



Title	Pyridazine環を含むTetraazanaphthalene誘導体の合成とその反応に関する研究
Author(s)	稗田, 勝
Citation	大阪大学, 1973, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30998
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

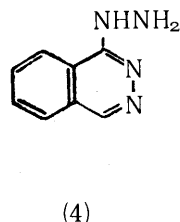
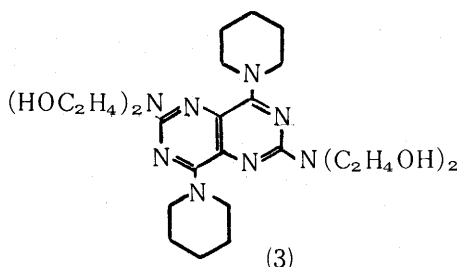
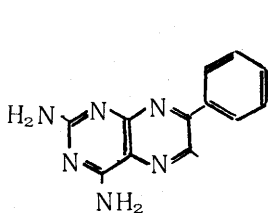
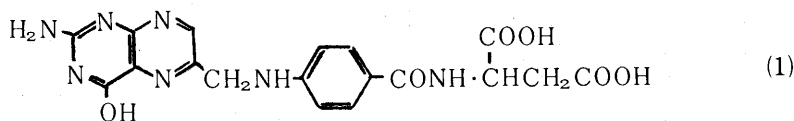
The University of Osaka

氏名・(本籍)	稗 ^{ひえ} 田 ^だ 勝 ^{まさる}
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 2849 号
学位授与の日付	昭和48年5月21日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	Pyridazine 環を含む Tetraazanaphthalene 誘導体の合成とその反応に関する研究
論文審査委員	(主査) 教 授 滝浦 潔 (副査) 教 授 田村 恭光 教 授 吉岡 一郎 教 授 池原 森男

論 文 内 容 の 要 旨

〔緒 論〕

Tetraazanaphthalene誘導体の中には多くの生理活性を有する化合物が知られている。たとえば、pteridine 誘導体では folic acid (1) の発見が端緒となり、多くの folic acid 誘導体が合成され、その一つである triamterene (2) は利尿剤として、また pyrimido-pyrimidine 誘導体である dipyridamol (3) は冠動脈拡張剤として広く用いられている。一方降圧剤である hydralazine (4) は基本骨格として phthalazine 核を有し、著者はその pyridazine 環に注目し、隣接する benzene 環に2つの核窒素 (bridge head は除く) を導入した tetraazanaphthalene 誘導体の合成とその薬理作用に興味をもち、本研究を開始した。

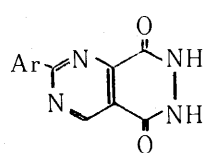


2-Aryl-5, 6, 7, 8-tetrahydropyrimido[4, 5-d]pyridazine-5, 8-dione (8) のクロル化は 2-alkyl 体の場合とちがって容易に進行し、2-aryl-5, 8-dichloropyrimido[4, 5-d]pyridazine (9) が収率よく

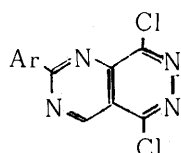
得られる (第 1 章)。9 は求核置換反応によりモノ (13, 14) およびジ置換成績体 (16) を生成し、モノ置換体の場合は 2 つの位置異性体が生じ、これらの分離と構造の確認を行なった (第 2, 3 章)。さらにモノおよびジ置換体の加水分解における挙動またジ置換体の還元における挙動なども検討した (第 4, 5 章)。

同様に 2-phenyl-5, 8-dichloropyrazino[2, 3-*d*]pyridazine (30) (第 6 章) および 3-phenyl-5, 8-dichloropyridazino[4, 5-*c*]pyridazine (36) (第 7 章) をつくり、これらの求核置換反応を試みた。しかし 2, 4-diphenyl-5, 6, 7, 8-tetrahydropyrimido[4, 5-*d*]pyridazine-5, 8-dione (11) (第 1 章) および 5-phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-pyridazino[4, 5-*d*]pyridazine-5, 8-dione (39) (第 7 章) はいずれもカルボニル基の *peri* 位にあるフェニル基の立体障害のためか pyridazine 環そのものが非常に不安定であって、pyridazine 環形成の反応時に容易に環縮小を起こし、目的とする (11)、および (39) を得ることができず (12) および (40) が生成した。

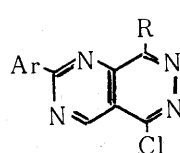
本研究で合成された tetraazanaphthalene 誘導体は各種の薬理作用について検討された結果、2-aryl-5, 8-disubstituted-pyrimido[4, 5-*d*]pyridazine (16) および 3-phenyl-5, 8-disubstituted-pyridazino[4, 5-*c*]-pyridazine (37) の誘導体に優れた利尿作用をもつ化合物が多数見出された (第 8 章)。



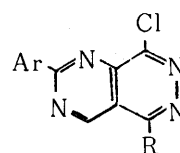
(8)



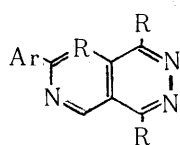
(9)



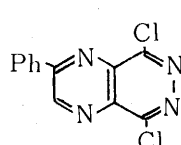
(13)



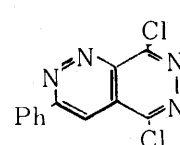
(14)



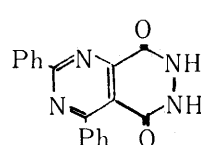
(16)



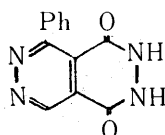
(30)



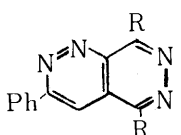
(36)



(11)



(39)



(37)

[本 論]

§ 1. 2-Aryl-5, 8-dichloropyrimido[4, 5-*d*]pyridazine (9) の合成

5, 6, 7, 8-Tetrahydropyrimido[4, 5-*d*]pyridazine-5, 8-dione の誘導体については Jones¹⁾が 2-

amino 体 (8, R=NH₂) を報告しているのみである。

著者は Jones の方法を用いて15種の 2-substituted-5,6,7,8-tetrahydropyrimido[4,5-d]pyridazine-5,8-dione (8, Table 1) を合成し、これらのクロル化について検討した。

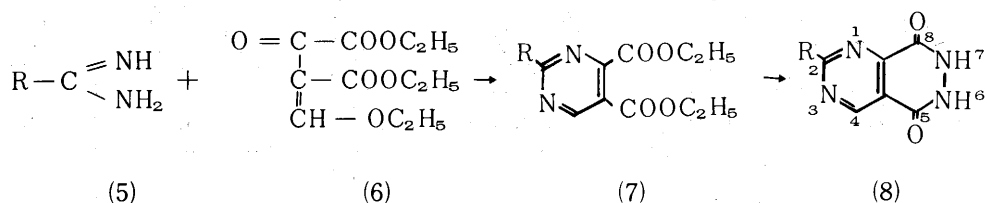
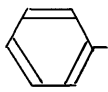
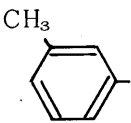
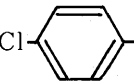


Table 1. Yield of 8 from 7

compd.	No. 8	a	b	c	d	e
	R	CH ₃	C ₂ H ₅	NH ₂	HOCH ₂	
Yield (%)		61.6	67.0	—	87.0	95.0
compd.	No. 8	f	g	h	i	j
	R					
Yield (%)		59.5	95.7	83.0	98.5	98.3

その結果8のクロル化は2位の置換基の相違により著しく異なることが明らかとなった。すなわち8をオキシ塩化リンと五塩化リンとの混合物中で加熱すると 2-aryl 体 (8, R=aryl) は容易に、2-aryl-5,8-dichloropyrimido[4,5-d]pyridazine (9, Table 2) になるが、2位が非芳香性基の場合 (8a-d) ではまったくジクロン体 (9) の生成は認められなかった。

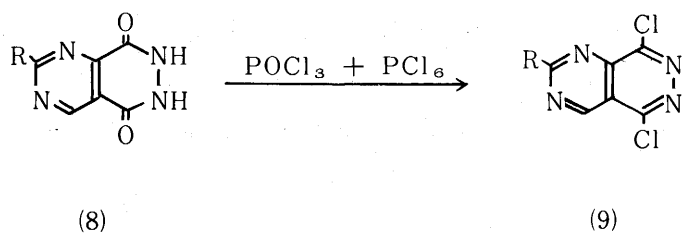
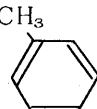
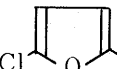
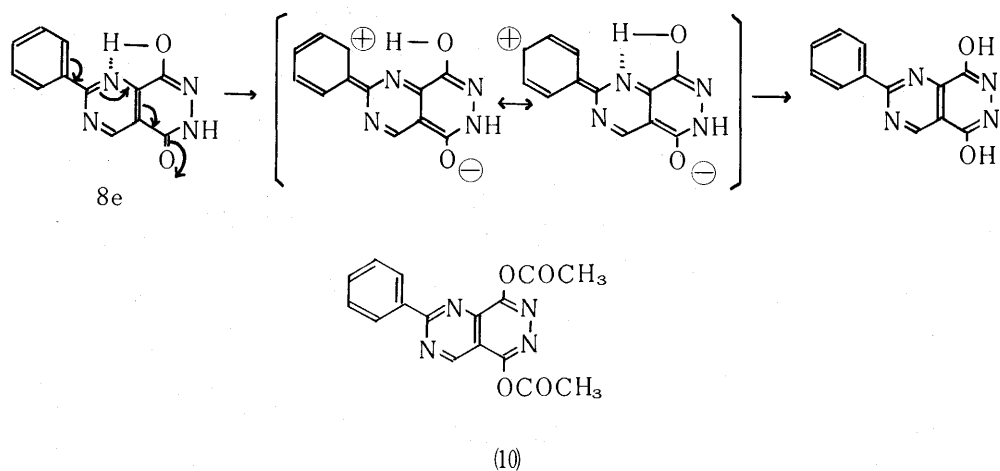


Table 2. Yield of 9 from 8

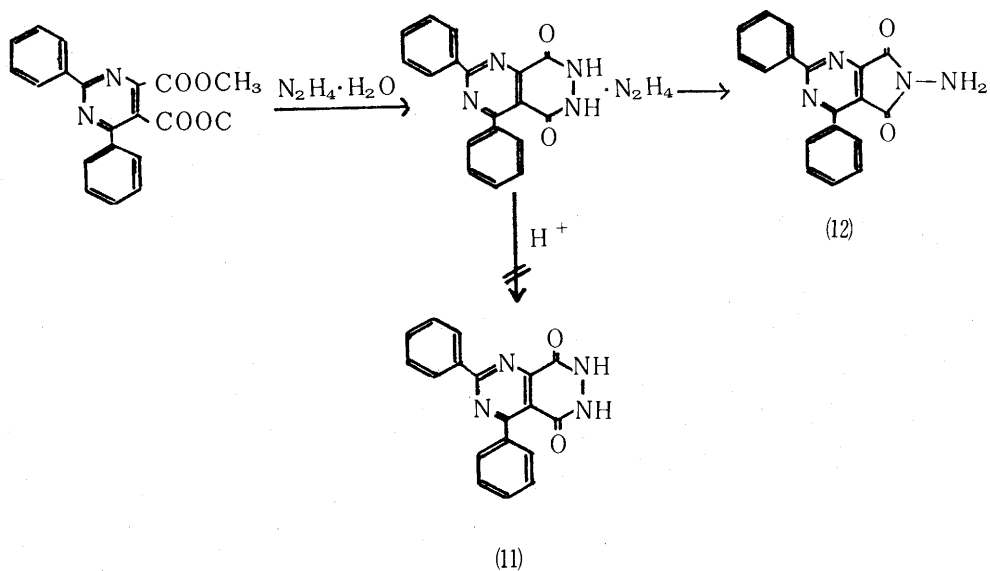
compd.	No. 9 R	e	f	h	i	j
						
Yield (%)		90.0	73.0	87.0	43.0	93.0

このように2位の置換基の種類によりクロル化反応が左右される理由として著者は次のように推測した。すなわち dione 体(8) のクロル化においては2つのラクタムのエノール化が必須である。しかし5および8位のラクタムカルボニル基は pyrimidine 環の2つの核窒素による resonance effect³⁾によりエノール化が抑制されている。しかし8位のカルボニル基は1位窒素の peri-effect⁴⁾により弱いながらエノール化が起これ、また5位のカルボニル基はフェニル基の resonance effectによりエノール化が促進されるものと考えられる。



この考え方を支持するものとして dione 体(8) の acetylation がある。すなわち2位の置換基が非芳香性基である 8a や 8f の場合にはまったく acetylation が進行しなかったが、2-フェニル体(8e)では容易に対応する 5,8-ジアセトキシ体(10)が得られた。

次に 2,4-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrimido[4,5-*d*]pyridazine-5,8-dione (11) の合成を試みた。しかし11は不安定なため得ることができず、pyridazine 環の縮小した 2-amino-4,6-diphenyl-1,3-dihydropyrrolo[3,4-*d*]pyrimidine-1,3-dione (12) が得られた。これは4位のフェニル基カルボニル基に対する立体障害のため pyridazine 環が不安定となり、容易に環縮小を起こし、立体的に安定な12に変化したためと考えられる。



§ 2. 2-Phenyl-5,8-dichloropyrimido[4,5-*d*]pyridazine の求核モノ置換反応

2-Phenyl-5,8-dichloropyrimido[4,5-*d*]pyridazine (9) と各種アミン類とをアルコール中で反応させるとモノ置換成績体が生成する。しかしこれらの成績体は NMR スペクトルから 2 つの位置異性体、8-(13) および 5-置換体 (14) の混合物、であることがわかった。

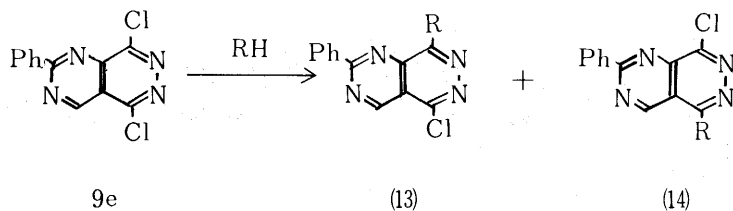
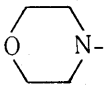
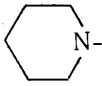
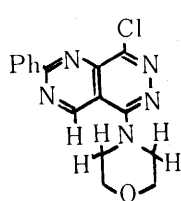


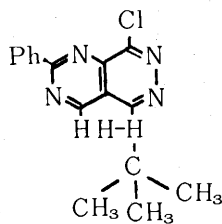
Table 3. Yield of a mixture of mono-substituted products (13 and 14)

compd.	No. 13+14 R	a	b	c	d
				C_3H_7NH-	$i-C_3H_7NH-$
Yield (%)		89.0	85.0	32.4	97.0
compd.	No. 13+14 R	e	f	g	h
		C_4H_9NH	$t-C_4H_9NH$	 CH_2NH-	HOC_2H_4NH
Yield (%)		97.0	14.6	72.0	75.1

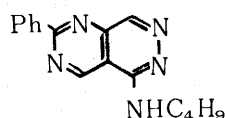
すなわち成績体の NMR スペクトルで両異性体の 4 位水素の積分値はほぼ等しい値を示し、大体等量の両異性体の混合物であることが確認された。これらのうち 6 種の混合物 [(13, 14) a, b, e, f, g, h] は両異性体を分離し、その中の 3 種 (a, b, f) は NOE およびケミカルシフトの挙動から構造を決定した。14a および 14f では 4 位水素とアミンの水素との間に NOE が観測され、また 14e では脱クロル体 (15) と塩酸塩におけるケミカルシフトの比較からその構造を決定した。



14a



14f



15

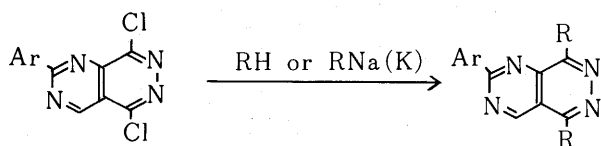
かくして分離された 6 種の両異性体の物理化学的性質には一定の関係が認められる。すなわち TLC (アセトン：ベンゼン＝1：4、シリカゲル) で R_f 値の小さい異性体は mp が高く、4 位水素のケミカルシフト (NMR, in CF₃·COOD) が低磁場側にあり、pK_a 値は等しいかあるいはそれ以上であり、また UV-スペクトルも一定のパターンを示した。さきの 3 種の異性体の構造決定から R_f 値の小さい方が 5-置換体であることがわかっている。したがって両異性体の構造は物理化学的データから間接的に確認することが可能である。

一方ジクロル体 (9e) とアニリンやモルホリンのような pK_a 値の小さいアミンとをクロロホルム中で室温下に反応させると 8-置換体 (13) のみが得られる。しかしピペリジンやブチルアミンのよう

な pKa 値の大きいアミンでは両異性体の混合物が得られる。5 および 8 位の両クロルの求核試薬に対する反応性の差は superdelocalizability ($Sr^{(N)}$) や frontier electron density ($fr^{(N)}$) の計算値からは認められないが、上記弱塩基性アミンとの反応では明らかにその差が存在する。このことはフェニル基による resonance effect が 8 位のクロルを活性化しているものと考えられる。

§ 3. 2-Aryl-5, 8-dichloropyrimido[4, 5-*d*]pyridazine の求核置換反応

ジクロル体(9) は各種の 1 級および 2 級アミンや sodium methoxide と加熱、あるいは potassium sulfide や sodium thiophenolate と室温で反応させた場合、それぞれ対応する 2-aryl-5, 8-disubstituted-pyrimido-[4, 5-*d*]pyridazine (16) を生成する。



(9)

(16)

Table 4A. Yield of 16 (Ar = )

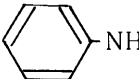
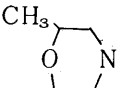
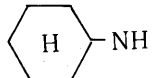
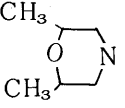
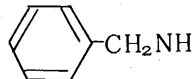
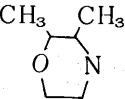
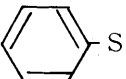
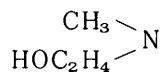
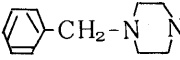
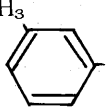
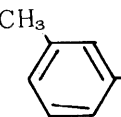
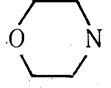
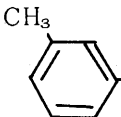
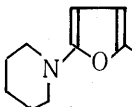
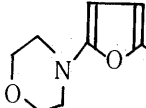
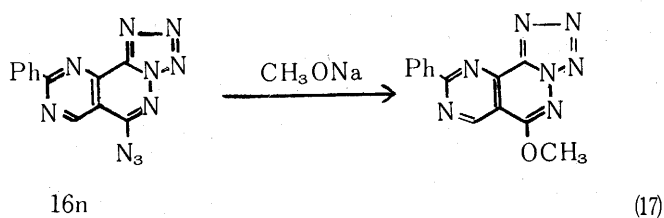
compound No. 16 R		Yield (%)	compound No. 16 R		Yield (%)	compound No. 16 R		Yield (%)
a	i-C ₃ H ₃ NH	37.6	g		90.0	m		85.2
b	C ₂ H ₅ OC ₂ H ₄ NH	29.0	h		68.0	n	N ₃	97.0
c		68.5	i		43.0	o	CH ₃ O	93.0
d		72.0	j		64.0	p		100
e		78.2	k		20.0	q	HS	100
f		80.0	l		68.0			

Table 4B. Yield of 16

compound			Yield (%)	compound			Yield (%)
No. 16	Ar	R		No. 16	Ar	R	
A		i-C ₃ H ₇ NH	66.0	F			52.6
B			74.0	G			57.5
C		N ₃	97.0	H			32.0
D			24.0	I			66.5
E			46.0				

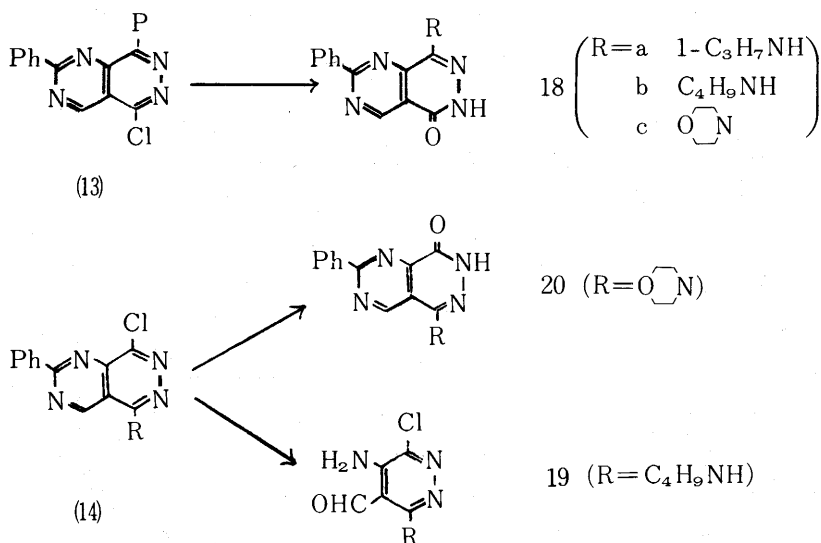
ジ置換体(16)の中で5,8-ジアゾド体(16nとc)の構造は次のように決定した。すなわち16sはまず sodium methoxide と反応させてモノ・メトキシ体(17)とする。その IR- スペクトルはアジド基の吸収を欠き、またメトキシ基のメチル水素と4位水素との間に NOE が観察される。このことから17の構造は 6-methoxy-9-phenylpyrimido[4,5-*d*]tetrazolo[4,5-*b*]pyridazine と決定され、したがって 16sはその 6-アジド体である。

ジクロル体(9)と脂肪族アミンとの反応では、第1番目のアミンが反応したときにそのアミンの電子供与効果のために2番目のアミンの攻撃が妨げられ、ジ置換体(16)の生成が抑制されることが考えられるが、9の場合はフェニル基の resonance effect が働いているためジ置換反応が円滑に進行するものと考えられる。

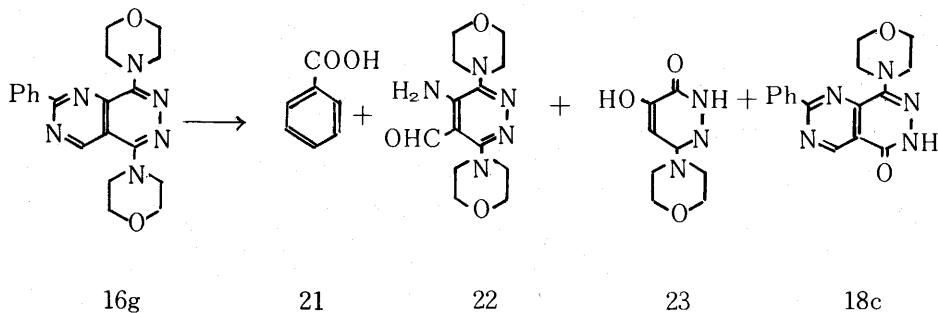


§ 4. 2-Phenyl-pyrimido[4,5-*d*]pyridazine 誘導体の加水分解

モノ置換体の2つの異性体 (13, 14) の加水分解反応で次のような相違が認められる。すなわち13または14をアルコール中で10%—水酸化ナトリウムを作用させた場合、8-置換体 (13, R=i-C₃H₇NH, C₄H₉NH, $\text{O}\begin{array}{|c|} \hline \text{N} \end{array}$) からは5位のクロルが加水分解された成績体 (18) が得られ、一方 5-置換体 (14, R=i-C₃H₇NH, C₄H₉NH, $\text{O}\begin{array}{|c|} \hline \text{N} \end{array}$) からはピリミジン環が開裂した化合物 (19, R=C₄H₉NH) か単にクロルの加水分解された化合物 (20, R= $\text{O}\begin{array}{|c|} \hline \text{N} \end{array}$) が得られた。この結果はモノ置換体の pKa 値の大きい異性体の方がピリミジン環の開裂が起こり易いことを示しており、アミンの電子供与効果が影響するものと考えられる。モノ置換体の pKa はフェニル基の resonance effect により 8-置換体 (13) の方が小さくなる傾向を示し、モルホリンのような pKa 値の小さなアミンとのモノ置換体では両異性体間で余り差が認められない。



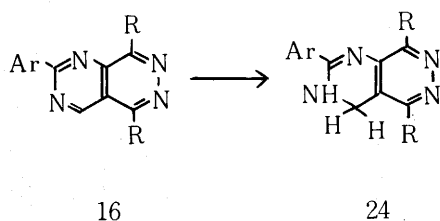
次に 2-phenyl-5,8-dimorpholinopyrimido[4,5-*d*]pyridazine (16g) の10%塩酸による加水分解について検討した。



16gはまず5または8位のモルホリンが加水分解されて 18c と 21, 22, 23の混合物を生成するが、これらのうち21と23は16gがまず20となり、さらにこのピリミジン環が開裂することによって生成し、また22は16gのピリミジン環の開裂を受けて生成したものであることを明らかにした。この場合22から23への変換は起こらなかった。

§ 5. 2-Aryl-5, 8-disubstituted-pyrimido[4, 5-*d*]pyridazine の還元

2-Aryl-5, 8-disubstituted-pyrimido[4, 5-*d*]pyridazine (16) はLiAlH₄, NaBH₄, ナトリウムイソamilアルコラートおよび接触還元などによって2-aryl-5, 8-disubstituted-3, 4-dihydropyrimido[4, 5-*d*]pyridazine (24) に還元される。



各種のジ置換体 (16) に対する NaBH₄ の還元の結果を Table 5 に示し、またその他の還元剤を用いた結果を Table 6 に示す。

Table 5. Yield of 24

compound			Yield (%)	compound			Yield (%)
No. 24	Ar	R		No. 24	Ar	R	
c			91.3	m			96.0
d			95.3	A			90.5
g			89.5	F			74.6
i			90.0	G			74.6

Table 6. Yield of 24g by reduction of 16g by various reducing agents

Reductive condition	Yield (%)
$\text{LiAlH}_4 - (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$	9.0
Na-isoamylalcohol	50.0
$\text{PtO}_2 - \text{H}_2 / \text{AcOH}$	88.2

つぎに 5,8-dimorpholino 体 (24g) は窒素気流中で酸無水物または酸クロリドによってアシル化を行なうとき、3 位の NH がアシル化された 2-phenyl-3-acyl-5,8-dimorpholino-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyridazine (25) を生成し、またアルキルハライドまたはジアルキル硫酸によって 2-phenyl-3-alkyl-5,8-dimorpholino-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyridazine (26) を生成する (Table 7, 8)。

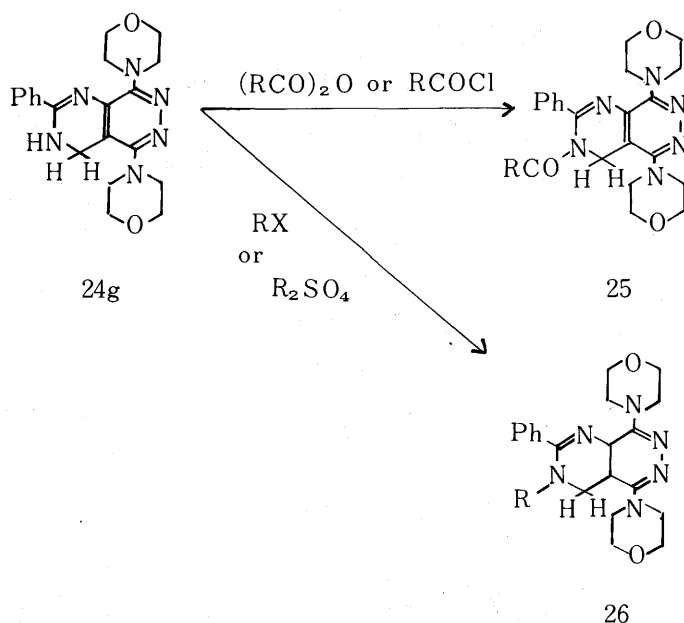


Table 7. Yield of 25 from 24g

compound		Yield (%)	compound		Yield (%)
No. 25	R		No. 25	R	
a	CH_3	75.3	c		50.0
b	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	42.3			

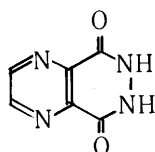
Table 8. Yield of 26 from 24g

compound		Yield(%)	compound		Yield(%)
No. 26	R		No. 26	R	
a	CH ₃	51.0	c	C ₃ H ₇	23.6
b	C ₂ H ₅	20.0	d	C ₃ H ₅	15.1

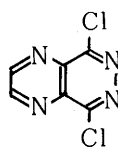
24の構造には 3,4-ジヒドロ体のほかに 1,4-ジヒドロ体の可能性もある。その確認のため 3-アセチル体 (25a) および 3-メチル体 (26a) の NOE を測定した結果、両者ともに 4 位水素とメチル水素との間に 11.5% および 9.2% の効果が観察された。したがって 25 および 26 は 3-置換体であることが確認されるとともに 24 は 3,4-ジヒドロ体であることがわかった。

§ 6. 2-Phenyl-pyrazino[2,3-*d*]pyridazine 誘導体の合成

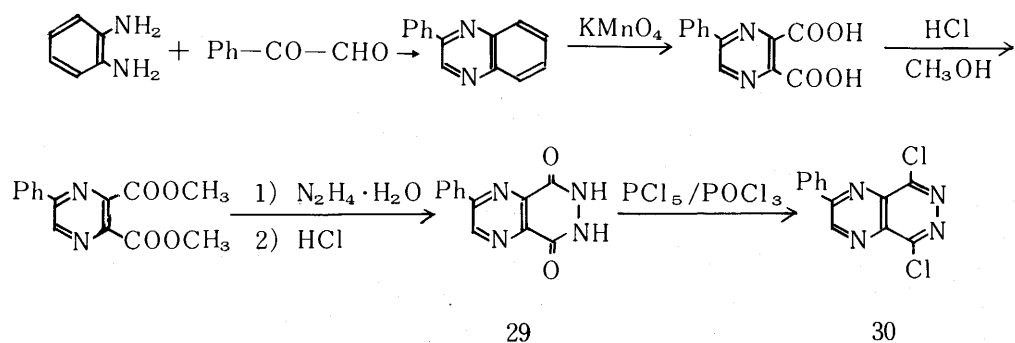
5,6,7,8-Tetrahydropyrazino[2,3-*d*]pyridazine-5,8-dione (27) は低収率ながらジクロル体 (28) に導かれると報告されている。⁵⁾ 著者は 27 にフェニル基を導入した化合物 (29) を合成し、そのクロル化について検討したところ、容易にかつ高収率 (80%) でジクロル体 (30) を得ることができた。



27



28



このように 2 位にフェニル基が導入されることによりクロル化が促進され、また次に述べる脂肪族アミンによる置換反応が円滑に進行することは、さきに述べた 2-phenylpyrimido[4,5-*d*]pyridazine の場合と同様で、フェニル基の resonance effect によるものと考えられる。ジクロル体 (28)

の脂肪族アミンによるジ置換反応は進行しないと報告されているが、⁵⁾ フェニル基の入った30の場合には円滑に進行し、2-phenyl-5,8-disubstituted-pyrazino[2,3-*d*]pyridazine (31) が得られた。

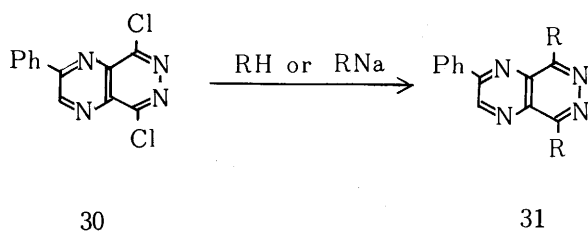


Table 9. Yield of 31 from 30

compound		Yield (%)	compound		Yield (%)	compound		Yield (%)
No. 31	R		No. 31	R		No. 31	R	
a		84.0	d		95.0	g		76.0
b		81.0	e		57.7			
c		80.0	f	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NH}$	66.0			

この反応を少し緩和な条件で行なうとモノ置換体が生成する。ピペリジンのモノ置換体はやはり2種の位置異性体 (32, 33) の混合物であり、カラムクロマトグラフィーを用いて両者の分離が行われた。各異性体の構造はそれらの3位水素のケミカルシフト (NMR), pKa値および生成比などから推定される (Table 10)。

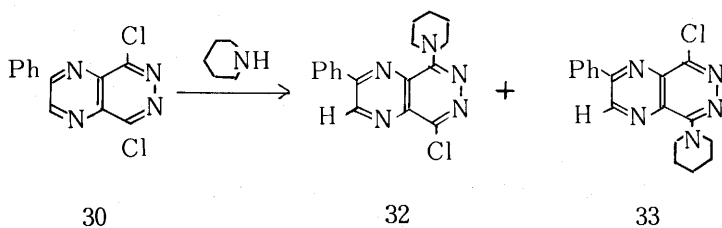


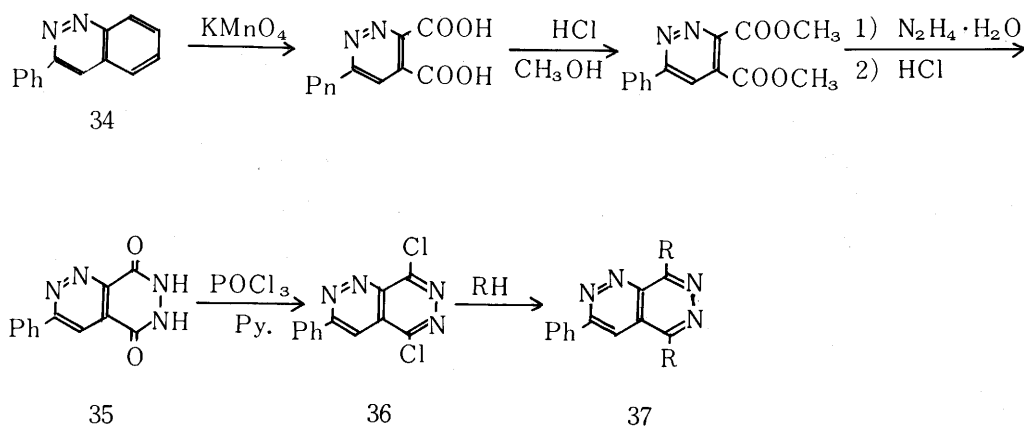
Table 10. Physico-chemical data of 32 and 33

No.	τ of 3-H in CHCl_3	pKa	mp ($^{\circ}\text{C}$)	Yield (%)	UV λ EtOH max $m\mu$ (ϵ)
32	0.42	3.2	228–230	52.2	247 (1.9×10^4), 269 (1.60×10^4), 318 (1.72×10^4), 418 (5.0×10^3)
33	0.53	3.5	219–220	34.8	245.5 (2.08×10^4), 313 (1.96×10^4), 428 (5.1×10^3)

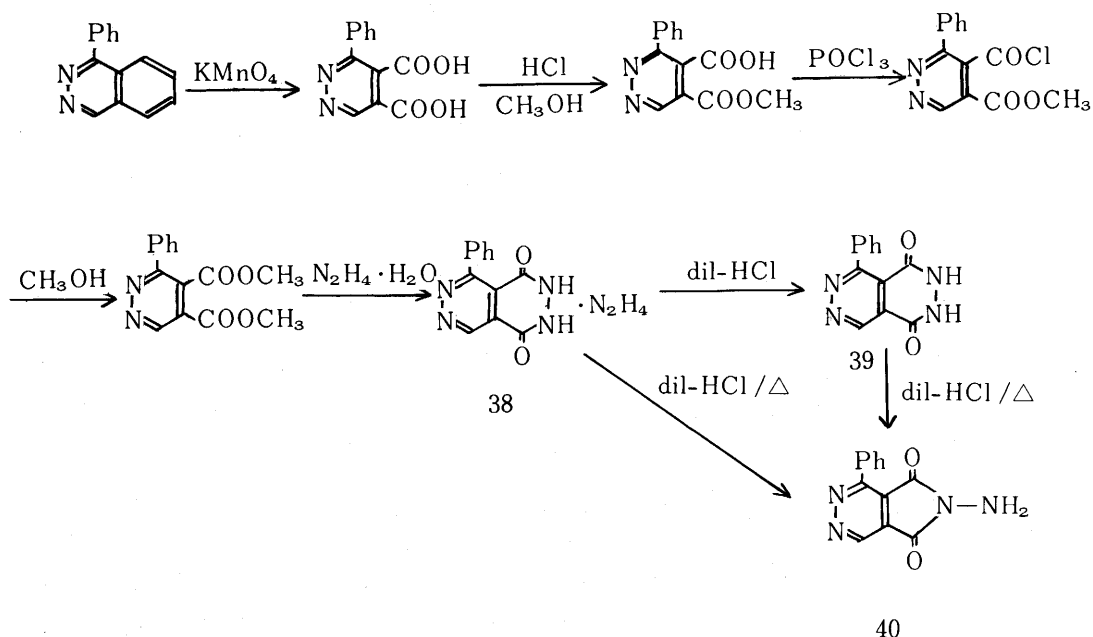
ピペリジン以外のモルホリン、N-ベンジルピペラジンおよびエトキシ基などのモノ置換体についても両異性体の分離を試みたが成功しなかった。しかしいずれの場合にも3位水素のケミカルシフトが低磁場側の異性体(8-置換体)の生成比が大きく、8位のクロルがフェニル基の resonance effectにより活性化されていることが推測される。

§ 7. 3-Phenyl-pyridazino[4,5-*c*]pyridazine および 5-phenyl-pyridazino[4,5-*d*]pyridazine 誘導体の合成

3-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyridazino[4,5-*c*]pyridazine-5,8-dione (35) の合成は比較的難しく数種のルートを試みた結果、3-phenylcinnoline (34) を酸化して得られるジカルボン酸を経由する方法が35を得る最も良い方法であることがわかった。35のクロル化はピリジン触媒下にオキシ塩化リンで比較的容易に進行してジクロル体(36)が生成し、さらに脂肪族アミンとの反応によってジ置換体(37)に導かれる。すなわちジ・モルホリノ体およびジ・ピペリジノ体の収率はそれぞれ73.5および41.5%であった。



最後に 5-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridazino[4,5-*d*]pyridazine-1,4-dione (39) の合成を行った。

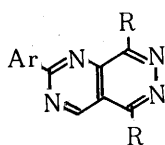


39のクロル化反応は種々の条件で行なったが、いずれの場合にも分解が起こり、成功しなかった。これは39が不安定であって希塩酸と加温するだけでピリダジン環の縮小を起こして、2-amino-4-phenyl-1,3-dihydropyrrolo[3,4-d]pyridazine-1,3-dione (40) に変化した。すなわち39はクロル化条件において分解を起こすためジクロル体を得ることができないものと考えられる。

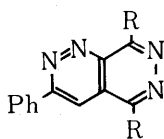
§ 8. 薬 理 作 用

本研究において合成されたジ置換体 (16, 31, 37) の中に多数の利尿作用を有する化合物が見出された。pyrimido[4,5-d]pyridazine 系 (16) と pyridazino[4,5-c]pyridazine 系 (37) の誘導体で、置換基としてモルホリン類、ピペリジン類およびイソプロピルアミンをもつ化合物に特異的に作用が現われているのは興味のある現象である。

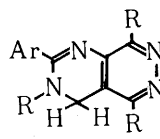
このほか 2-aryl-3,4-dihydro-5,8-dimorpholinopyrimido[4,5-d]pyridazine (24) およびその 3-アシル体 (25) にも利尿作用が認められたが、3-アルキル体 (26) では反対に抗利尿作用があり、また pyrazino[2,3-d]pyridazine (31) 誘導体はまったく利尿作用を示さなかった。これらの事実は利尿の作用機構を考える上で非常に興味のあるところである。



16



37



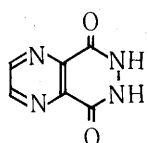
62: R = H

63: R = R'CO

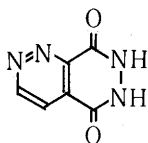
64: R = alkyl

〔結 論〕

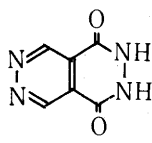
1. Tetrazanaphthalene 系の fused pyridazine-1,4-dione 類、たとえば27, 41, 42は一般にそのクロル化反応がきわめて進行し難いのであるが、縮合環に芳香環基を導入することにより容易にジクロル体 (42の場合は除く) を得ることができた。これは芳香環基の resonance effect によりピリダジン環上のカルボニル基のエノール化が促進されるためと考えられる。



27

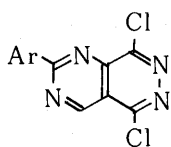


41

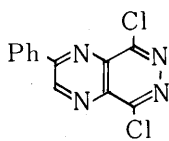


42

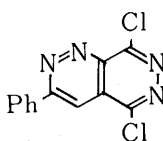
2. Fused pyridazine-1,4-dichloride 類の脂肪族アミンとのジ置換反応は一般に進行しないといわれているが、本研究で合成した芳香環基を導入したジクロル体 (9, 30, 36) は容易にジ置換体 (16, 31, 37) を生成する。これも芳香環基の resonance effect によるものと考えられる。



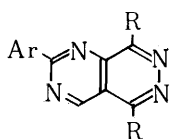
9



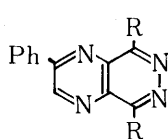
30



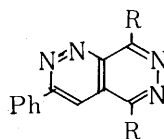
36



16

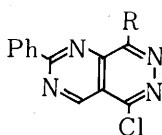


31



37

3. 2-Phenyl-5,8-dichloropyrimido[4,5-*d*]pyridazine (9, Ar=phenyl) のモノ置換体 (13と14) の両異性体を分離し、NOE を用いてその構造を決定した。両異性体の物理化学的性質 (pKa, 4位Hのケミカルシフト、UV-スペクトルなど) には一定の傾向が認められ、これらもフェニル基の効果によるものと考えられる。また9の2つのクロルのうち、8位のクロルの方が反応性がやや大きいことが認められた。

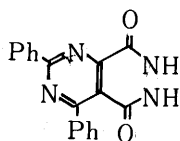


13

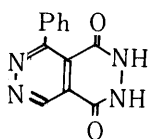


14

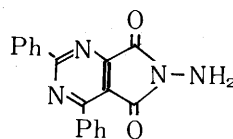
4. モノ置換体 (13と14) の加水分解反応で 5-置換体 (14) の場合は容易にピリミジン環の開裂を受けるが、8-置換体 (13) はクロルが加水分解されるのみである。これは13ではフェニル基の効果により加水分解生成物が安定化されているためと考えられる。
5. 2,4-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrimido[4,5-*d*]pyridazine-5,8-dione (11) や 5-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridazino[4,5-*d*]pyridazine-1,4-dione (39) はきわめて不安定で容易にピリダジン環の縮小を起こして N-aminopyrrole 誘導体 (12および40) に変化し、このためジクロル体に通することはできなかった。これはピリダジン環のカルボニル基の peri 位にあるフェニル基の立体障害のためにピリダジン環の縮小が起こったものと考えられる。



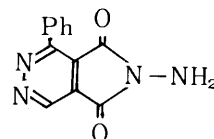
11



39



12



40

6. 5,8-ジ置換体 (16, 37) および 3,4-ジヒドロ体 (24) とその N-アシル体 (28) に利尿作用が認められた。

論文の審査結果の要旨

テトラアザナフタレンの誘導体に医薬品として有利な化合物を期待し、この系列の合成法を研究して多数の誘導体の合成に成功し、優秀な利尿作用を示すピリミドピリダジン系およびピリダジノピリダジン系の多くの誘導体を発見している。従来置換基の導入が困難とされていたテトラアザナフタレンに置換基を導入する経路を開拓した点が注目せられ、本論文は薬学博士の学位論文として適格であると判定する。