



Title	利尿作用を有するTri-およびTetraazanaphthalene誘導体の合成研究
Author(s)	三宅, 昭夫
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32341
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)	三宅昭夫
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	第 4 4 6 0 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 1 月 12 日
学位授与の要件	学 規則第 5 条第 2 項該当
学 位 論 文 題 目	利尿作用を有する Tri-および Tetraazanaphthalene 誘導体の合成研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 上原喜八郎 (副査) 教 授 鎌田 皎 教 授 田村 恭光 教 授 岩田平太郎

論 文 内 容 の 要 旨

緒 論

ナフタレン骨格に 2 個以上の窒素原子を含むazanaphthalene 誘導体の中には生理活性を有する化合物が少なくない。たとえばtetraazanaphthalene 誘導体としてはフテリジン骨格をもつ葉酸(1)や利尿剤のtriamterene(2)などがあり、pyrimidopyrimidine系化合物では冠状動脈拡張剤のdipyridamol(3)が代表的である。またdiazanaphthalene 系化合物には降圧剤としてフトラジン骨格を有するhydralazine(4)やキナゾリン核のprazosin(5)などが知られている。

一方著者らの研究グループの方木ら¹⁾はさきにヒリダジン環をもつ種々のtetraazanaphthalene 誘導体の合成研究を行ない、利尿作用を有する 5, 8-dimorpholino-2-phenylpyrimido〔4, 5-d〕pyridazine(6)を見出した。

著者はこの知見をもとにして、さらにすぐれた利尿作用をもつ化合物の探索を指向した研究に着手した。まず 6 を基本化合物とし、このpyrimido〔4, 5-d〕pyridazine 骨格における種々の化学修飾、およびピリミジン環をピリジン

環に置き換えた pyridopyridazine 系化合物の合成研究について検討を試みた。

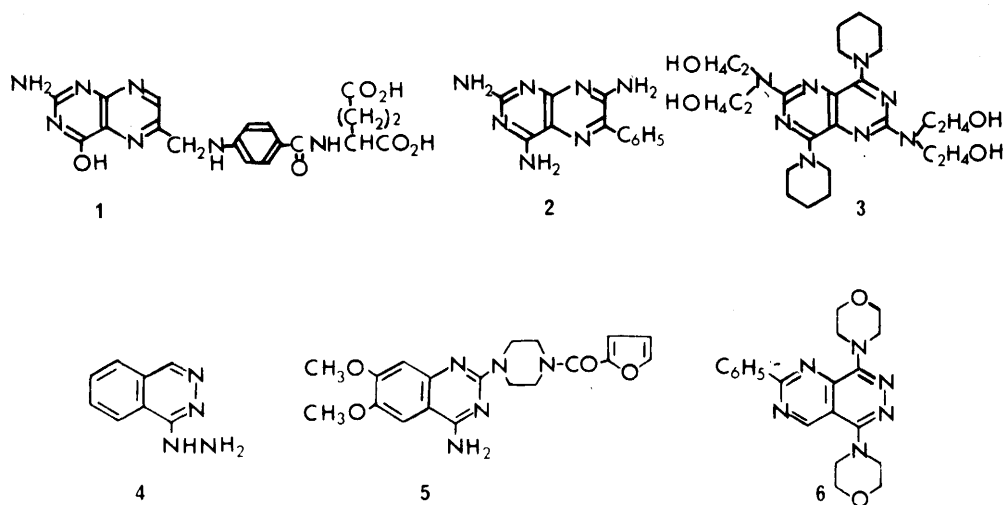


Chart 1

第 1 章 2-Phenyl-3,4-dihydropyrimido〔4,5-d〕-pyridazine のアルキル化反応

6 の還元で得られる 5,8-dimorpholino-2-phenyl-3,4-dihydropyrimido〔4,5-d〕pyridazine (7) のアルキル化反応を試みた。アルキルハライドと水素化ナトリウム (NaH) を各々当モルもちいた場合には 3-アルキル体 (9) と 1-アルキル体 (10) が生成し、ジヒドロ体には 3,4-ジヒドロ型 (7) と 1,4-ジヒドロ型 (8) との平衡が存在することがわかった。2 当モルの場合には 4 位に C-アルキル化が起こり、1,4-ジアルキル体 (11) が得られるという興味ある結果が得られた。アルキル体 (10) およびジアルキル体 (11) を 10% 塩酸で加水分解すると、R がベンジル、アリール基の場合にのみ新しい脱アルキル化反応が起こり、10 からは 7 が、また 11 からは 12 が得られた。ここで得られた 12 のうち 4-benzyl-5,8-dimorpholino-2-phenyl-3,4-dihydropyrimido〔4,5-d〕pyridazine (12a) は 6 よりもさらに強い利尿作用があった。しかし 1-アルキル体 (10)、3-アルキル体 (9) および 1,

4-ジアルキル体(11)にはほとんど利尿作用が認められなかった。

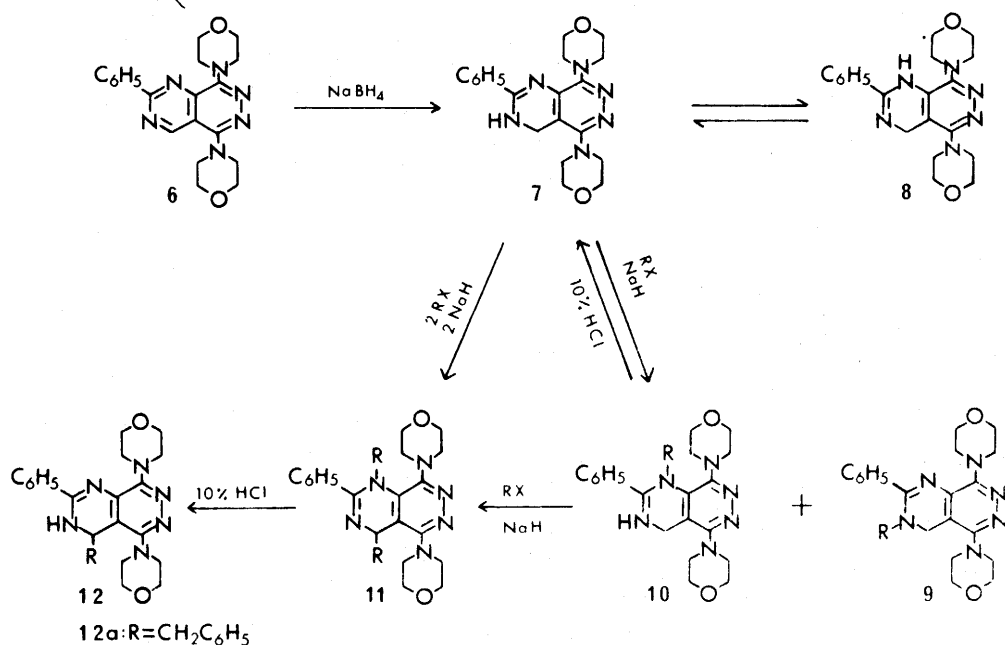


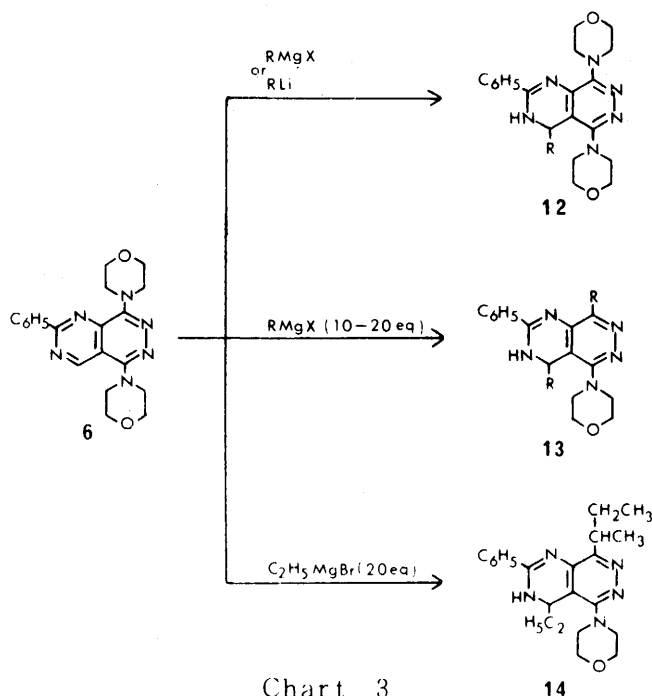
Chart 2

第2章 2-Phenylpyrimido〔4,5-d〕pyridazine と有機金属試薬との反応

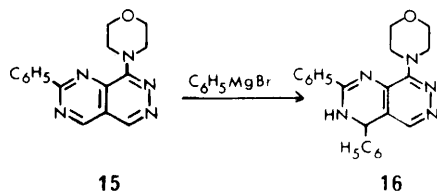
含窒素芳香族化合物におけるグリニャール試薬や有機リチウム試薬との求核付加反応による $\text{C}=\text{N}$ 結合への直接アルキル化がすでに報告されている。一方 Wesley ら²⁾ の pyrimido〔4,5-d〕pyridazine 環の電子密度の計算によると 6 の 4 位がもっとも求核試薬の攻撃を受けやすいことが示唆される。そこで 6 と有機金属試薬との反応による 4-benzyl-5,8-dimorpholino-2-phenylpyrimido〔4,5-d〕pyridazine (12a) の合成を検討した。

6 に 4 当量の塩化ベンジルマグネシウムを反応させると予想通りベンジル基が 4 位に選択的に付加した 12a が得られる。しかしグリニャール試薬を 10 から 20 当量用いると 4 位以外に 8 位へも addition-elimination 反応が起こり、4,8-ジアルキル体(13)が生成する。さらに臭化エチルマグネシウムなどの直鎖アルキルグリニャール試薬との反応では 4,8 位へのアルキル基の付加

および 8 位アルキル基の α 位炭素がさらにアルキル化された成績体 (14) が得られた。



このように **6** とグリニャール試薬との反応では 8 位への addition–elimination 反応のみならず 8 位側鎖のアルキル化などの興味ある反応が見出された。つぎに pyrimido [4,5-d] pyridazine 環のグリニャール試薬に対する反応性を比較するために、8-モルホリノ体 (**15**) と 5-モルホリノ体 (**17**) の臭化フェニルマグネシウムとの反応を行った。**15** からは 4 位付加体 (**16**) だけが得られ、5 位への反応はまったく起らなかった。一方 **17** からは 4 位付加体 (**18**)、4・8 位付加体 (**19**)、8 位付加体 (**20**) が得られた。これらの結果から環の反応性は $4 > 8 > 5$ 位の順序と考えられる。



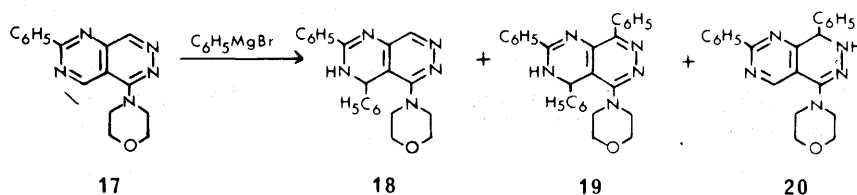


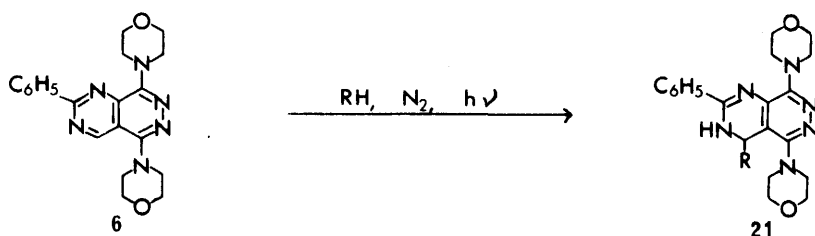
Chart 4

以上合成した化合物の利尿試験では **13** および **14** の化合物群ではまったく作用は認められなかったが、**12** の化合物のうち、R に *tert*-ブチル、パラメチルベンジル、3-ピリジルメチルおよびチェニル基を有するものは **12a** (R = CH₂C₆H₅) と同程度の強い利尿作用を示した。

第3章 2-Phenylpyrimido〔4,5-d〕pyridazine の光反応

Pyrimido〔4,5-d〕pyridazine 環におけるアルコールやエーテル類の光付加反応によるアルキル化について検討を試みた。

6 のメタノール溶液を光照射すると 4 位に hydroxymethyl 基が導入された 4-hydroxymethyl-5,8-dimorpholino-2-phenyl-3,4-dihydropyrimido〔4,5-d〕pyridazine (**21a**) が生成する。本反応はアセトンやアセトフェノンなどにより著しく促進され、1級、2級アルコールおよび環状エーテル類も酸素の α 位の炭素と 3,4 位の C=N 結合の間で付加反応が起こり、アルコール付加体 (**21b-d**) および環状エーテル付加体 (**21e-f**) が得られた。付加体はいずれも強い利尿作用を示したが、とくに 4 (α-hydroxybenzyl)-5,8-dimorpholino-2-phenyl-3,4-dihydropyrimido〔4,5-d〕pyridazine (**21c**) は **12a** と同程度の強さであった。



21	RH	R	Yield (%)
a	CH ₃ OH	CH ₂ OH	55
b	C ₂ H ₅ OH	$\begin{array}{c} \text{CHCH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	31
c	PhCH ₂ OH	$\begin{array}{c} \text{CHPh} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	35
d	(CH ₃) ₂ CHOH	$\begin{array}{c} \text{C}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	35
e			43
f			27

Chart 5

第4章 4-置換2-Phenyl-3,4-dihydropyrimido〔4,5-d〕pyridazineの酸化反応

以上合成した4-置換3,4-dihydropyrimido〔4,5-d〕pyridazine類を酸化して芳香環に導びくことにより利尿作用がどのように変化するかを知るため、ジヒドロ体(12),(21)の酸化反応を行なった。その結果酸化剤や4位アルキル基の種類により2種類の異なった反応が起こることがわかった。すなわち酸化剤としてdichlorodicyanoquinone (DDQ)を用いると3,4位に脱水素がおこり、4-置換体(22)が生成する。酸化剤としてフェリシアン化カリウムあるいは臭素を用いると4位がベンジル、アリール、tert-ブチルおよびα-hydroxymethyl基の場合にはC-C結合の開裂をともなった新しい酸化的脱離反応が起こり、6が生成する。これら化合物(22)の薬理活性はまったく利尿作用を示さなかった。

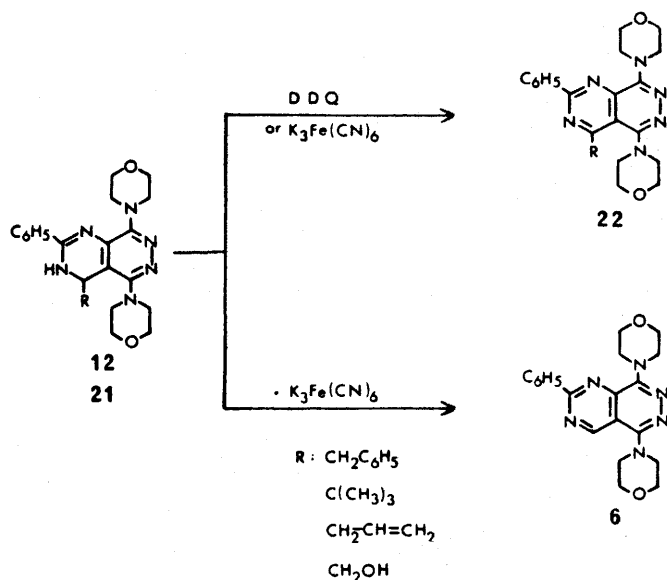


Chart 6

第5章 Dimorpholinophenyltetraazanaphthalene 環 への炭素置換基の導入反応

前章までに述べた pyrimido [4, 5-d] pyridazine のグリニャール反応、光付加反応および酸化反応を **6** の窒素の位置を異にする 5, 7-dimorpholino-2-phenylpyrimido [4, 5-d] pyrimidine (**23**)、5, 8-dimorpholino-2-phenylpyrazino [2, 3-d] pyridazine (**24**) および 5, 8-dimorpholino-3-phenylpyridazino [4, 5-c] pyridazine (**25**) で行ない、**6** とこれらの tetraazanaphthalene との反応性を比較した。グリニャール反応では **23** と **24** は、3, 4 位の $\text{C}=\text{N}$ 結合で求核付加反応を受けて成績体 (**26**)、(**27**) を与えるが、**25** はまったく反応を受けなかった。また使用したグリニャール試薬のモル数から **6** との反応性を比較すると $6 > 24 > 23 > 25$ の順になる。

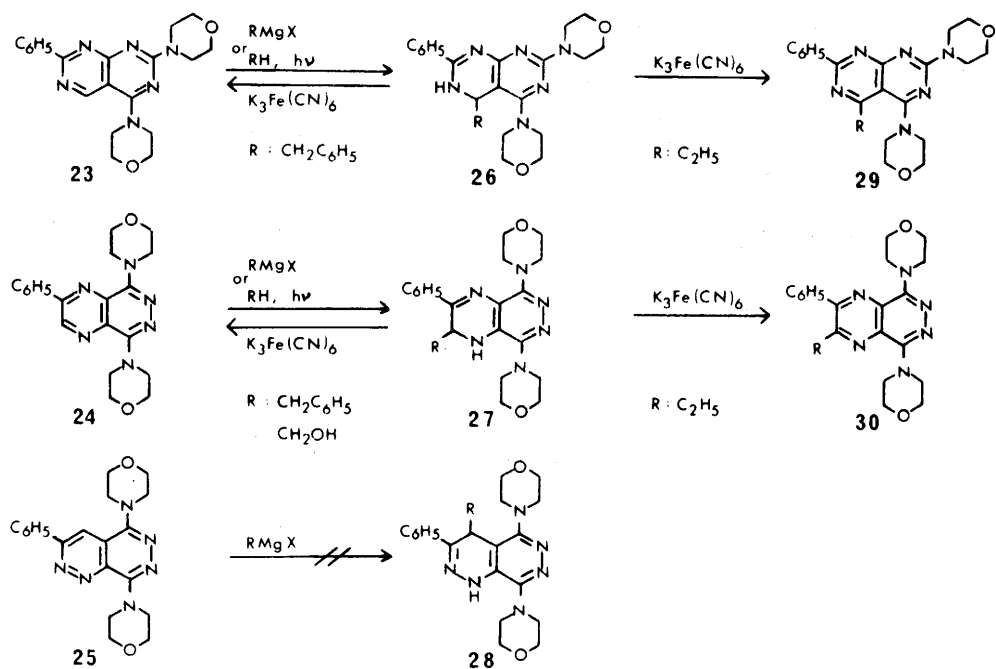


Chart 7

光付加反応では **23** と **24** は **6** の場合と同様に付加物 (**26**) と (**27**) を生成した。また酸化反応では置換基の種類により脱水素反応と酸化的脱離反応の2種の反応が見出され、pyrimido[4,5-d]pyridazine と同様の反応性を示すことがわかった。

第6章 Pyrido[3,4-d]pyridazine 誘導体の合成

6 の環内窒素またはモルホリノ基の置換位置の異なる tetraazanaphthalene および環内窒素の1個減少した triazanaphthalene 系同族体のうち9種類がすでに万木⁴⁾ および著者⁴⁾ らによって合成された。これらの化合物の利尿作用を比較検討した結果³⁾、1,4-dimorpholino-7-phenylpyrido[3,4-d]pyridazine (**31**) がもっともすぐれていることがわかった。

著者は **31** の合成法の検討とその関連化合物の合成、および pyrido[3,4-d]

pyridazine 環の反応性について検討した。合成方法として3つのルートを確認した。まず一つは6-phenylpyridine-2,3,4-tricarboxylic acid (32)を出発原料とし、無水酢酸の存在下で脱炭酸を行ない酸無水物(33)を得、これをヒドラジン水和物と酢酸中で反応させると重要な合成中間体(34)が得られた。34のクロル化反応^{4e)}はオキシ塩化リンと五塩化リンのかわりに、ジメチルアニリン、ピリジンあるいは α -ピコリンの存在下にオキシ塩化リンと加熱してジクロル体(35)とし、これにモルホリンを反応させて31に導びいた。

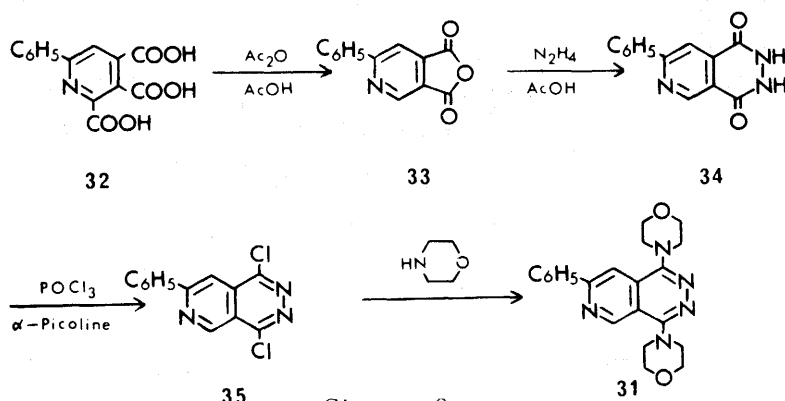


Chart 8

つぎは31の代謝産物の検索上必要な¹⁴C標識化合物の合成を考慮して、特定の位置に¹⁴Cを導入するために以下の方法について検討した。

Ethylbenzoylpyruvate (36)にシアノ酢酸アミドを反応させて、ピリドン(37)としたのち、クロル体(38)を経て、接触還元で脱クロル化するとピリジン誘導体(39)が収率よく得られる。39は加水分解後、酸無水物(33)とし、前法と同様にして34に導びいた。一方39に濃硫酸を作用させてイミド体(41)としたのち、ヒドラジン水和物を反応させてジオキソ体(34)を得た。

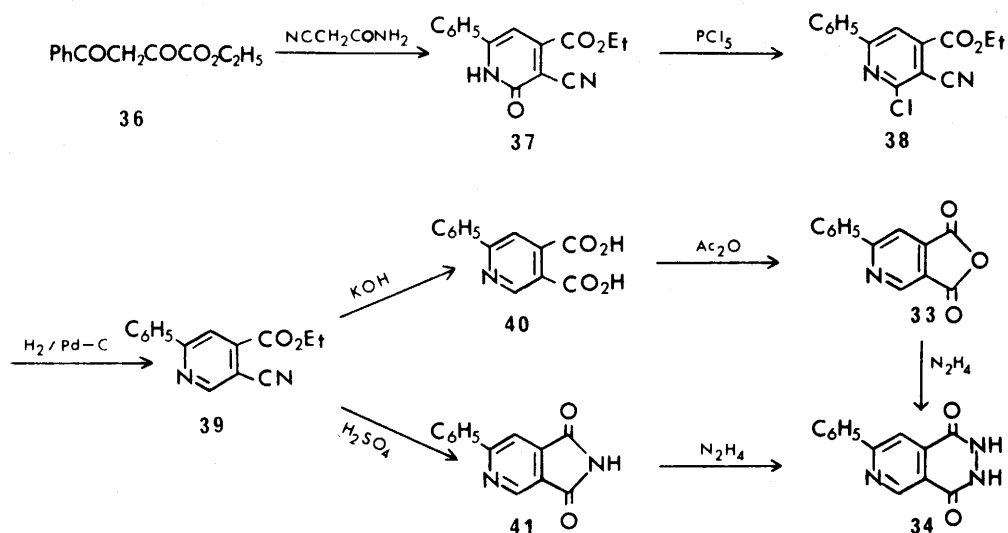


Chart 9

この方法でシアノ酢酸アミドのCNに ^{14}C ラベル化合物を用いると **31** の4位に ^{14}C 標識された化合物が得られる。

39 の合成は別途にチオピリドン (**42**) の脱硫反応によっても行なった。すなわち **42** に塩素ガスを反応させてクロル体 (**38**) とし、脱クロル化して **39** に導びいた。さらに **42** を Raney Ni で脱硫するか、あるいは 30% 過酸化水素を反応させて酸化的に脱硫しても **39** が得られた。

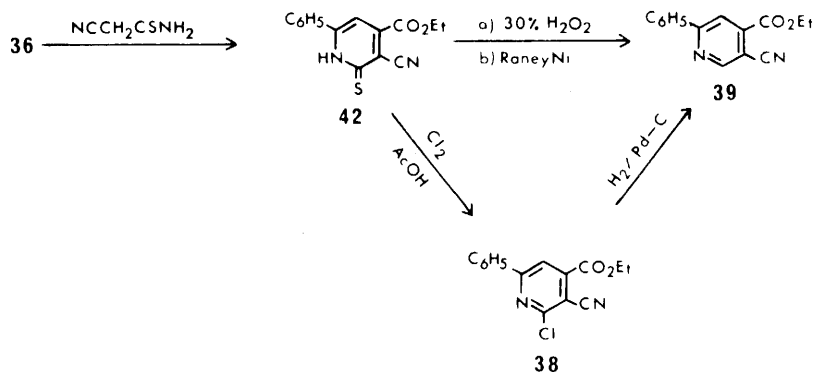


Chart 10

これらの諸法により重要な中間体のジクロル体(35)を得、これに種々のアミン類を反応させて、1,4-ジ置換アミノ 7-phenylpyrido[3,4-d]pyridazine誘導体を合成した。

ジクロル体(35)およびトリクロル体(44)のクロルの反応性の比較をモルホリンとの求核置換反応について試みた。すでにTisler⁵⁾およびWesley²⁾らはpyrido[3,4-d]pyridazineの電子密度の計算結果から4位が1位よりも反応性の高いことを示唆している。一方35および44についても電子密度が計算された⁶⁾。その結果からも35では4位が1位よりも反応性は高く、44では5>4>1位の順に反応性が高いことが予想される。そこで35に室温でモルホリンを反応させると4-モルホリノ体(43)が予想通り得られた。トリクロル体(44)の場合には、ピリジン環のクロルがもっとも活性が高く、ついでピリダジン環の1位が反応した。4位よりも1位が活性を示したことは45におけるモルホリノの立体的影響のためと考えられる。44では電子密度の計算結果とは異なった反応性を示すことがわかった。

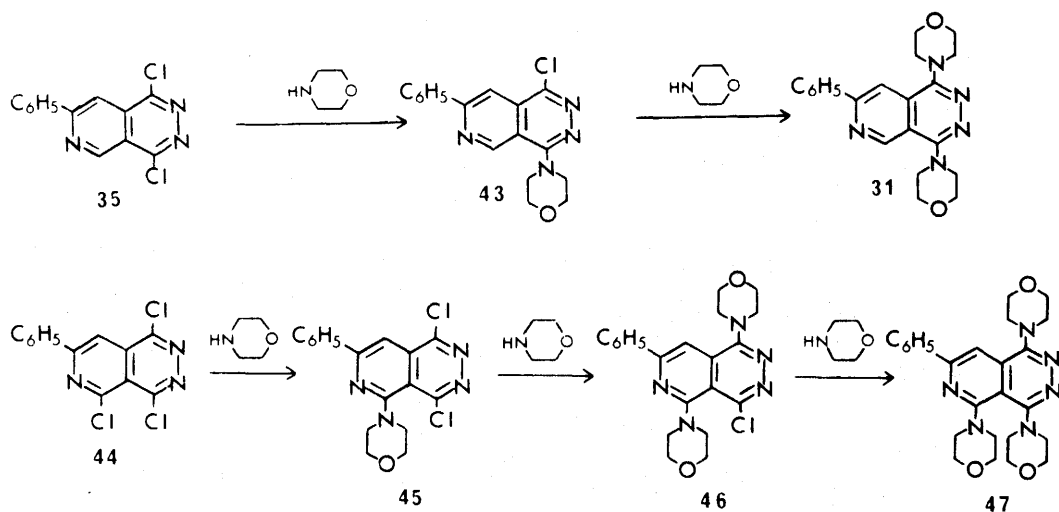


Chart 11

第7章 Tri-および Tetraazanaphthalene 誘導体の利尿作用

本研究において合成されたtri-およびtetraazanaphthalene 誘導体の中から多数の利尿作用を有する化合物を見出した。とくに4-benzyl-5,8-dimorpholino-2-phenyl-3,4-dihydropyrimido〔4,5-d〕pyridazine (12a)と1,4-dimorpholino-7-phenylpyrido〔3,4-d〕pyridazine (31)が強い利尿作用を有することがわかった。

さらにこれらの化合物群における利尿作用との構造活性相関について定性的な考察を行なった。

結 論

1. 3,4-Dihydropyrimido〔4,5-d〕pyridazine 環のアルキル化反応で、新しいC-アルキル化反応を見出した。
2. 1,4-Dialkyl-1,4-dihydropyrimido〔4,5-d〕pyridazine 類の加水分解反応により得られた、4-benzyl-5,8-dimorpholino-2-phenyl-3,4-dihydropyrimido〔4,5-d〕pyridazine (12a)は強い利尿作用を示すことがわかった。
3. 12aの新しい合成法として、グリニヤール試薬や有機リチウム試薬と5,8-dimorpholino-2-phenylpyrimido〔4,5-d〕pyridazine (6)との反応を確立した。
4. アルコール類やエーテル類の6への光付加反応で、3,4位のC=N結合への選択的付加を見出した。
5. 3,4-Dihydropyrimido〔4,5-d〕pyridazine 類の酸化反応を行ないこれまで合成が困難であった4-置換-5,8-dimorpholino-2-phenyl-pyrimido〔4,5-d〕pyridazine 類を合成した。また酸化反応において、新しい酸化的脱離反応を見出し、本反応における脱離基や酸化剤の種類について明らかにした。

6. 6 の窒素の位置を異にする 3 種の tetraazanaphthalene 類のグリニャール反応、光付加反応および酸化反応を行ない、これらの tetraazanaphthalene 類の反応性を明らかにした。
7. すぐれた利尿作用を有する 1,4-dimorpholino-7-phenylpyrido [3,4-d] pyridazine の合成法を確立した。この合成法を利用して多数の pyrido [3,4-d] pyridazine 類を合成した。
8. 1,4-Dichloro-7-phenylpyrido [3,4-d] pyridazine および 1,4,5-trichloro-7-phenylpyrido [3,4-d] pyridazine のクロルの求核試薬に対する反応性について実験および考察を行なった。
9. 合成した tri- および tetraazanaphthalene 系化合物の利尿作用における構造活性相関について考察した。その結果、1,4-dimorpholino-7-phenylpyrido [3,4-d] pyridazine (31) (DS-511) をはじめとしていくつかのすぐれた利尿作用を示す化合物を見出すことができた。

引 用 文 献

- 1) S. Yurugi, M. Hieda, T. Fushimi, Y. Kawamatsu, H. Sugihara, and M. Tomimoto, Chem. Pharm. Bull., 20, 1528 (1972).
- 2) S. C. Wait and J. W. Wesley, J. Molecular Spectroscopy, 19, 25 (1966).
- 3) K. Nishikawa, H. Shimakawa, Y. Inada, Y. Shibouta, S. Kikuchi, S. Yurugi and Y. Oka, Chem. Pharm. Bull., 24, 2059 (1976).
- 4) a) S. Yurugi and M. Hieda, Yakugaku Zasshi, 92, 1322 (1972).
 b) S. Yurugi, A. Miyake and N. Tada, J. Takeda Res. Lab., 32, 251 (1973).
 c) A. Miyake, Y. Oka and S. Yurugi, J. Takeda Res. Lab., 33, 155 (1974).
 d) M. Hieda, K. Omura and S. Yurugi, Yakugaku Zasshi, 92, 1327 (1972).
 e) S. Yurugi, T. Fushimi, H. Sugihara and M. Hieda, Yakugaku

Zasshi, 92, 1333 (1972).

- 5) M. Tisler and B. Stanovik, "Heterocyclic Compounds," vol. 27, ed. by R. N. Castle, Academic press, New York, 1973.
- 6) E. Mizuta, unpublished data.

論文の審査結果の要旨

Azanaphthalene誘導体の一つである5,8-dimorpholino-2-phenylpyrimido[4,5-d]pyridazineが利尿作用を有することから、さらに強い利尿作用を有する化合物を開発する目的で、この化合物の種の構造類似体を合成した。

その結果4-benzyl-5,8-dimorpholino-2-phenyl-3,4-dihydropyrimido [4,5-d] pyridazine [A], 4 [α -hydroxybenzyl]-5,8-dimorpholino-2-phenyl-3,4-dihydropyrimido [4,5-d]pyridazine [B], 1,4-dimorpholino-7-phenylpyrido- [3,4-d]pyridazine [C] に強い利尿作用があることが認められ、特に [C] の化合物は利尿剤として用いることも可能な位、優れた利尿作用を有することが認められた。また、この合成研究の間にいくつかの興味ある反応が発見された。

これらの研究業績は薬学博士の学位を授与するに真に適当なものと信ずる。