

- 岩崎等：結核 25巻：526, (1950)
 熊谷：第10回日本医学会会誌：(1938)
 隈部：結核 25巻 9~11合併号：430, (1950)
 Malmrös, H. and Hedvall, E. : Amer. Rev. Tbc. Vol. 41 : 549, 562, (1940)
 Medlar, E. M. : Amer. Rev. Tbc. Vol. 55 : 517, (1947)
 Medsar, E. M. : Amer. Rev. Tbc. Vol. 58 : 583, (1948)
 岡：東京医学会雑誌 43巻：208, (1929)
 Pinner, M. : Pulmonary Tuberculosis in the Adult : (1948)
 Puhl, H. : Beitr. Z. Klin. Tbk. Bd. 52 : 116, (1922)
 Redeker, F. : Beitr. Z. Klin. Tbk. Bd. 59 : 588, (1924)
 Schürmann, P. : Beitr. Z. Path. Anat. Bd. 83 : 551, (1930)
 Schürmann, P. : Virchows Arch. Bd. 260 : 664, (1926)
 笹瀬：京大結研年報 第2号：38, (1951)
 笹瀬：結核 25巻 9~11合併号：511, (1950)
 Simon, G. : Beitr. Z. Klin. Tbk. Bd. 67 : 467, (1927)
 Straub, M. : Beitr. Z. Klin. Tbk. Bd. 90 : 1, (1937)
 Terplan, K. : Amer. Rev. Tbc. Vol. 44 : 490, (1947)
 Terplan, K. : Amer. Rev. Tbc. Vol. 53 : 137, (1946)
 千葉, 所沢：保健同人結核選書 No. 1 : (1948)
 宇野：京大結研年報 第2号 (1951)
 Warm, H. : Beitr. Z. Klin. Tbk. Bd. 63 : 977, (1926)
 家森：結核研究 5巻 1~3合併号 (1949)
 家森：京大結研年報 第1号：125, (1950)
 家森, 笹瀬, 宇野：日本病理学会会誌 第39巻 地方会号：(1950)
 家森, 宇野：日本病理学会会誌 第39巻：(1950)

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3) Benzothiazole 誘導体の結核菌発育抑制作用に関する研究 (II)

稲 葉 通 信

1 緒 論

1949年以來私は京都大学医学部薬学科教室にて合成され、高橋教授より恵與せられた Benzothiazole 誘導体に就て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て來た。その試験の結果は既に前年度の本年報にて本研究(其の2)に於て発表した。其の後更に同系統の新合成物に就て試験管内の実験的研究を行つた。

2 實驗方法並びに成績

本研究(其の1)と全く同様の方法にて之を行つた。私は現在迄に49種の新合成物に就て試験を行つたが、これらのうち13種は常溫に於ては、溶媒として用いた Propylenglycol にも難溶性であるため、これらに就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表に掲げる。尙同時に試験した P.A.S の示す値は概ね32万倍 (0.313mg%) である。

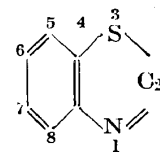
番 号	構 造 式	発 育 抑 制 濃 度 (倍 数)
2	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}=\text{N}-\text{C}-\text{Cl}$	80,000
7	$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}=\text{N}-\text{C}-\text{N} \begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	80,000
18	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}=\text{N}-\text{C}-\text{N} \begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	10,000
19	$\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})-\text{S}=\text{N}-\text{CH}$	10,000
22	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}=\text{N}-\text{C}-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	2,000
55	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}=\text{N}-\text{C}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2 \text{HCl}$	5,000
56	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}=\text{N}-\text{C}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2$	40,000
65	$\text{CH}_3\text{COHN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}=\text{N}-\text{C}-\text{Cl}$	10,000
66	$\text{H}_2\text{NCOHN} \cdot \text{N}:\text{HC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}=\text{N}-\text{C}-\text{NHCOCH}_3$	20,000
105	$\text{H}_2\text{NSCNH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}=\text{N}-\text{C}-\text{SC}_3\text{H}_5$	5,000
106	$\text{CH}_3\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}:\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}=\text{N}-\text{C}-\text{SC}_3\text{H}_5$	10,000
107	$\text{CH}_3\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}:\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}=\text{N}-\text{C}-\text{Cl}$	5,000
108	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}=\text{N}-\text{C}-\text{NHCH}_3$	2,000
109	$\text{NH}_2\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}=\text{N}-\text{C}-\text{SC}_3\text{H}_5$	40,000
110	$\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}=\text{N}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2$	20,000
116	$\text{CH}_2\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}:\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}=\text{N}-\text{C}-\text{NH}_2$	5,000
117	$\text{CH}_2\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}:\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}=\text{N}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2$	5,000

118	$\text{CH}_3\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}:\text{N} \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{N} \end{smallmatrix} \text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	5,000
119	$\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{N} \end{smallmatrix} \text{C}-\text{NH}_2$	10,000
120	$\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{N} \end{smallmatrix} \text{C}-\text{SC}_5\text{H}_{11}$	20,000
122	$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{N} \end{smallmatrix} \text{C}-\text{Cl}$	20,000
123	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{N} \end{smallmatrix} \text{C}-\text{Cl}$	5,000
124	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{N} \end{smallmatrix} \text{C}-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	2,000
138	$\text{CH}_3\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{N} \end{smallmatrix} \text{C}-\text{SO}_2 \cdot \text{CH}_3$	40,000
139	$\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{N} \end{smallmatrix} \text{C}-\text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$	2,000
140	$\text{CH}_3\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{N} \end{smallmatrix} \text{C}-\text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$	10,000
141	$\text{CH}_3\text{OCNH}-\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{N} \end{smallmatrix} \text{C}-\text{SO}_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_7$	10,000
142	$\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{N} \end{smallmatrix} \text{C}-\text{SO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_9$	10,000
143	$\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{N} \end{smallmatrix} \text{C}-\text{SO}_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_5 \cdot \text{HCl}$	10,000
144	$\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{N} \end{smallmatrix} \text{C}-\text{SC}_2\text{H}_4\text{Cl}$	50,000
145	$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl}) \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{N} \end{smallmatrix} \text{C}-\text{CH}:\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$	25,000
156	$\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{N} \end{smallmatrix} \text{C}-\text{SO}_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_7$	10,000
157	$\text{CH}_3\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{N} \end{smallmatrix} \text{C}-\text{SO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_9$	40,000
158	$\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{N} \end{smallmatrix} \text{C}-\text{SO}_2 \cdot \text{C}_5\text{H}_{11}$	10,000
161	$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{N} \end{smallmatrix} \text{C}-\text{CH}:\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH} \cdot \text{COCH}_3$	25,000
167	$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{N} \end{smallmatrix} \text{C}-\text{CH}:\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$	80,000

3 考 察

(其の2) に於て述べた如く Freedlander は結核菌に対する発育抑制作用には化学構造上 6—位置に Amino 基があることが絶対に必要であると、之に対して 2—位置につく側鎖は賦活素としての作用をあらはすとした。

前報告(其の2)にて述べた如く Benzothiazole の2の位置に allylmercapto 基のつくものが、作用が最も大であるが斯様な化合物にて前回及び今回試験したものは No. 8, 64, 109, 106, 105 である。このうち6の位置に Amino 基



のつくものが作用が最も強大で、acetoamino 基の附着したものはその作用が幾分劣り、methoxy, hydroxy 乃至 P-acetamino-benzylidene-amino 基のつく場合はその作用遙かに低下する。

又2の位置に chlor のつく Benzothiazole 誘導体にて試験を終つたものは No. 2, 65, 107, 122, 123 であるが、矢張6の位置に amino 基の附着せる所の 2-chlor-6-amino-benzothiazole (No. 2) は抑制が認められ作用が最大(8万倍)である。然し Freedlander の示す如き発育抑制が、400万乃至4000万倍という如き値は得られなかつた。この場合6の位置に Acetoamino 基の附着せるもの (No. 65) はその作用が幾分劣るようである。又 methoxy 基或は hydroxy 基がつくときには顕著な作用がみられなかつた。

さて6の位置に Amino 基のつく Benzothiazole 誘導体にて2の位置に種々の異なる側鎖のつくものは、前回(其の2)報告せられた (No. 1, 8, 13, 14, 16, 17, 48, 53, 54)。私は更に No. 2, 18, 55, 56, 120をこれに加えることが出来た。このうち No. 2 及び No. 56に於て 4万至8万倍の発育抑制を認め得たのみで、6-Amino-2-allylmercapto-benzothiazole (No. 8) に優る如き化合物は得られなかつた。

6の位置に Nitro 基のつく Benzothiazole 誘導体は前回 No. 49, 53, 本報告に於て No. 7, 144であるがこのうち前回報告した No. 53の他に No. 7 及び No. 144も亦、やや優れた抑制作用(8乃至5万)を示した。

次に No. 138 乃至 143, No. 156 乃至 158 に於ては Benzothiazole の2の位置に Sulfon 基が附着せるものであるということが出来るが、この場合 No. 139 と 140, No. 156 と 141 との比較により、6の位置に amino 基がつく場合 (No. 139, 156) と acetamino 基がつく場合 (No. 140, 141) の優劣は必ずしも一定の関係を示さなかつた。又この場合 Sulfon に allyl 基のつくこと (No. 143) は必ずしも優秀な抑制作用を示すことにはならなかつた。むしろ methyl (No. 138) 或は n-butyl (No. 157) がつく場合の抑制作用は4万倍であり、allyl 基に優るといふことが出来る。

又今回は chlor-Benzothiazole の2の位置に Styryl 誘導体がつく所の3化合物 (No. 145, 161, 167) を試験したが、これらの作用はいづれも比較的強い抑制作用を有し、殊に No. 167 は8万倍にて発育を抑制した。

結 論

1) Benzothiazole 誘導体36種の試験管内結核菌発育抑制作用を試験し、之を前回報告(其の2)に於ける16種と比較した。

2) 前報告による 6-Amino-2-allylmercapto-benzothiazole (No. 8) の16乃至32万倍に優る所の化合物を発見し得なかつた。

3) 今回の試験した本系統の化合物に於て 6-Amino-2-chlor-benzothiazole (No. 2), 6-Nitro-2-diethylamino-benzothiazole (No. 7), 2-p-Aminostyryl-6-chlorobenzothiazole (No. 167) は8万倍にて結核菌の発育を抑制する。これは同時に試験した P. A. S. の作用に比較して概ね 1/4 程度の作用である。2-β-chlonethoxymercapto-nitro-benzothiazole (No. 144) は5万倍の抑制作用を示した。