HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	抗結核製剤の合成(第2報)：サリチル酸ヒドラチツド及びその關連化合物の抗菌作用
Author(s)	柿本, 七郎; 關川, 勳; 山本, 健一
Description	
Citation	結核の研究, 1, 75-76
Issue Date	1954-02
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26541
Type	departmental bulletin paper
File Information	1_P75-76.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

抗結核製剤の合成 (第2報)*

サリチル酸ヒドラチッド及びその關連化合物の抗菌作用

柿本七郎・關川　勳・山本健一
(北海道大学結核研究所)

J. Bernstein 等[1] はイソニコチン酸ヒドラチッドと共に種々の酸ヒドラチッドを合成し，その BCG 菌に対する抗菌作用を報告しているが，その中興味ある化合物を指摘すると Table I の如くである。著者等はサリチル酸が有毒結核菌の呼吸作用に関係のある事より，サリチル酸 o- オキシフエニル酢酸，p- アミノサリチル酸等のヒドラチッドを合成し，Modified Proskauer and Beck 10% 牛血清培地にて人型有毒結核菌に対する阻止作用を検討した結果の主なるものを挙げると Table II の如くである。

又 p- アミノサリチル酸ヒドラッチドの3週間後及び4週間後の成績は Table III の通りである。

Table I[1]

Compound	Minimum Inhibiting Concentration for BCG *in vitro* γ/m l.
$C_6H_5CONHNH_2$	0.6
$C_6H_5CH_2CONHNH_2$	12.0
p- $ClC_6H_5CONHNH_2$	3.0
p- $ClC_6H_4CH_2CONHNH_2$	10.0
$C_6H_5CHCHCONHNH_2$	0.4

Table II

Structure	Minimum Inhibiting Concentration for H37Rv. *in vitro* γ/m l.
o-$OHC_6H_4CONHNH_2$	50.0
o-$OHC_6H_4CH_2CONHNH_2$	> 50.0
o-OH-p-$NH_2C_6H_3CONHNH_2$	0,5
Isonicotinic acid hydrazide	10.0

Table III After 3 weeks

Compound \ Concentration γ/m l.	10	5	1	0.5	0.05	Control
p-Aminosalicylic acid hydrazide	−	−	−	−	±	++
Isonicotinic acid hydrazide	±		++		+++	

After 4 weeks

Compound \ Concentration γ/m l.	10	5	1	0.5	0.05	Control
p-Aminosalicylic acid hydrazide	−	−	−	−	++	+++
Isonicotinic acide hydrazide	+++		+++		+++	

尙 p- アミノサリチル酸ヒドラチッドの Behrens-Kärber 法[2] による LD_{50} は腹腔内注射で 142 mg/kg であつた。

以上の結果 p- アミノサリチル酸ヒドラチッドがイソニコチン酸ヒドラチドより極めて有効である事を知つたと同時に，酸ヒドラチッドの阻止作用には少くともカルボニル基に対して α 位に電子の移動し易い共軛二重結合の一端が存在する事が必要条件の一つである事を指摘出来ると考えられる。

本研究の費用の一部は北海道科学研究費補助による事を併記して感謝の意を表する。

實驗の部

合成實驗

サリチル酸ヒドラチッド　文献記載[1] の如く合成 mp

* 本論文は　薬学雑誌 第72巻第12号に発表した。
第1報：　日化, 73, 587 (1952)

147°。

o-オキシフエニル酢酸ヒドラチッド　o-オキシアセトフェノンよりウイルゲロット反応[4]により o-オキシフェニル酢酸 mp 145° を製し，之をエステルを経て酸ヒドラチッドとなす。mp 154° 文献記載[5]の融点と同一，

p-アミノサリチル酸ヒドラチツド　p-アミノサリチル酸エチルエステル[6] 9.4 g，ヒドラジンヒドラート (60%) 9 g，とを均一になる迄加熱後放冷すれば固化，メタノール，次いで水より再結晶白色針状晶，mp 198～199°，4.8 g (54%) を得，$C_7H_9O_2N_3$ 計算値 C 50.29，H 5.38，実験値 C 49 86，H 5.91。

試験管内實驗

1. 培地 Modified Proskauer and Beck 10% 牛血清培地，2. 菌種 *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Rv. 3. 稀釈方法　検体を蒸溜水に溶解し所要濃度になる如く培地に加う，4. 菌の接種 蒸溜水菌浮遊液 3 mg/cc を 0.1 cc 宛各試験管に接種，5. 培養 37°，3～4 週間，6. 判定 3～4 週間後に試験管を振つて全く菌塊が管底より上るのを認めないものを以てその発育阻止濃度とした。

急性毒性試験

Behrens-Kärber 法による LD_{50}　1. 使用動物 体重 15 g ± 2 g のスイス系マウス各群 10 匹宛 5 群，2. 薬剤の調製及び投与法 1 cc 中 8 mg 6 mg 4 mg 2 mg 及び 1 mg 含有のパラアミノサリチル酸ヒドラチッド水溶液を 1 匹当り 0.5 cc 腹腔内注射，注射量は体重差により加減，3. 観察法　観察時間は 4 時間，投与後 4 時間後の死亡動物を死亡数とする。結果は次の通りである。

投與藥物量	0.5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg
死亡數/使用動物數	0/10	0/10	4/10	10/10	10/10
致死率	0	0	40	100	100

北海道大学結核研究所化学部

文　献

1) Am. Rev. Tuberc. **65**, 357 (1952).
2) Arch. Exp. Pathol. u. Pearm **162**, 480 (1931).
3) J. Prakt. Chem. (2) **52**, 239 (1895).
4) J. Am. Chem. Soc. **68**, 2633 (1946).
5) Ann. **313**, 86 (1900).
6) J. Am. Chem. Soc. **73**, 903 (1951).

Summary

Several kinds of acid hydrazides were prepared and their antibacterial action *in vitro* was examined. As shown Table III, p-aminosalicylic acid hydrazide was found to be far more effective than isonicotinic acid hydrazide against *Mycobacterium tuberculosis*. It was also pointed out that in order for acid hydrazide to show any effective antitubercular action the presence of a double bond in the α-position of the carbonyl would be one of the requisites.

(Received November 10, 1952)