

結核の化学療法研究

第五十二報

Sulfathiazole 系化合物の人型結核菌發育阻止作用に就て

金澤醫科大學日置内科教室主任 日置教授

田 中 克 彦

(受付 昭和24年6月27日)

Katsuhiko Tanaka :- Chemotherapeutical Studies in Tuberculosis. Report 52. Effect of Sulfathiazole Derivatives on the Growth of Tubercle Bacilli.

緒 言

日置教授は吾教室に於て田村の實驗中偶々 Sulfathiazole 含有培地に浸漬せる人型結核菌の發育が著しく遅延する事實に注目し (Sulfathiazole の究極に於ける結核菌發育阻止力は強くないが), 著者に囑するに Sulfathiazole 系各種誘導體の人型結核菌發育阻止力の検討を以てせられた。即ち以下の如き成績を得, 結果に於て甚だ興味寡からざるに鑑み, 敢てその大要を報告せんとするものである。

供試誘導體は次の如きものであつた。* 印は著者の作製せるもの, ** 印は同新合成品である。

- (1) Sulfathiazole.
- (2)* Acetylsulfathiazole.
- (3) p-Nitrobenzoylsulfathiazole.
- (4)* Sulfathiazoleglucoside.
- (5) 2-Aminothiazole.
- (6)** 2-Aminothiazolegluco
- (7)** 2-Hydroxybenzenediazoamino-(2)-thiazole.
- (8)** 2-Hydroxydiazoaminobenzene-(2)-thiazolylsulfonamide.
- (9)* Phthalyl-sulfathiazole.
- (10)** Benzene-(2)-thiazolylsulfonamide-4-diazoamino-(4')-salicylic acid.
- (11) 5'-Methylsulfathiazole.
- (12)** 5'-Methylsulfathiazoleglucoside.
- (13)** 3-Methylsulfathiazole.
- (14)** 3,5-Dibromosulfathiazole.
- (15)** 3,5-Dibromosulfathiazoleglucoside.
- (16)** 4-Methylbenzene-(2)-thiazolylsulfonamide.

(17)** Sulfathiazole (paramorphous), No. 1.

(18)** Sulfathiazole (paramorphous), No. 2.

實 験

合 成 の 部

被檢物質中從來未報告の新物質に就てその合成法を述べる。

(1) 2-Aminothiazoleglucoside. 2-Aminothiazole, 無水ブドウ糖各 1 モル宛を取りアルコールと共に水浴上に約 1 時間加温する。この間ブドウ糖は徐々に溶けて行くが途中から黄褐色の沈澱を析出し却つて増加する。冷後析出物を濾取し温湯少許に溶し活性炭で脱色水を減壓溜去し乾固する。更に稍多量の熱アルコールに溶かし再びアルコールを減壓溜去し乾固する。微黄色吸濕性の粉末, 收量良。

(2) 2'-Hydroxybenzenediazoamino-2-thiazole.

下記(3)の如くして *o*-Aminophenol のデアゾ溶液に 2-Aminothiazole 1g, 濃鹽酸 1cc, 水 2cc の溶液を加へる。下法の如く重曹で中和すると, 黒褐色の沈澱を生ずる。濾取, アルコールより再結晶, 紫黑色の粉末を得, 收量 0.8g.

(3) 2-Hydroxydiazaminobenzene-2-thiazolylsulfonamide. *o*-Aminophenole 1.1g, 濃鹽酸 3cc, 水 3cc の溶液を製し氷冷する。これに純 NaNO_2 として 0.7g を含有する水溶液を加へる。少時の後 Sulfathiazole 2.6g, 濃鹽酸 1cc, 水 5c.c の溶液を加へる。この混液は黄褐色を呈する。これに重曹を徐々に加へて中和して行くと黄色結晶性沈澱を得る。濾取し水洗, 稀アルコールより再結晶。帯褐黄色の鱗片状結晶を得る。收量 3.2g, FP 191-193°C.

(4) Benzene-(2)-thiazolylsulfonamide-4-diazoamino-(4)-salicylic acid.

Sulfathiazole 0.2g を 20% H_2SO_4 に溶解し, 0°C に冷却し, 20% $\text{N}\&\text{NO}_2$ 溶液にてデアゾ化し過剰の HNO_2 は尿素を加へて充分に分解せしめたる後 *p*-Aminosalicylic acid 0.12g を少量の水に溶解せしめたる溶液に上記デアゾ液を混和すれば直ちに赤褐色細針状結晶析出す。暫時の後吸引濾過し水洗。得られたる結晶を稀アルコールに溶解せしめ濾過, 稀酸にて注意して中和析出せしむ。收得量 0.3g.

(5) 3.5-Dibromosulfathiazole.

Sulfathiazole 1.0g を氷醋 20cc, 濃鹽酸 0.5cc の混液に溶解し氷冷し, これに臭素 0.6g を氷醋 5cc に溶解せる溶液を滴下する。反應完結後水及び重曹を適當に加へ沈澱を生ぜしめ濾取し水洗する。稀メタノールより再結晶する。白色粉末を得る。

收得量 0.3g, FP 120~122°C.

(6) 3.5-Dibromosulfathiazoleglucoside.

3.5-Dibromosulfathiazole. 無水ブドウ糖 1 モル宛を取り(1)と同じく操作する。

(7) 4-Methylbenzene-(2)-thiazolylsulfonamide.

4-Methylbenzenesulfochloride 1.9g, 2-Aminothiazole 1.0g, アセトン 30cc を混じ水浴上に 5 時間

加温する。この間重曹 0.9g を數回に分割して投入する。アセトンを溜去後水を加へて沈澱を生ぜしめ濾取する。メタノールより獸炭を加へて脱色して再結晶する。白色小板狀結晶を得る。收量 1.2g。母液を濃縮すると 0.4g の追加結晶を得る。FP 160°C。

備考 被檢物質 No. 6, 10 は夫々 O-Aminophenole (岡本), p-Aminosaliclic acid (Lehmann) の知られたる抗結核作用に基き、その誘導體として目論まれたものである。

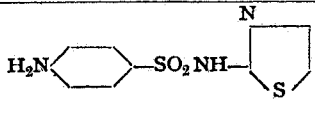
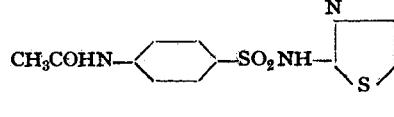
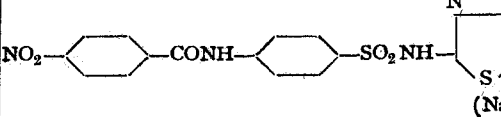
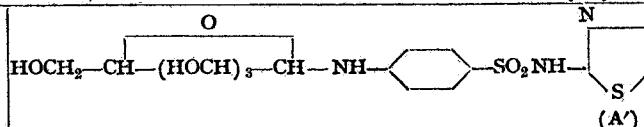
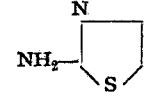
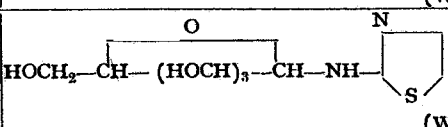
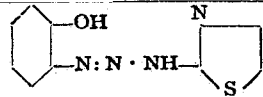
猶 Sulfathiazole の同質異像體 No. 1 及 No. 2 が如何にして生成するか、又その構造如何に關しては目下吾々教室に就て検討せられつゝあり、次の機會に發表を見るであらう。

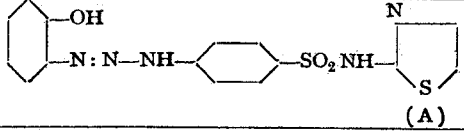
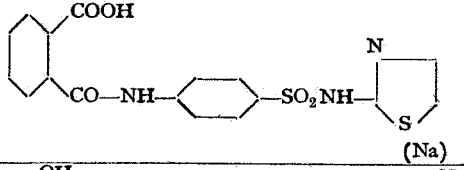
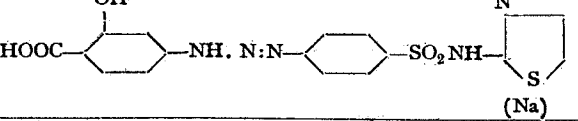
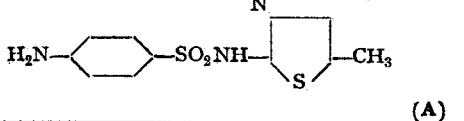
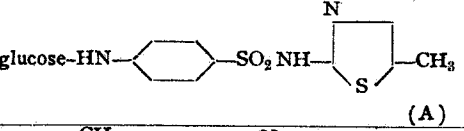
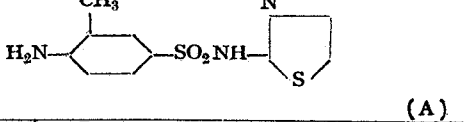
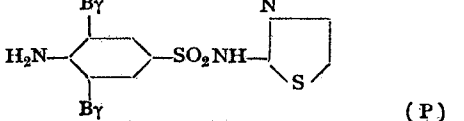
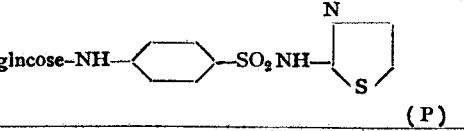
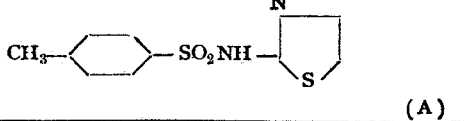
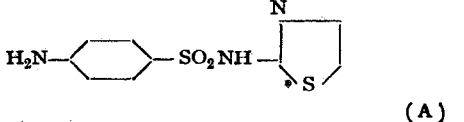
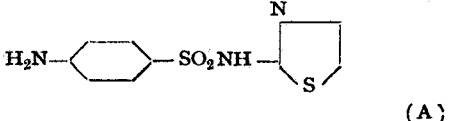
發育阻止試験

實驗方法 著者前報参照。

結核菌發育の觀察は第四週末迄を追ひ、以下成績にはその結果を擧げた。

實驗成績 成績は一括して次に表掲する。

番號	化學名	化學構造	發育阻止 限界濃度
1	Sulfathiazole Fp 200.	 (A)	8,000
2	Acethylsulfathiazole	 (P)	< 10,000
3	p-Nitrobenzoylsulfathiazole	 (Na)	32,000
4	Sulfathiazole glucoside	 (A')	32,000
5	2-Aminothiazole	 (W)	< 1,000
6	2-Aminothiazole glucoside	 (W)	< 1,000
7	2-Hydroxybenzene- biazoino-(2)-thiazole	 (P)	< 16,000

8	2-Hydroxydiazoaminobenzene-(2)-thiazolylsulfonamide		128,000
9	Phthalylsulfathiazole		512,000
10	Benzene-(2)-thiazolylsulfonamide-4-diazoamino-(4)-salicylic acid		< 8,000
11	5'-Methylsulfathiazole		< 4,000
12	5'-Methylsulfathiazole glucoside		16,000
13	3-Methylsulfathiazole		< 16,000
14	3,5-Dibromosulfathiazole		16,000
15	3,5-Dibromosulfathiazole glucoside		16,000
16	4-Methylbenzene-(2)-thiazolylsulfonamide		< 16,000
17	Sulfathiazole (paramorphous) No. 1		1,024,000
18	Sulfathiazole (paramorphous) No. 2		1,024,000

(註) 化學構造の項に記した (W)・(A) (A') (P) (Na) は夫々水, アルコール, 60% アルコール, ピリジン, 苛性ソーダ溶液を溶媒として使用した事を示す。
 <を以て示しその有機溶媒を用いたるものは抗菌價が溶媒それ自身の力を出なかつたものである。

考 按

前述の如く Sulfathiazole 系化合物の人間型結核菌發育阻止作用に關する興味は吾教室に於て偶然の機會から生れたものであつたが、これと略々時を同じうして京大藥學教室石館教授が鳥型結核菌に對する各種 Sulfathiazole 系誘導の成績を藥學會總會に於て發表し、同様チアゾール核に對する關心を示した。

然し乍ら、余の成績に於て示されたるが如く夫々 Sulfathiazole (paramorphous) No. 1 及び No. 2 の頗る大なる阻止作用に就ては未だ何人も之に言及せざる所で、少からず吾々の重大關心を喚起せしめるものである。今後同化合物の人間型結核菌に對する態度に就て詳細なる研究を必要とする。

なほ被檢化合物中 Sulfathiazoleglucoside に就ては偶々結核病學會に於て武田、岡野氏等が之を Neopromin と稱し動物實驗を發表してゐるが恐らく本物質を以て多大なる期待を持ち得ないことは上述の成績に徴して自ら明かである。

最後に上記の特異なる Sulfathiazole の同質異像體を如何にして生成せしむるか又その構造に關する問題が残るが、由來 Sulfathiazole の同質異像體に就ては既に二、三の發表があり、而も未だ不明の箇所甚だ多く慎重なる検討を要するものがある。教室では目下之に關する調査も進められてゐるので孰れその發表を見ることと思ふ。

結 論

著者は Sulfathiazole 系化合物約18種の人間型結核菌發育阻止作用を検討し、内 Sulfathiazole の同質異像體 No. 1 及 2 に於て稀釋法により 100 萬倍に達する阻止力の發現を觀察した。

文 獻

- 1) 日置, 日本臨床, 7, 1, 1949.
- 2) 田村, 金結研年報, 7, II, 99, 1949.
- 3) 田中, 金結研年報, 5, 23, 1946.
- 4) 岡野, 第23回結核病學會總會.