The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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

【14】

氏名・(本籍)	三宅昭夫（みやけ あきお）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 4460 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 誘導体としてはプ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タ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万木ら[1)]はさきにピ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。

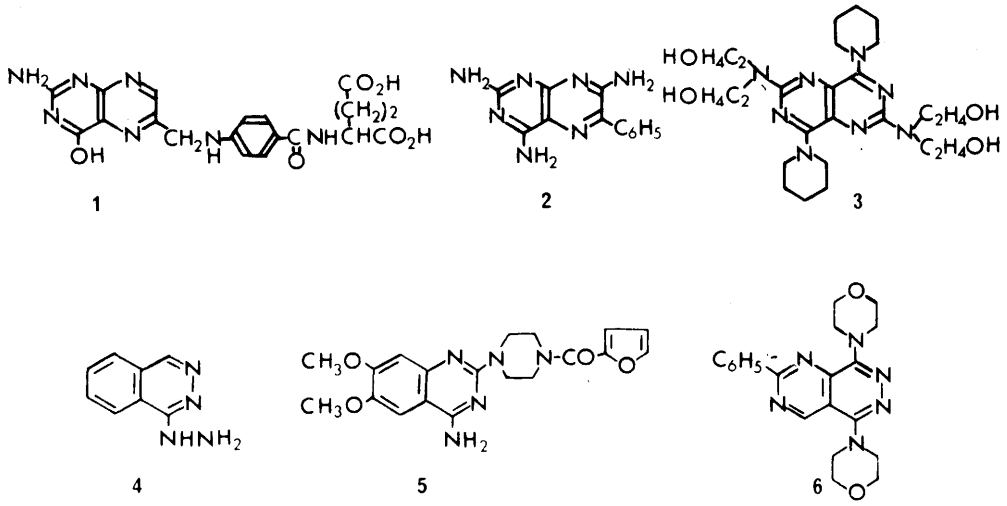


Chart 1

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おこり、**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。

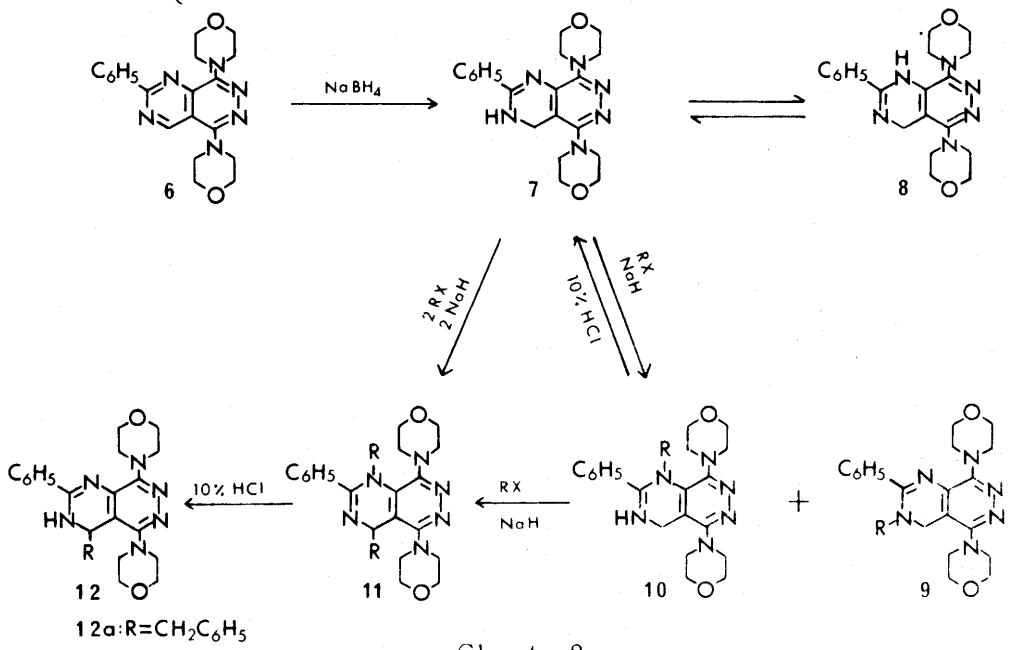


Chart 2

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C＝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う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。

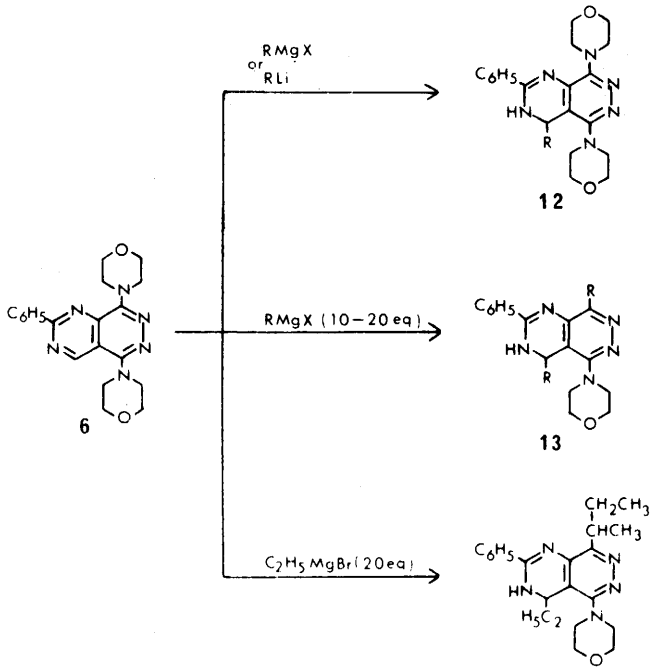
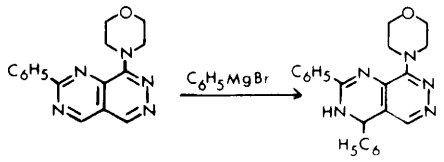


Chart 3

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。



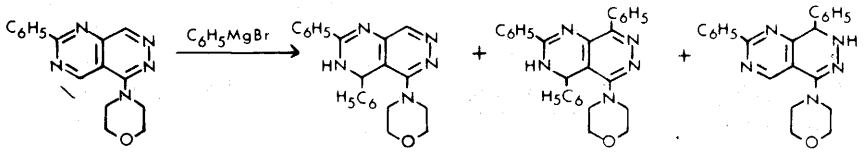


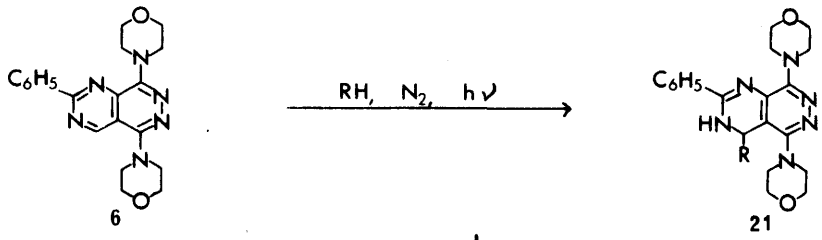
Chart 4

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**12**a（R＝$CH_2C_6H_5$）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（**21**a）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（**21**b－d）および環状エーテル付加体（**21**e－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（**21**c）は**12**a と同程度の強さであった。



21	RH	R	Yield (%)
a	CH_3OH	CH_2OH	55
b	C_2H_5OH	$CH(OH)CH_3$	31
c	$PhCH_2OH$	$CH(OH)Ph$	35
d	$(CH_3)_2CHOH$	$C(OH)(CH_3)_2$	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。

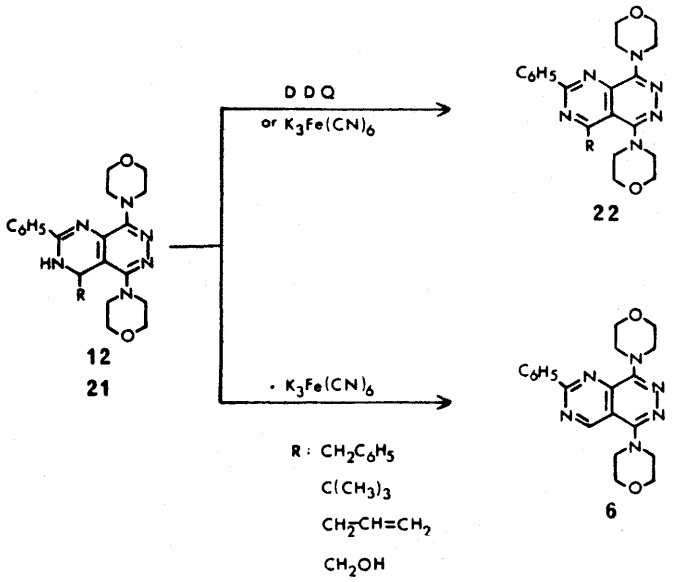


Chart 6

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tetra－azanaphthalene 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C＝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。

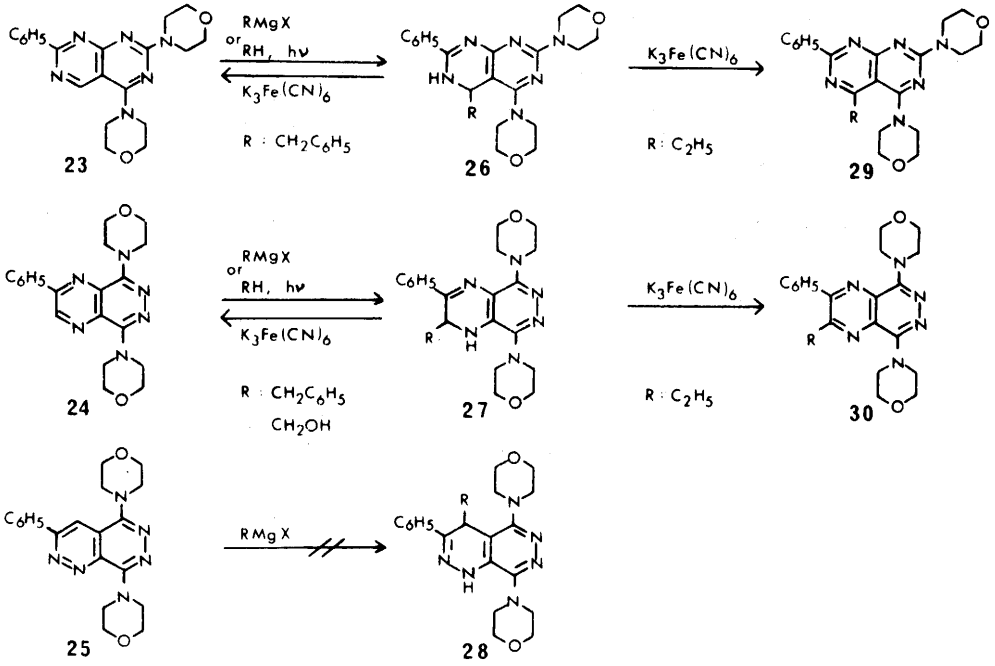


Chart 7

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つのルートを確立した。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。

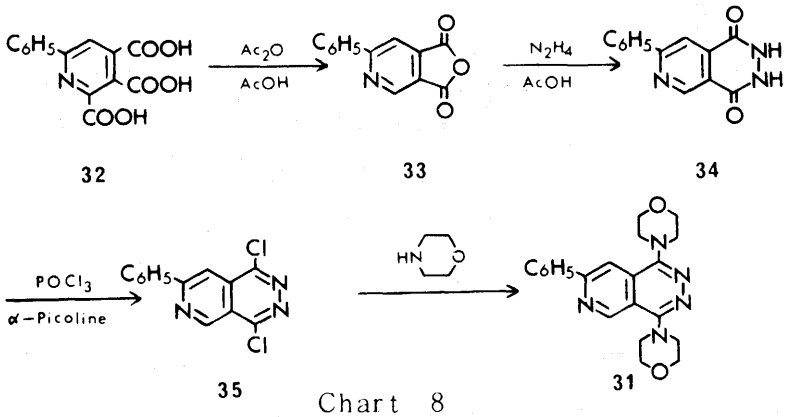


Chart 8

つぎは**31**の代謝産物の検索上必要な^{14}C 標識化合物の合成を考慮して、特定の位置に^{14}C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。

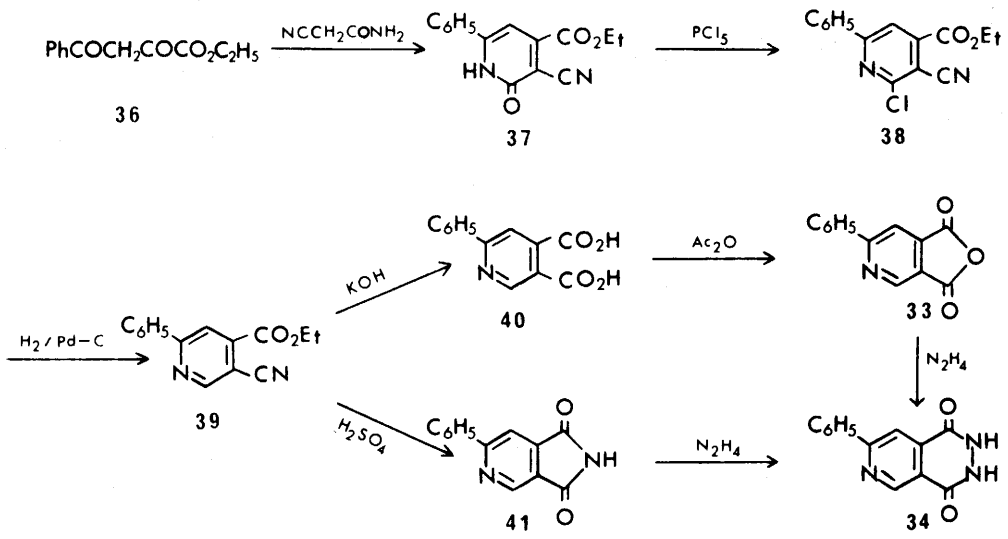


Chart 9

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。

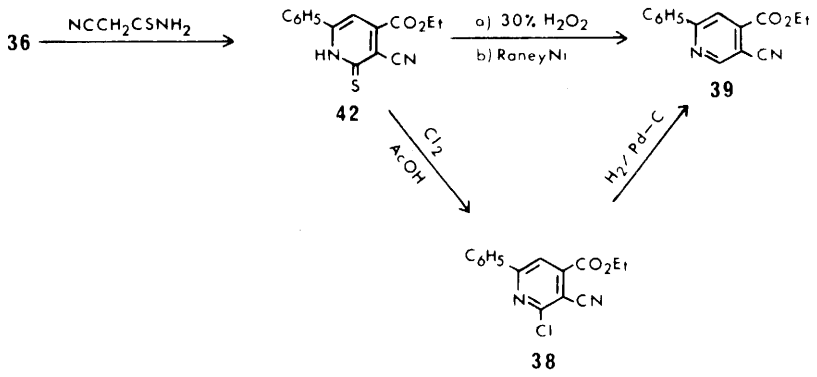


Chart 10

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Tísler[5]およびWesley[2]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。

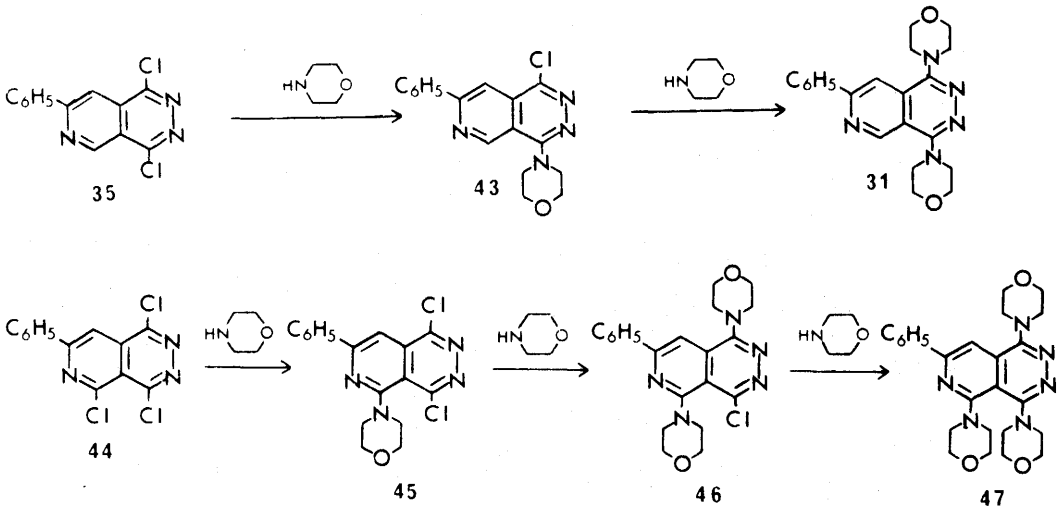


Chart 11

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（**12**a）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（**12**a）は強い利尿作用を示すことがわかった。
3. **12**a 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。