

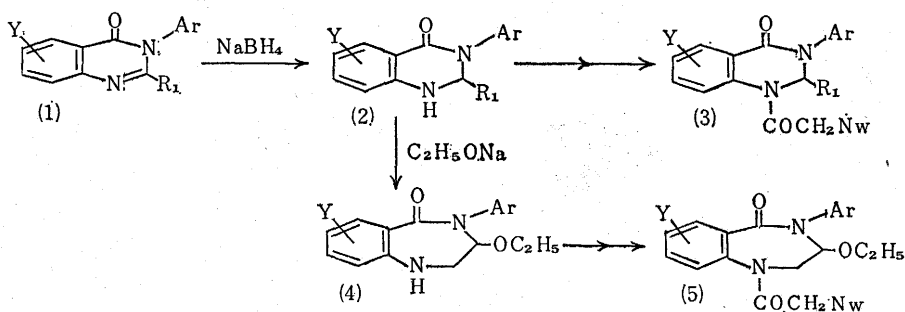
氏 名 山 田 義 久
 やま だ よし ひさ
 学位の種類 薬 学 博 士
 学位記番号 論 薬 博 第 130 号
 学位授与の日付 昭 和 49 年 5 月 23 日
 学位授与の要件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
 学位論文題目 **Quinazolinone 誘導体の合成と環拡大反応に関する研究**

論文調査委員 (主 査)
 教 授 岡田寿太郎 教 授 犬伏康夫 教 授 藤田栄一

論 文 内 容 の 要 旨

4-quinazolinone 類の中にはすでに医療に供されている 2-methyl-3-(o-tolyl)-4(3H)-quinazolinone (催眠剤) や 6-sulfamyl-7-chloro-4-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinazoline 誘導体(サイアサイド系利尿剤)を始め種々の薬理活性を示す化合物が知られており, 新規薬物の探索上極めて興味ある対象であると考えられる。著者は quinazolinone およびその近縁誘導体を合成し, それらの中に有効物質を探索することを目的とし本研究を行なった。

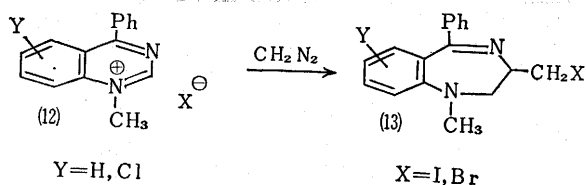
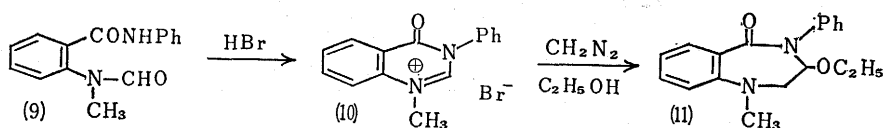
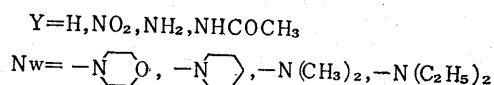
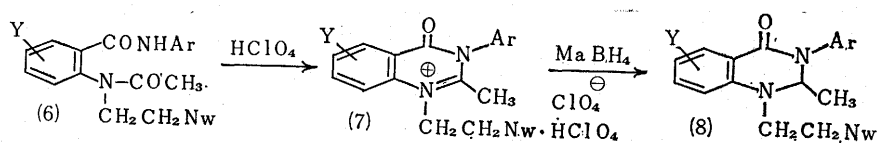
まず著者は, 強い催眠作用を持つ 2-methyl-3-(o-tolyl)-4(3H)-quinazolinone の部分修飾(1, 2二重結合の水素化とそれに続く 1 位 N 原子の aminoacyl 化または aminoalkyl 基の導入など)によって新たに鎮痛作用が付与されることを期待し 1-aminoacetyl-2-alkyl-3-aryl-4-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinazolin 類(3)および 1-aminoethyl-2-methyl-3-aryl-4-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinazolin 類(8)を合成した。これら誘導体の合成上の要点は 4(3H)-quinazolinone (1)の 1, 2二重結



Y=H, Cl, F, NO₂, CH₃O など

R₁=CH₃, C₂H₅, CH₂Cl, CH₂F など

Nw= $\text{--}\overset{\text{O}}{\text{N}}\text{--}$, $\text{--}\overset{\text{O}}{\text{N}}\text{--}$, $\text{--}\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ など



合の選択的還元と 1-aminoethyl-4-oxo-3, 4-dihydroquinazolinium 塩(7)の良い合成法を見出すことであった。種々検討の結果(1)を塩の型とするか、あるいは $BF_3 \cdot Et_2O$ の共存下、 $NaBH_4$ 還元によって中間体 4-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinazoline 類(2)を高収率で得ることができた。また quinazolinium 塩(7)の合成は 2-[N-(2-aminoethyl) acetamido] benzanilide 類(6)を酸によって一工程閉環することにより解決でき、続いての $NaBH_4$ 還元による 1-aminoethyl 誘導体(8)の合成ルートを見出した。

続いて、2 位に chloromethyl 基を有する一群の 4-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinazoline (2, $R_1 = CH_2Cl$) に $EtOH$ 中 $EtONa$ や 1, 8-diazabicyclo [5, 4, 0] undec-7-ene (DBU) のような強塩基を作用する環拡大反応により、3-ethoxy-4-aryl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-5H-1, 4-benzodiazepin-5-one 類(4)を合成することができた。この方法で合成された誘導体(4)は近年マイナートランキライザーとして繁用されている benzodiazepine 系精神安定剤とは構造的に近縁である上に上述の 1-置換-4-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinazoline 類(3, 8)の 7 員環同族体の合成中間体とも考えられる。著者はこの環拡大反応を用いて 1-aminoacetyl-3-ethoxy-4-aryl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-5H-1, 4-benzodiazepin-5-one 類(5)を合成した。また 1-methyl 誘導体(11)を合成する目的で 1-methyl-3-phenyl-4-oxo-3, 4-dihydroquinazolinium bromide (10)と diazomethane の反応を行ない比較的好収率で環拡大に成功した。

さらに、この環拡大反応を Medazepam 近縁化合物の合成に応用するため 1-methyl-4-phenylquinazo-

linium 塩(12)と diazomethane との反応を行なった。この場合は(10)の結果とは異なり反応は三方向に進行した。そして目的とする 1-methyl-3-halomethyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine 類(13)を主生成物として得たが、これは 1モルの quinazolinium 塩に 2モルの diazomethane が反応した結果生成したものとする。

以上に合成した約 200 種の新規化合物には当初期待したような鎮痛、鎮静作用は見られなかったが、それらの中に強い利胆作用を持つ 1-morpholinoacetyl-2-methyl-3-phenyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (3, $R_1=CH_3$, $Nw=-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \end{array}$)を見出すことができた。また、構造と活性の相関の考察から、これら誘導体に見られる利胆作用の活性中心が $\text{Ar}-\text{N}(\text{alkyl})-\text{C}-\text{C}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \end{array}$ にあることを結論した。

これらの成果により、薬化学の領域において、いささかの貢献をなし得たものとする。

論文審査の結果の要旨

本論文は、4-キナゾリノン誘導体を各種合成し、薬剤として有用な化合物を見出そうとした研究である。

まず 4-キナゾリノンの塩型をあるいは BF_3 共存下に、 NaBH_4 で還元することにより、テトラヒドロ体を合成し、1-アミノアセチル型化合物 48 種を得た。また 2-アセトアミドベンツアニリドを HClO_4 で閉環後、 NaBH_4 で還元して、1-アミノエチル型テトラヒドロキナゾリノン 13 種を合成した。

テトラヒドロキナゾリノンの 2 位にクロロメチル基が存在すると、アルコール中、ナトリウムアルコールで処理することにより、含窒素環が拡大して、3-エトオキシ-1,4-ベンゾジアゼピン-5-オンが得られることを見出し、この方法により、1-アミノアセチル-ベンゾジアゼピン 21 種を合成した。同様の環拡大反応は、ベンゾキナゾリニウム塩とジアゾメタンの反応によっても達成することができた。

以上の合成品およびその中間体として得られた新化合物は約 200 種であって、これらについて薬理試験を行なったところ、強い利胆作用を持つ化合物、例へば 1-モルフォリノアセチル-2-メチル-3-フェニル-4-オキソ-テトラヒドロキナゾリンが見出された。

以上の成果は、医薬品合成化学上、貢献するところがあり、本論文は薬学博士の学位論文として、価値あるものと認める。