



# HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	抗結核製剤の研究(第11報) : イソニコチン酸ハイドラチッドとパラアミノサルチル酸との複塩について
Author(s)	柿本, 七郎; KAKIMOTO, Shichiro; 山本, 健一 他
Description	
Citation	結核の研究, 4, 1-2
Issue Date	1956-03
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/26589">https://hdl.handle.net/2115/26589</a>
Type	departmental bulletin paper
File Information	4_P1-2.pdf



# 抗結核製剤の研究 (第11報)\*

イソニコチン酸ヒドラチッドとパラアミノ  
サルチル酸との複塩について

柿本七郎 山本健一

(北海道大学結核研究所 化学部, 予防部)\*\*

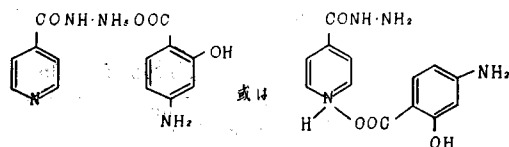
(受付 昭和31年2月14日)

パラアミノサルチル酸 (PAS) とイソニコチン酸ヒドラチッド (INAH) との新しい複塩 (PAIN) が H. Brodhage<sup>1)</sup> により人型有毒結核菌 H 37R<sub>v</sub> に試験管内において PAS または INAH の単独より有効であり, 且各々の耐性菌に対しても, この複塩が有効である事が報告されている。この事は, これが単なる複塩であるならば, 交叉耐性の考えからしても誠に興味のある問題であるので, その化学構造及び菌の発育阻止作用を検討して見た結果を報告する。

## 1) 化学構造

PAS 及び INAH の当量を酒精に熱時溶解し, これを冷却すると, この PAIN, C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> を得る。黄色針状の結晶で融点, 142° (分解) である。この物に対し Brodhage は次の式を与えている。

もし PAIN がこのような単なる一塩基性の結合をし



ている複塩ならば, PAS 及び INAH の夫々に関連する化合物の間に同一型の複塩が出来るはずである。然るに第1表に示す如く II より VIII の場合各塩基性及び酸性化合物を PAIN の生成する条件と全く同様に処理するに酒精溶液よりはそのどちらか一方を回収し, 複塩を形成しない。

唯 INAH とサルチル酸の場合のみ複塩 (SAIN) C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> を生ずる。融点 146—147°, 元素分析, 理論値, C, 59.72; H, 4.85; 実験値; C, 57.00; H, 4.75

これを以て見るに, PAIN, SAIN 等は Brodhage

Table 1

Experiments	Components of salt		Salt formation
	basic	acidic	
I	INAH	PAS	+ (PAIN)
II	picolinic acid hydrazide	PAS	—
III	nicotinic acid hydrazide	PAS	—
IV	$\alpha$ -butoxyisonicotinic acid hydrazide <sup>2)</sup>	PAS	—
V	hydrocinnamic acid hydrazide	PAS	—
VI	INAH	benzoic acid	—
VII	INAH	o-aminobenzoic acid	—
VIII	INAH	o-hydroxyphenyl-acetic acid	—
IX	INAH	salicylic acid	+ (SAIN)

\* 前報; 本誌, 3, 123 (1955), Pharm. Bull, 4, 4 (1955)

\*\* 札幌市北11条西5丁目

のいう如く、単なる一塩基性塩でなく、二塩基性塩乃至は PAS-Ca 塩等の如くもつと複雑なる結合様式を示し、また IV, VIII等の場合を考慮すると酸の塩基度また塩基の酸性度は勿論、原子間距離によつて結合の難易等も考えなくてはならない。

## ii) 試験管内抗結核菌作用

供試結核菌株は *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Rv, H 37 Rv R-INAH, 水口株(PAS 耐性菌), 水木株(INAH H 及び PAS 耐性菌)の4株である。使用培地は牛血清を 10%の割合に加えた Kirchner 培地。この培地を 4.9cc 宛中試験管に分注。対照試験管には滅菌蒸溜水を 0.1 cc, 試験薬剤の代りに加えた。他の試験管には供試薬剤を蒸溜水に溶解滅菌したもの 0.1cc 宛加えて所要濃度が夫々 50, 10, 1

及び 0.5 r/cc となるようにした。上記菌株の小川培地 3 週間培養の菌苔から 3 mg/cc の菌液を型の如く作り、この 0.1 cc を夫々の試験管列に接種した。37°C フラン器中に置き 3 週間目に肉眼的に判定。その発育度により-, +, ++, +++, +++として表 2 に記載した。表 2 に示す如く PAIN は H 37 Rv R-INAH 及び PAS 耐性菌の水口株の発育を完全に阻止したが、INAH 及び PAS 耐性菌の水木株に対しては 50 r/cc の濃度を以てしても阻止しえなかつた。この成績は INAH の PAS 塩が PAS 及び INAH の両者に耐性を有する結核菌に抗菌作用を有するという Brodhage の報告と異なるものである。更に PAIN は H 37 Rv に対しては INAH より強い抗菌作用を有することが明らかとなつた。SAIN は INAH と同様な活性を有することが分つた。

Table 2 In vitro antituberculous activity

Strain	Drug concentration	50r/cc	10r/cc	1r/cc	0.5r/cc	Control
H 37 Rv	INAH	—	—	++	+++	+++
	PAS	—	—	—	++	—
	INAH+PAS	—	—	—	++	—
	PAN	—	—	—	+	—
	SAIN	—	—	+	++	—
H 37 Rv R-INAH	INAH	+++	+++	+++	+++	+++
	PAS	—	—	+	++	—
	INAH+PAS	—	++	++	—	—
	PAIN	—	+	+	—	—
	SAIN	+++	+++	+++	+++	—
Mizuguchi	INAH	—	—	—	—	+++
	PAS	+++	++	++	—	—
	INAH+PAS	—	+	++	+	—
	PAIN	—	++	+	+	—
Mizuki	INAH	+++	++	++	++	+++
	PAS	+++	++	++	++	—
	INAH+PAS	+++	++	++	++	—
	PAIN	+++	++	++	++	—

本研究の費用の一部は北海道科学研究費補助を受けた事ことをここに深謝す。

## 文 献

1) H. Brodhage; Science 120, 998 (1954)

2) S. Kakimoto and J. Nishie; Japan. J. Tuberc. 2, 334 (1954)