制ガン剤の研究 (第15報¹⁾) 置換 Styrylpyridazine N-Oxide 類の
合成ならびにその制ガン性について板井孝信, 末吉祥子, 名当国臣,^{2a)} 水野伝一^{2b)}国立衛生試験所,^{2a)} 東京大学薬学部^{2b)}Potential Anti-Cancer Agents. XV.¹⁾ Synthesis of Substituted Styrylpyridazine
N-Oxides and Their Anti-Cancer ActivityTAKANOBU ITAI, SHOKO SUEYOSHI, KUNIOMI NATO,^{2a)} and DENICHI MIZUNO^{2b)}National Institute of Hygienic Sciences^{2a)} and Faculty of
Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo^{2b)}

(Received June 8, 1968)

Condensation products of monomethylpyridazine 1-oxides and various substituted benzaldehydes were prepared and their anti-cancer activity was examined using Ehrlich carcinoma cells. 4-(*p*-Nitrostyryl)pyridazine 1-oxide (IVa), 5-(*m*-nitrostyryl)pyridazine 1-oxide (Vb), 5-(*p*-methoxystyryl)pyridazine 1-oxide (Vc), 5-(3',4'-dimethoxystyryl)pyridazine 1-oxide (Vd), 6-(*m*-nitrostyryl)pyridazine 1-oxide (VIb) and 6-(*p*-methoxystyryl)pyridazine 1-oxide (VIc) were found to have some anti-cancer effect against solid tumor, but none of the synthesized compounds showed a better effect than 6-mercaptopurine.

著者等は methylpyridazine N-oxide 類におけるメチル基の活性を検討するため、これらメチル誘導体とベンズアルデヒドとの縮合反応を行ない、種々の styrylpyridazine N-oxide 類を合成したが、^{3a)} これらのうち 4-(*p*-nitrostyryl)pyridazine 1-oxide は cylinder plate method によりスクリーニングした結果、弱い制ガン性を示した。^{3b)}

一方この一連の研究において、3- または 6-置換 4-nitropyridazine 1-oxide および 3- または 6-置換 5-nitropyridazine 1-oxide が制ガン性を有することから、⁴⁾ ニトロ基の位置、核の置換基を変えて制ガン性をもった活性ニトロ化合物を探索してきた。今回は styryl 基中の phenyl 基に種々の置換基をもつ styrylpyridazine 1-oxide 類を合成しその制ガン性について検討し若干の知見を得たので報告する。

置換 Styrylpyridazine 1-Oxide 類の合成 Methylpyridazine N-oxide 類のメチル基の活性についてはすでに報告したが、^{3a)} これらメチル基の活性を利用し 3-, 4-, 5- および 6-methylpyridazine 1-oxide (Ia, Ib, Ic および Id) と種々の置換ベンズアルデヒドとの反応を行なった。その結果を Table I に示した。用いられたアルデヒドは *p*-ニトロベンズアルデヒド (IIa), *m*-ニトロベンズアルデヒド (IIb), アニスアルデヒド (IIc) およびペラトラルアルデヒド (IId) で、縮合剤はナトリウムメトキシド、反応温度は 65±5° である。*o*-ニトロベンズアルデヒドとこれら methylpyridazine 1-oxide 類との縮合は、いずれの場合も樹脂化し目的物を単離し得ず、また Ib と IId との反応では生成物を結晶として取り出すことができなかった。ここに合成された化合物のあるものは薄層クロマトグラフィーにより 2 つのスポットを与えるが、これは *cis* および *trans* 異性体によるものと思われるが、再結晶およびカラムクロマトグラフィーにより分離することは困難であった。

1) 第14報: T. Itai, S. Natsume, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **12**, 288 (1964).

2) Location: a) 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo; b) Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo.

3) a) T. Itai, S. Sako, G. Ogusa, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **11**, 1146 (1963); b) 宮沢文雄, 板井孝信, 衛生試験報, **81**, 98 (1963).4) 中村正夫, 板井孝信, 衛生試験報, **78**, 157 (1960).

TABLE I. Condensation of Monomethylpyridazine 1-Oxides with Various Substituted Benzaldehydes

Compounds	R	Yields (%)	Reaction time (hr)	mp ^{a)} (°C)	Appearance	Solvent of recrystalln.
3-Substituents						
IIIa	<i>p</i> -NO ₂ -	13.8	8	240—241 ^{b)}	orange needles	EtOH
IIIb	<i>m</i> -NO ₂ -	36.7	8	247—248	yellow needles	EtOH
IIIc	<i>p</i> -CH ₃ O-	40.0	8	149—150	yellow needles	EtOH
IIId	3',4'-di-CH ₃ O-	49.7	8	109—120	yellow needles	EtOH
4-Substituents						
IVa	<i>p</i> -NO ₂ -	49.2	1	238 ^{b)}	yellow needles ^{c)}	EtOH
IVb	<i>m</i> -NO ₂ -	42.7	1	239—240 ^{b)}	yellow needles	EtOH
IVc	<i>p</i> -CH ₃ O-	24.1	3	134—140	yellow needles ^{c)}	EtOH
5-Substituents						
Va	<i>p</i> -NO ₂ -	65.0	1	260—261 ^{b)}	pale yellow needles	EtOH
Vb	<i>m</i> -NO ₂ -	73.7	8	237.5—238.5 ^{b)}	yellowish white powder	EtOH
Vc	<i>p</i> -CH ₃ O-	48.2	3	149.5—151	yellow needles	EtOH
Vd	3',4'-di-CH ₃ O-	60.0	2	158.5—161	yellow powder	EtOH
6-Substituents						
VIa	<i>p</i> -NO ₂ -	43.8	8	248 ^{b)}	yellow powder	EtOH
VIb	<i>m</i> -NO ₂ -	72.6	6	215—216	yellow needles	EtOH
VIc	<i>p</i> -CH ₃ O-	62.6	8	159—159.5	pale yellow scales	C ₆ H ₆
VId	3',4'-di-CH ₃ O-	76.8	8	109—111	yellow needles	C ₆ H ₆ ^{d)}

a) All melting points are uncorrected.

b) with decomposition point

c) Thin-layer chromatography indicated the presence of two spots.

d) The crystals were separated from benzene solution by adding a small amount of H₂O.

抗腫瘍性実験結果

合成された化合物についてエーリッヒ腹水ガンを用いる抗腫瘍性スクリーニング法⁵⁾にしたがい実験した結果 Table II に示したように 6 種類の styryl 化合物が皮下接種群で±を示したが、結局対照に用いた 6-mercapto-purine より効果のすぐれたものは認められなかった。

TABLE II. Anti-Cancer Activity of Various Pyridazine 1-Oxides as tested with Ehrlich Carcinoma Cells

Compound	Dosis γ/day mouse for 7 days I.P.	Toxicity (Death occurring within 9 days)	I.P. Transplantation		S.C. Transplantation Average tumor weight ratio (%) (Evaluation)
			Viability (After 30 days)	Average longevity (Range)	
IIIa	1200	1/5	0/5	14.8	105
	250	0/5		(12—17)	(—)
IIIb	1200	0/5	0/5	15.8	116
	1200	0/5		(14—17)	(—)
IIIc	1200	0/5	0/5	17.0	83.3
	1200	0/5		(15—21)	(—)
IIId	1200	0/5	0/5	15.0	88.5
	300	0/5		(9—20)	(—)
IVa	1200	0/5	0/5	16.2	73.7
	1000	0/5		(14—20)	(±)

5) Y. Egashira, *et al.*, *Jap. J. Med. Sci. Biol.*, **12**, 463 (1959).

IVb	1200	0/5	0/5	17.2	89.2
	900	0/5		(14—28)	(—)
IVc	1200	0/5	0/5	16.4	81.8
	1000	0/5		(12—19)	(—)
Va	1200	0/5	0/5	15.8	87.9
	1000	0/5		(12—19)	(—)
Vb	1200	0/5	0/3	16.0	55.0
	1000	2/5		(14—17)	(±)
Vc	1200	0/5	0/4	16.0	71.3
	900	1/5		(13—17)	(±)
Vd	1200	0/5	0/5	18.0	61.8
	1200	0/5		(15—20)	(±)
VIa	1200	0/5	0/5	19.6	119
	1200	0/5		(19—20)	(—)
VIb	1200	0/5	0/5	16.8	54.0
	1200	0/5		(12—22)	(±)
VIc	1200	0/5	1/5	24.0	68.8
	1200	0/5		(19—>30)	(±)
VId	1200	0/5	1/5	24.4	108
	1200	0/5		(16—>30)	(—)
VII ^{a)}	1200	0/5	0/4	19.8	77.5
	1200	1/5		(16—21)	(—)

a) VII: strylypyridazine 1-oxide^{3a)}

実験の部

Monomethylpyridazine 1-Oxides と置換ベンズアルデヒドとの反応 Monomethylpyridazine 1-oxide (Ia—IId) 0.004 mole に 0.0052 mole の各種置換ベンズアルデヒド (IIa—IIId) および 0.008 mole の Na を含む無水 MeOH を加えて溶かし、封管中で $65 \pm 5^\circ$ で反応させる。冷後、析出した結晶をろ過し、再結晶する。または反応後 MeOH を留去し、 CHCl_3 で抽出し、再結晶かまたはアルミナカラムクロマトグラフィーにより精製する。これら化合物の薄層クロマトグラフィーには silica gel G を用い、展開溶媒としては acetone- CHCl_3 (1:1) を用いた。それぞれのスポットは I_2 による呈色、または紫外線 (UV) によるけい光によって検出できる。

TABLE III

Compound	Formula	Calcd. (%)			Found (%)			UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ)
		C	H	N	C	H	N	
IIIa	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}_3$	59.26	3.73	17.28	60.04	3.99	17.24	284(4.17), 316(4.14)
IVa	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}_3$	59.26	3.73	17.28	59.51	3.98	17.65	366(4.54)
Va	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}_3$	59.26	3.73	17.28	59.43	4.16	17.82	271(4.33)
VIa	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}_3$	59.26	3.73	17.28	59.47	3.80	17.66	239(4.08), 291(4.17), 335(4.21)
IIIb	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}_3$	59.26	3.73	17.28	59.43	3.80	16.63	274(4.36), 350(3.83)
IVb	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}_3$	59.26	3.73	17.28	59.45	3.81	17.21	246(4.08), 320(4.36), 349(4.37)
Vb	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}_3$	59.26	3.73	17.28	59.20	3.76	17.32	270(4.45), 302(4.22)
VIb	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}_3$	59.26	3.73	17.28	59.21	3.93	17.73	273(4.36)
IIIc	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$	68.41	5.30	12.27	67.73	5.33	12.62	240(3.90), 332(4.11)
IVc	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$	68.41	5.30	12.27	68.08	5.59	12.91	229(4.02), 276(4.09), 326(3.85)
Vc	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$	68.41	5.30	12.27	68.04	5.47	12.50	245(4.48), 270(4.46), 340(4.29)
VIc	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$	68.41	5.30	12.27	67.76	5.59	12.60	241(4.17), 348(4.42)
IIId	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	62.91	5.66	10.48	63.44	5.71	10.56	261(4.22), 368(4.27)
IVd	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	62.91	5.66	10.48	63.58	5.26	11.16	267(4.20), 359(4.10)
VIId	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	60.86	5.84	10.14	60.75	6.09	10.65	256(3.81), 354(3.88)

謝辞 終わりに、御協力をいただいた当所合成化学研究部長 鈴木郁生博士に御礼申し上げます。また元素分析を実施された東京薬科大学女子部元素分析室の方々に感謝します。また研究費の一部は文部省科学研究費によりました。