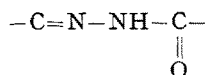


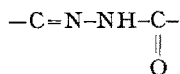
Activité tuberculostatique de certaines pyridazones

Au cours de nos recherches sur l'activité antituberculeuse des dérivés de la phtalazine, nous avons observé que la présence de l'enchaînement moléculaire

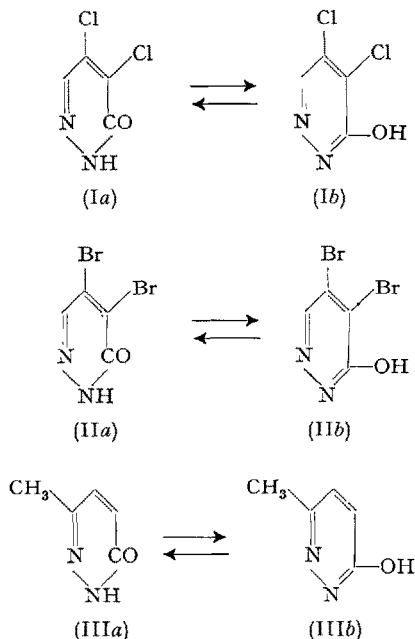


fait apparaître souvent une activité tuberculostatique notable¹. Ces recherches ont été reprises par OFFE, SIEFKEN et DOMAGK, et ont servi de fil conducteur à ces auteurs pour leur découverte de l'activité de l'isonicotinylhydrazine², découverte à laquelle parvinrent à la même époque FOX, GRÜNBERG et SCHNITZER³, qui, eux, étaient partis de l'étude des amides et thiosemicarbazones de la série pyridinique.

Il nous a semblé intéressant de déterminer l'activité tuberculostatique de quelques pyridazones, qui possèdent également dans leurs molécules l'enchaînement



précité. Trois composés de cette série ont ainsi été étudiés: la 4,5-dichloro-3-pyridazone (Ia), la 4,5-dibromo-3-pyridazone (IIa), et la 6-méthyl-3-pyridazone (IIIa); ces corps peuvent également être représentés par les formules tautomères (Ib), (IIb) et (IIIb).



Les composés (I) et (II) ont été préparés en faisant réagir l'hydrate d'hydrazine sur les acides mucobro-

mique et mucochlorique en milieu acétique, et le composé (III) a été synthétisé d'après la littérature⁴. L'activité bactériostatique a été déterminée *in vitro* sur *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* (souche H 37 Rv), poussant sur milieu de Dubos-Davis, la progression de la pousse bactérienne étant suivie par opacimétrie différentielle au moyen d'un électrophotomètre. Les résultats, indiqués par les courbes de croissance de la Figure 1 (les ordonnées de ces courbes correspondent aux graduations en microampères de l'électrophotomètre), montrent qu'à la concentration de 10^{-4} , la 4,5-dibromo-3-pyridazone inhibe totalement la croissance bactérienne (à la concentration de 10^{-5} il y a un effet inhibiteur partiel), la 4,5-dichloro-3-pyridazone étant légèrement moins active, et la 6-méthyl-3-pyridazone ne produisant qu'un faible retard de croissance. Avec ce dernier corps, une inhibition complète n'a pu être réalisée qu'à une concentration de 10^{-3} ; OFFE, SIEFKEN et DOMAGK, travaillant avec des souches et un milieu de culture différents, avaient noté une inhibition complète dès la concentration de 10^{-6} .

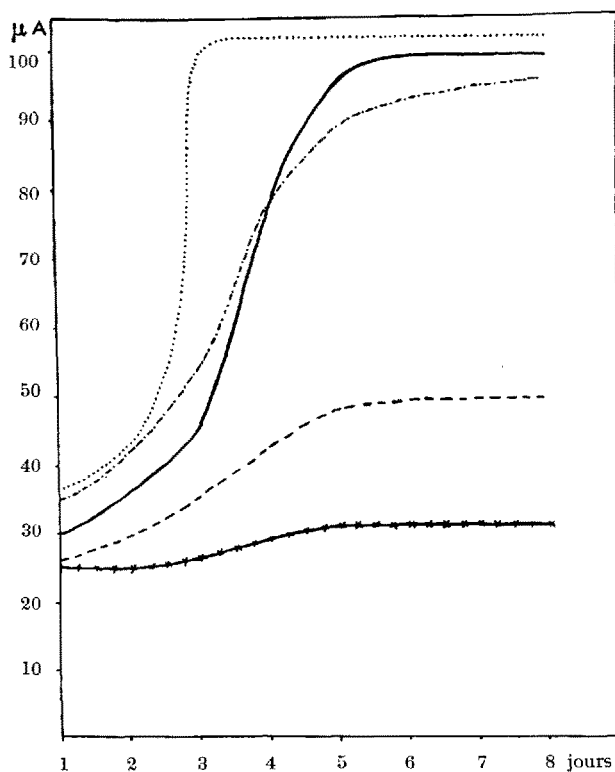
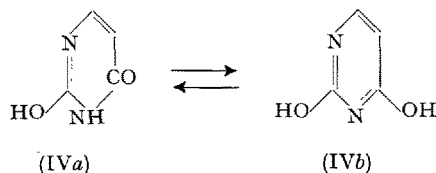


Fig. 1. Concentration: 10^{-4}

composé (II): —x—x—x—x—x composé (I): -----
composé (III): -.-.-.-.- uracile (IV): —
témoin:

La structure chimique des pyridazones étudiées se rapprochant de celle de l'uracile (IV), qui est un facteur



¹ J. P. JOUIN et N. P. BUU-HOÏ, Ann. Inst. Pasteur 72, 589 (1946). — N. P. BUU-HOÏ, G. DECHAMPS, N. HOAN, H. LE BIHAN, A. R. RATSIMAMANGA et F. BINON, C. r. Acad. Sci. 228, 2037 (1949); Arch. int. Pharmacodyn. Thérap. 91, 52 (1952). — N. P. BUU-HOÏ, H. LE BIHAN et F. BINON, Rec. Trav. chim. 70, 1099 (1951).

² H. A. OFFE, W. SIEFKEN et G. DOMAGK, Z. Naturf. 7(b), 446, 462 (1952).

³ H. A. FOX, Science 116, 129 (1952). — F. GRÜNBERG et R. J. SCHNITZER, Quart. Bull. Sea View Hospital 13, 3 (1952).

⁴ O. POPPENBERG, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 3257 (1901).

de croissance pour certaines bactéries, il était intéressant de rechercher si la bactériostase due aux pyridazones étudiées pourrait être inhibée par addition d'uracile au milieu de culture; l'expérience montre qu'il n'en est rien (Fig. 2), et que l'uracile ne semble pas se comporter comme un stimulant de la croissance du bacille tuberculeux (Fig. 1).

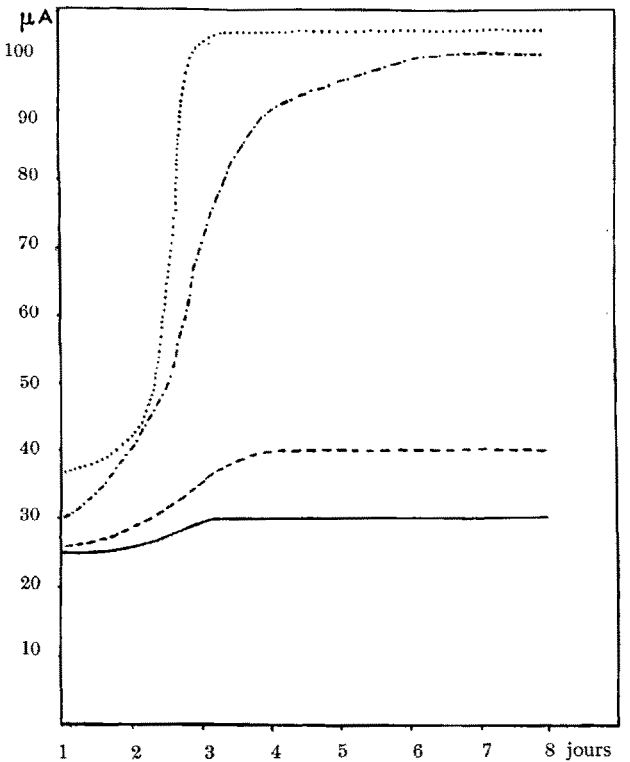


Fig. 2. Concentrations de 10^{-4} pour l'uracile comme pour les composés (I), (II) et (III)
composé (II) + uracile: ————— composé (I) + uracile: - - - - -
composé (III) + uracile: témoin:

En résumé, il a été montré que certaines pyridazones substituées possèdent une activité tuberculostatique *in vitro*, qui n'est pas inhibée par l'uracile; ce dernier corps n'apparaît pas comme étant un facteur stimulant de la croissance du bacille tuberculeux.

Nous remercions M^{lle} L. SCHEMBRI pour l'aide qu'elle nous a apportée dans ces recherches.

N. P. BUU-HOÏ, R. RIPS et R. ROYER

Institut du Radium de l'Université de Paris, Département de Chimie organique, le 2 février 1956.

Summary

4,5-Dibromo-3-pyridazone is shown to have notable *in vitro* tuberculostatic activity; 4,5-dichloro-3-pyridazone is somewhat less active, and 6-methyl-3-pyridazone considerably less so. This effect is not reversed by uracil, which does not act as a growth-stimulant for tubercle bacilli.

Schutzwirkung von polysaccharidartigen Fraktionen bakterieller Herkunft bei einer experimentellen Virusinfektion

GINSBERG und HORSFALL und Mitarbeiter¹ haben gezeigt, dass mit Kapselsubstanz von Friedländerbazillen eine therapeutische Wirkung bei der Infektion der Maus mit PVM-Virus, oder des Hühnerembryos mit Mumpsvirus erzielt werden kann. Eigene Untersuchungen haben ergeben, dass Polysaccharide von anderen Bakterien eine Reihe von Wirkungen auf mesenchymale Reaktionen haben², und dass einzelne eine Schutzwirkung bei bakterieller Infektion besitzen³. Untersuchungen des einen von uns ergaben⁴, dass natürliche virushemmende Serumfaktoren durch *in vitro* virushemmende hochpolymere Verbindungen meist in hemmendem Sinne beeinflusst werden können. Weiter wurde von PILLEMER⁵ gezeigt, dass verschiedenartige Polysaccharide mit dem Properdinfaktor des Serums reagieren können und dadurch in vorläufig nicht übersehbarer Weise einen Einfluss auf Infektionsschutzsysteme gewinnen können. Polysaccharide und andere Polymere üben offenbar einen Einfluss auf Infektionsprozesse im Tier nur aus, wenn ganz bestimmte Bedingungen erfüllt sind. Es ist für die Erkenntnis des Spezifitätsgrades dieser Wirkung von besonderem Interesse, dass es uns möglich war, bei einer bestimmten Virusinfektion mit einer gewissen Bakterienpolysaccharidfraktion einen ausgesprochenen Schutzeffekt zu erzielen. Es handelt sich um die Wirkung einer Polysaccharidfraktion bei der Col.SK.-Encephalomyelitis an Mäusen. Die von uns verwendeten polysaccharidartigen Fraktionen aus Bakterien wurden von F. W. KAHNT in den chemischen Laboratorien der Pharma-wissenschaftlichen Abteilung hergestellt.

1. Schutzwirkung in Mäusen gegen Col.SK.-Encephalomyelitis-Virus. Weisse MM-Mäuse von 15 g Gewicht wurden intraperitoneal mit abgestuften Infektionsdosen infiziert. Zur Infektion diente Hirnmaterial von Passagemäusen, die typische Paralyse aufgewiesen hatten. Je nach Höhe der Infektionsdosis zeigten die erkrankten Mäuse frühestens am 4. Tag Lähmungen der Hinterextremitäten; der Exitus erfolgte in der Regel spätestens bis zum 8. Tag. Die zu prüfende Substanz wurde einmal 48 h vor der Infektion intravenös in der Dosis von 5 mg/kg injiziert.

Tabelle I

Einfluss der Behandlung mit hochmolekularer Fraktion A aus gramnegativen Bakterien auf die Sterberate virusinfizierter Mäuse

Behandlung der Mäuse	Infektionsdosis, LD ₅₀			
	1000	100	10	1
Unbehandelt	gestorb. Mäuse / infiz. Mäuse 22/24	31/33	26/33	12/24
Fraktion A 1 × 5 mg/kg intraven. 48 h vor Infektion	21/24	16/29	8/30	5/23

¹ H. S. GINSBERG und F. L. HORSFALL, J. exper. Med. 87, 385 (1948); 93, 161 (1951). – F. L. HORSFALL und M. MCCARTY, J. exper. Med. 85, 623 (1947).
² R. MEIER und B. SCHÄR, Exper. 9, 93 (1953); 10, 376 (1954). – R. MEIER, P. A. DESAULLES und B. SCHÄR, Arch. exp. Path. Pharm. 224, 104 (1955).
³ R. MEIER und L. NEIPP, Schweiz. med. Wschr. (im Druck).
⁴ F. KRADOLFER, Schweiz. Z. Path. Bakt. 18, 1112 (1955).
⁵ L. PILLEMER, L. BLUM, J. H. LEPOW, O. A. ROSS, E. W. TODD und A. C. WARDLAW, Science 120, 279 (1954). – L. PILLEMER, M. D. SCHOENBERG, L. BLUM und L. WIRZ, Science 122, 545 (1955).