

種々の複素環式化合物の結核化学療法に関する研究

(其の一) Pyridine, Pyridothiazole 及び Phenyl-pyridylether

誘導体の結核菌発育抑制作用に関する研究

稲 葉 通 信

1 緒 論

Domagk による Sulfonamid 剤の発見や、1940年 Penicillin の発見によつて、種々の化膿性疾患の化学療法に劃期的な成功がもたらされた。結核への闘争もこの成功に励まされ、全世界に於て努力せられていたが、遂に 1944年 Waksman によつて、Streptomycin が発見せられ、臨床治療に使用されるに至つた。更に有効な抗生物質への研究と共に、合成化学療法剤の研究も益々盛んになり、1946年 J. Lehmann による P. A. S. の発見、同年 Domagk による TBl.-698 の発見によつて、この研究はなお進展しつゝある現状である。

そのうち Pyridine 系誘導体については、1947年 Friedman 等が、又 Diphenylether 系誘導体については、同年 Vincent C. Barry ⁽⁴⁾ 等が夫々試験管内結核菌発育阻止作用を報告している。

さて1949年以來京都大学 医学部薬学科教室 高橋教授によつて Pyridine 誘導体其の他の合成に関する研究が行はれ、Pyridine (山本学士)、Pyridothiazole (山本学士)、Phenyl-pyridylethr (紫崎助手)、誘導体が多数合成されるに至つた。私は先づ高橋教授より恵與せられたこれ等の合成品の結核菌発育抑制作用に関する試験管内の実験的研究を行つた。

2 実験方法並びに成績

I) 方 法

a) 供試結核菌

京都大学結核研究所上坂、友田培地 (Loewenstein 培地を簡易化せるもの) を用いて 4 週間培養した人型結核菌 Frankfurt 株より、法に従つて作成した、生理的食塩水による 1mg 1c.c. の平等浮遊液を使用した。

b) 供試培地

p. H. 6.8 の10%牛血清加 Kirchner 培地を用いた。

c) 実 施

被検薬 10mg を秤量して Propylenglycol 2c.c. に加熱溶解 (被検薬200倍稀釈液) し、法の如く滅菌した後、その 0.5c.c. を上記の Kirchner 培地 4.5c.c. に加へて 2000 倍稀釈液とし、その中 2c.c. を更に Kirchner 培地 3c.c. に加へて、被検薬5000倍稀釈液を作成し、以下順次倍数稀釈法によつて1万倍より 256万倍に至る被検薬稀釈液各 2c.c. を作成した。

別に対照として Kirchner 培地のみ 2c.c. 分注せる試験管1本を用意した。

かく準備した各試験管に、上述の結核菌浮遊液を滅菌ピペットにて1滴づつ添加して管口を封蠟し 37°C の孵卵器におさめた。

以上の操作は、すべて無菌的に行つた。

d) 判 定

その後1週間毎に管底並びに液面に於ける結核菌の発育状態を記録しながら、第4週目に於て対照と

肉眼的に比較して結核菌の発育が抑制せられていると認められる濃度を発育抑制濃度と判定した。

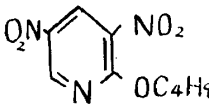
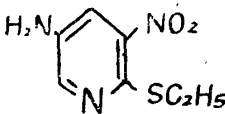
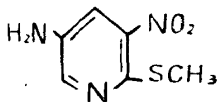
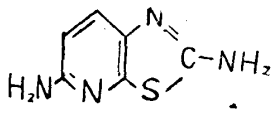
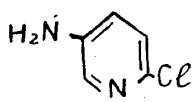
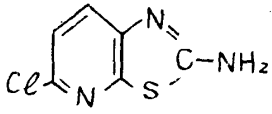
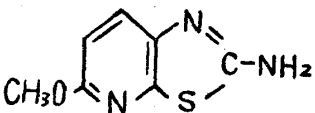
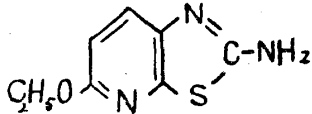
その際、単に対照として蒸留水に菌浮遊液を同量滴下する場合にも、管底に結核菌の沈澱が発生するものであるが、これは概ね直径2~3mm以下の白斑となる。それ故に試験時に於て、液面に菌膜の発生を認めず管底にのみ直径2~3mm以下の菌液の沈澱物を認める場合には、之を結核菌の発育が抑制せられているものと解釈した。但しその沈澱物が厚みをもつた明らかな菌苔を形成する時は、菌の発育が行はれているものと判定した。

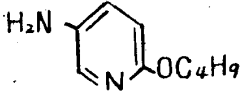
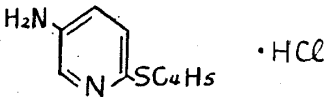
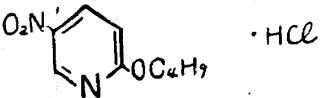
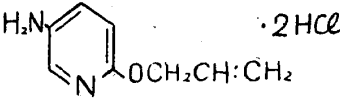
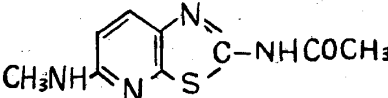
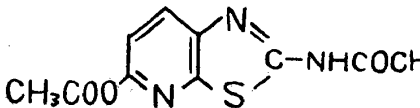
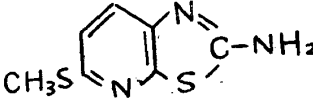
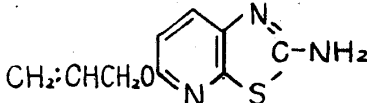
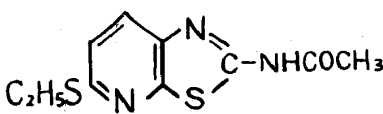
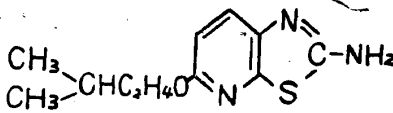
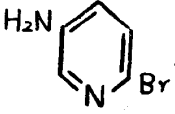
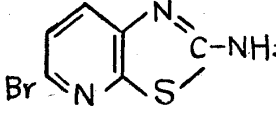
II) 実験成績

私は現在迄に34種の化合物について試験を行つたが、これらのうち4種は常温に於ては、溶媒として、用いた Propylenglycol にも難溶性であるため、これらについての試験は不可能であつた。

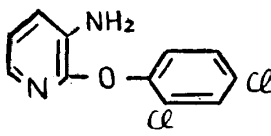
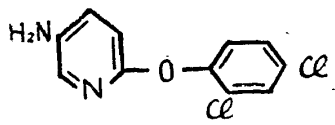
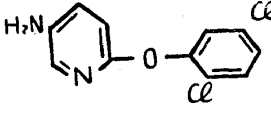
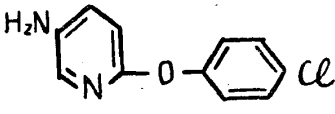
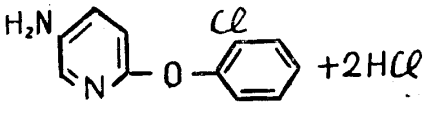
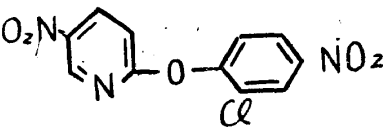
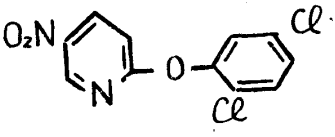
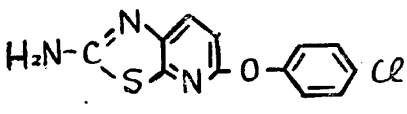
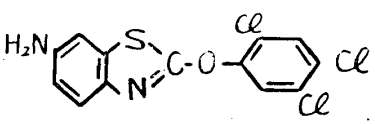
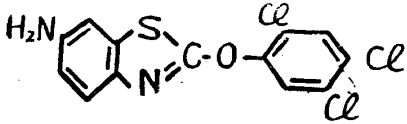
次に私が現在迄に得た結果を第1表及び第2表に掲げる。

第1表 Pyridine 誘導体

番号	名 称	構 造 式	発育抑制濃度	
			倍 数	mg %
3	3,5-Dinitro-2-(n) butoxypyridine		5,000	20.0
4	3-Nitro-5-amino-2-ethylmercaptopyridine		10,000	10.0
5	3-Nitro-5-amino-2-methylmercaptopyridine		5,000	20.0
6	S, N-Aminomethenyl- (5-amino-6-mercapto)-2-aminopyridine		5,000	20.0
9	2-Chlor-5-aminopyridine.		20,000	5.0
10	S, N-Aminomethenyl- (5-amino-6-mercapto) -2-chlorpyridine		5,000	20.0
11	S, N-Aminomethenyl- (5-amino-6-mercapto) -2-methoxypyridine		20,000	5.0
12	S, N-Aminomethenyl- (5-amino-6-mercapto) -2-ethoxypyridine		40,000	2.5

15	5-Amino-2- (n) butoxypyridine		2,000	50.0
23	5-Amino-2- (n) butylmercapto-pyridine hydrochloride		10,000	10.0
24	5-Nitro-2- (n) butoxypyridine hydrochloride		5,000	20.0
37	5-Amino-2-allyloxypyridine hydrochloride		5,000	20.0
39	S, N-Acetaminomethenyl-(5-amino-6-mercapto)-2-methylaminopyridine.		2,000	50.0
40	S, N-Acetaminomethenyl-(5-amino-6-mercapto)-2-acetyloxypyridine.		2,000	50.0
41	S, N-Aminomethenyl-(5-amino-6-mercapto)-2-methylmercaptopyridine.		10,000	10.0
42	S, N-Aminomethenyl-(5-amino-6-mercapto)-2-allyloxypyridine.		20,000	5.0
43	S, N-Acetaminomethenyl-(5-amino-6-mercapto)-2-ethylmercaptopyridine.		10,000	10.0
44	S, N-Aminomethenyl-(5-amino-6-mercapto)-2-(i) amylloxypyridine		80,000	1.25
45	2-Brom-5-amin-pyridin		10,000	10.0
46	S, N-Aminomethenyl-(5-amino-6-mercapto)-2-brompyridine,		20,000	5.0

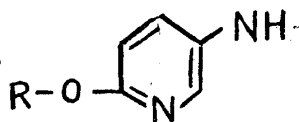
第2表. Ether 型誘導体

番号	名 称	構 造 式	発育抑制濃度	
			倍 数	mg %
25	(2,4-Dichlorophenyl)-[3'-amino-pyridyl-(2')]-ether.		20,000	5.0
26	(2,4-Dichlorophenyl)-[5'-amino-pyridyl-(2')]-ether.		40,000	2.5
27	(2,5-Dichlorophenyl)-[5'-amino-pyridyl-(2')]-ether.		20,000	5.0
28	(4-Chlorophenyl)-[5'-amino-pyridyl-(2')]-ether.		10,000	10.0
29	(3-Chlorophenyl)-[5'-amino-pyridyl-(2')]-ether.		10,000	10.0
34	(2-Chlor-4-nitrophenyl)-[5'-nitro-pyridyl-(2')]-ether.		2,000	50.0
36	(2,5-Dichlorophenyl)-[5'-nitro-pyridyl-(2')]-ether.		5,000	20.0
47	(4-Chlorophenyl)-[S,N-amino methenyl-(5-amino-6-mercapto)-pyridyl-(2')]-ether.		10,000	10.0
55	2-(o,m-Dichlorophenoxy)-6-amino-benzothiazole hydrochloride.		40,000	2.5
56	2-(o,m,p-Trichlorophenoxy)-6-aminobenzothiazole hydrochloride.		5,000	20.0

3 考 察

Pyridine 系誘導体についての Friedman 等⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾の報告は第3表並びに第4表の如くである。

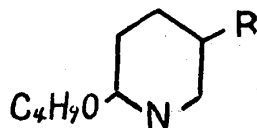
第3表 Friedman 等の



による研究成績

	R	抑 制 濃 度
1	Methyl-	32 mg %
2	Ethyl-	4 mg %
3	(n) -Propyl-	1/4 mg %
4	Allyl-	1/4 mg %
5	(n) -Butyl-	1/32 mg %
6	(i) -Butyl-	1/2 mg %
7	(s) -Butyl-	2 mg %
8	(n) -Amyl-	1/32 mg %
9	(n) -Hexyl-	1/32 mg %
10	(n) -Heptyl-	1/2 mg %
11	(n) -Octyl-	4 mg %
12	(n) -Decyl-	16 mg %
13	Phenyl-	4 mg %
14	(o) -Tolyl-	16 mg %
15	(β) -Naphthyl-	8 mg %
16	(p) -Aminophenyl-	0.5 mg %
17	Benzyl-	4 mg %
18	(β) -Pyridyl-	64 mg %
19	Cyclohexyl-	4 mg %

第4表 Friedmannの



による研究成績

	R	結 核 菌 発 育 抑 制 濃 度
1	-NH ₂	1/32 mg %
2	-NH C ₄ H ₉	1/2 mg %
3	-NH CH ₂ SO ₂ Na	1/8 mg %
4	-NH CH ₂ SO ₃ Na	1/16 mg %
5	-NH CH (CH ₃) SO ₃ Na	1/32 mg %
6	-NH C ₆ H ₁₁ O ₅	1/16 mg %
7	-NH C ₆ H ₁₂ O ₅ (SO ₃) Na	1/8 mg %
8	-NH COCH ₃	1/16 mg %
9	-NH CONH ₂	16 mg %
10	-NH SO ₃ Na	>64 mg %

この表に見られる如く Friedmann は先づ 5-Amino を固定して、2-位置の側鎖を色々と変へて、n-Butoxy, n-Amyl, n-Hexyl がついた時に作用が最も強くなることを見出し、次いで 2-Butoxy を固定して5-位置の側鎖を色々とつけかえた結果、Amino 基等の作用が強いことを見出している。

この5-Amino-2-(n)Butoxy の作用が強いことは、別に1947年 Freedlander 等が Benzothiazole 誘

導体について試験管内結核菌発育阻止作用の結果を報告してゐるが、⁽⁵⁾ 其中で述べてゐる化学構造と作用の比率と全く一致している。

然しながら私の得た結果では、5-Amino-2-(n) butoxypyridine (No. 15) と 5-Nitro-2-(n) butoxypyridine (No. 24) との比較で示されている様に、Amino基とNitro基の間に差が認められない。

更に彼等の実験で優秀な結果を示した、Butoxy 或は Allyloxy が2-位置についたものもあまり良い成績をあらはしていない。

更に第3表に見られる如く、Friedmann等は側鎖の炭素数を漸次増して比較したのであるが、4乃至6個の炭素数を有する側鎖のついた化合物を頂点として、その作用は拋物線狀の曲線をなすと言つてゐる。

また側鎖の分枝したものは、同じ炭素数の分枝のないものに比して著しく作用が劣ると述べてゐる。

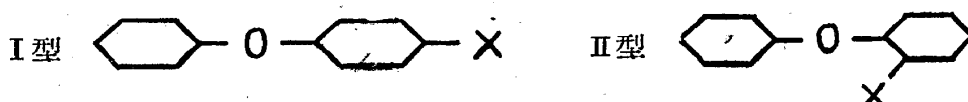
私の結果では、現在までは側鎖の炭素数の関係はなお明かにし得ていないが、然し5-Amino-2-(n) butoxypyridine (No. 15)、5-Amino-2-(n) butylmercaptopyridine (No. 23) との間にも大した差は認められない。

Phenyl-pyridylether 系誘導体は、1947年 Vincent C. Barry 等が報告した Diphenylether の結果を参考にして合成されたものである。彼等の得た結果は第5表に示されている。⁽⁴⁾

第 5 表 Vincent C. Barry 等の研究成績

構 造 式	發育抑制濃度
	100,000倍
	35,000倍
	10,000倍
	6,000倍
	110,000倍
	150,000倍
	150,000倍
	600,000倍
	250,000倍
	225,000倍
	1,000,000倍
	1,000,000倍
	75,000倍
	300,000倍

Vincent C. Barry は、Diphenylether 環の側鎖を



にわけて、p-Aminodiphenylether の時に (I 型)、作用が強く、また Amino 基のつく Phenyl 環と反対の Phenyl 環にハロゲンがつくときに、強い作用をあらはすようになると述べている。

更に彼はそのうち一方の Phenyl 環に、3箇のハロゲンのついた時、即ち (o, m, p-Trichlorophenyl-(p'-Aminophenyl)-ether 等の作用が最も強いと述べている。

私の試験した化合物は、Diphenylether ではなく、一方の環は Pyridine, Benzothiazole 等で置換されているが、これらの結果によつては、ハロゲンの位置や数の差による作用の認むべき相違は見出せなかつた。

又先に述べた Friedman 等は、第3表に示した如く、Phenyl-pyridylether, Benzyl-pyridylether 等についても、同時に実験を行つてゐるが、彼等は、これらの化合物の作用は、Phridyl-alkylether の場合に比して、著しく弱いと報告している。

私の実験した Phenyl-pyridylether 誘導体には、彼等の報告と全く同じ化合物はないが、類以の構造を示すものは、ほぼ彼等と同程度の結果を示しているように考えられた。

4 結 論

1) Pyridine 系誘導体に於ては、S,N-Aminomethenyl-〔5-amino-6-mercapto〕-2-(i) amyloxy-pyridine (No.44) が、8万倍 (1.25mg%) で結核菌の發育を抑制した。これ以外の合成藥品中には何等認むべき作用を示すものを得ていない。

2) Ether 型化合物に於ては、現在まで検査したものは、何れも4万倍 (2.5mg%) 以下の發育抑制作用を示すのみである。

稿を終るに臨んで、各種化合物を御恵與下された京大医学部薬学科 高橋西藏教授、御指導御校閲を辱うした京大医学部病理学教室 森茂樹教授、京大結研 家森武夫助教授、御援助、御助言を賜つた國立宇多野療養所長 日下部周利博士並びに多大の御助力を得た森芳茂氏に対して感謝の念を表します。

文 献

- | | | | |
|-----|--|----------------------------|------------------|
| (1) | H.L. Friedmann & L.D.Braitberg, A.V.Tolstounhov, E. T. Tisza | J. Am. Chem. Soc. | (1947), 69, 1204 |
| (2) | " | " | (") 1795 |
| (3) | " | " | (") 2005 |
| (4) | Vincent C. Barry, L. O. Rourke & D. Twomy | Nature | (1947), 160, 800 |
| (5) | B. L. Freedlander and F. A. French | Proc. Soc. Exp. Biol. Med. | (1947), 66, 362 |