抗菌力を示している。

第 4 表



	R ₁	R ₂	性 状		溶 媒	人型結核菌 H ₃₇ RV 株発育阻止力 γ/cc			
			結晶形	mp °C		100	10	1	0.1
34	—	NH ₂	白色針状	92	A	100			
35	OH	NH ₂	白色針状	244	A	1			
36	—	OH	白色針状	264	A	100			

備考. 第1~第4表中に示せる符号は, 次のことを意味する.

A : 70%アルコール (薬物の原溶液作製に使用する溶媒).

N : 1%苛性ソーダ数滴添加せる70%アルコー

ル.

※ : 倍々稀釈中に比較的濃い濃度において, 絮状沈澱を起したことを示す. 但し物質の菌発育阻止限界濃度の大概を知るには余り支障がなかつた.

合 成 の 部

4-nitrosalicylic acid methylester

4-nitrosalicylic acid 10g を純メタノールに溶解し, 加温し乍ら乾燥塩酸ガスを通ずれば徐々に白色結晶が析出する. 濾取, メタノールで再結晶, 淡黄色針状結晶, 得量 7g, mp. 98°C.

$C_8H_7O_5N$ 計算値 N 7.11, 実験値 N 7.13.

4-nitrosalicylic acid ethylester

4-nitrosalicylic acid 0.7g を無水アルコール 200cc に溶かし, 乾燥塩酸ガスを通じ乍ら6~7時間加温する. 液を減圧濃縮脱色すれば淡黄針状結晶を得る. 得量 0.5g, mp. 86°C.

$C_9H_9O_5N$ 計算値 N 6.64, 実験値 6.69.

4-nitrosalicyl amide

4-nitrosalicylic acid methylester 0.5g をメタノールで溶解し, 強力アンモニア 3cc と混合してアンプルに封入し, 7時間水浴中で加温反応せしめる. 後蒸発乾涸し, 稀塩酸を無色になる迄入れて加温溶解, 脱色冷却すれば淡黄色, 針状結晶を得る. 得量 0.2g, mp. 171~172°C.

$C_7H_6O_4N_2$ 計算値 N 15.38, 実験値 N 14.96.

4-aminosalicylic acid methylester

4-nitrosalicylic acid methylester 6g を純メタノール 180cc に溶解し, palladium 炭で接触還元後, 液の2/3を蒸散せしめ, これに3倍量の水を加え, 冷所に放置すれば, 白色針状結晶を得る. 必要あればベンゼンで再結晶. 得量 4.5g mp. 116°C.

$C_8H_9O_3N$ 計算値 N 8.36, 実験値 N 8.07.

4-aminosalicylic acid ethylester

nitro 体 1g を 150cc のアルコールに溶解し,

palladium 炭で接触還元, 減圧蒸溜した残液を脱色して白色針状結晶を得る. 必要あればベンゼンより再結晶, 得量 0.6g, mp. 195°C.

$C_{12}H_{11}O_3N$ 計算値 N 7.73, 実験値 N 7.63.

4-aminosalicyl-amide

4-nitrosalicyl amide 1g を 100cc のアルコールに溶解し, palladium 炭で接触還元, 減圧蒸溜した残液を脱色して白色針状結晶を得る. 必要あれば稀アルコールで再結晶. 得量 0.7g, mp. 161°C.

$C_7H_8O_2N_2$ 計算値 N 18.42, 実験値 N 18.38.

4-amino-N-methylene-salicyl-hydrazide

4-aminosalicylic acid hydrazide 2g に水 30cc を加え加温溶解せしめ, これに 35% formaldehyd 5cc を加えて密栓し振盪すれば, 忽ちに白色の沈澱を生ず. 濾取, 水洗, 多量の水で再結晶. 白色の針状結晶. 得量 1.6g, mp. 269°C.

$C_8H_9O_2N_3$ 計算値 N 23.46, 実験値 N 23.35.

4-amino-N-vanillal-salicyl-hydrazide

4-aminosalicyl acid hydrazide 1.9g, vanillin 1.5g, 両者を別々に水で加温溶解せしめ, 熱時混合, 少時加温し, 放置すれば沈澱を生ず. 濾取し, 加温せるベンゼンにて洗い, 稀アルコールより再結晶せしむれば白色針状結晶を得る. 得量 3g, mp. 205~206°C.

$C_{15}H_{15}O_4N_3$ 計算値 N 13.95, 実験値 N 13.69.

4-amino-N-piperonal-salicyl-hydrazide

4-aminosalicylic acid hydrazide 1g と piperonal¹ 0.8g との混合物に水 50cc を入れ少時加温すれば, 一時溶解後白濁し, 更に加温すれば沈澱

を生ず。熱時濾取，醋酸エチルより再結晶。白色針狀結晶 得量 1.3g, mp. 242°C.

$C_{15}H_{18}O_4N_3$ 計算値 14.05, 実験値 N 14.35.

2-(4-nitrosalicylamide)-5-bromothiazole

4-nitrosalicyl chloride 1.8g と 2-amino-5-bromethiazole 1.6g との混合物を 5cc の pyridine 中に投入すれば 忽ちに固化する。少時加温溶解せしめた後一夜放置し，後水を加えて濾取，水洗，アセトン・ベンゼン (5:5) の混液で再結晶すれば淡黄色針狀結晶を得る。得量 0.5g, mp. 241°C.

$C_{10}H_6O_4N_3S$ Br 計算値 N 12.21, 実験値 N 11.86.

2-(4-aminosalicyl amide)-5-bromothiazole

nitro 体 1g を氷醋酸に溶かし palladium 炭を使用して接触還元後濃縮する。これに水を加えて析出せしめ濾取，水で再結晶すれば淡黄色針狀結晶を得る。得量 0.6g, mp. 221°C.

$C_{10}H_8O_2N_3S$ Br 計算値 N 13.38, 実験値 N 13.74.

2-(4-nitrosalicyl amide)-5-carbethoxythiazole

4-nitrosalicyl chloride 2g, 2-amino-5-carbethoxy thiazole 1.7g, 重曹 0.3g, 脱水アセトン 20cc の混合物を円底 コルペン に入れ還流冷却器をつけて 4 時間水浴上で加温後，冷却し析出物を濾取，水洗，稀アルコールで再結晶すれば，淡黄色針狀結晶を得る。得量 0.5g, mp. 204°C.

$C_{13}H_{11}O_6N_3S$ 計算値 N 12.46, 実験値 12.52.

salicyl-diethyl-amide

salicylic acid methylester 2g と diethylamin 1.5g を混じて封管中に入れ，7~8 時間水浴上で加温後冷放すれば，白色針狀結晶を生ずる。濾取し素焼板状に載せ，60°C に加温せる乾燥器中で一昼夜乾燥する。再結晶を要しない

が必要とあればアルコールよりこれを行う。得量 1.2g, 吸湿性，有機溶媒に易溶，白色針狀結晶，mp. 98°C.

$C_{11}H_{15}O_2N$ 計算値 N 7.25, 実験値 N 7.64.

N-methylene-isonicotinyl-hydrazide

isonicotinic acid hydrazide 2g を水 10cc に加温溶解せしめ，これに 35% formaldehyde 6cc を加えて 1 時間水浴上で加温後蒸発乾涸せしめる。後水に溶かし濾過後，濾液を更に蒸発乾涸せしめて乾燥器にて乾燥する。得量 1.7g, 吸湿性，白色不定形の結晶，mp. 151°C.

$C_7H_7ON_3$ 計算値 N 28.19, 実験値 N 28.57.

N-vanillal-isonicotinyl-hydrazide

isonicotinic acid hydrazide 1.4g に水 10cc を加え加温溶解し，熱時これに vanillin 1.5g を水 30cc に加温溶解した液を混合すれば忽ち沈澱を生ずる。少時直火で熱し，濾取，稀アルコールで再結晶すれば淡黄色針狀結晶を得る。得量 2.8g, mp. 205°C.

$C_{14}H_{13}O_3N_3$ 計算値 N 15.49, 実験値 N 15.40.

N-piperonal-isonicotinyl-hydrazide

isonicotinic acid hydrazide 0.7g に水 2cc を加え加温溶解し，熱時これに piperonal 0.8g を水 50cc に加温溶解した液を混じり 5 分位加熱すれば，白色沈澱を生ずる。濾取，アルコール・ベンゼン (5:5) で再結晶すれば白色針狀結晶を得る。得量 1.3g, mp. 233°C.

$C_{14}H_{11}O_3N_3$ 計算値 N 15.61, 実験値 N 15.70.

thiosalicyl-amide

thiosalicylic acid methylester 2cc と強力アンモニア 2cc を封管中に入れ，1 時間水浴上で加温すれば白色沈澱を生ずる。濾取，水洗，稀アルコールで再結晶すれば白色板狀結晶を得る。得量 1.2g, mp. 95°C.

C_7H_7ONS 計算値 N 9.15, 実験値 N 9.76.

thiosalicyl hydrazide

thiosalicylic acid methylester 2cc をメタノールに溶かし、これに hydrazine hydrate 0.8cc を加えた混液を封管中に入れ、水浴上で4~5時間加熱する。冷却すれば結晶を生ずる。濾取、エーテルで洗滌後、メタノールで再結晶すれば白色針状結晶を得る。得量 0.8g, mp. 116°C.
 $C_7H_8ON_2S$ 計算値 N 16.67, 実験値 N 16.60.

4-amino-3-oxybenzoic acid hydrazide

4-amino-3-oxybenzoic acid methylester 1g に hydrazine hydrate 1.5cc を入れ水浴中に加温、1時間反応せしめ、冷却すれば結晶が析出する。濾取、アルコールで洗滌、水で再結晶すれば白色針状結晶を得る。得量 0.7g, mp. 244°C.
 $C_7H_9O_2N_2$ 計算値 N 25.15, 実験値 N 25.48.

4-oxybenzoic acid hydrazide

4-oxybenzoic acid methylester 1g に hydrazine hydrate 1.5cc を入れ還流冷却器を附して水浴中に10時間加温すれば、一時溶解後加温時に結晶が析出する。水洗、濾取、更にエーテルで洗滌、水で再結晶すれば白色長針状結晶を得る。得量 0.7g, mp. 264°C.
 $C_7H_8O_2N_2$ 計算値 N 18.42, 実験値 N 18.38.

4-nitrosalicyl-hydrazide

4-nitrosalicylic acid methylester 1g に hydrazine hydrate 0.5cc とメタノール 3cc の混液を入れ 50~60°C に1~2分加温溶解せしめた後、濾取、稀アルコールで再結晶すれば、橙色の針状結晶を得る。得量 0.6g, mp. 177°C.
 $C_7H_7O_4N_2$ 計算値 N 21.31, 実験値 N 21.18.

4-nitro-N-dimethylmethylenesalicyl-hydrazide

nitro 体 1g にアセトン 1cc を注加すれば、忽ちに黄色の粉末になる。濾取、水洗、稀アルコールで再結晶すれば、黄色の針状結晶を得る。得量 0.9g, mp. 244°C.
 $C_{10}H_{11}O_4N_3$ 計算値 N 17.72, 実験値 N 17.68.

4-aminosalicyl-hydrazide

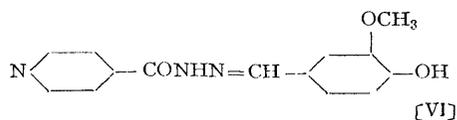
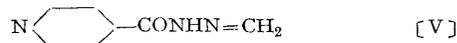
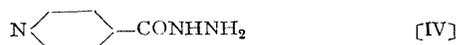
nitro 体 1g を 80%メタノール 60cc に溶解せしめ、palladium 炭を使用して接触還元後、液を蒸散さし冷放すれば白色針状結晶を得る。必要なれば稀メタノールで再結晶。熱により分解し易い。得量 0.8g, mp. 198°C.
 $C_7H_9O_2N_2$ 計算値 N 25.15, 実験値 N 25.31.

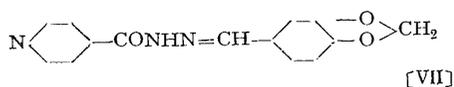
総括

本実験に使用された物質の大半は新しく合成し、或いは既載の方法で著者が製造した物質に属するが、これらについて人型結核菌に対する管内発育阻止力を試験して比較すると、6種の物質 (II, III, V, VI, VII, VIII) が、優れた阻止力を示すことを新たに知り得た。

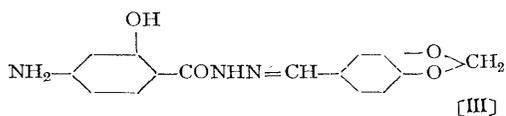
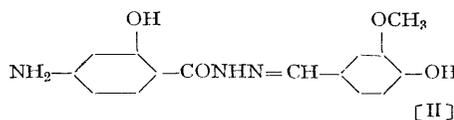
その中 isonicotinyll hydrazide 系では、isonicotinyll hydrazide [IV] と芳香族 aldehyde を反応せしめて得た N-vanilla-isonicotinyll hydrazide [VI], N-piperonal-isidicotinyll hydrazide [VII] は [IV] に比較して同等か或いはこれを凌駕す

る阻止力を示した。なお methylene 基が入った N-methylene-isonicotinyll hydrazide [V] は [VI], [VII] に劣るが、PAS と INAH の中間値を示した。





同様な傾向は salicyl hydrazide 系の場合にも認められた。



即ち 4-amino-N-vanillal-salicyl hydrazid〔II〕, 4-amino-N-piperonal-salicyl hydrazide〔III〕は PAS 及び 4-amino-salicyl hydrazide

〔I〕に比して何ら効力の差異を見ない。

これら hydrazide と aldehyde 化合物との反応成績体が強い阻止力を示したことは、当教室三崎・坂井が 4-nitro-salicyl hydrazide アセトン化合物を発表して以来、縮合による hydrazone 系の強化力を予期していたことではあるが、甚だ興味ある事実である。

又 4-amino-3-oxy-benzoic acid hydrazide〔VIII〕が 4-amino-2-oxy-benzoic acid hydrazide〔I〕と同等の強力な阻止力を示すことは〔VIII〕が一つの o-amino-phenol 誘導体で、o-amino-phenol の強力な結核菌静菌作用は岡本の述べる所であり、必ずしも salicyl 酸誘導体にその抗菌作用が限られるものでないことを示し、化学構造と抗菌力との関係において示唆する所が多い。

管内発育阻止試験からいえば、依然 isonic 酸系を取るべきであるが、生体内では夫々特徴ある趣きを示すものがあるので、これだけの成績から即断を下すことは差控えねばならぬ。

結

hydrazide の誘導体 N-vanillal-isonicotinyl hydrazide, N-piperonal-isonicotinyl hydrazide は INAH と同等若くはそれ以上の結核菌管内発育阻止力を有し、4-amino-vanillal-salicyl hydrazide, 4-amino-piperonal-salicyl hydrazide, 4-amino-3-oxy-benzoic acid hydrazide は 4-

論

amino-salicyl hydrazide 或いは PAS と同等若くはそれ以上の力を有する。N-methylene-isonicotinyl hydrazide の結核菌管内発育阻止力は、PAS, INAH の中間位にある。

稿を終るに当り、終始御指導御校閲を忝らしたる恩師日置教授に衷心より感謝す。

文

献

- 1) 三崎・坂井：医学と生物学, 25, 38, (1952).

訂 正

本 誌 ; 第57巻, 3号 552頁

題 名 ; 結核の化学療法研究 (第126報)

著 者 ; 白 鴻 鍵

上記論文中 4-amino-3-oxybenzoic acid hydrazide は
3-amino-4-oxybenzoic acid hydrazide.

4-amino-3-oxybenzoic acid methylester は 3-amino-4-
oxybenzoic acid methylester の誤りに付き訂正する.