ON THE SYNTHESIS OF N'-ETHYL-P-AMINOBENZENSULFONAMIDE AND
N', N'-DIETHYL-P-AMINOBENZENSULFONAMIDE, AND ITS INFLUENCE
ON MURINE LEPROSY, AND THERAPEUTIC TEST OF PASHYDRAZIDE

The Studies on The Chemotherapy of Murine Leprosy. (Report II)

National Leprosarium Kikuchikeifuen

Toshio Yoshinaga

Pharmaceutical Faculty, University of Kumamoto

Tenmin Kaku

We synthesised N'-ethyl-p-aminobenzensulfonamide and N', N'-diethylbenzensulfonamide for the treatment of Leprosy.

N'-ethylbenzensulfonamide and N', N'-diethylbenzensulfonamide prevent tolerably the development of Murine Leprosy.

The effect of them upon murine leprosy is almost the same degree.

On the therapeutic test of leprosy murine Pashydrazide is pretty well.

N'-ethyl-p-aminobenzensulfonamide
及び N', N'-diethyl-p-aminobenzen-
sulfonamide の合成, 並びにその鼠癩
発症に及ぼす影響, 併て Pas-
hydrazide の鼠癩治療試験成績

鼠癩の化学療法に関する研究 第Ⅱ報

国立療養所菊池恵楓園 吉 永 敏 夫

熊本大学薬学部 加 来 天 民

(昭和31年11月30日受稿)

[本論文の要旨は昭和29年11月7日大阪市に於ける第3回日本癩学会西部地方会に於て発表し, 尙その後の研究を追加した。]

緒 言

今日治癩薬として用いられているものは, 主に DDS 系のプロミンであり, このものは既に相当の治療効果を認められているが, その効果はいまの段階では一つの限

界に達している事実を認めざるを得ない。そこで筆者等は更に優秀な合成品を得たいと思い, プロミンより離れ之とは全く別の角度から種々な化学療法剤の合成を企図した。

即ち現在企図せるものは先ず種々なヒドラジット剤で

あり、目下結核治療剤として重要な役割を占めるイソニコチン酸ヒドラジッドに着目し、安息香酸ヒドラジッド (Benzhydrazide)、パラアミノ安息香酸ヒドラジッド (P-Aminobenzhydrazide)、キノフェンヒドラジッド (Chinophenhydrazide)、シンコニン酸ヒドラジッド (Chinconsaurehydrazide) 及び大風子酸ヒドラジッド等を合成しつつあるが、特にパスガイソニコチン酸ヒドラジッドと併用することにより結核の優秀な治療効果を挙げている事実を鑑み、この両者を結合せしめて Pas-hydrazide を合成し、之を鼠癩に用いてその発症に及ぼす影響を研究し、その成績は既に報告(文献1)した次第である。

更に他の系列としてサルファ剤の合成を企図した。之は言うまでもなくプロミンが DDS を根幹とする製剤であり、ダイアゾン、サルフェトロン等すべてこの改良され製造されたもので治癒薬として重要な地位を占めている。私共もこのサルファ剤に着目し茲に N'-ethyl-p-aminobenzensulfonamide

及び N', N'-diethyl-p-aminobenzensulfonamide

なる二つの新化合物を合成した。何れも従来成書に記載されざる新化合物である。

さてその癩の化学療法剤としての治療的効果を観察するにはその臨床試験が必要である事は言うまでもないが、私共は先づその前提として動物実験を行い鼠癩に対する効果を観察した。而してその実験方法としては鼠癩そのものの治療試験は暫く措き、その発症抑制作用の有無乃至強弱を観察することとし当該薬品の鼠癩に対する化学療法剤としての価値を検討した。

以下 N'-ethyl-p-aminobenzensulfonamide 及び N', N'-diethyl-p-aminobenzensulfonamide について実施した実験の経過を述べ諸家の御批判を待つ次第である。

第1章 N'-ethyl-p-aminobenzensulfonamide 及び N', N'-diethyl-p-aminosulfonamide の合成

この二つのサルファ剤の合成は主に著者の一人加来が担当して行つた。

著者の一人加来は N'-ethyl-p-aminobenzensulfonamide を次の方法によつて合成した。

即ち p-acetaminobenzensulfonamide (mp 219°) をアルカリ性でデエチル硫酸でエチル化し N'-ethyl-p-acetaminobenzensulfonamide (mp 155°) を製し、これを 5 N-

HCl で加水分解して製した。N'-ethyl-p-aminobenzensulfonamide は mp 107° の針状結晶で塩酸塩は mp (decomp) 266° で水に易溶である。

次に N', N'-diethyl-p-aminobenzensulfonamide は Gray(文献3)及び Bezzi(文献4)の法に従い、p-acetaminobenzensulfonylchloride と diethylamino から N', N'-diethyl-p-acetaminobenzensulfonamide (mp 82°) を製し、これを 5 N-HCl で加水分解し N', N'-diethyl-p-aminobenzensulfonamide とした。mp 105° の柱状結晶で塩基性は極めて弱く強塩酸性で始めて mp 130~132° の塩酸塩をつくる。

反応式は第1表の通りである。

第2章 N'-ethyl-p-aminobenzensulfonamide 及び N', N'-diethyl-p-aminobenzensulfonamide の鼠癩発症に及ぼす影響

本実験は主に著者の一人吉永が担当して行つた。

実験方法は鼠癩に関する動物実験の方法として従来行われ来つたものであり、又本研究第1報にも聊か記載しおいた。依て茲には特記すべきものを次に与ける。

第1項 実験材料

(i) 鼠癩株。熊本7代、前報に使用せるものと同じ。前報に於ける鼠癩株を継代接種し更に代歴を重ねたもの。

(ii) N'-ethyl-p-aminobenzensulfonamide 及び N', N'-diethyl-p-aminobenzensulfonamide。是等は前述の通り著者の一人加来がその実験室に於て合成したもの。夫々水に対する溶解度を異にし、前者は比較的易溶であるが、その成績を比較対照して観察すべく条件をすべて均しくする意味から何れも 0.1% 水溶液とし、用に臨んで調製した。

(iii) 白鼠。体重約 70 乃至 80 g。実験を開始するまで約 1 ヶ月間実験室にて飼育し、食糧其他生活環境に順応せしむる様配慮した。

第二項 実験方法

鼠癩の化学療法に関する動物実験として現在行われている方法は、その薬品の白鼠に対する鼠癩発症に及ぼす影響と、一旦発症した鼠癩に対する治療効果の観察とである。前者は厳密には治療試験ではなくその薬品の鼠癩発症作用の如何を観察するものであるが一般に汎く行われており、私等も亦この方法に拠ることとした。

而して又本実験に当つて鼠癩の化学療法剤の影響を観

第 1 表

察するには細菌学的方法の外に病理学的な観察をも併せ行うことを痛感するものであるが、此点も従来通り細菌学的方法を踏襲することにした。

方法は前述の健康白鼠に鼠癩を接種する。即ち鼠癩結節の20倍生理食塩水浮遊液を調製し、之を各々の健康白鼠の腹部左側の皮下に注射した。

かくて白鼠を二群に分ち、一群は対照としてそのまま飼育し、他群は本実験として試験薬品の注射を継続していく。即ち前述の N'-ethyl-p-aminobenzensulfonamide 及び N', N'-diethyl-p-aminobenzensulfonamide の夫々 0.1%, 1cc を 10 日毎に 1 回宛、さきに準備した癩鼠の背部皮下に注射した。この注射は実験当初より 4 ケ月間継続し、注射回数 12、注射 12 mg (10~15 mg) に及んだ。

この時白鼠群は本試験、対照群何れも夫々結節を発生し、外観乃至触診によつて接種局所に脱毛、肥厚等上皮上の変化が認められ、又結節の大小等皮下浸潤の状況を視知しうるに至る。

更に之等を剖見し発生した結節の重量を知り、顕微鏡

的に臓器及び淋巴腺中の菌検査を行い本試験、対照試験の比較を行つて試験薬品の鼠癩発症に如何に影響したかを観察した。

第3項 実験成績

判定方法は第1報に同じ、由来鼠癩に於ては判定に困難を覚えるものであるが、実験中斃死、衰弱等判定材料として不適当と判断出来るものを除外し、更に実験成績に可成り動揺が著しく特に罹患度微弱などの例もあり、之等も動物の個性を考慮に入れて除外した。最終的に最も妥当と考えられる成績を示した試験は本試験、対照試験各5例であつた。これを剖見した。

実験成績の表示は前報と同様である。即ち、(1)肉眼的検査一局所に発生した結節の重量秤量、(2)顕微鏡的検査一臓器及び淋巴腺中抗酸性菌数の多少によつて罹患係数を計測、以上二点より罹患係度を比較した。尚罹患係数の計算に当り癩腫の場合はすべて∞であり、之を加算しても各癩鼠の罹患係数の集計には同じ数字が加算されるだけであるから、茲には淋巴腺と臓器の場合の罹患係数を集計した。

第2表 N'-ethyl-p-aminobenzensulfonamide

試験別	動物番号	浸潤の程度	癰腫の重量	顯微鏡的検査														罹患係数	効果判定	
				癰腫	淋巴腺								臓器							
					顎下		腋窩		膝襞		鼠蹊		腸骨	脾臓	肺臓	肝臓	腎臓			
本試験	81	卅	0.8	∞	—	—	卅	+	卅	+	卅	卅	+	±	—	—	—	13.5	効果軽少	
	82	卅	0.8	∞	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	—	—	—	—	13.0		
	83	卅	1.4	∞	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	—	—	+	—	14.0		
	86	卅	1.5	∞	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	—	—	—	—	16.0		
	88	88	1.0	∞	—	—	+	+	卅	卅	卅	卅	—	—	±	+	—	12.5		
	平均		1.14																	13.6
対照試験	91	卅	1.3	∞	—	±	卅	卅	卅	卅	+	卅	±	—	—	+	—	14.0	効果軽少	
	93	卅	1.5	∞	—	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	—	—	+	±	—	16.5		
	95	卅	0.9	∞	+	+	+	+	卅	卅	+	卅	+	—	—	+	—	14.0		
	97	卅	1.0	∞	+	+	+	卅	+	卅	+	卅	+	—	+	+	—	14.0		
	98	卅	1.5	∞	±	±	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	±	+	+	—	17.5		
	平均		1.24																	13.6

第3表 N', N'-diethyl-p-aminobenzensulfonamide

試験別	動物番号	浸潤の程度	癰腫の重量	顕微鏡的検査器														罹患係数	効果判定	
				癰腫	淋巴腺								臓器							
					顎下		腋窩		膝襞		鼠蹊		腸骨	肺臓	肝臓	脾臓	腎臓			
本試験	102	卅	1.1	∞	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	—	—	—	—	13.0	効果軽少	
	103	卅	0.8	∞	—	—	卅	卅	卅	卅	+	卅	—	—	—	—	—	11.0		
	106	卅	1.0	∞	—	—	+	+	卅	卅	卅	卅	+	+	+	±	—	14.5		
	107	卅	1.4	∞	+	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	—	—	+	卅	—	18.0		
	108	卅	1.0	∞	+	+	+	—	卅	卅	卅	卅	—	—	—	+	—	12.0		
	平均		1.10															13.7		
対照試験	111	卅	1.5	∞	+	±	—	+	卅	卅	卅	卅	+	+	±	+	±	16.5		
	112	卅	0.9	∞	—	—	卅	卅	卅	卅	+	卅	—	—	—	—	—	12.0		
	114	卅	1.1	∞	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	—	—	+	—	16.0		
	116	卅	1.7	∞	+	+	—	卅	卅	卅	卅	卅	±	+	+	+	—	17.5		
	118	卅	1.0	∞	+	+	—	—	+	+	卅	卅	—	+	—	+	—	12.0		
	平均		1.24															14.8		

実験成績は第2表及び第3表に示す。之に聊か説明を加えると

(1) *N'*-ethyl-p-aminobenzenesulfonamide の影響
(第2表)

結節の重量は本試験の場合平均 1.14 g, 対照試験の場合 1.24 g で, 其差 0.1 g, 殆んど相違は認めない。罹患係数は本試験の場合 13.6, 対照試験の場合 15.2, 其差 1.6, 僅少の差を示す。之は *N'*-ethyl-p-aminobenzenesulfonamide の影響によつて生れたものであると考えられるが実験成績の動揺を考慮に入れるとこの薬品が鼠癩発症に及ぼす影響は顕著なものではない。

(2) *N'*, *N'*-diethyl-p-aminobenzenesulfonamide
(第3表)

結節の重量では本試験の場合 1.10 g, 対照試験の場合 1.24 g, 其差 0.14 g で *N'*-ethyl-p-aminobenzenesulfonamide よりもわずかに多いが特記すべき量ではない。罹患係数は本試験の場合 13.7, 対照試験の場合 14.8, 其差 1.1 で *N'*-ethyl-p-aminobenzenesulfonamide より僅かに少い。

この二つの薬品が何れも結節重量に於ても罹患係数に於ても極めて僅少の差を以て本試験の場合が対照に比し少いが, その値は動物試験に見らるる動揺を考慮に入れると発症抑制作用は著しいものではない。

然し乍ら二つの薬品が共に何れも減少に向つている事実には注意すべきであると思う。

又この二つの薬品は化学名を見ても判る様にサルファ剤の ethyl 化合物であるが ethyl 基一個の *N'*-ethyl-p-aminobenzenesulfonamide と ethyl 基二個の *N'*, *N'*-diethyl-p-aminobenzenesulfonamide の間では著しい差異を認め得なかつた。この点はこの物質の作用が ethyl 基に存在するものではない事を物語るものである。この点はサルファ剤の作用機序という問題と関連して考えねばならない興味ある問題である。

第3章 Pashydrazide の鼠癩治療試験

第1報に報告した Pashydrazide 及び本報告前章迄に報告した *N'*-ethyl-p-aminobenzenesulfonamide 及び *N'*, *N'*-diethyl-p-aminobenzenesulfonamide 等余等の合成治癩薬の鼠癩発症抑制作用を通覧するに, 夫々程度の相違はあつたがすべてその作用が認められ, その中 Pashydrazide は他の二者に比し聊か顕著な効力を示し, 之は当初余等の期待には添ひ得ない程度のものであつたが尚かつ治癩薬としての希望をもち得るものである。そこで私共はこの Pashydrazide を用いて, その鼠癩治療試験を試みた。

第1項 実験材料

(1) 鼠癩株。熊本7代

(2) 癩鼠。体重 90—100 g, はじめ体重約 60—70 g の健康白鼠を選び, 之に鼠癩を接種し約 3 ヶ月飼育し, 白鼠は体重 90—100 g に成長し, 同時に鼠癩の侵襲によつて局所皮下に大豆大の結節を生ずるに至る。触診によつて略同等大の結節を生じたものを選び実験に供する。この鼠癩罹患白鼠10匹を準備し, 之を二分し, 各 5 匹を夫々本実験, 対照実験に供した。尚この中, 実験結末時剖見に附したものは各 4 匹であつた。

(2) Pashydrazide。第1報に於て述べたと同様, 0.1 % 水溶液として使用し, この溶液は用に臨みて調製する。

第1項 実験方法

本実験用として選んだ鼠癩罹患白鼠の左腹部皮下に 0.1 % Pashydrazide 1 cc (実量 1 mg) を注射する。この操作は毎週行い, 2 月間継続した。かくして注射回数 10 回, 注射量 10 mg に及んだ。

かくして注射開始後 2 ヶ月, 鼠癩接種後 5 ヶ月目に至り, 之を剖見し肉眼的所見と顕微鏡的所見とにより, その罹患程度を観察し, 本実験と無処置の対照群とを比較して Pashydrazide による鼠癩治療効果を観察した。

第3項 実験成績

実験成績は第4表に示す。

本表によれば癩腫重量は本試験の場合 4 例の平均重量 1.65, 対照試験の場合同様 4 例の平均 2.08 で其差 0.43 であり, 罹患係数は本実験の場合 19.0 であり, 対照試験の場合 21.0 で其差 2.9 である。本試験と対照試験の差は第1報の鼠癩発症阻止作用の場合, 本試験と対照試験の差は癩腫重量 0.4 g, 罹患係数 2.3 であつたのに比較し著明に出ているものである。

以上の本試験, 対照試験の二つの場合の差異が Pashydrazide に由来するものであつて Pashydrazide は治療試験の場合は発症阻止作用の場合より効果が顕著に認められたものとする事が出来よう。

この場合効果判定の基準となる肉芽腫重量 0.43 g, 罹患係数 2.9 が如何なる意味をもつか, 如何なる価値をもつかが一応問題として観るべきであらう。

結 論

以上実験して得たところを綜合して次の通り結論した。

1) *N'*-ethyl-p-aminobenzenesulfonamide 及び *N'*, *N'*-diethyl-p-aminobenzenesulfonamide を合成した。何れも従来成書に記載せざる新化合物である。

第4表 Pashydrazid (治療試験)

試験別	動物番号	浸潤の程度	癰腫の重量	癰腫	顕微鏡的検査														罹患係数	効果判定
					淋巴腺								臓器							
					顎下		腋窩		膝襞		鼠蹊		腸骨	肺臓	肝臓	脾臓	腎臓			
本試験	122	卅	1.8	∞	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	+	+	-	19.0	稍有効	
	123	卅	1.9	∞	+	卅	+	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	±	+	-	20.5		
	124	卅	1.4	∞	+	+	+	+	卅	卅	卅	卅	-	+	+	+	-	18.0		
	125	卅	1.5	∞	-	±	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-	-	+	+	-	17.5		
	平均		1.65															19.0		

対照試験	126	卅	2.1	∞	+	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	+	卅	+	+	-	22.0	
	128	卅	2.3	∞	-	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-	卅	卅	-	23.0	
	129	卅	1.9	∞	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-	+	±	-	20.5	
	130	卅	2.0	∞	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-	-	-	卅	-	22.0	
	平均		2.08															21.9	

2) N'-ethyl-p-aminobenzensulfonamide は鼠癩発症抑制作用は僅少の効果が認められる。

3) N', N'-diethyl-p-aminobenzensulfonamide についても同様に鼠癩発症抑制効果は僅少である。

4) Pashydrazide による鼠癩治療試験に於ける効果は聊か著明に認め得た。

文 献

1) 吉永敏夫, 加来元民; 鼠癩の化学療法に関する研

究第1報。レブラ。第23巻, 第2号, (昭和29年)。

2) 加来天民, 加瀬佳年, 石川貞嘉: 抗局所麻醉薬の化学的及び薬理学的研究(第4報)薬学雑誌。第74巻, 第8号, 824頁, 昭和29年)。

3) W. H. Gray, G. A. H. Buttle, D. Stepheson: Biochem. J. 31, 727, (1937)。

4) S. Bezzi, C-Concilis, A. Zambon: Farm. Sci. e. ec. (Pavia) 5, 260, (1950)

t