



Title	2 (1H) -Pyrazinone 4-Oxide誘導体の合成と抗コクシジウム作用に関する研究
Author(s)	真野, 光彦
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33124">https://hdl.handle.net/11094/33124</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> 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)	真 野 光 彦
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 5 5 5 7 号
学位授与の日付	昭和 57 年 3 月 12 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	<b>2(1H)-Pyrazinone 4-Oxide 誘導体の合成と抗コクシジウム作用に関する研究</b>
論文審査委員	(主査) 教授 田村 恭光 (副査) 教授 岩田 宙造 教授 北川 勲 教授 栢井雅一郎

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 緒 言

近年、食料の安定供給が大きな問題となっており、食用タンパク供給源として養鶏産業の育成が重要視されている。そしてその飼養規模の大型化と省力化に伴い経済的被害を与えるコクシジウム病の克服対策が強く望まれている。

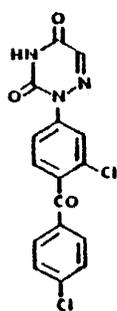
ニワトリコクシジウム病は *Eimeria* 属の原虫の寄生により起こる消化管の感染症で、ニワトリがコクシジウム病におかされると腸炎を起こし、発育不良やへい死という形で養鶏産業に大きな被害を及ぼす。

そのため現在では、常時抗コクシジウム剤を配合した飼料をニワトリに与え、コクシジウム病を予防する管理下で飼育する方法が行われている。しかしながら現在市販されている薬剤は耐性コクシジウムが発現しやすいか、薬剤の投与量を上げるとニワトリの成長に悪い影響を与えるなどの欠点を有しているので、より優れた抗コクシジウム剤の開発が要請されている。

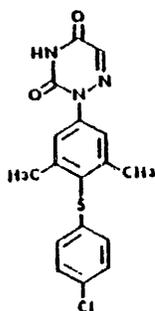
著者は最近報告された CP-25415, CP-25673 などの 6-azauracil 誘導体が優れた抗コクシジウム作用を有し、その作用が核酸の生合成に関与するオロチジル酸デカルボキシラーゼの阻害に関係のある点に注目し、核酸合成の中間体である uridine monophosphate の生成を抑制することが知られている 1,6-dihydro-6-oxo-2-pyrazinocarboxylic acid 4-oxide(1) およびその母核である 2(1H)-pyrazinone 4-oxide(2) とこれらの誘導体の合成に着手した。

### 第一章 2(1H)-Pyrazinone 4-Oxide 誘導体と新合成法

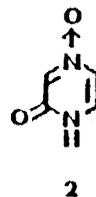
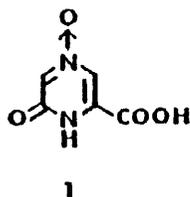
複素環 N-オキシド誘導体の合成法は 1) 過酸を用いて複素環化合物を直接酸化する方法 (過酸酸化



CP-25415



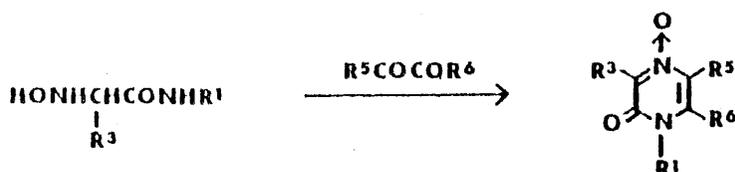
CP-25673



法), 2) ニトロ基, ヒドロキシイミノ基あるいはヒドロキシアミノ基などを有する化合物を閉環させることによりN-オキドを生成させる方法(閉環反応法)の二つに大別できる。

Pyrazine N-oxide誘導体についても上記方法で数多くの化合物が合成されている<sup>4)</sup>しかし著者が目的とする2(1H)-pyrazinone 4-oxide誘導体については過酸を用いる合成法が2, 3知られているのみで<sup>2, 5)</sup>閉環反応による合成法については全く知られていない。

そこで著者は2-(hydroxyamino) acetamide誘導体から閉環反応を用いて合成する方法を検討し, 新しい一般合成法を確立した。本法は次の3つの特徴を有している。



- 1) 過酸を使用しない。
- 2) 大量合成に適している。
- 3) これまで合成できなかった1-aryl誘導体を合成することができる。

#### 1-1 2(1H)-Pyrazinone 4-Oxideの合成

閉環反応法による2の合成を検討した結果, 2-(hydroxyamino)-acetamideとglyoxalを縮合させることにより合成する方法を見いだした。

2-Chloro-あるいは2-iodoacetamideから2工程で誘導できる2-(hydroxyamino) acetamide hydrochloride(4)を水酸化ナトリウムの存在下にglyoxalと縮合させて2を合成した (Chart 1)。

#### 1-2 6-置換および5,6-Di置換2(1H)-pyrazinone 4-Oxide誘導体の合成

1-1で述べた4をmethyl, hydroxymethyl, styrylおよびarylglyoxalと反応させてChart 2に示した6-置換2(1H)-pyrazinone 4-oxide (6-8および9)を合成した。Glycinamideとarylglyoxalとの反応では5-aryl-2(1H)-pyrazinoneが得られる(第二章)のに対し, 本反応では6-置換体のみを与えることが分った (Chart 2)。

また, 4とdiacetylを反応させて5,6-dimethyl-2(1H)-pyrazinone 4-oxide(11)を合成した (Chart 3)。

Chart 1

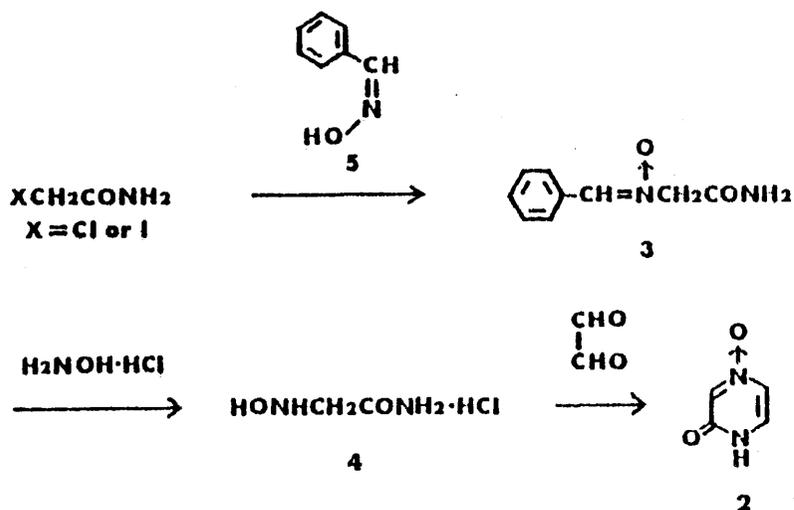


Chart 2

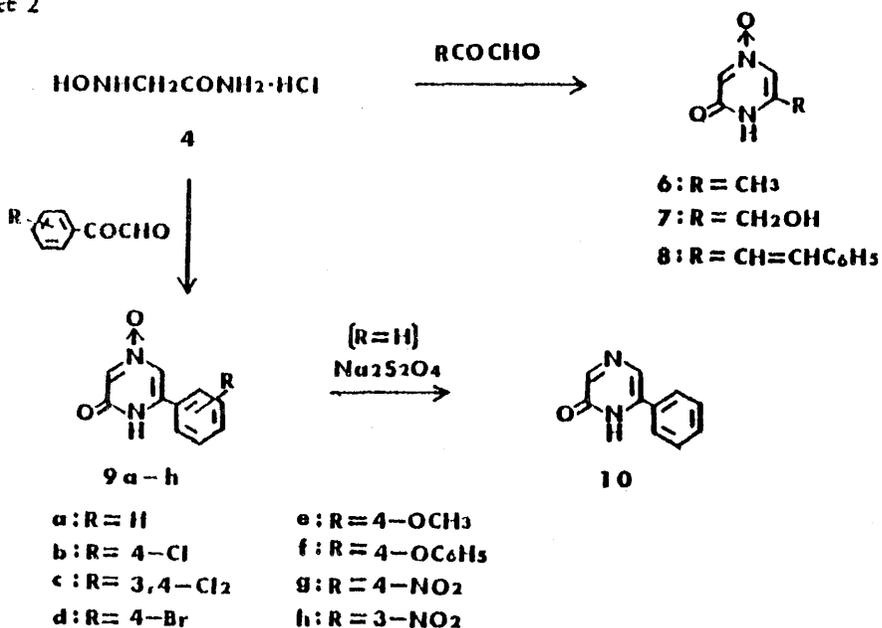
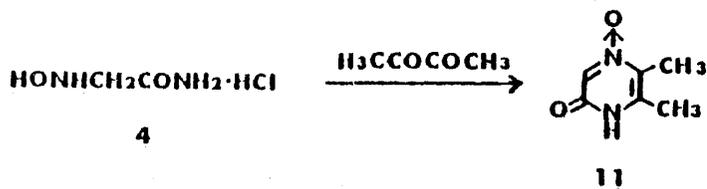


Chart 3



1-3 3-置換および3,6-Di置換2(1H)-pyrazinone 4-Oxida誘導体の合成

1-1の方法を応用して2-(hydroxyamino) propionamide **13**を得, glyoxalおよびhydroxymethyl-glyoxalと縮合させることにより3位にmethyl基を有する誘導体を合成した (Chart 4)。

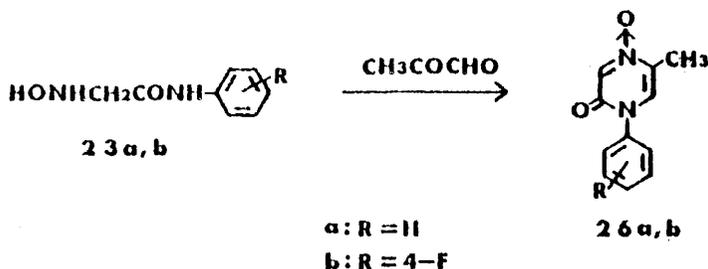


#### 1-4 1-置換2(1H)-pyrazinone 4-Oxide誘導体の合成

N-Alkyl-2-(hydroxyamino) acetamide hydrochloride **18** および N-aryl-2-(hydroxyamino) acetamide (**23**) をそれぞれ glyoxal と反応させ 1-alkyl- (**19**) および 1-aryl-2(1H)-pyrazinone 4-oxide (**24**) を合成した (Chart 5 および 6)。

次に, **23a, b** を methylglyoxal と反応させると 1-2 で述べた場合と異なり, 5-methyl誘導体 (**26a, b**) が生成した (Chart 7)。

Chart 7



### 第二章 2(1H)-Pyrazinoneあるいは2(1H)-Pyrazinone 4-Oxideから2(1H)-Pyrazinone 4-Oxide誘導体への変換

第一章において過酸を用いない新しい合成法について述べたが, 次のような場合には従来の方法を応用した方が実際的には有利であることが分った。

- 1) 第一章の方法で合成できない5-置換2(1H)-pyrazinone 4-oxide誘導体の合成。
- 2) Amino acid amideが容易に入手できる場合の3-置換2(1H)-pyrazinone 4-oxide誘導体の合成。
- 3) 2(1H)-Pyrazinone 4-oxideのアルキル化によって合成できる1-置換2(1H)-pyrazinone 4-oxide誘導体の合成。

#### 2-1 5-置換2(1H)-pyrazinone 4-Oxide誘導体の合成

Glycinamide hydrochloride (**27**) と arylglyoxal とから得られる 5-aryl-2(1H)-pyrazinone (**28**)<sup>6)</sup> をクロル化したのち, m-クロロ過安息香酸 (MCPBA) で酸化して 5-aryl-2-choropyrazine 4-oxide (**30**) を得た。酸化反応において 1-oxide (**31**) が副生したがカラムクロマトグラフィーで分離したのち, それぞれを水酸化ナトリウム水溶液で処理して 5-置換誘導体 (**32**) および 1-hydroxy体 (**33**) を合成した。分離困難な誘導体については **30** と **31** の混合物のまま処理したのち, **32** および **33** を分離した (Chart 8)。

#### 2-2 3-置換2(1H)-pyrazinone 4-Oxide誘導体の合成

3-置換誘導体は 1-3 の方法で合成できるほか, amino acid amide が容易に入手できる場合には, 2-1 の方法に従って合成した (Chart 9)。

#### 2-3 1-置換2(1H)-pyrazinone 4-Oxide誘導体の合成

1-4 で述べた以外に, **2** を硫酸ジメチルあるいはハロゲン化アルキルと反応させて 1-alkyl 誘導体 (**38** および **39**) を合成した。ハロゲン化ベンジルとの反応においては 0-置換体 (**40**) が副生し, 一部の誘

Chart 8

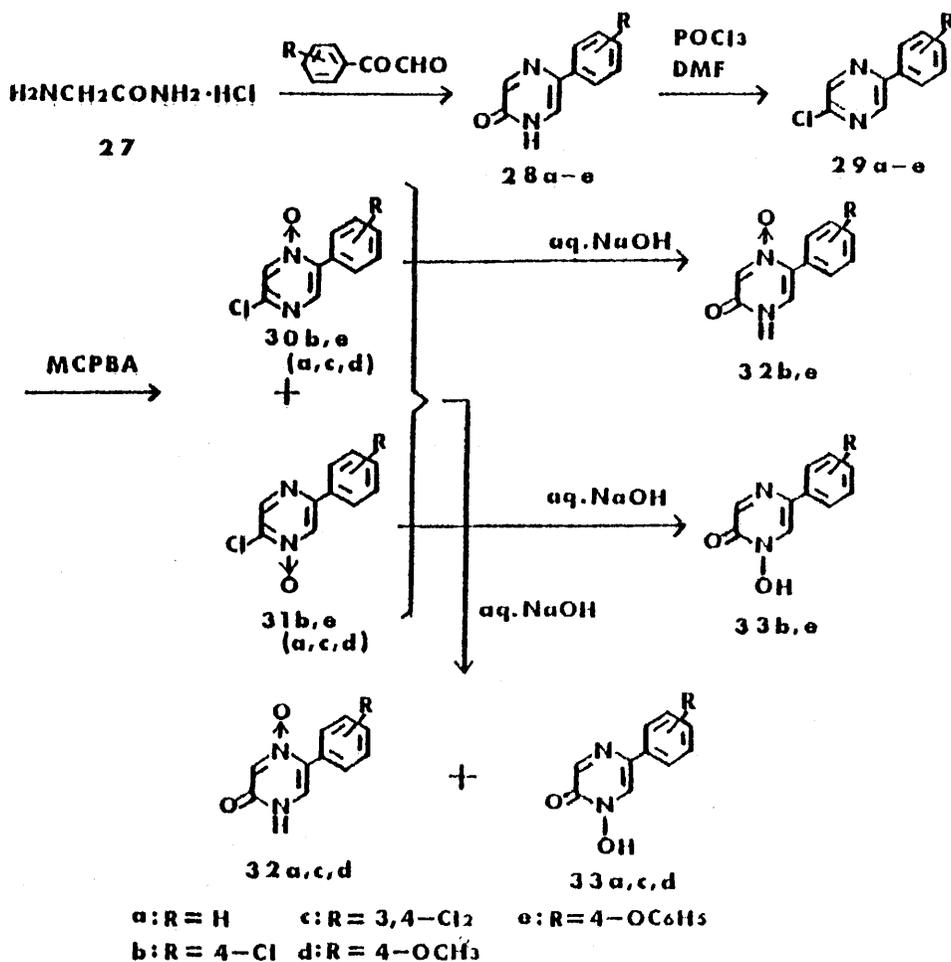


Chart 9

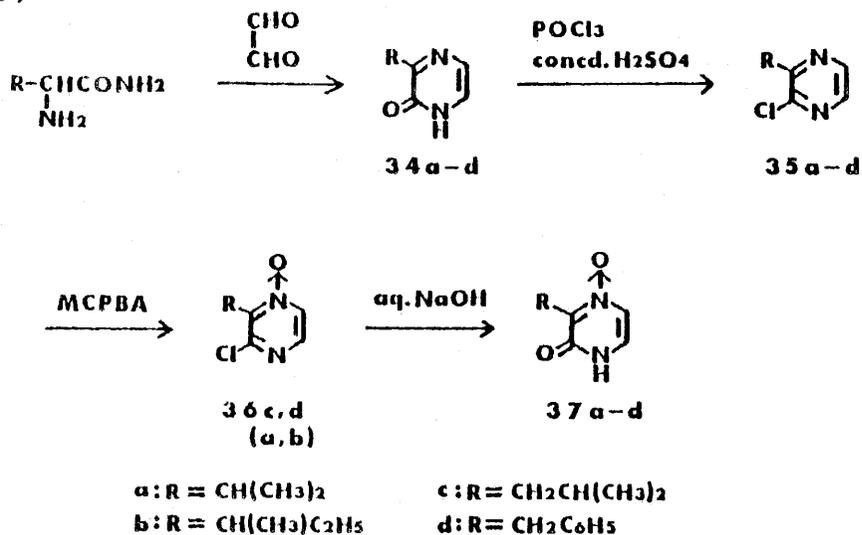
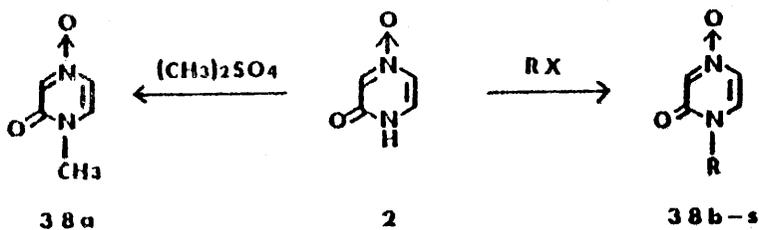
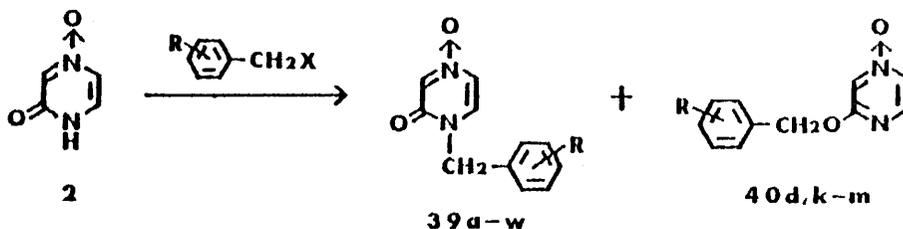


Chart 10

b: R = CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>c: R = CH<sub>2</sub>CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>d: R = CH<sub>2</sub>CNe: R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CNf: R = CH<sub>2</sub>CH(O)CH<sub>2</sub>g: R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHh: R = CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OHl: R = CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>j: R = CH<sub>2</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>k: R = CH<sub>2</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cll: R = CH<sub>2</sub>CONHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Clm: R = COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>n: R = CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>o: R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>p: R = CH<sub>2</sub>-q: R = CH<sub>2</sub>-r: R = CH(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>s: R = CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>

X = Cl or Br

Chart 11



a: R = H

b: R = 4-CH<sub>3</sub>c: R = 2,4,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

d: R = 4-F

e: R = 4-Cl

f: R = 3-Cl

g: R = 2-Cl

h: R = 2,4-Cl<sub>2</sub>i: R = 2,6-Cl<sub>2</sub>j: R = 3,4-Cl<sub>2</sub>k: R = 3,5-Cl<sub>2</sub>

l: R = 2-Cl-6-F

m: R = 4-OCH<sub>3</sub>n: R = 3-OCH<sub>3</sub>o: R = 2-OCH<sub>3</sub>p: R = 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>q: R = 4-NO<sub>2</sub>r: R = 3-NO<sub>2</sub>s: R = 2-NO<sub>2</sub>

t: R = 4-CN

u: R = 3-CN

v: R = 2-CN

w: R = 4-CONH<sub>2</sub>

X = Cl or Br

導体を単離した (Chart 10および11)。

次に, Bobek, Blochによって報告されている方法<sup>2)</sup>を改良して1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)誘導体(43)を得た。化合物43の保護基を除去して1-(β-D-ribofuranosyl)-2(1H)-pyrazinone 4-oxide(44)を合成した。更に1-(2,3,5-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)-(46)および1-(2-tetrahydrofuryl)-2(1H)-pyrazinone 4-oxide(48)を合成した (Chart 12)。

Chart 12

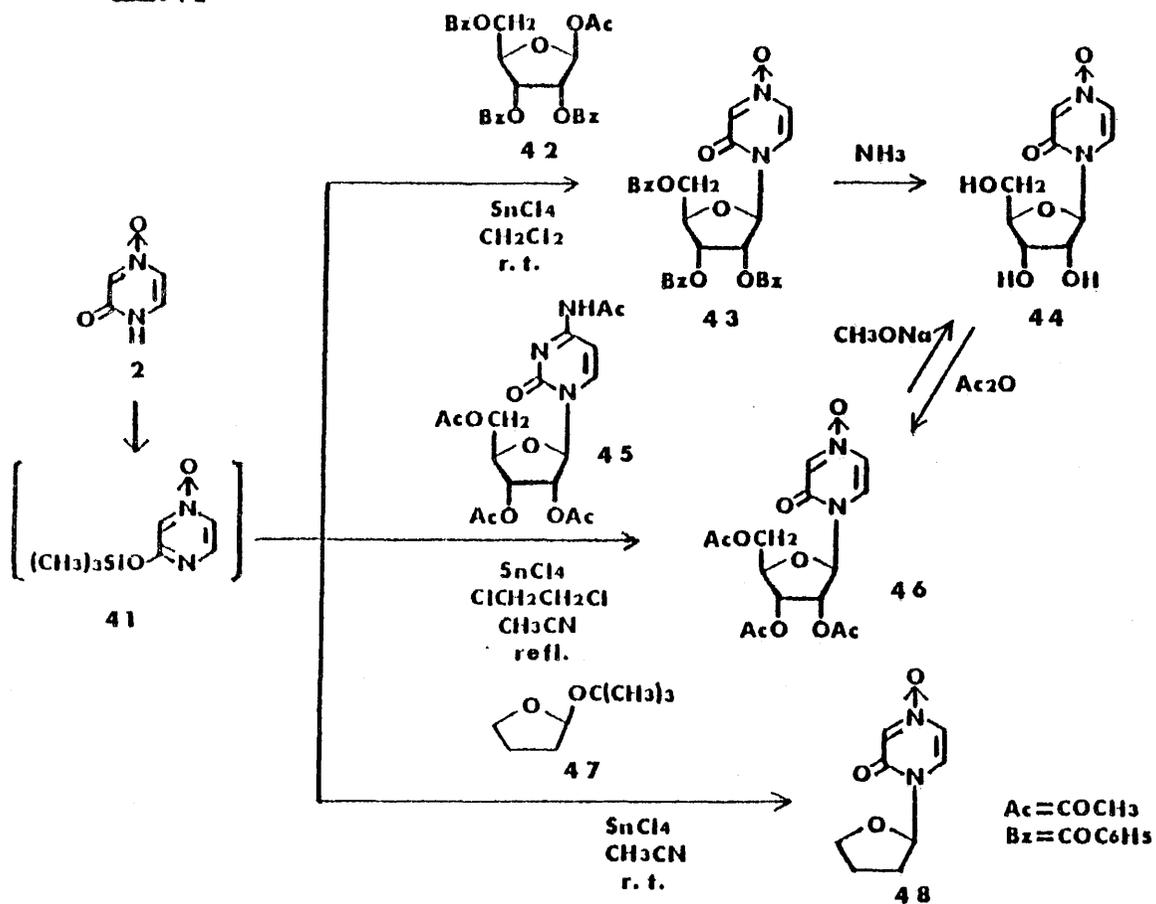
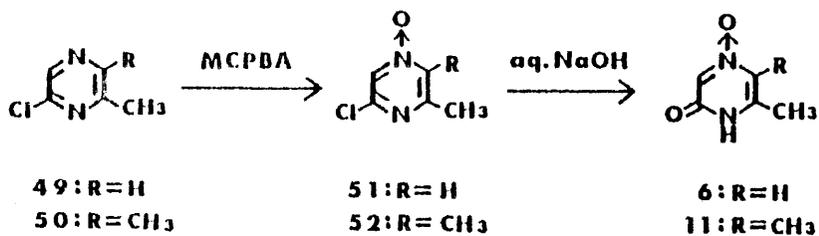


Chart 13



## 2-4 その他の関連誘導体の合成

1-2で述べた **6** および **11** を対応する 2-chloropyrazine から合成した (Chart 13)。

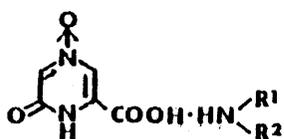
また 1-aryl-2(1H)-pyrazinone (**25** および **54**) を glicinilide hydrobromide (**53**) から合成し、MCPBA による酸化を試みたが、4-oxide は得られなかった (Chart 14)。



次に、より簡便に合成する方法として1-2で合成した6-8の酸化反応を検討した結果、7を計算量のnickel peroxideで酸化することによって1を合成することができた。同様に5-methyl誘導体(58)を合成した (Chart 15)。

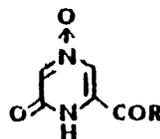
### 3-2 1,6-Dihydro-oxo-2-pyrazinecarboxylic Acid 4-Oxide誘導体の合成

化合物1の誘導体としてamine塩(59および60)を、また官能基の一部を修飾してエステル(61および62)およびアミド(63-65)を常法に従い合成した。



59: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

60: R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, R<sup>2</sup>=H



61: R=OCH<sub>3</sub>

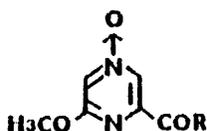
62: R=O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>

63: R=NH<sub>2</sub>

64: R=NHCH<sub>3</sub>

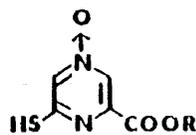
65: R=N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

更に6-methoxy (66, 57および67) および6-mercapto誘導体 (68および69) を56から合成した。



66: R=OCH<sub>3</sub>

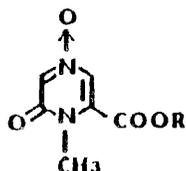
67: R=NH<sub>2</sub>



68: R=CH<sub>3</sub>

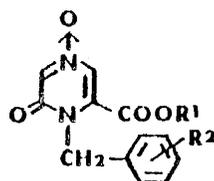
69: R=H

次に、N,N-ジメチルアセトアミド中炭酸リチウムの存在下にヨウ化メチルあるいはハロゲン化ベンジルと反応させてN-置換誘導体を得た。これらの反応ではO-置換体が副生した。またエステルを



70: R=CH<sub>3</sub>

71: R=H



72: R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=H

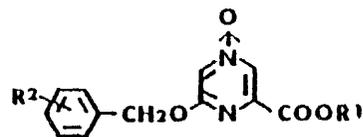
73: R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=4-CH<sub>3</sub>

74: R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=3,4-Cl<sub>2</sub>

75: R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H

76: R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=4-Cl<sub>3</sub>

77: R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=3,4-Cl<sub>2</sub>



78: R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=H

79: R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=4-CH<sub>3</sub>

80: R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=3,4-Cl<sub>2</sub>

81: R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=2-CH<sub>3</sub>

82: R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=2-Cl

83: R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H

84: R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=4-CH<sub>3</sub>

85: R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=3,4-Cl<sub>2</sub>

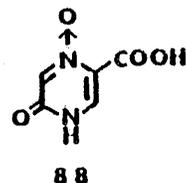
86: R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=2-CH<sub>3</sub>

87: R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=2-Cl

加水分解して対応するカルボン酸を得た。

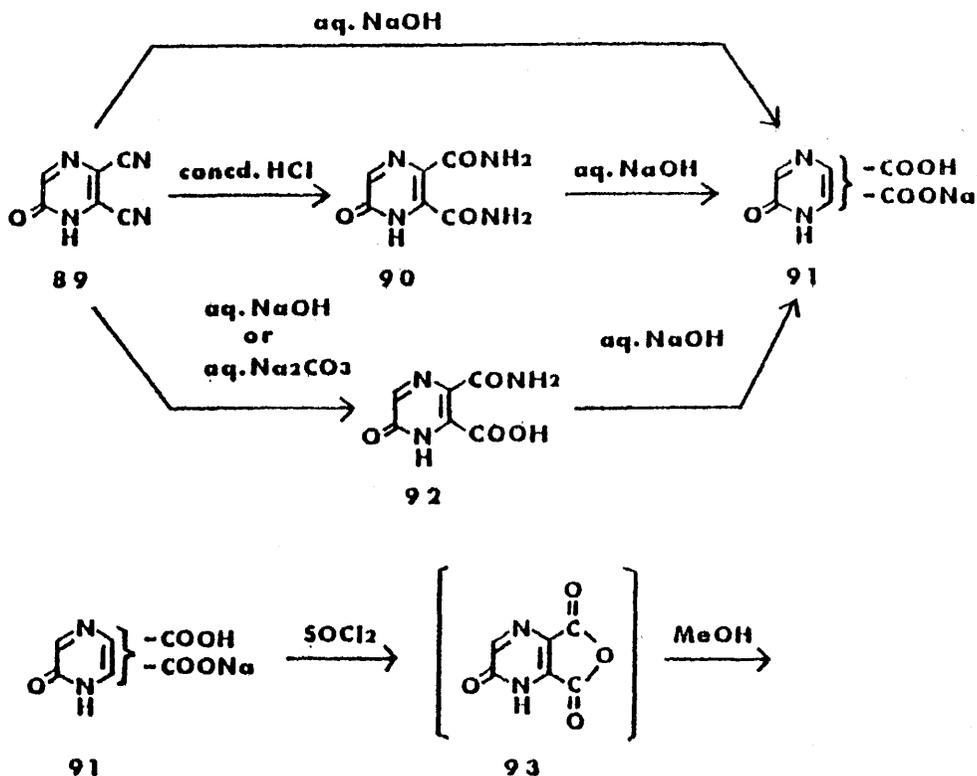
3-3 4,5-Dihydro-5-oxo-2-pyrazinecarboxylic Acid 1-Oxideの合成

化合物1と carboxyl基の置換位置が異なる誘導体として4,5-dihydro-5-oxo-2-pyrazinecarboxylic acid 1-oxide(88)の合成を試みた。



Glyoxylic acidおよびdiaminomaleonitrileから誘導される1,6-dihydro-6-oxo-2,3-pyrazinedicarbonitrile(89)<sup>8)</sup>を種々の条件下に加水分解してジカルボン酸のモノナトリウム塩(91)を得た。化合物91を塩化チオニルと処理したのちメタノールと反応させてモノエステル(94)とし、94を脱炭酸させるとmethyl 1,6-dihydro-6-oxo-2-pyrazinecarboxylate(95)<sup>9)</sup>を与えた。他方91を直接脱炭酸させたのちエステル化して、methyl 4,5-dihydro-5-oxo-2-pyrazinecarboxylate(97)を合成した。次に、97をクロル化したのちMCPBAで酸化してmethyl 5-chloro-2-pyrazinecarboxylate 1-oxide (101)を得、101を加水分解して5-chloro-2-pyrazinecarboxylic acid 1-oxide (102)を合成した。化合物101および102を水酸化ナトリウム水溶液で処理したところ、目的とする88は得られずにいずれもN-oxide基が転移して生成したと考えられる5,6-dihydroxy-2-pyrazinecarboxylic acid (104)を得たのみであった (Chart 16および17)。

Chart 16



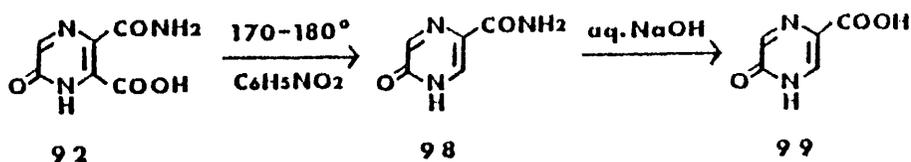
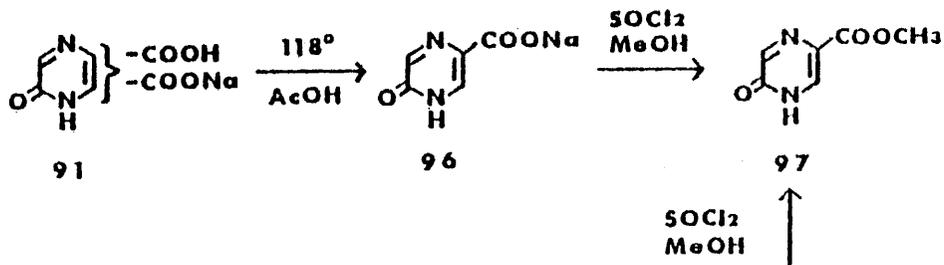
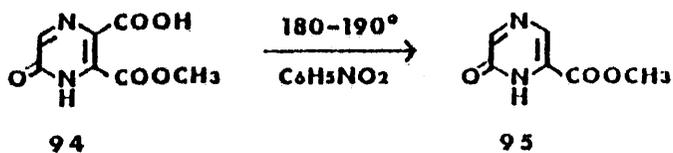
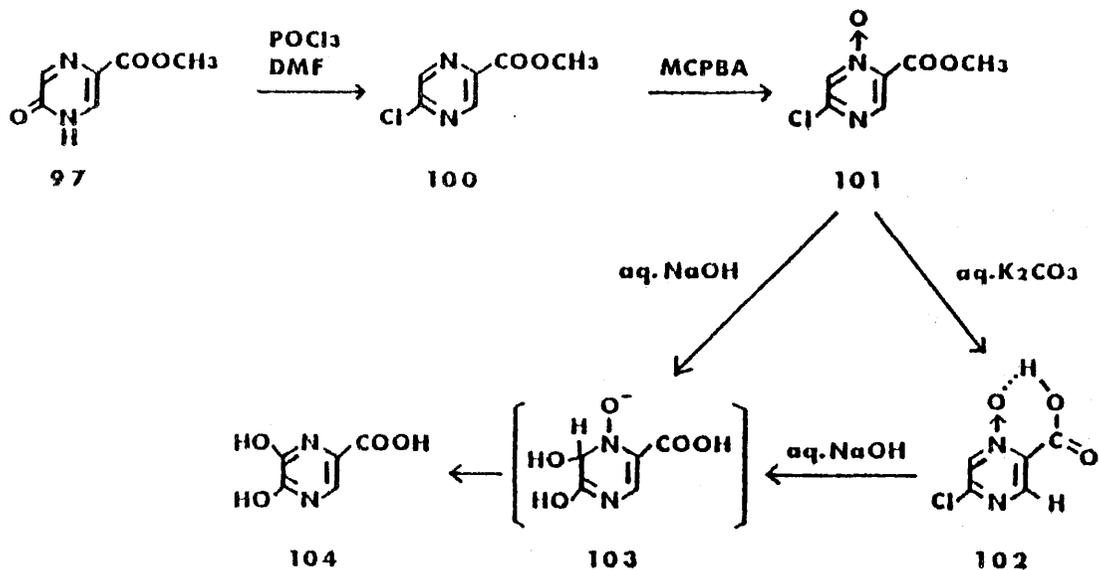


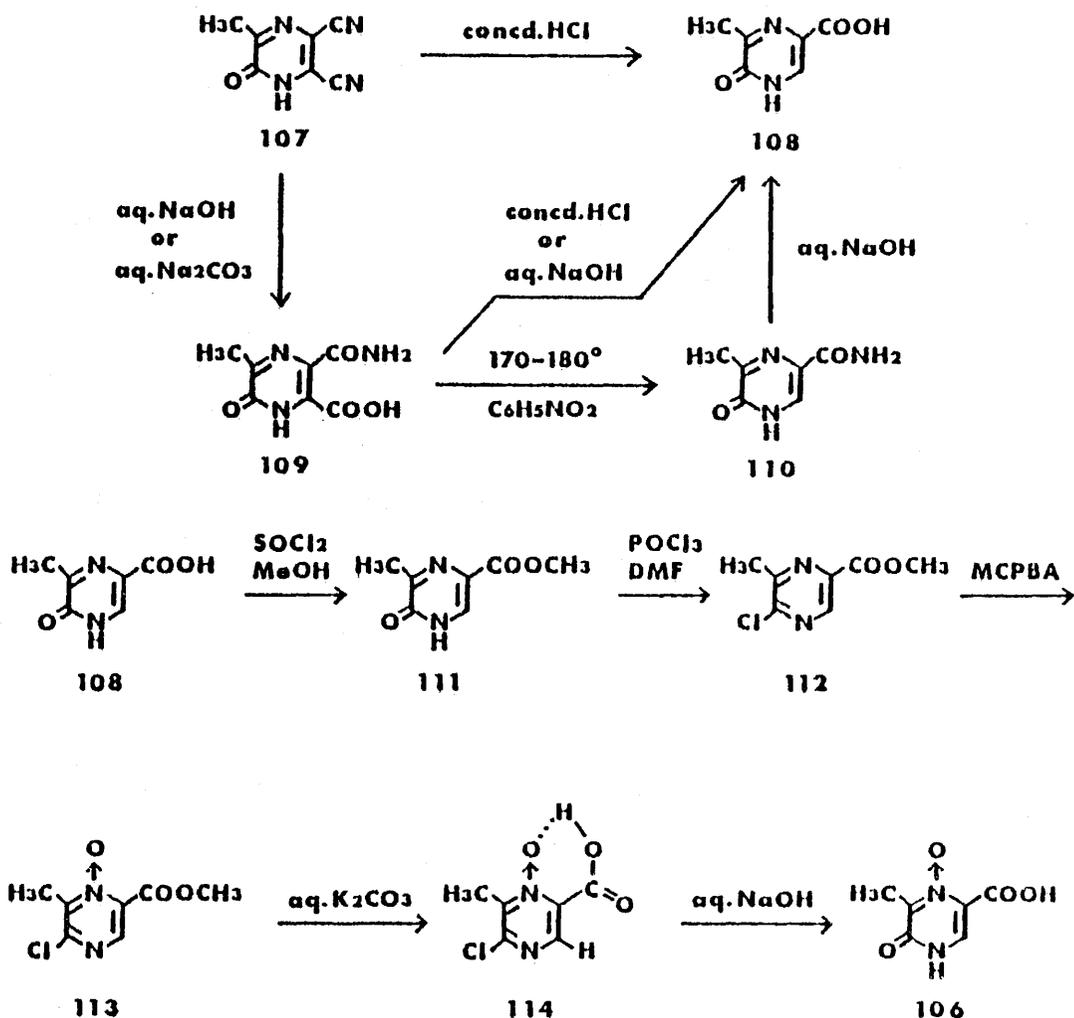
Chart 17



3-4 4,5-Dihydro-6-methyl-5-oxo-2-pyrazinecarboxylic Acid 1-Oxideの合成

4,5-Dihydro-6-methyl-5-oxo-2-pyrazinecarboxylic acid 1-oxide (106) を1,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-2,3-pyrazinedicarbonitrile (107)<sup>8,9)</sup> から合成した (Chart 18)。

Chart 18



#### 第四章 抗コクシジウム活性

ニワトリコクシジウム病に対する活性を *Eimeria tenella* を感染したヒナを用いるバタリー試験の方法に従って調べた。試験した化合物 (1, 2, 6-11, 14, 15, 19, 24-26, 28-40, 43, 44, 46, 48-52, 54-69, 71-87, 89-92, 94-100, 104, 106-112 および 114) 中で, 1, 2, 43, 44, 46, 59 および 60 に現在市販されている抗コクシジウム剤を上回る活性が認められた。それらの最小有効濃度は飼料中それぞれ 0.0125%, 0.05%, 0.00625%, 0.0016%, 0.00312%, 0.0025% および 0.0025% であった。

これらの結果からコクシジウム原虫の発育が uracil 類縁体および uridine 類縁体により阻害され, しかもヌクレオシドレベルにおいて活性が著しく強いことが分った。また orotic acid 類縁体によっても阻害されることが分った。

次に、1の抗コクシジウム活性に及ぼす種々の核酸関連化合物の影響について調べた。化合物1（飼料中濃度0.0125%）をorotic acidおよびadenineと組み合わせて投与すると、いずれの場合も等量以上の組み合わせの投薬において1の活性の顕著な消滅が認められた。これらのことから1の作用機作はピリミジンヌクレオチドde novo合成におけるorotic acid拮抗であると推定された。

#### 結 論

- 1) 2-(Hydroxyamino) acetamide誘導体をglyoxal類あるいはdiketone類と反応させることにより、酸化剤をを用いなくて2(1H)-pyrazinone 4-oxide誘導体を合成する新しい方法を確立した。
- 2) 2(1H)-pyrazinone 4-oxide誘導体のなかには、1)の新しい方法より従来の過酸酸化による方が好結果を与える場合があることを明らかにし、その合成法を確立した。
- 3) 1), 2)で述べた方法を用いて多数の2(1H)-pyrazinone 4-oxide誘導体, 1,6-dihydro-6-oxo-2-pyrazinecarboxylic acid 4-oxide誘導体および4,5-dihydro-5-oxo-2-pyrazinecarboxylic acid 1-oxide誘導体を合成した。
- 4) 合成した化合物について抗コクシジウム活性を調べた結果 2(1H)-pyrazinone 4-oxide, 1-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)-, 1-(2,3,5-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-および1-(2,3,5-tri-O-benzoyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-2(1H)-pyrazinone 4-oxideおよび1,6-dihydro-6-oxo-2-pyrazinecarboxylic acid 4-oxideが強い抗コクシジウム活性を有することを見出した。

#### 参考文献

- 1) a) 今井欣一, 松野年美, ファルマシア, **14**, 676 (1978).  
b) 今井欣一, 化学と工業, **33**, 176 (1980).  
c) 石井俊雄, ファルマシア, **7**, 92 (1971).  
d) 清水当尚, 片江宏巳, 化学の領域増刊, **101**, 57 (1973).
- 2) M. Bobek, A. Bloch, J. Med. Chem., **15**, 164 (1972).
- 3) M. Terao, K. Karasawa, N. Tanaka, H. Yonehara, H. Umezawa, J. Antibiot. (Tokyo), Ser. A, **13**, 401 (1960).
- 4) A. R. Katritzky, J. M. Lagowski, "Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides," Academic Press Inc. Ltd., London, 1971.
- 5) a) P. T. Berkowitz, T. J. Bardos, A. Bloch, J. Med. Chem., **16**, 183 (1973).  
b) B. Klein, E. O'Donnell, J. M. Gordon, J. Org. Chem., **29**, 2623, (1964).  
c) M. Terao, J. Antibiot. (Tokyo), Ser. A, **16**, 182 (1963).  
d) G. Palamidessi, L. Bernardi, Gazz. Chim. Ital., **93**, 339 (1963).  
e) G. T. Newbold, F. S. Spring, W. Sweeny, J. Chem. Soc., **1948**, 1855.
- 6) a) P. J. Lont, H. C. Van Der Plas, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, **92**, 449 (1973).  
b) N. Sato, J. Heterocycl. Chem., **15**, 665 (1978).  
c) 杉浦寿美, 井上昭二, 岸 義人, 後藤俊夫, 薬誌, **89**, 1646 (1969).
- 7) S. Okada, A. Kosasayama, T. Konno, F. Uchimarui, Chem. Pharm. Bull., **19**, 1344 (1971).

- 8) 株式会社クラレ, 協和ガス化学株式会社, 公開特許公報, 特開昭50—59379 (1975) [Chem. Abstr., **83**, 193380u (1975)]
- 9) 相模中央化学研究所, 公開特許公報, 特開昭51—34175 (1976) [Chem. Abstr., **85**, 78165g (1976)].

### 論文の審査結果の要旨

本論文は新しい抗コクシジウム薬の開発を目的として行なった研究で, 真野君は従来のこの研究領域での知見を解析して, 核酸の生合成に阻害作用を示す化合物が優れた抗コクシジウム作用を有していることに着目し, 2(1H)-pyrazinone 4-oxide(2)の誘導体を標的化合物として選んでその合成研究を行なった。真野君は 2-(hydroxyamino) acetamide 誘導体を glyoxal類, diketone類と反応させて(2)の誘導体を合成する新しい方法を確立し, この方法と, 従来知られていたピラジノン骨核を過酸々化する方法とを併用することによって目的化合物が合成できることを明らかにした。この方法を用いて約90種の化合物を合成した結果, 予期通り数種の化合物に市販の抗コクシジウム薬を凌ぐ活性のあることを明らかにした。

これらの業績は, メディシナルケミストリー及び合成化学の領域に寄与するところ大きく学位論として価値あるものと認めた。