

Uroselectan の歴史

Geschichte des Uroselectans

Binz A. Zeitschr Urol 31:73-84,1937*

Uroselectan(ウロセレクトタン),そして腎尿路の造影につながった仕事は、私が C. Räth や他の協同研究者とともに化学系の専門雑誌に発表した一連のピリジン化合物の研究の一部です [1]. Uroselectan について 1930 年 6 月に米国泌尿器科学会の招きによりニューヨークで報告した際には [2], 医学系の聴衆のために化学的な詳細に立ち入ることなく簡単にまとめました. しかし最近になって泌尿器科関係の人から、私の講演は簡単に過ぎたという話を耳にしたのです. Uroselectan がどのように発見され発展したか、完全な説明がどこにもないので細かく知りたいというのです.

そこで、ここでこの希望に沿いたいと考える次第です.

Uroselectan が生まれた研究領域は、私が 1918~21 年、フランクフルト = アム = マインの Georg Speyer-Hauses の所員として、また同所の化学部門で、Paul Ehrlich の後任者 W. Kolle の下でリーダーをつとめていた時に遡ります. ここで私は Ehrlich の研究書、彼の協同研究者、資料に触れる機会を得ましたが、そこにはもちろん論文以上のものがありました.

サルバルサンの由来を追跡すると、Ehrlich はベンゼン系に的を絞る、特にヘテロ環系ではヒ素化については試みていないことがわかりました. このことから、次のような化学療法の作業仮説を得ました. ベンゼン環は炭素原子からなるが、これはサルバルサンではヒ素基の担体であり、それ自体が生物学的活性をもつものではないこと. それに対してヘテロ環結合は、特に環内に C の他に N を持つアルカロイドタイプの場合、例えばキニン系で明らかのように、ヒ素などの付加元素を持たないにも関わらず化学療法効果をもつこと. 従ってこのようなヘテロ環構造がヒ素、アンチモン、ヨウ素などの元素と組み合わせると、おそらく強力な効果を期待できるであろうということです.

後で聞いたところによるとこのような発想は他の研究施設でもあったようですが、Ehrlich が既にすべて試みており、おそらく非常に有毒な化合物しかできないであろうと考えて断念されてしまっていました. 有毒性に関する懸念はありましたが、Ehrlich の仕事については自分は他施設よりもよく理解していると考え、それでも試みることを決心しました.

フランクフルトでは、この自分の計画よりも、Kolle, H. Bauer らと共に発見したネオサルバルサン (Neo-Silbersalvarsan) の仕事に打ち込んでいました.

* 本稿は 1936 年 11 月 17 日ベルリン泌尿器科学会で発表したものである.

1921 年秋、ベルリン農業大学に呼ばれ、管理部長の Warmbold に化学者としてどのような方向に進みたいかと尋ねられたので、家畜の感染症における化学療法の応用について所定の計画があると答えました. この計画は賛同を得ることができ、まもなく地位を得て化学療法部門に自分の化学研究室を持つことができました.

前任者 J. von Braun が残していった助手の中に、有能な Curt Räth がおり、彼とともに研究を開始しました.

我々はアルカロイドではなく、最も単純なアルカロイドの基本単位であるピリジンから始めることにしました. これは、予備研究のつもりでした. 当時私はピリジンとその類縁物質のヒ素化、ヨウ素化の研究領域の広がりを通小評価していました. 実際には以来 14 年以上にわたって研究していますが、なおゴールが見えない状態です.

まずジアゾ化によるヒ素化から開始し [3], 続いてヨウ素化を行ないました. これによってピリジンの誘導体に加えて 2-ピリドンが得られました [5]. まずこの時点の簡単なリストを表 1 に示します.

ご承知の通り薬効評価に先行して行なう毒性試験にて、ピリジン系物質とピリドン系物質には大きな違いがあることが判明しました. ピリドン (V) はピリジン (I) よりも多少なりとも耐容性が大きいのです. ピリジンにヒ素 (II), アンチモン (III), ヨウ素 (IV) を導入すると、予想通り毒性が増加しました. ヒ素化合物の毒性ですら非常に強いものです. N の位置に酢酸ナトリウム残基を導入すると (VI), 2-ピリドンの耐容性は向上しますが、ピリジンの毒性を高めるような元素を導入すると、2-ピリドン (V) でもその誘導体 VI でも強い毒性が顕在化すると予想しました. しかし驚いたことに、事実は逆でした. ヒ素、ヨウ素ともにこれを導入しても毒性は増強しなかったのです. これはヒ素化学、ヨウ素化学においてこれまで知られていなかったことです [6]. 2-ピリドン-5-ヒ酸 (VII) はヒ素に換算すると、亜ヒ酸にくらべて 396 倍、Tryparsamid に比べて 124 倍、Atoxyl に比べて 17 倍も耐容性が高かったのです [7]. 2-ピリドン-5-ヨウ素-N-酢酸ナトリウム (VIII) の毒性は、2-ピリドンの 6 倍でした. この VIII は後のいわゆる Uroselectan です. Uroselectan 中のヨウ素の毒性は、ヨウ化ナトリウムにおける同量のヨウ素に比べてわずかに約 1/4, Alival の 1/88 です (図 1) [8]. 図 1 に示す Uroselectan と Uroselectan Neutral については後述しますが、いずれも 2-ピリドンのヨウ素誘導

体で、Yatren, Alival など他の有機ヨウ素製剤にくらべてずっと耐容性が大きいものでした。

耐容性は、これが溶解性に依存する限りは、排泄の速度に大きく関連します。表 1 に挙げた化合物はすべて溶解性が高いので、ここでは溶解性自体は決定的なものではありません [9]。従って、ピリドン化合物Ⅵ, Ⅶ, Ⅷの高耐容性は、構造機能連関によるものと思われ、「ヒ素とヨウ素はピリドン環によって解毒される」と言うことができるでしょう [10]。

この点については、ここには供覧しない例によっても証明することができます。Uroselectan B と Perabrodil も、この法則に従います (後述)。Uroselectan は全く偶然に発見されたものではなく、システマティックな研究の中から発見された生物学的法則の産物です。最初我々は 1923 年にヒ素化合物Ⅱに目を留め [11]、1926 年 12 月にヨウ素化合物Ⅷを発見しました。これは Uroselectan が誕生した月でもあります。当時私の技術員だった Gerda Wilke 嬢の研究ノートに、1926 年 12 月 10 日が生物学的試験日として記録されています。ノートのページには、Uroselectan の化学式、マウスにおける皮下注および静注による毒性量、耐容量の数値も記録されています [12]。

後述のように、この間に技術確立し、治療応用の可能性を顧慮してほとんど全てのヒ素、アンチモン、ヨウ素誘導体を、彼女の援助を得て特許を申請しました。後の Uroselectan もこれに含まれています。当該ドイツ特許番号 506425、1927 年 5 月 12 日付で、タイトルは「ハロゲン置換オキシピリジンの水溶性向上法」です [13]。

特許の文面は以下のように続きます。「この発明の目指すところは、水酸基、あるいはヨウ素、臭素など様々

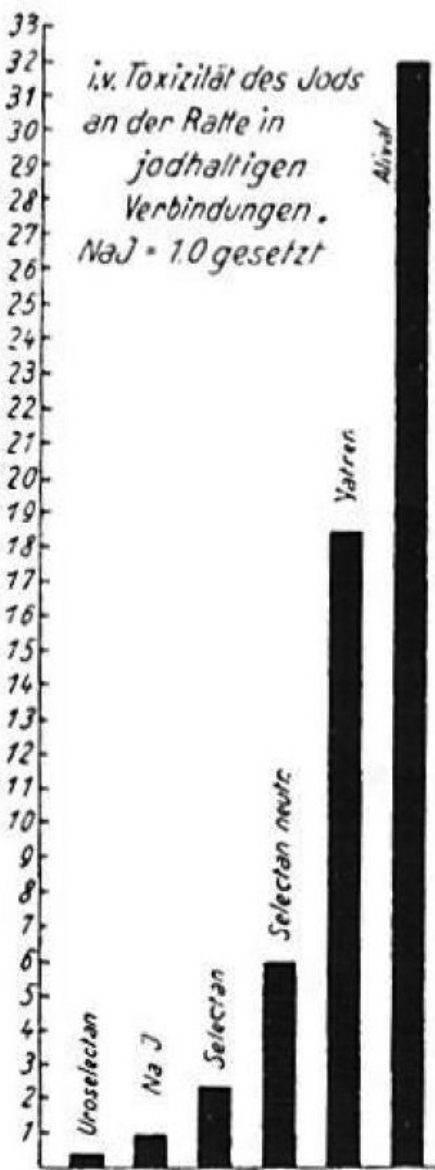


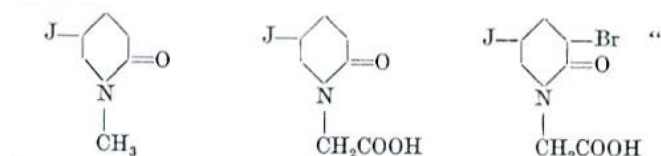
図 1. ラットにおける各種ヨウ素化合物の毒性 (NaI を 1 として比較). Junkmann. Z angew Chem 48:428,1935. 左 から Uroselectan, NaI, Selectan, Selectan neutral, Yatren, Alival

Tabelle 1. Dosis maxima bene tolerata in Milligramm pro Gramm Tiergewicht²⁾

<div><div>I</div><div>N</div></div> <div>0,75 iv. Ratte</div>	<div><div>II</div><div>N</div><div>—AsO₃NaH</div></div> <div>0,08 iv. Maus</div>	<div><div>III</div><div>N</div><div>—SbO₃NaH</div></div> <div>0,5 iv. Maus</div>	<div><div>IV</div><div>N</div><div>—J</div></div> <div>0,4 iv. Maus</div>
<div><div>V</div><div>N</div><div>=O</div><div>H</div></div> <div>1,0 iv. Ratte</div>	<div><div>VI</div><div>N</div><div>=O</div><div>CH₂CO₂Na</div></div> <div>4,0 iv. Ratte</div>	<div><div>HNaO₃As—VII</div><div>N</div><div>=O</div><div>H</div></div> <div>4,0 iv. Ratte 6,2 sb. Maus</div>	<div><div>J—VIII</div><div>N</div><div>=O</div><div>CH₂CO₂Na</div></div> <div>6,0 iv. Ratte</div>

表 1. 最大耐容量 (mg/ 動物体重 (g)) [4] (訳注：本稿ではヨウ素の元素記号は J で示されている)

なハロゲン元素で置換された水に難溶性のピリジン系化合物を、ここに記載された方法で易溶性とし、さらに投薬に際しての刺激性を除去あるいは軽減するなど、治療薬としての観点からその特性を改良することである……。反応生成物としては、例えば以下のような構造式の化合物が得られます。



特許書類には、新しい化合物の水溶性について、特に 2-oxo-5-iodopyridin-N- 酢酸のナトリウム塩の大きな溶解性が詳しく示されています。これは特許局が規定した名称ですが、後に Uroselectan と命名された物質です。

研究ノート (1926)、特許書面 (1927) から、当時既に Uroselectan を合成し、その高水溶性と無毒性に気付いていたことがわかります。従って 1928 年 9 月当時、von Lichtenberg 氏がベルリンで開催されたドイツ泌尿器科学会総会における長い討論の中で [14]、排泄性を向上させたり、腎から速やかに高濃度で排泄される物質を求める試み、あるいは非常に高名なレントゲン医学者、レントゲン物理学者との物理学的考察や議論を通じて、X 線像の格段を向上する方法の発見に失望を表明した際、彼と親交がなかったことを残念に思います。しかし、この方法が臨床的に使えるかどうかについては、少なくとも確実にとは言えなかったでしょう。von Lichtenberg 氏はこの中で以下のように結んでいます。「Roseno 氏、Hryntschak 氏におかれては、我々を上回る忍耐と幸運によって解決法を発見されることを望むものである。成功の暁には、従来の診断ツールを補う貴重な手段を手にすることができるであろう。しかしこのような理由から、これが実現するとは私には思えない」

この諦念の辞が述べられた当時、同じ街のわずか数百メートル離れた場所で、私は成功の鍵となる物質を掌中にしていたのです。もうひとつ残念だったことは、この同じ物質を腎盂造影に利用しようとする Schering-Kahlbaum 社の試みが失敗に終わっていたことです。これは彼の地の友人である Shoeller 教授と von Schickh 博士の指示で 1927 年 10 月 24 日にウィーンの H. Hryntschak 博士に送られたもので、彼は家兎で実験しただけであったため、この物質の価値が分らなかったのです [15]。もし事前の知識があれば、私が数年来思い悩み、またさらに 2 年間にわたって持ち続けた憂慮と責任に終止符を打つことができたであろうことを考えると、私はこのことを単なる事実としてだけでなく個人的に悔やむものです。このような化学と医学の境界領域における広範な研究には大きな資金が必要ですから、公的ならびに私的なスポンサーに対し

て、純粋な科学的発表以外に何も生み出せなかったと認めなければならない状況は甚だ不本意と言わざるを得ません。Räth との共同研究の最初の 2 年半は、我々の研究成果に基づいて国家の援助のみならず企業にも資金援助を依頼できるとことは当然と確信していたことから、この責を自ら負ったのですが、1924 年 7 月に相談を持ちかけた最初の大企業が我々の研究への全面的な支援にただちに同意してくれたことには満足でした。

このような場合企業は、できる限り新しい領域を特許の壁で囲い込むのが常です。このため我々はドイツ国内だけでもヒ素化合物 15 件、ヨウ素化合物 10 件を初めとする特許を取得し、特に重要と思える発見については外国の特許も申請しました。このような特許申請は、労力、手間、コストを伴う一方で科学技術的蓄積の可能性をもつものですが、経済的利益が得られることは稀です。特許局の統計が示すところでは、最長寿命の 18 年を達成する特許は全特許の 1% に過ぎず、その他は全て成果が得られず、費用の不払いによって期限切れになっています。我々のスポンサー企業はそれでも、展望が開けず経費があまりに高額になるまでは思い切って継続してくれ、1926 年 11 月に援助更新が打ち切られるまで、2 年間の共同研究を行ないました。

次に相談を持ちかけた企業は、ヒ素化合物の研究には支援の意志を示しましたが、ヨウ素化合物については乗ってくれませんでした。3 つ目の企業、Schering-Kahlbaum 社がはじめて、全領域の研究継続を明言してくれました。

この間、私は多くの博士論文執筆に関わってきました。あるものはヒ素化合物、あるものはヨウ素化合物をテーマとするものでした。私はこの他にもアカデミックな仕事に時間を多くとられていたので、ヨウ素関連の仕事は Räth に任せ、私の希望を容れてヨウ素関連の特許はいずれも Räth の名義とすることで合意しました。この間彼は、表 1 で IV, VIII とされている化合物を含め数多くのヨウ素化合物を合成し (表 2, 表 3)、完璧なまでに純粋な状態に抽出し、Uroselectan の発見に寄与しました。Räth は表 3 に記載の 34, 40 の連鎖球菌に対する薬効を確認し、1927 年には Selectan を、その後間もなく Domänen / Forsten 農業相の支援のもとに Selectan neutral をウシの乳腺炎治療薬として市場に出すことができました。

初期の効果は絶大でした [16]。新規の乳腺炎 1,065 例中 797 例、陳旧症例 517 例中 183 例が治癒しました。同様にドルーゼ (馬の鼻粘膜疾患) では 92 例中 78 例が治癒、ブタ敗血症では 172 例中 164 例が治癒しました。しかしその後、反証となる報告があり、現在では Selectan, Selectan neutral の獣医学における地位は比較的ささやかなものにとどまっています。このよう

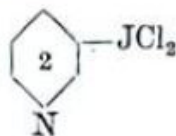
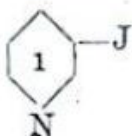
な反動は、医学の歴史の中ではありうることです。我々の場合は、初期に治療したウシは毒性の低い感染状態にあり、その後状態が変化したというのが実際のところでしょう。

かくして私は2つの企業に大きな資金負担をかけ、農業省の支援を受け、内務省とドイツ臨時科学省からも研究資金を得ていました。そのいずれも実的な結

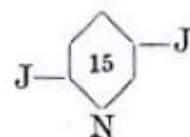
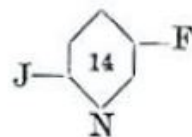
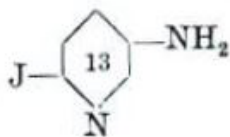
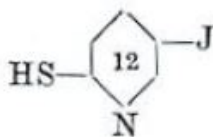
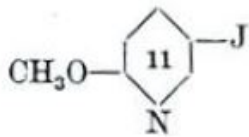
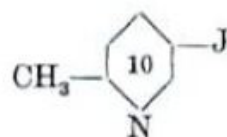
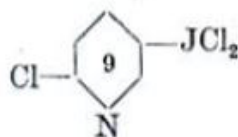
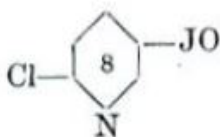
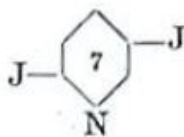
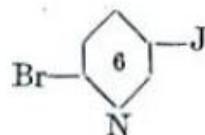
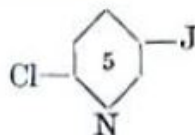
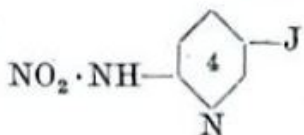
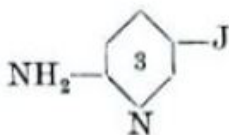
果が出ていないことが、私には重しでした。これに加えて R  th の技術大学への異動も考えなくてはならず、彼は結局その翌年に異動して、私には若い経験の浅い助手が残されました。しかし私はこのような困難にも関わらず、我々の化学物質には何か有用なものが隠れていると信じ、人間の医学領域に踏み込む決断を下し、1927年5月、当時フランクフルトにいた義兄のC.

Tabelle 2. Jodderivate des Pyridins

I. Mit 1 Substituenten:



II. Mit 2 Substituenten:



III. Mit drei und vier Substituenten:

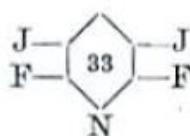
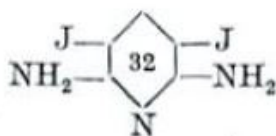
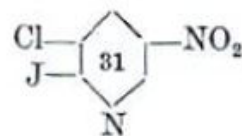
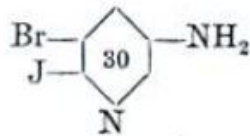
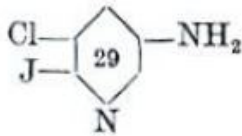
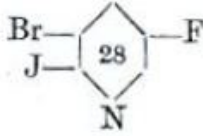
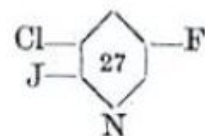
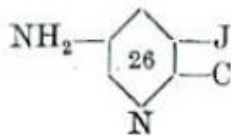
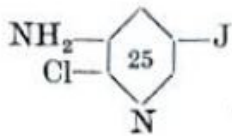
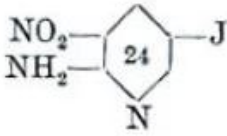
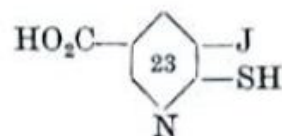
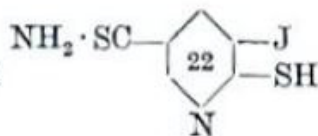
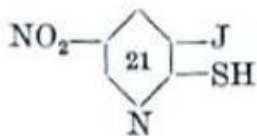
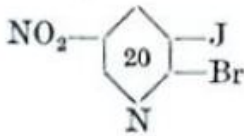
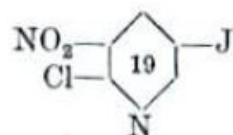
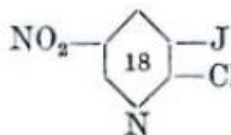
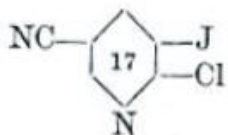
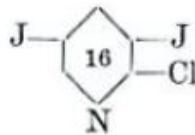


表2. ピリジンのヨウ素化合物。上から1基置換, 2基置換, 3~4基置換

Tabelle 3. Jodderivate des 2-Pyridons

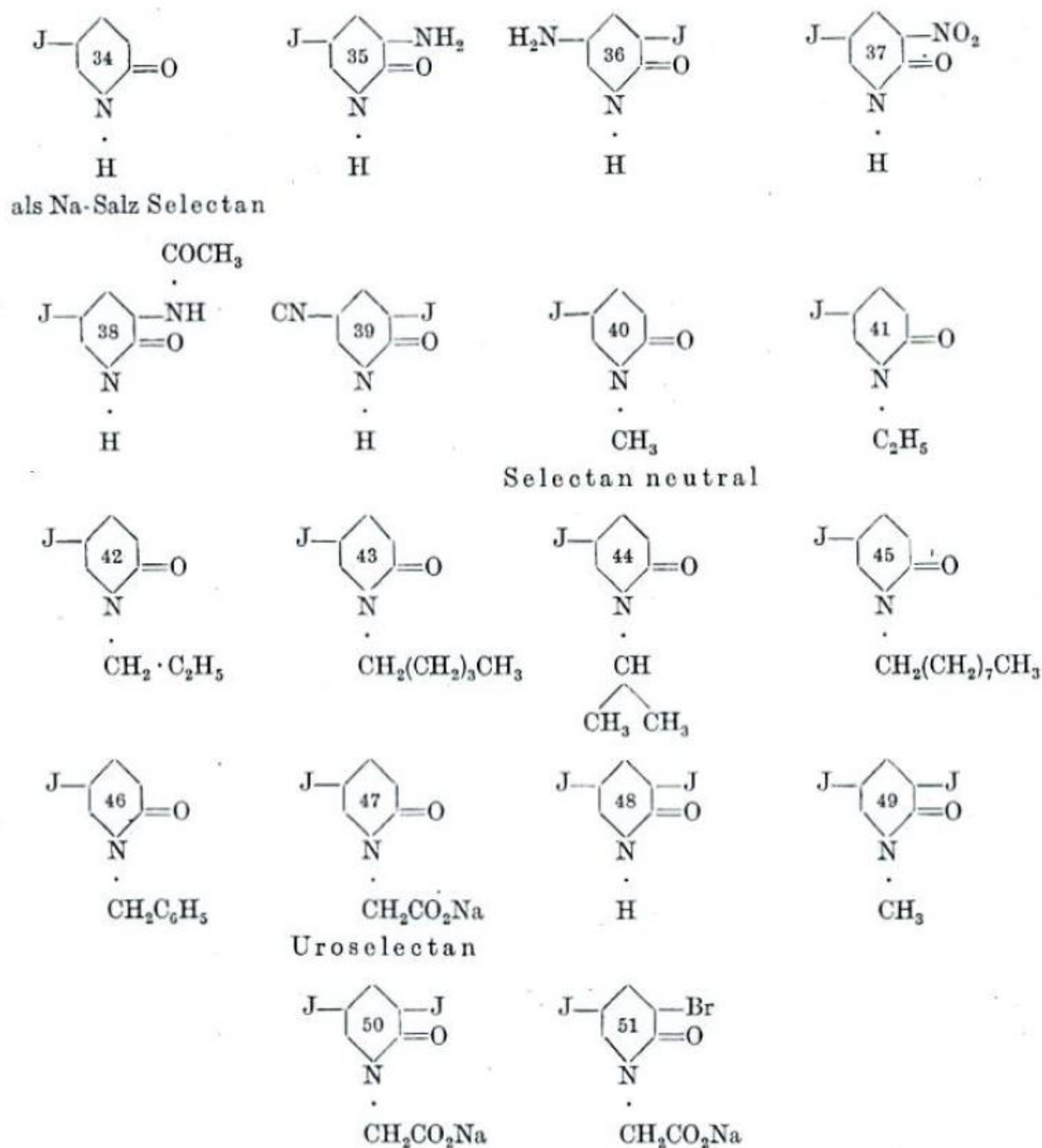


表 3. 2-ピリドンのヨウ素化合物。

von Noorden に支援を求めました。

臨床面で結果が得られたことが転換点となりました。von Noorden は最も耐容性のあるヒ素化合物を乾癬と糖尿病性貧血に試み、その他の点についてはアルトナの Lichtwitz 教授の所へ行くよう指示しました。1927 年 5 月 22 日、Lichtwitz 教授のもとを訪れ、まず Selectan、その後 Selectan neutral を提供した。1928 年 1 月 20 日、彼は連鎖球菌感染症における効果を報告するとともに、肝、腎からの排泄を証明する研究に着手すると付け加えました。1928 年 11 月 29 日、Lichtwitz 教授は、重要なことを伝えたいのでベルリンを訪問すると連絡してきました。この時私は、Selectan neutral に経静脈投与による腎尿路造影剤とし

ての応用の可能性があることを知ったのです。

この間、ニューヨークから来た Swick 博士が Lichtwitz の下で仕事を始めていました。1929 年春、Lichtwitz 教授は Swick 博士をベルリンに伴い、Swick は、材料がより多く揃っている von Lichtenberg 教授の下で研究を続けたいと話しました。この 3 人はいずれも、Schering-Kahlbaum 社によって私に紹介された人々です。しばらくして von Lichtenberg 教授は、1929 年 6 月にアメリカに行くこと、経静脈性腎盂造影のための症例を探しており、私が提供した化合物を Swick 博士に試験するよう指示したと説明しました。我々は、このための化合物はヨウ素を最大限に含むこと、溶解性と耐容性が高いこと、特にヨウ素の結合性

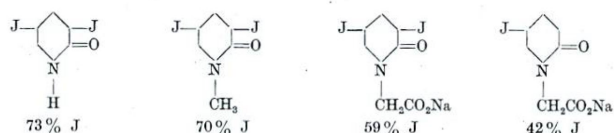
が高いものでなくてはならない，という点で意見が一致しましたが，これはもちろん自明のことでした。

さらに腎機能も重要でしたが [17]，化学構造との関連は不明であったため，これに関しては臨床的に後から確認する他はなく，我々化学者が化合物を合成するに際しヒントとなるような知見は残念ながら存在しません [18]。

臨床研究は，von Lichtenberg の指導の下，Swick の手に委ねられていました。

Selectan neutral で研究を続けた Swick は，ある日私の研究室を訪れ，この化合物は耐容性に優れないこと，メチルアルコールが有害であることからメチル基が原因と思われると話し [19]，別の化合物を所望しました。

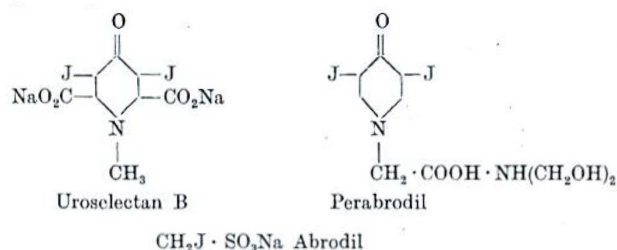
私は化合物のリスト (表 2, 3) から，まず毒性がある，あるいはその可能性がある物質を除外しました。次に表 2 の全てのピリジン誘導体は，我々の生化学的法則に従えば良い結果を期待できないことから除外しましたが，表 3 のピリドン誘導体はその高耐容性のために候補に残しました。化合物 35～39 は，ここに含まれる NO_2 ， NH_2 ， NHCOCH_3 ， CN 基の臨床効果を予測できないため除外し，さらに候補は狭まりました。単ヨウ素化合物の 41～46，51 は，ヨウ素含量が少ないこと，ならびに溶解性が不十分ないしこれを全く欠くことから考慮外としました。かくして残ったのは 4 つの化合物だけでした。これをヨウ素の含有量順に並べると下記ようになります。



私は以前に行なった毒性試験の結果に従って，Swick 氏にヨウ素化合物 48，49，50 を伝えました。しかし臨床の結果は満足なものではありませんでした。化合物 48 については，その不溶性のため油性エマルジョンにおける最大耐量を決定する必要がありました。経口投与する必要があり，腎盂像は得られませんでした。化合物 49，50 の水溶性は中等度にとどまり，腎よりも腸管からの排泄が優位でした。このため，単ヨウ素化合物に立ち戻る必要が生じ，その中で化合物 47 は溶解性，耐容性において他の全ての物質を凌ぐことが判明しました。そこで，それまではヨウ素含有量が 42% と比較的低いことから脇においていたこの物質を Swick 氏に送りました [20]。臨床応用に関わる責任は良く承知していたので，この場合も事前に動物実験で最大耐量を検査しておきました。

間もなく Swick 博士から電話があり，結果は素晴らしいもので，任意の用量を使用できるということでした。

このような形で発明，導入された Uroselectan の薬効について語ることは化学者の範疇外ですが，Uroselectan はヨウ素結合の化学に，根本的な新局面をもたらしたと言えます [21]。それまで，ヨウ素化合物は多かれ少なかれ毒性があり，耐容性を欠くと考えられてきましたが，いまや適当な有機結合をもつヨウ素は，大量の経静脈投与でも全く無害であり得ることが分ったのです。このような新しい知見を得た経過には非常に興味深いものがあります。1906 年の Völcker, von Lichtenberg らによる初の試み以来，経静脈性腎盂造影用の低毒性造影剤の追求がいずれも失敗に終わり，von Lichtenberg, Hryntschak のような専門家はその発見の可能性を否定してきました。にも関わらず 1929 年 12 月の Uroselectan 導入以来，腎盂造影剤として新しいヨウ素化合物が推奨されるようになったのです。特に重要なものは，以下のものです。



Uroselectan B (Schering-Kahlbaum 社) と Perabrodil (J. G. Farbenindustrie 社) は，構造式からわかるようにいずれもピリドン系ですが，Uroselectan と異なり 4-ピリドンの誘導体です。これらの化合物についても，ピリドン環が腎盂造影剤として必須の耐容性に作用するという，Binz, Räth がヒ素化合物，ヨウ素化合物に関して発見した生化学的法則が成り立ちます。Perabrodil の場合は，Na が有機塩基 (ジエタノラミン) で置換されています。2-ピリドンの 2 ヨウ素置換物質 (49, 50) は難溶性ですが，このような結合は 2-ピリドン誘導体よりも水溶性がさらに高いため，この場合は 2 ヨウ素置換が可能となります。

既に以前から長く知られていたスルホン酸ヨウ化ナトリウム (Abrodil, Farbenindustrie 社) は，ヨウ素が非常に強力に結合していることがわかっています。この性質は以前は不都合なものと考えられていましたが，Uroselectan ではこのような結合が排泄性尿路造影に利用できることが判明し，価値が認められることになりました。

ジヨードメタンスルホン酸ナトリウム $\text{CHI}_2 \cdot \text{SO}_3\text{Na}$ は [22]，私が腎盂造影剤開発のために求めて von Lichtenberg 教授が使用したものです。

トリヨードメタンスルホン酸ナトリウム ($\text{CI}_3\text{SO}_3\text{N}$) は [23]，比較のために言うと，他の物質ほどヨウ素の結合が強くありません。このため腎盂造影には利用できません。

文献的に昔から知られている物質に α -ヨウ化馬尿酸 ($C_6H_4I \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2COH_2$) が あり [24], Hippuran と呼ばれるこのナトリウム塩は腎盂造影に利用できます [25].

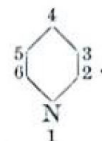
最後に臭素化合物について触れておくべきでしょう。臭素化合物は濃い陰影を作りますが、短い曝射時間で使用するような波長についてはその限りではありません [26].

このように Uroselectan から、新たな領域が生まれ、その発展はとどまるところを知りません。さらにヘテロ環ヨウ素化合物の診断応用は、腎盂造影にとどまりません。ヨウ素を含むキノリン誘導体の新しい研究が進められていますが、これは Schering-Kahlbaum 社中央研究所の Dohrn と Diedrich により合成され、Choloselectan としてまもなく胆道系の造影に臨床の場 へ供されることとなります [27].

長年にわたって私が長を務めた施設における研究を一貫して援助していただいた国家機関に謝意を表します。プロイセン Domänen / Forsten 農業省、ドイツ臨時科学省、帝国内務省、私の退官後も研究の継続を可能と していただいた帝国／プロイセン科学教育省に感謝し ます。

【脚注】

1. Mitteilung zur Kenntnis des Pyrimidins (22 篇). Berichte der Deutschchen Chemischen Gesellschaft (1936 年 12 月号). Mitteilung zur Biochemie der Pyridinderivate. Biochem Z 257,351 (1933)
2. J Urol 25(3), 1931. Binz, R  th. Klin Wschr 49:2297-8, 1930
3. 生成物質は 2- アミノピリジンであった (Tschitschibabin, Seide. Chem Zbl 1915 I, 1064). 更に詳細については下記参照. Maier-Bode, Altpeter. Das Pyridin in Wissenschaft und Technik. Halle, 1933
4. iv: 静注, sb: 皮下注. 一部はラットによるもの (Junkmann 博士の実験による) であるが、数値の大きさは互いに比較可能である。個々のデータについては、著者による総論を参照. Biochemie und medizinische Bedeutung neuerer Pyridinderivate. Z angew Chem 48:425(1935)
5. ピリジン核は図のように番号を付ける。2- ピリドンは、に O が二重結合し、ケトン基 CO を作る。
6. 2- ピリドンのアンチモン誘導体も合成した。その耐容性はピリジン誘導体Ⅲよりもやや大であったが、このようなアンチモン化合物の純粋抽出は特に困難で、三酸化アンチモンが混在するため今のところ正確な実験が行えていない。
7. 当初、私の施設には動物実験の設備がなかったので、初期の毒性試験は Joachimoglu 氏との親交を通じて彼に依頼した。
8. 我々が合成したこの他のヒ素化合物に関する同様の図は下記に再掲されている。Z angew Chem 48:428(1935)
9. これに伴い、化合物 I, II は塩酸で中和される。
10. 生化学的により正確には、ヒ素、ヨウ素は 3 位あるいは 5 位にないといけないと言うべきである。この場合のみ強固な結合が得られ、2, 4, 6 位ではその限りにないためである。



11. Binz, R  th. DRP. 528 113. 詳しくは下記を参照. Maier-Bode, Altpeter. Das Pyridin und seine Derivate in Wissenschaft und Technik. Halle, 1934
12. このノートはドイツ泌尿器科学会の講演にてスライドで供覧した。

13. オキシピリジンはピリドンの互変異性体 (tautomer) である。それぞれの物質について、いずれの表記も許容される。

14. ドイツ泌尿器科学会第 8 回総会抄録集 (ベルリン, 1928). Z Urol, Sonderband, S.435 (Georg Thieme, Leipzig, 1929)

15. その後の展開はここからさらに 2 年の遅れをみた。Hryntshak は、150 回の動物実験で約 50 の化合物を試し、所期の結果を得られなかったとしている (Z Urol, Sonderband, 1929, S.434). Hryntschak も von Lichtenberg 同様に悲観にとらわれており、「経静脈法による腎実質、腎盂の描出の研究」で以下のように述べている (Z Urol 23:895, 1929). 「……ここで行なった経静脈性腎盂造影では、ほとんど陰影濃度が得られなかった。これは 1 つには、経静脈的に投与した物質の尿中濃度は 25% に達することなかったこと、もう 1 つにはこれらの物質のヨウ素含有量はヨウ化リチウム (Umbrenal) ほど高くできなかったことによる」

16. Binz, R  th. Tierärztl Rundschau. 34:887,1928

17. von Lichtenberg. Arch klin Chir. 171:12,1932

18. A. Binz, H. Maier-Bode. Biochem Z. 252:16,1932

19. メチル基の毒性の理論については、アンチピリン、ピラミドン、メチレンブルー、さらに最近発見された Uroselectan B はいずれも N-CH3 基を有しているという点で、異論の余地がある。カカオに含まれるテオブロミンにも 2 つの N-CH3 基がある。Swick 氏は我々 Binz, R  th の研究の最近の展開を読んで判断することができなかったため、彼のメチル基の理論が Uroselectan の所見にも当てはまると誤信し、American Journal of Surgery の 1930 年 2 月号にもそのような記事を寄せている。上述のように事実を明らかにした後からみると、この発表の個々の点について私が個別に何か述べる必要は認めない。臨床的な展開の経緯については、中立な司会者の下に von Lichtenberg, (病気の Lichtwitz 氏の代理) Rener, Swick の各氏が討議して明らかとなった。残念ながら当時私はベルリンにおらず、これに加わることはできなかった。討議の結果、Klinischen Wochenschrift 誌掲載の Swick 氏の論文、これに続く von Lichtenberg, Swick 連名の論文となった。さらに次の論文も参照されたい。Binz, R  th, von Lichtenberg. Z angew Chem 43:452,1930. Lichtwitz. Chirurg 2:357,1930.

20. A. v. Lichtenberg は次の様に述べている (Arch klin Chir 171:24,1932). 「上述の理由で Selectan neutral に関する試みが失敗した後、さらなる共同研究に積極的だった Binz と R  th は、何回かの失敗の後にもまもなく、彼らが合成した Selectan 化合物の中から適切な物質を私に提供することができた (Z angew Chem. 43:452,1930)」。Uroselectan の歴史におけるクリティカルな時期におけるこの記述について付言しておく、R  th は 1928 年 10 月 1 日に私の研究室を去っていたので、研究に参加しようにもできなかった。私に言わせてもらえば、積極的に持ちかけて来たのは逆に Swick 博士であった。私が適切な物質を提供したのは、当時アメリカにいた von Lichtenberg 博士ではなく Swick 博士である。

21. Biochem Z. 257:360,1933

22. British J Urol 165:199,1931. 試料は、Backer の方法に準拠して、Binz, Maier-Bode が合成した (Biochem Z 252:19,1932 を参照)。

23. Schering-Kahlbaum 社. ドイツ特許番号 546354, 575678. A. Binz, B. Hughes. Ber dtsch Chm Ges. 68:1513,1935

24. Mosse, Neuberger. Hoppe-Seylers. Z. 37:435,1902. Johnson, Meade. Am Chm J 36:296,1906

25. Joches, Swick. Radiology 1934, No.2

26. 例えば前述の特許 506425 に引用されている表 3, 51 番を参照。さらに詳細については、Binz, R  th, Maier-Bode, Hermann. Z angew Chem 45:713,1932. ここで扱われている原子による X 線吸収に関する複雑な物理法則についてここで簡単に述べておく。元素の X 線吸収係数と波長との関係は、決して連続曲線ではなく、「吸収端」をもつ。すなわち原子の吸収係数は波長とともに増大し、ある所で突然低下してまた増大してゆく。この増減変化は臭素、ヨウ素それぞれに異なる波長にあり、特定の領域ではヨウ素の、また別の領域では臭素の吸収が大きくなる。

27. B. O. Pribram. M  nch med Wschr. 83:1838,1936