



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	抗結核剤の研究(第26報) : ピリドピリダジンのイオウ化合物
Author(s)	柿本, 七郎; KAKIMOTO, Shichiro; 新谷, 紘子 他
Citation	結核の研究, 27-28, 1-3
Issue Date	1968-03-28
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26780
Type	departmental bulletin paper
File Information	27_28_P1-3.pdf



抗結核剤の研究 (第26報)*

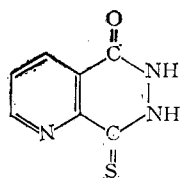
ピリドピリダジンのイオウ化合物

柿本七郎 新谷 紘子** 山本 健一

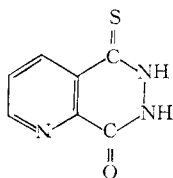
(北海道大学結核研究所)***

既報¹⁾に於て述べた如くイソニコチン酸ヒドラチッド(以下INH)のアルキル誘導体は有効である事からそのアルキル基に代ってメチレン基によってピリジン核に閉環したと考えられる種々のピリドピリダジン誘導体を作る事を企画した。²⁾ その間著者等は一方に於て臨床にも使用されているピリジンカルボチオアミドの誘導体

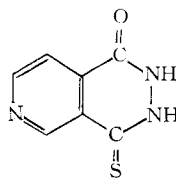
とも併せ考え、同一分子中にINHと共にチオアミド基を含んで閉環した化合物もあるいは有効でないかと考えられる。又これ等の化合物がもし有効であるならば、この二種類の活性基を含む事によって、この化合物及び個々の活性基を有する化合物との間の交差耐性の有様に対して興味をもって次の如き化合物を合成した。



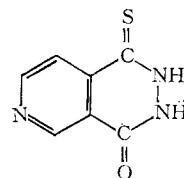
(I)



(II)



(III)



(IV)

ピリド[2,3- α]ピリダジン-5(6H)-オン-8(7H)-チオン(I)及びピリド[2,3- α]ピリダジン-8(7H)-オン-5(6H)-チオン(II)は夫々既知物質³⁾である8-クロロピリド[2,3- α]ピリダジン-5-オール及び5-クロロピリド[2,3- α]ピリダジン-8-オールを水酸化ナトリウムと水溶液中にて反応せしめて製した。

ピリド[3,4- α]ピリダジン-1(2H)-オン-4(3H)-チオン(III)及びピリド[3,4- α]ピリダジン-4(3H)-オン-1(2H)-チオン(IV)は次の如くして製した。

シニコメロン酸(V)より無水物(VI)を経てピリド[3,4- α]ピリダジン-1,4(2,3H)-ジオン(VII)となし、それをオキソ塩化リンにてジクロール化合物(VIII)を製し、それを単離する事なしに直ちに加水分解をしてピリド[2,3- α]ピリダジン系の場合より遙かに収量は悪いが2種のモノクロール化合物(IX, X)を純粋に得た。

この場合にそのいずれの化合物の構造がIX及びXに相当するかを決定する為には別の方法によって作られた

ものと比較し、異同鑑別をしなければ最終的には決定されない。ただ種々の溶媒に対する溶解度からピリド[2,3- α]ピリダジン系の場合に比較してIX及びXと仮定しておき、その夫々より純粋なるイオウ化合物(XI, XII)を製して、抗菌作用を行った。

抗菌作用は著者等の数度の報告に於けると全く同様に行った。同時に前報²⁾に於けるイオウ化合物も行ったが、夫れもINHの有効濃度の50倍の濃度にも有効なる化合物はなかった。これを以て見るにピリダジン核は結核菌によって容易に分解されないものと考えられる。若し分解されれば当然これ等の化合物からはいづれかの活性基が露出されて有効な物質があらわれるはずである。

実験の部

ピリド[2,3- α]ピリダジン-5(6H)-オン-8(7H)-チオン(I)——8-クロロピリド[2,3- α]ピリダジン-5-オールの2gを5gの40%水酸化ナトリウム溶液を含む100mlの水と2時間煮沸し、水を湯浴上にて蒸発し、残渣を3度水より再結晶し、得たる純粋なナトリウム塩を水溶液と

* 前報: Bull Chem. Soc. Jap. 40 153 (1967)

** 札幌市北1条西9丁目 第一製薬株式会社札幌支店

*** 札幌市北11条西5丁目

なし、酢酸にて沈澱せしむ、得たる結晶をジオキサンより2度再結晶し白色針状の結晶0.89gを得。分解点 265°
 分折値：C₇H₅ON₃S としての計算値；C, 46, 91；
 H, 2.81%。実験値；C, 46, 90；H, 2.92%

ピリド[2,3- α]ピリダジン-8(7H)-オン-5(6H)チオン(II)——(I)と同様にして、5-クロロピリジン[2,3- α]ピリダジン-8-オールより得る。分解点は(I)に比し非常に不明瞭で250°より徐々に分解しはじめ、300°にても完全には分解せず。赤外線吸収は(I)同様にシャープであり元素分析も理論値と一致す。

分折値：C₇H₅ON₃S としての計算値；C, 46.91；H, 2.81%。実験値；C, 47.06；H, 3.10%。

ピリド[3,4- α]ピリダジン-1,4(2,3H)-ジオン(VII)のクロル化——ピリド[2,3- α]ピリダジン-5,8(6,7H)-ジオンのクロル化と同様に行うが生成物を純粋に単離するのに前者の場合より非常に困難であった。原料VIIの25gをオキシン塩化リン250mlとジメチルアニリン25mlと共に約100°にて5時間熱したる後、減圧にて反応液を乾涸し、氷水にて処理するに飴状物質を得。これよりジクロロ化合物を単離出来ないの、2%NaOH液1ℓにて1時間湯浴上にて熱して加水分解し、酢酸にて沈澱せし(A)黒褐色の飴状物質をジオキサンにて抽出す。抽出液よりジオキサンを溜去して結晶を得(B)、このジオキサンに比較的難溶のものを濾去せる母液より得たる結晶性飴状物質と、又酢酸にて沈澱せしめ得たる沈澱を濾去せる(A)の母液を濃縮して得たる残渣をジオキサンにて抽出したるものとをナトリウム塩となして再結晶を繰返し、これを酢酸にて遊離し、ジオキサン更に水より再結晶を行い、0.5gの白色針状結晶を得た。融点208°。これをX即ち4-クロロピリド[3,4- α]ピリダジン-1(2H)-オンとす。

分折値：C₇H₄ON₃Cl としての計算値；C, 46.30；
 H, 2.22%。実験値；C, 46.17；H, 2.45%。

前記に得たるXよりジオキサンに比較的難溶(B)で、又そのナトリウム塩がXのそれより比較的の水に易溶のものを集め、再結晶を繰返し、酢酸により遊離し、更にジオキサンより再結晶をして融点297°の白色柱状結晶を純粋に得た。これを1-クロロピリド[3,4- α]-4(3H)-オン(IX)とす。

分折値：C₇H₄ON₃Cl としての計算値；C, 46.30；
 H, 2.22%。実験値；C, 46.38；H, 2.53%。

ピリド[2,4- α]ピリダジン-4(3H)-オン-1(2H)-チオン(IV)——IXの0.2gを40%NaHS0.5を含む水10mlと共に2時間煮沸したる後、水浴上で濃縮する。得たる結晶を水より2度再結晶をしたる後、酢酸にて遊離するに黄色の結晶性粉末を得。分解点300°以上。再沈澱を繰返すも赤外線吸収に変化を見ず。

分折値：C₇H₅ON₃S としての計算値；C, 46.91,
 H, 2.81%。実験値；C, 46.90；H, 2.92%。

ピリド[3,4- α]ピリダジン-1(2H)-オン-4(3H)-チオン(III)——IVと同様にしてXより製す。分解点300°以上の帯赤色の柱状結晶。

分折値：C₇H₅ON₃S としての計算値；C, 46, 91；
 H, 2.81%。実験値；C, 47, 06；H, 3.10%。

本研究にあたり、第一製薬株式会社より種々の御高配を受けた事を付記して感謝の意を表します。

文 献

- 1) S. Kakimoto and I. Tone ; J. Med. Chem. **7** 868 (1965)
- 2) S. Kakimoto and S. Tonooka ; Bull. Chem. Soc. Jap. **40** 153 (1967)
- 3) Y. Nitta et al. ; Chem. Pharm Bull. **13** 586 (1965)