

Isonicotinic acid hydrazide 의 Acyl 誘導體

合成 및 抗菌作用에 關한 研究

高 鉉 起*

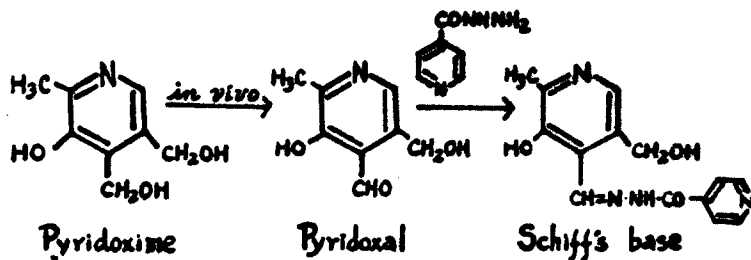
(Received March 30, 1969)

Hyun Kee Koh: Studies on the Synthesis and Antitubercular Activity of Acyl Derivatives of Isonicotinic Acid Hydrazide

Five new acyl derivatives of isonicotinic acid hydrazide such as N-(2,4-dichlorophenoxyacetyl)-isonicotinic acid hydrazide(I), N-(p-nitrobenzoyl)-isonicotinic acid hydrazide (II), N-benzoylisonicotinic acid hydrazide (III), N-furoylisonicotinic acid hydrazide (IV) and N-(p-aminobenzoyl)-isonicotinic acid hydrazide (V) were synthesized. They were obtained by the action of 2,4-dichlorophenylacetyl chloride, p-nitrobenzoyl chloride, benzoyl chloride, furoyl chloride and p-aminobenzoyl chloride with isonicotinic acid hydrazide in pyridine solution.

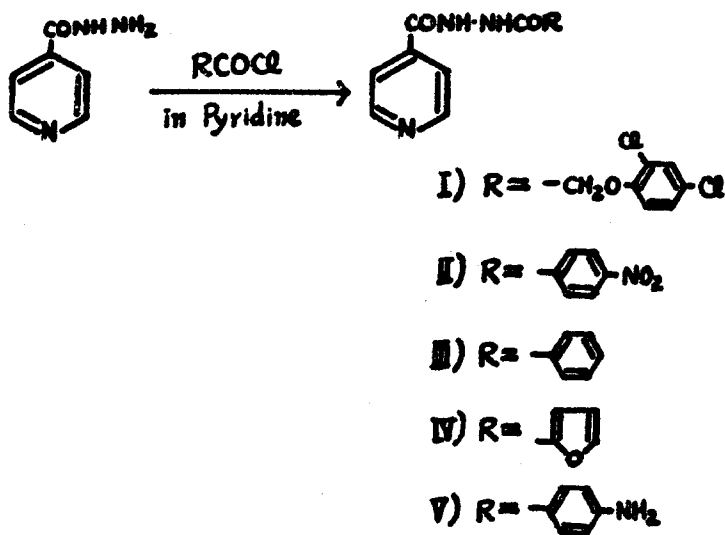
Evaluated for their *in vitro* antitubercular activity against Mycobacterium tuberculosis H₃₇ Rv N-furoylisonicotinic acid hydrazide (IV) showed antitubercular activity at 1 μ /ml.

1921年 H. Meyer¹⁾ 等이 isonicotinic acid hydrazide(INAH)를 合成하였으며 그後 1952年에 美國의 Hoffmann La Roche, Squibb 兩社 및 獨逸의 Bayer 社 等의 研究者에 依하여 거의 同時에 INAH가 優秀한 結核治療劑라는것이 發表되었다.^{2,3)} 그러나 INAH는 1日量 3~5 mg/kg 로 有效하고 더욱 增量하여 1日量 8~12mg/kg 을 使用하면 効力이 顯著하게 增強되나 神經炎, 神經症狀等의 副作用이 생긴다.⁴⁾ 그 原因은 pyridoxal 과 INAH가 生體內에서 Schiff 鹽基를 만들어 排泄되어 Vitamin B₆ 缺乏症이 생기기 때문이라고 한다. 또 이러한 副



* College of Pharmacy, Seoul National University

작용을 減少시키기 爲하여는 INAH의 Schiff 鹽基를 形成하는 $-NHNH_2$ 의 末端에 置換基를 넣어 Schiff 鹽基 形成을 防止하는 方法이 좋은데 이러한 目的으로 製造된 化合物에 Sodium isonicotinic acid hydrazide methanesulfonate(IHMS), D-glucuronolactone isonicotinyl hydrazone 등이 있으며 二次抗結核劑로 使用되고 있다. 이런것은 INAH에 比하여 훨씬 毒性이 弱하고 Vitamin B₆ 缺乏症이 生기기 어려우며 4~5 倍量 投與가 可能하다. 著者は 이點에 着眼하여 INAH에 5種의 acyl 鹽化物 即 2,4-dichlorophenoxyacetyl chloride, p-nitrobenzoyl chloride, benzoylchloride, furoyl chloride 및 p-aminobenzoyl chloride를 作用시켜 5種의 新化合物 即 N-(2,4-dichlorophenoxyacetyl)-isonicotinic acid hydrazide(I), N-(p-nitrobenzoyl)-isonicotinic acid hydrazide(II), N-benzoylisonicotinic acid hydrazide(III), N-furoylisonicotinic acid hydrazide(IV) 및 N-(p-aminobenzoyl)-isonicotinic acid hydrazide(V)를 合成하고 그 抗結核作用을 檢討한 結果 N-Furoyl isonicotinic acid hydrazide(IV)가 人型結核菌 H₃₇R₆에 對하여 良好한 抗菌力을 나타냄을 알았음으로 報告하는 바이다. 著者가 取한 合成經路는 다음과 같다.



實 驗

N-acylisonicotinic acid hydrazide 類의 合成



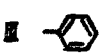


INAH 2g(0.015 mole)을 pyridine 10ml 가 든 50ml의 三角후라스크에 懸탁시키고 이것에 別途로 合成한 各種의 acyl chloride (2,4-dichlorophenoxyacetyl chloride, p-nitrobenzoyl chloride, benzoyl chloride, furoyl chloride, p-aminobenzoyl chloride) 0.015 mole을 冷却下 攪拌하면서 천천히 넣는다. 이때 反應內容物은 發熱하며 黃色~赤褐色을 띠는 透明液이 된다. 30分後 未反應의 INAH를 濾去하고 反應液을 過량의 물(I, II, III合成時) 또는 ether(IV, V

合成時)에 부으면 白色~微黄色의 結晶이 析出된다. 生成物을 少量의 물로 씻고 EtOH에서 再結晶하였으며 그結果는 Table 1과 같다.

抗結核菌 試驗⁵⁾

上記 5種의 化合物 및 isonicotinic acid hydrzide (INAH)를 各各稀釋하여 0.1γ/ml., 1γ/ml., 10γ/ml., 100γ/ml.가 되도록 만든 Ogawa medium에 mycobacterium tuberculosis H₃₇Rv을 接種하여 37°C에서 28日間 保存한 다음 標準物質인 INAH의 抗菌力과 比較 觀察한바 N-furoylisonicotinic acid hydrazide (IV)만이 1γ/ml에서 標準物質인 INAH와 同等한 菌發育抑制作用을 나타냈으며 其他化合物은 100γ/ml에서도 菌發育 抑制作用이 없었다.

Table. 1. Acyl Derivatives of Isonicotinic Acid Hydrazides

Compd. No.	R	m.p.(°C)	Appearance	Yield(%)	Formula	Analysis(%) Calcd.	of N Found
I		168-170	White Plate	85	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₃ Cl ₂	12.35	12.60
II		224-225	Pale yellow Powder	87	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₄	19.57	19.36
III		218-219	White Powder	75	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂	17.42	17.69
IV		214-215	white powder	63	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₃	18.17	18.50
V		176-178	yellow powder	78	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂	21.86	22.13

考察 및 結論

1. INAH와 5種의 acyl 鹽化物을 反應시켜 isonicotinic acid hydrzide의 5種의 acyl 透導體 N-(2,4-dichlorophenoxyacetyl)-isonicotinic acid hydrzide(I), N-(p-nitrobenzoyl) isonicotinic acid hydrzide(II), N-benzoylisonicotinic acid hydrzide(III), N-furoylisonicotinic acid hydrzide(IV) 및 N-(p-aminobenzoyl)-isonicotinic acid hydrzide(V)를 合成하였다.

2. INAH의 acyl 透導體 合成中 N-furoylisonicotinic acid hydrzide 및 N-(p-aminobenzoyl) isonicotinic acid hydrzide의 pyridine 溶液을 直接 過量의 물에 부었을때 目的物을 結晶으로 얻기가 困難하였으나 이 pyridine 溶液을 過量의 ether에 부어 結晶을 析出し킨 다음 물로 씻고 EtOH로 再結晶시켜 純品을 얻었다.

3. 5種의 新化合物中 N-(2,4-dichlorophenoxyacetyl)-isonicotinic acid hydrzide(I) 및 N-(p-aminobenzoyl)-isonicotinic acid hydrzide(V)의 m.p.는 INAH(171°C), IHMS(166~168°C)의 m.p.와 近似하였으며 其他(II, III, IV)는 모두 210°C 前後였다.

4. 著者の 合成物質中 N-furoylisonicotinic acid hydrazide (IV)는 人型 結核菌 H₃₇Rv 에 對하여 良好한 抗結核菌件用을 나타냈다.

이 研究를 實施함에 始終指導하여 주신 蔡東圭教授에게 感謝를 드리며 元素分析을 하여 주신 成均館大學校藥大 林中基教授 및 抗結核菌 試驗을 하여 주신 國立保健研究院 閔昌泓氏에게 深甚한 謝意를 表한다.

References

- 1) Meyer., Mally, Monatsch, **33**, 400 (1912)
- 2) H.H. Fox, *J. Org. Chem.*, **17**, 555 (1952)
- 3) C.A. '47 2358d, 3929 ab (1953)
- 4) 小澤, 藥局 **10**, 198 (1959)
- 5) U.S. Public Health Rep., **63**, 1305(1948), 趙, 李: 서울大學校論文集 醫藥系 第19輯 162, (1968)