複素環化合物の研究 (第1報) 1,3,5-Triazine 誘導体の合成と
一般薬理作用について その 1¹⁾

辻川輝昭, 武居三郎, 津島 進, 津田 喬, 塚村和夫,
白川研蔵, 千葉祐広, 名川雄児, 油井 亨
武田薬品中央研究所²⁾

Studies on Heterocyclic Compounds. I. Syntheses of 1,3,5-Triazine
Derivatives and Their Pharmacological Activities. (1)¹⁾

TERUAKI TSUJIKAWA, SABURO TAKEI, SUSUMU TSUSHIMA, TAKASHI TSUDA,
KAZUO TSUKAMURA, KENZO SIRAOKAWA, SUKEHIRO CHIBA,
YUJI NAGAWA and TOHORU YUI

Central Research Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.²⁾

(Received April 30, 1974)

6-Alkoxy-2-alkyl-4-amino-1,3,5-triazines and related compounds were synthesized and their pharmacological activities were examined. Main characteristics of these compounds after their intraperitoneal administration were divided into two categories, sedation and convulsion. The sedative effect was parallel to potentiation of barbiturate hypnosis. No clear relationship was found between anticonvulsant and sedative effects. In many cases, the compounds with phenylpiperazinyl group produced fall in blood pressure. This hypotension seems to be due at least in part, to central action of the compound.

著者らは中枢神経系作用物質の探索研究の際に 1,3,5-triazine 系化合物特に 4-amino-6-methoxy-2-methyl-1,3,5-triazine (III-2) (CV-399) が興味ある作用³⁾を有することを認め関連化合物を合成し1次スクリーニング試験を実施した。その結果得られた興味ある知見を報告する。

合成の部

III-2 は 3-amidino-2-methylpseudourea hydrochloride (Ia)⁴⁾ を等モルの金属ナトリウムを溶解したメタノールに加えて遊離塩基とし, これに ethyl acetate を添加して数日間常温で放置することによって得られる。原料 Ia の代りに 2-ethyl 体 (Ib) または 2-methoxyethyl 体 (Ic) を使用すればそれぞれ 4-amino-6-ethoxy-2-methyl-1,3,5-triazine (III-34), 4-amino-6-(2-methoxyethoxy)-2-methyl-1,3,5-triazine (III-48) が得られる。さらに ethyl acetate のみならず種々のカルボン酸エステル類 (II) たとえば脂肪族, 芳香族カルボン酸エステルあるいはピリジンカルボン酸エステルをアルコール含有アルコール中で I と反応させてそれぞれ相当する置換基を 2 位に有する 1,3,5-triazine 体 (III) を得たが芳香族カルボン酸エステルとして ethyl *p*-aminobenzoate あるいは methyl 3,4,5-trimethoxybenzoate と Ia との場合には目的物を得ることができなかった (A 法)。この方法で合成した化合物は一般に水に難溶性で, 反応終了後多量の水を加え結晶を析出させ単離したが, 場合によっては水を添加する前に大半の溶媒を低温で減圧下に留去して結晶を析出させた。なお後述のような理由から反応溶媒であるアルコールとしては原料として Ia を用いる際はメタノールを, Ib ではエタノールを, Ic では ethyleneglycol monomethyl ether を使用した。

1) Takeda Chemical Ind. Ltd., Japan. Patent 475388 (1966); *idem*, Japan. Patent 480109 (1966); *idem*, U.S. Patent 3317528 (1967); *idem*, U.S. Patent 3258462 (1966); *idem*, Brit. Patent 1017450 (1966); *idem*, Brit. Patent 1018106 (1966); *idem*, Fr. Patent 3128M (1965); *idem*, Fr. Patent 1380818 (1964).

2) Location: Juso-Nishinocho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

3) 千葉祐広, 名川雄児, 油井 亨, 日薬理誌, 66, 64 (1970); 千葉祐広, 名川雄児, 油井 亨, 日薬理誌, 66, 76 (1970).

4) a) R.L. Dutta, S. Lahiry, *J. Indian Chem. Soc.*, 37, 789 (1960); b) 河野賢太郎, 大戸敬二郎, 有機合成化学, 20, 568 (1962).

Chart 1

Ib と methyl methacrylate の反応を行なうと目的とする 4-amino-6-ethoxy-2-isopropenyl-1,3,5-triazine (III-36) が得られるのに反し, methyl acrylate と Ia の反応では 2-vinyl 体は得られず, 4-amino-6-methoxy-2-(2-methoxyethyl)-1,3,5-triazine (III-50) が生成した. Methyl acrylate にナトリウムメチラートを作用させると methyl 3-methoxypropionate (IV) となることがすでに報告⁵⁾ されているので, 本反応においても閉環反応に先んじて IV が生じ, Ia と反応して III-50 を与えたとも考えられるので, これを確かめるために IV と Ia とを同様な条件下で反応させたが目的とする (2-2-methoxyethyl) 体の生成量は痕跡程度であった. したがって methyl acrylate を用いる反応ではまず閉環反応がおこって 4-amino-6-methoxy-2-vinyl-1,3,5-triazine となったのちメタノールが付加して III-50 を生ずるものと思われる. また Ia と diethyl oxalate とを反応させると融点 167—170° を示し $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_3\text{N}_4$ の組成を有する生成物が得られたが本品はジエチルエステルの代りに dimethyl oxalate を使用した場合の成績体とも一致することから予期した ethyl 4-amino-6-methoxy-1,3,5-triazine-2-carboxylate ではなくエステル交換によって methyl 4-amino-6-methoxy-1,3,5-triazine-2-carboxylate (III-7) が得られたものと考えられる.

つぎに原料化合物 (I) をアセトニトリルに懸濁させ, これに水酸化ナトリウム水溶液を添加した後 A 法のカルボン酸エステル (II) の代りに相当する酸クロリド (B 法) または酸無水物 (C 法) を反応させてトリアジン体を合成した. これらの方法では I の遊離塩基が水に不安定なため反応温度を 0° 以下に保つ必要があるが, III-2 の合成では B および C 法とも A 法に比し収率はすぐれていた.

以上の方法では III における R が原料 (I) の R と同一基であったが, 反応条件によっては原料とは異なった R を持つ III を合成することが可能となる (D 法). たとえば Ia と ethyl acetate との反応を $\text{CH}_3\text{ONa}-\text{CH}_3\text{OH}$ で実施すると前述のように III-2 のみが生成するが, 溶媒として $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ または *sec*- $\text{PrONa}-\text{sec-PrOH}$ を用いると主生成物はそれぞれ 6-エトキシ体 (III-34) または 6-イソプロポキシ体 (III-45) となり, 6-メトキシ体 (III-2) の生成はいずれの場合も微量または痕跡程度であった. また Ib と ethyl acetate とを $\text{CH}_3\text{ONa}-\text{CH}_3\text{OH}$ 溶媒中で反応させてもアルコキシ基の交換がおこり, 主生成物は 6-メトキシ体 (III-2) で 6-エトキシ体 (III-34) は痕跡程度しか生じないことが薄層クロマトグラフィーによって確かめられた. 以上の反応ではナトリウムエチラートを含むエタノール中に Ia を溶解して室温で 4 時間放置して反応させたのちピクリン酸を加え 3-amidino-2-ethylpseudourea を picrate として単離することができたことから I が iminoether 体であるためナトリウムアルコラートで遊離塩基となったのち溶媒のアルコールとの間でアルコキシ基の交換を

Chart 2

5) T. Purdie, W. Marshall, *J. Chem. Soc.*, 59, 474 (1891).

TABLE I. 6-Alkoxy-4-amino-2-substituted-1,3,5-triazines

Compd. No.	Substituents		Meth- od	Yield (%)	Appear- ance	Recrystd. from	mp (°C)	Formula	Analysis (%)		
	R	R ₁							C	H	N
III-1	CH ₃	H	A	29.1	needles	AcOH	187—188 ^{a)}	C ₄ H ₆ ON ₄	38.09 (38.56)	4.80 4.89	44.42 44.56
III-2	CH ₃	CH ₃	A	29.8	needles	dil. AcOH	256—257 ^{b)}	C ₆ H ₈ ON ₄	42.85 (43.02)	5.75 5.76	39.98 39.80
			B	69.7	needles	dil. AcOH	256—257 ^{b)}				
			C	42.6	needles	dil. AcOH	256—257 ^{b)}				
III-3	CH ₃	C ₂ H ₅	A	29.9	powder	H ₂ O	150—151	C ₆ H ₁₀ ON ₄	46.74 (46.62)	6.54 6.73	
III-4	CH ₃	C ₃ H ₇	A	19.0	flakes	H ₂ O	111—111.5	C ₇ H ₁₂ ON ₄	49.99 (49.87)	7.19 7.09	33.31 33.32
III-5	CH ₃	CH ₂ Cl	A	53.0	plates	dil. CH ₃ OH	164—165 ^{c)}	C ₅ H ₇ ON ₄ Cl	34.39 (34.33)	4.04 4.24	
III-6	CH ₃	CF ₃	A	26.2	needles	dil. CH ₃ OH	162—163	C ₅ H ₃ ON ₄ F ₃ ^{d)}	30.94 (31.41)	2.60 2.81	28.87 29.15
III-7	CH ₃	COOCH ₃	A	25.2	needles	H ₂ O	173—175	C ₆ H ₈ O ₂ N ₄	39.13 (39.07)	4.38 4.49	30.42 30.60
III-8	CH ₃	CH ₂ CN	A	43.0	needles	H ₂ O	211—212 ^{c)}	C ₆ H ₇ ON ₄	43.63 (43.79)	4.27 4.34	42.41 42.41
III-9	CH ₃	CH ₂ OC ₂ H ₅	A	10.8	needles	H ₂ O	135—136	C ₇ H ₁₂ N ₄ O ₂	45.64 (45.23)	6.57 6.58	
III-10	CH ₃	(CH ₂) ₂ SC ₂ H ₅	A	39.8	plates	ligroin + C ₂ H ₅ - OH (15:1)	95—96	C ₈ H ₁₄ ON ₄ S	44.85 (45.03)	6.59 6.62	
III-11	CH ₃	C ₆ H ₅	A	10.0	prisms	CH ₃ OH	163—164	C ₁₀ H ₁₀ ON ₄	59.39 (59.22)	4.98 5.09	27.71 28.03
III-12	CH ₃		A	32.0	needles	CH ₃ OCH ₂ - CH ₂ OH	250	C ₁₀ H ₉ O ₃ N ₅	48.58 (48.51)	3.67 3.53	28.33 28.35
III-13	CH ₃		A	37.0	prisms	dil. AcOH	209—210	C ₉ H ₉ ON ₅	53.19 (53.16)	4.46 4.15	34.47 34.45
III-14	CH ₃		A	10.9	powder	dil. AcOH	240 (decomp.)	C ₉ H ₉ ON ₅	53.19 (53.40)	4.46 4.64	
III-15	CH ₃		A	50.0	powder	AcOH	240 (decomp.)	C ₉ H ₉ ON ₅	53.19 (52.98)	4.46 4.63	34.47 34.47
III-16	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	A	50.7	plates	dil. CH ₃ OH	181.5—182.5	C ₁₁ H ₁₂ ON ₄	61.09 (60.87)	5.59 5.69	
III-17	CH ₃	CH:CHC ₆ H ₅	A	13.1	powder	dil. C ₂ H ₅ OH	169—171	C ₁₂ H ₁₂ ON ₄	63.14 (63.33)	5.30 5.40	24.55 24.50
III-18	CH ₃	CH ₂ OC ₆ H ₅	A	67.0	needles	dil. CH ₃ OH	167—169	C ₁₁ H ₁₂ O ₂ N ₄	56.89 (57.25)	5.21 5.22	
III-19	CH ₃	(CH ₂) ₂ SC ₆ H ₅	A	38.3	prisms	dil. CH ₃ OH	138—140	C ₁₂ H ₁₄ ON ₄ S	54.96 (55.04)	5.38 5.56	
III-20	CH ₃	CH ₂ N	A	22.5	needles	AcOEt	171—173	C ₉ H ₁₂ O ₂ N ₅	47.99 (48.25)	6.71 6.83	31.09 30.69
III-21	CH ₃	(CH ₂) ₂ N	A	15.7	needles	AcOEt	151—153	C ₁₀ H ₁₇ O ₂ N ₅	50.19 (50.29)	7.16 7.17	29.27 28.77
III-22	CH ₃	CH ₂ N	A	23.2	powder	CH ₃ OH	204—205	C ₁₃ H ₂₀ ON ₆	59.98 (60.45)	6.71 6.63	
III-23	CH ₃	(CH ₂) ₂ N	A	32.8	plates	dil. CH ₃ OH	166—167	C ₁₆ H ₂₂ ON ₆ ^{d)}	61.13 (61.07)	7.05 7.36	26.73 26.53
III-24	CH ₃	(CH ₂) ₂ N	A	33.6	powder	dil. CH ₃ OH	175—176	C ₁₇ H ₂₄ ON ₆	62.17 (62.31)	7.37 7.58	25.59 25.53
III-25	CH ₃	(CH ₂) ₂ N	A	35.7	powder	dil. CH ₃ OH	185—186	C ₁₆ H ₂₁ ON ₆ Cl	55.08 (55.37)	6.07 5.96	24.09 24.45
III-26	CH ₃	(CH ₂) ₂ N	A	35.0	needles	dil. CH ₃ OH	185—186	C ₁₇ H ₂₄ O ₂ N ₆	59.28 (59.17)	7.02 7.16	24.40 24.51
III-27	CH ₃	(CH ₂) ₂ N	A	18.5	plates	dil. C ₂ H ₅ OH	168—170	C ₁₆ H ₂₁ ON ₆ Cl	55.08 (55.39)	6.07 6.11	24.09 23.79
III-28	CH ₃	(CH ₂) ₂ N	A	28.0	plates	dil. CH ₃ OH	179—181	C ₁₆ H ₂₁ ON ₆ Cl	55.08 (54.90)	6.07 6.27	24.09 24.06
III-29	CH ₃	(CH ₂) ₂ N	A	33.6	powder	dil. C ₂ H ₅ OH	148—149	C ₁₇ H ₂₄ ON ₆	62.17 (62.07)	7.37 7.14	25.59 25.77
III-30	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃)N	A	14.1	powder	dil. C ₂ H ₅ OH	158—160	C ₁₇ H ₂₄ ON ₆	62.17 (61.95)	7.37 7.29	25.59 25.62
III-31	CH ₃	(CH ₂) ₂ N	A	32.8	powder	dil. CH ₃ OH	146—147	C ₁₇ H ₂₄ ON ₆	62.17 (62.11)	7.37 7.26	25.59 25.50
III-32	CH ₃	(CH ₂) ₂ N	A	29.2	powder	dil. C ₂ H ₅ OH	151—152	C ₁₈ H ₂₆ ON ₆	63.13 (63.34)	7.65 7.63	24.54 24.64
III-33	C ₂ H ₅	H	A	17.0	powder	H ₂ O	174—174.5	C ₆ H ₈ ON ₄	42.85 (43.13)	5.75 5.61	39.98 39.27

III-34	C_2H_5	CH_3	B	22.7	powder	C_2H_5OH	173—175 ^{a)}	$C_8H_{10}ON_4$	46.74 6.54 (46.88 6.64)
			D	29.1	powder	C_2H_5OH	172—173		
			E	72.8	powder	C_2H_5OH	173—174		
III-35	C_2H_5	C_2H_5	C	30.7	pillars	H_2O	101—103	$C_7H_{12}ON_4$	49.99 7.19 (49.83 7.13)
III-36	C_2H_5	$-C \begin{smallmatrix} CH_2 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$	A	13.0	pillars	C_2H_5OH	113	$C_8H_{12}ON_4$	53.32 6.71 31.09 (53.30 6.69 31.37)
III-37	C_2H_5	CF_3	A	40.0	needles	dil. C_2H_5OH	117—118	$C_8H_7ON_4F_3$ ^{b)}	34.79 3.41 27.09 (34.75 3.48 27.00)
III-38	C_2H_5	CH_2CN	A	16.7	powder	H_2O	142—143 ^{b)}	$C_7H_9ON_5$	46.92 5.06 39.09 (46.89 5.15 38.83)
III-39	C_2H_5	$(CH_2)_2SC_2H_5$	E	28.2	prisms	ligroin	80—83	$C_9H_{16}ON_4S$	47.36 7.07 24.55 (47.20 7.05 24.74)
III-40	C_2H_5		E	37.7	prisms	AcOH	228—230	$C_{10}H_{11}ON_5$	55.29 5.10 32.24 (54.98 5.20 32.22)
III-41	C_2H_5	$CH_2C_6H_5$	E	37.6	powder	dil. C_2H_5OH	134—136	$C_{13}H_{14}ON_4$	62.59 6.13 24.33 (62.57 6.08 24.86)
III-42	C_2H_5	$(CH_2)_2N \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} N-C_6H_5$	A	17.3	needles	dil. C_2H_5OH	131—132	$C_{17}H_{24}ON_6$	62.17 7.37 25.59 (62.23 7.48 25.60)
III-43	C_2H_5	$(CH_2)_2N \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} N \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{phenyl-CH}_3$	A	15.1	needles	dil. C_2H_5OH	158—160	$C_{18}H_{22}ON_6$	63.13 7.65 24.54 (63.21 7.51 24.22)
III-44	C_2H_5	$(CH_2)_3N \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} N \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{phenyl-CH}_3$	E	57.5	plates	dil. C_2H_5OH	139—141	$C_{18}H_{22}ON_6$	64.02 7.92 23.58 (63.71 7.80 23.35)
III-45	$CH(CH_3)_2$	CH_3	E	50.0	prisms	H_2O	147—148.5 ^{f)}	$C_7H_{12}ON_4$	49.99 7.19 33.31 (49.79 7.24 33.09)
			D	54.3 ^{b)}	prisms		147—148		
III-46	$CH(CH_3)_2$	CF_3	E	47.0	prisms	dil. CH_3OH	86	$C_7H_9ON_4F_3$	37.84 4.08 25.22 (37.93 4.13 25.28)
III-47	$(CH_3)_2CH$	CH_3	E	30.8	prisms	H_2O	115—117 ^{b)}	$C_8H_{14}ON_4$	52.73 7.74 30.75 (52.90 7.66 30.96)
III-48	$(CH_2)_2OCH_3$	CH_3	A	19.4	needles	ligroin + C_2H_5OH	131—133	$C_7H_{12}O_2N_4$	45.46 6.57 (45.89 6.66)
III-49	$(CH_2)_2OCH_3$	$(CH_2)_3N \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} N-C_6H_5$	A	15.5	powder	ligroin + C_2H_5OH	100—102	$C_{18}H_{22}O_2N_6$	60.31 7.31 23.45 (60.12 7.40 23.11)
			m)	54.5	needles	CH_3OH	123—125	$C_7H_{12}O_2N_4$	45.64 6.57 30.42 (45.50 6.60 30.71)
III-50	CH_3	$(CH_2)_2OCH_3$	m)	54.5	needles	CH_3OH	123—125	$C_7H_{12}O_2N_4$	45.64 6.57 30.42 (45.50 6.60 30.71)

a) mp 188—189° (A. Piskala, J. Gut, *loc. cit.*)

b) mp 258—260° (A.F. Huffman, F.C. Schaefer, *loc. cit.*)

c) mp 162—163° (S. Hayashi, *et al.*, *loc. cit.*)

d) Calcd.: F, 29.37; Found: F, 29.45

e) mp 208—207° (S. Hayashi, *et al.*, *loc. cit.*)

f) methyl iodide: colorless needles (CH_3OH), mp 158° (decomp.), Calcd. $C_{17}H_{24}ON_6$: C, 44.74; H, 5.52; Found: C, 44.56; H, 5.59; trihydrochloride: colorless powder, mp 110—114° (decomp.), Calcd. $C_{17}H_{21}ON_6Cl_3$: C, 45.34; H, 5.94; Cl, 25.10; Found: C, 44.78; H, 6.02; Cl, 25.06

g) mp 171—171.5° (S. Hayashi, *et al.*, *loc. cit.*)

h) Calcd.: F, 27.52; Found: F, 27.35

i) mp 140—141° (S. Hayashi, *et al.*, *loc. cit.*)

j) mp 137—140° (S. Hayashi, *et al.*, *loc. cit.*)

k) III-2: 13.0%

l) mp 121.2—122° (S. Hayashi, *et al.*, *loc. cit.*)

m) Details of synthesis reported in the experimental part.

行ない、ついで閉環反応によって異なった R を有するトリアジン体となるものと結論できる。この結論はさらに以下でのべる事実によって裏付けられる。

1,3,5-トリアジン核に結合したアルコキシ基の求核置換についてはすでに 2,3 の報告⁶⁾があるが、本報の 1,3,5-トリアジン類においても同様の反応が認められた (E 法)。たとえば 6-メトキシ体 (III-2) を等モルのナトリウムを溶解したエタノール、2-プロパノールまたはブタノールに加え 2 時間煮沸することによりそれぞれ 6-エトキシ (III-34)、6-イソプロポキシ (III-45) あるいは 6-ブトキシ体 (III-47) を得た。しかしこの交換反応は 3-amidino-2-alkylpseudourea の場合にくらべるとかなりおこりがたく、たとえば 6-エトキシ体 (III-35) を $CH_3-ONa-CH_3OH$ 中メタノールの沸点で 6-メトキシ体 (III-3) に交換しようとしたが目的物は生成せず、過剰のナトリウムを使用し 100—105° に加熱することによりはじめて目的を達することができた。したがって D 法においては上述のように交換は主として 3-amidino-2-alkylpseudourea におこっており、環形成後の交換はほとんど無視できる程度と考えられる。

以上の方法によって合成した 1,3,5-トリアジン系化合物を Table I に示した。これらの化合物のうち III-1 は Piskala ら⁷⁾が 2,4-dimethoxy-1,3,5-triazine にアルコール性アンモニアを作用させて合成、III-2 は Huffman ら⁸⁾が methyl N-cyanoacetimidate と 2-methylpseudourea との反応および 4-amino-6-chloro-2-methyl-

6) A.W. Hoffman, *Ber.*, **19**, 2061 (1886); J.R. Dudley, J.T. Thurston, F.C. Schaefer, C.J. Hull, D. Holm-Hansen, P. Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2999 (1951); A.S. Estrin, E.G. Sochilin, I.M. Dolgopolskii, L.A. Baranova, A.F. Fursenko, *Zh. Obshch. Khim.*, **37**, 2247 (1967) [*C.A.*, **69**, 2219b (1968)]; A.S. Estrin, E.G. Sochilin, I.M. Dolgopolskii, L.A. Baranova, A.I. Barkora, *Zh. Obshch. Khim.*, **37**, 2252 (1967) [*C.A.*, **69**, 2220v (1968)].

7) A. Piskala, J. Gut, *Collection Czech. Chem. Commun.*, **28**, 1681 (1963).

8) K.R. Huffman, F.C. Schaefer, *J. Org. Chem.*, **28**, 1820 (1963).

TABLE II. 1,2-Dihydro-1,3,5-triazines

$$\begin{array}{c} \text{RO-N-NH}_2 \\ | \quad | \\ \text{N} \quad \text{N} \\ | \quad | \\ \text{H} \quad \text{R}_3 \\ \text{VII} \end{array}$$

Compd. No.	Substituents $\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{R}_3 \end{array}$	Reaction Time (hr)	Yield (%)	Recrystd. from	Appearance	mp (°C)	Formula	Analysis (%) Calcd. (Found)
								$\begin{array}{c} \text{C} \quad \text{H} \end{array}$
VII-1	CH_3	8	10.9	CH_3OH	powder	157–158 (decomp.)	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_4\text{Cl}$	46.79 5.10 (46.58 5.19)
VII-2	CH_3	13	6.9	CH_3OH	powder	196–197 (decomp.)	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_4\text{Cl}$	46.08 5.27 (46.14 5.28)
VII-3	CH_3	12	19.4	CH_3OH	prisms	174 (decomp.)	$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_4\text{Cl}$	41.66 4.81 (41.52 4.86)
VII-4	C_2H_5	8	25.2	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	powder	187–188 (decomp.)	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_4\text{Cl}$	48.80 5.58 (49.00 5.67)
VII-5	C_2H_5	15	19.7	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	pillars	199 (decomp.)	$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ON}_5\text{Cl}$	52.43 6.77 (52.29 6.78)
VII-6	C_2H_5	9	20.7	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	pillars	183 (decomp.)	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_4\text{Cl}$	50.60 6.02 (49.99 6.05)
VII-7	C_2H_5	8	28.3	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	powder	193 (decomp.)	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ON}_4\text{Cl}_2$	45.69 4.88 (45.70 4.89)
VII-8	C_2H_5	8	9.4	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	prisms	170 (decomp.)	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ON}_4\text{Cl}$	53.63 6.38 (53.69 6.18)
VII-9	C_2H_5	4	32.0	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	prisms	180 (decomp.)	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_4\text{Cl}^{(a)}$	44.18 5.35 (44.76 5.41)
VII-10	C_2H_5	8	26.7	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	powder	181–182 (decomp.)	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ON}_5\text{Cl}$	46.98 5.52 (46.88 5.63)
VII-11	C_2H_5	6	5.8	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	prisms	177 (decomp.)	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ON}_5\text{Cl}$	46.98 5.52 (46.83 5.62)

a) Anal. Calcd.: N, 22.90, Found: N, 23.02

Chart 3

1,3,5-triazine と CH_3ONa との反応から, Furukawa ら⁹⁾ が Ia と acetylacetone の反応から (同様の反応により III-34, III-45, III-47 も合成) 合成, また III-5, III-8 および III-38 は Hayashi ら¹⁰⁾ が I とエステル類との反応からそれぞれ得ているが, 本報で合成した標品はこれらの報告とそれぞれ融点が一致した。

つぎに I と芳香族アルデヒドとの反応で Table II に示した数種の 4-alkoxy-6-amino-1,2-dihydro-1,3,5-triazine hydrochloride (VII) を低収率で得た。本反応の成績体の構造としては VII のほかに VIII 式も考えられるが, 通常 biguanide 類および I が陽性を示す cuprammonium sulfate との呈色試験¹¹⁾ がいずれも陰性であり, 重金属とキレートを形成しないことから VIII は否定される。芳香族アルデヒドの代りにアセトン, アセトフェノンなどのケトン類を用いた際は反応が進行せず, 原料 (I) を回収した。

6-アルコキシ体 (III-23) (CV-456) に著明な血圧降下作用が認められたことから類縁化合物である 4-amino-2-(4-aryl-1-piperazinylalkyl)-6-substitutedamino-1,3,5-triazine (XI) (Table III) の合成を計画し, いずれも Ia と ethyl 3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propionate とから III-23 を得る反応において両者の代りにそれぞれ相当する biguanide 塩 (X) とカルボン酸エステル類とを反応させて合成した (F 法)。なお XI は 6-アルコキシ体 (III) をアミン類と反応させることによって合成することができる (G 法)。たとえば III-23 を過剰の 70% ethylamine と 180—200° に加熱すると XI-5 が生成する。本品は混融試験および赤外線吸収 (IR) スペクトルの比較から F 法で得られた標品と同一であることを確かめた。同様にして III-23 に 30% NH_4OH および benzylamine を作用させそれぞれ 4,6-diamino-2-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)ethyl]-1,3,5-triazine (XI-1), 4-amino-6-benzylamino-2-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)ethyl]-1,3,5-triazine (XI-8) を合成した。

薬理作用の部

Table I, II および III に示した 55 検体をマウスに投与したときの一般症状, 急性毒性, ペントバルビタール睡眠増強作用, 抗最大電撃痙攣作用および鎮痛作用に関する成績を Table IV に, またそのうち phenylpiperazinyl 基を有するトリアジン類についてはさらにネコの血圧におよぼす作用を検討しその結果を Table V に示した。

一般症状および急性毒性

LD_{50} 値が 400 mg/kg (*i.p.*) 以下を示したのは III-5, III-15, III-23, III-24, III-28, III-29, III-31, III-38, III-42, III-43, VII-4, VII-5, VII-6, VII-7, VII-9, XI-5, XI-9, XI-14, XI-19 であった。これらのうち致死症

Chart 4

9) M. Furukawa, T. Yoshida, Y. Kojima, S. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **21**, 478 (1973).

10) S. Hayashi, M. Furukawa, J. Yamamoto, Y. Nishizima, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **16**, 474 (1968).

11) E.J. Modest, *J. Org. Chem.*, **21**, 1 (1956).

TABLE III. 4-Amino-2-(4-aryl-1-piperazinylalkyl)-6-substitutedamino-1,3,5-triazines

Compd. No.	Substituents NR ₁ R ₂	R	Meth- od	Yield (%)	Crystd. from	mp (°C)	Appear- ance	Formula	Analysis (%)		
									Calcd. (Found)	C	H
XI- 1	NH ₂	CH ₂ CH ₂ N N-C ₆ H ₅	G	35.0	C ₂ H ₅ OH	205 (decomp.)	prisms	C ₁₅ H ₂₁ N ₇ · 1/2H ₂ O	58.42 (58.89)	7.19 (7.24)	
XI- 2	NHCH ₃	CH ₂ CH ₂ N N-C ₆ H ₅	F	57.7	C ₂ H ₅ OH	195—196	powder	C ₁₆ H ₂₃ N ₇	61.31 (61.21)	7.40 (7.40)	31.28 (30.92)
XI- 3	NHCH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ N N-C ₆ H ₅	F	43.9	CH ₃ OH	181—183 (decomp.)	needles	C ₁₇ H ₂₅ N ₇	62.36 (62.03)	7.70 (7.77)	29.95 (29.98)
XI- 4	NHCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N N-C ₆ H ₅	F	51.2	C ₂ H ₅ OH	188—190.5 (decomp.)	needles	C ₁₇ H ₂₅ N ₇	62.36 (62.36)	7.70 (7.76)	29.95 (29.97)
XI- 5	NHC ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ N N-C ₆ H ₅	F	60.9	C ₂ H ₅ OH	163—165	needles	C ₁₇ H ₂₅ N ₇	62.36 (62.29)	7.70 (7.65)	29.95 (29.78)
			G	32.4	C ₂ H ₅ OH	163—165	needles	C ₁₇ H ₂₅ N ₇	62.36 (62.25)	7.70 (7.63)	
XI- 6	NHC ₄ H ₉	CH ₂ CH ₂ N N-C ₆ H ₅	F	64.0	dil. C ₂ H ₅ OH	161—162.5	needles	C ₁₉ H ₂₉ N ₇	64.19 (64.27)	8.22 (8.05)	27.58 (27.47)
XI- 7	NHC ₄ H ₉	CH ₂ CH ₂ N N- -Cl	F	59.5	dil. C ₂ H ₅ OH	144—146	powder	C ₁₉ H ₂₈ N ₇ Cl	58.52 (58.36)	7.24 (7.30)	25.14 (25.08)
XI- 8	NHCH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ N N-C ₆ H ₅	G	32.4	dil. C ₂ H ₅ OH	157	pillars	C ₂₂ H ₂₇ N ₇	67.84 (67.57)	6.99 (6.75)	
XI- 9	N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ N N-C ₆ H ₅	F	69.5	C ₂ H ₅ OH	137—138	needles	C ₁₇ H ₂₅ N ₇	62.36 (62.18)	7.70 (7.61)	29.95 (30.23)
XI-10	N(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ N N-C ₆ H ₅	F	49.4	C ₂ H ₅ OH	179—180	powder	C ₁₈ H ₂₇ N ₇	63.32 (63.11)	7.97 (8.10)	28.72 (28.40)
XI-11	N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N N-C ₆ H ₅	F	51.7	CH ₃ OH	139—142	needles	C ₁₈ H ₂₇ N ₇	63.32 (63.71)	7.97 (8.00)	28.72 (28.74)
XI-12	NH-	CH ₂ N N-C ₆ H ₅	F	50.0	CH ₃ OH	189.5—192 (decomp.)	prisms	C ₂₀ H ₂₅ N ₇	65.36 (65.43)	7.95 (8.16)	26.68 (26.64)
XI-13	NH-	CH ₂ CH ₂ N N-C ₆ H ₅	F	24.1	C ₂ H ₅ OH	176—178	powder	C ₂₁ H ₃₁ N ₇	66.11 (65.82)	8.19 (8.26)	25.70 (25.53)
XI-14	NH-	CH ₂ CH ₂ N N- -Cl	F	71.1	CH ₃ OH	156—157	needles	C ₂₁ H ₃₀ N ₇ Cl	60.63 (60.59)	7.27 (7.27)	23.57 (23.27)
XI-15	NH-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N N-C ₆ H ₅	F	44.5	dil. C ₂ H ₅ OH	110—112	powder	C ₂₂ H ₃₃ N ₇	66.80 (66.67)	8.41 (8.58)	24.79 (24.57)
XI-16	N-	CH ₂ CH ₂ N N-C ₆ H ₅	F	81.5	C ₂ H ₅ OH	132—134	needles	C ₂₀ H ₂₉ N ₇	65.36 (65.11)	7.95 (7.87)	26.68 (26.94)
XI-17	N-	CH ₂ CH ₂ N N-C ₆ H ₅	F	43.3	C ₂ H ₅ OH	185—186	powder	C ₁₉ H ₂₇ ON ₇	61.76 (61.80)	7.37 (7.26)	26.54 (26.43)
XI-18	N-	CH ₂ CH ₂ N N- -Cl	F	46.5	CH ₃ OH	178.5—181	powder	C ₁₉ H ₂₆ ON ₇ Cl	56.50 (56.11)	6.49 (6.52)	24.28 (24.30)
XI-19	N-	CH ₂ CH(CH ₃)N N-C ₆ H ₅	F	38.5	C ₂ H ₅ OH	154—156	needles	C ₂₀ H ₂₉ ON ₇	62.63 (62.65)	7.62 (7.66)	25.56 (25.86)
XI-20	N- N-C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ N N-C ₆ H ₅	F	42.3	C ₂ H ₅ OH	176—177	needles	C ₂₅ H ₃₂ N ₈	67.54 (67.30)	7.26 (7.43)	25.21 (25.46)
XI-21	NH- -Cl	CH ₂ CH ₂ N N-C ₆ H ₅	F	34.1	C ₂ H ₅ OH	163—165	needles	C ₂₁ H ₂₄ N ₇ Cl	61.53 (61.50)	5.90 (6.07)	23.92 (23.08)
XI-22	NH- -OCH ₃	CH ₂ CH ₂ N N-C ₆ H ₅	F	28.7	CH ₃ OH	180—182	flakes	C ₂₂ H ₃₂ ON ₇	65.16 (65.38)	6.71 (6.68)	24.18 (24.09)
XI-23	NH- -CH ₃	CH ₂ CH ₂ N N-C ₆ H ₅	F	20.6	CH ₃ OH	154—156	needles	C ₂₂ H ₂₇ N ₇	67.84 (67.63)	6.99 (6.96)	25.18 (25.02)
XI-24	NH- -Cl	CH ₂ CH ₂ N N- -Cl	F	34.0	CH ₃ OH	207—208 (decomp.)	powder	C ₂₁ H ₂₃ N ₇ Cl ₂	56.76 (56.40)	5.22 (5.18)	22.06 (22.17)
XI-25	NH- -Cl	CH ₂ CH ₂ N N- -CH ₃	F	21.7	dil. CH ₃ OH	191—193 (decomp.)	powder	C ₂₂ H ₂₆ N ₇ Cl	62.56 (62.56)	6.21 (6.04)	23.13 (23.01)
XI-26	NH- -CH ₃	CH ₂ CH ₂ N N-C ₆ H ₅	F	39.6	C ₂ H ₅ OH	172—175	needles	C ₂₅ H ₂₇ N ₇	70.56 (70.07)	6.40 (6.82)	23.04 (23.18)
XI-27	NH(CH ₂) ₂ N	CH ₂ CH ₂ N N-C ₆ H ₅	F	12.8	CH ₃ CN	133—135	needles	C ₂₈ H ₃₉ N ₉	67.03 (66.97)	7.84 (8.04)	25.13 (25.81)

状として痙攣を示した検体は III-5, III-31, III-38, III-42, VII-4, VII-5, VII-6, VII-7, VII-9, XI-14, XI-19 で、残る検体は極度の鎮静と呼吸麻痺をきたした。

これらトリアジン系化合物の示す一般症状は痙攣と鎮静に大別されるが、上記検体のほかで痙攣をきたし、かつ 400 mg/kg (*i.p.*) 以上の LD₅₀ 値を示した毒性の弱い検体は III-8, III-25, XI-6, XI-24 であった。XI-14 および XI-18 は鎮静および痙攣の 2 症状を示し残る他の検体は鎮静を主症状とした。カタレプシーや筋緊張度低下は鎮静症状に随伴することが多く、流延および下痢などの自律神経症状も大量投与時に観察された。

III の化合物群では R₁ に phenylpiperazinyl 基を導入すると毒性が強化され、R₁ 内に CN および Cl を持

TABLE IV. First Screening Results of 1,3,5-Triazines in Mice

Compd. No.	Toxicity and gross behavior		Pentobar- bital hypnosis prolonga- tion (%) (100 mg/kg <i>i.p.</i>)	Anticon- vulsion protec- tion (%) (100 mg/ kg <i>i.p.</i>)	Analgesia (%) (100 mg/kg, <i>i.p.</i>)
	LD ₅₀ (mg/kg)	Symptoms at doses below 200 mg/kg <i>i.p.</i>			
III- 2	>400	moderate sedation, catalepsy, salivation, diarrhea	40.5	0	0
III- 3	>400	slight sedation, catalepsy, diarrhea	34.2	0	0
III- 4	>400	slight sedation, catalepsy	84.8	0	0
III- 5	100 ≪ 200	marked convulsion, catalepsy	0	0	0
III- 6	>400	moderate sedation, catalepsy	99.0	50.0	0
III- 8	>400	tremor, slight convulsion	0	0	0
III- 9	>400	hyposensitivity, slight catalepsy	0	0	0
III-10	>400	slight decrease in SMA ^{a)}	18.9	0	0
III-15	200 ≪ 300	marked sedation, marked catalepsy	122.0	0	0
III-16	>400	hypotonia, diarrhea	75.4	66.7	0
III-18	>400	slight hyposensitivity	21.7	0	0
III-19	>400	moderate sedation, catalepsy	0	0	0
III-20	>400	slight sedation, salivation	694.0	0	0
III-21	>400	slight hypotonia, hyposensitivity	0	0	0
III-23	300 ≪ 400	marked sedation, catalepsy salivation, diarrhea	314.0	0	0
III-24	100 ≪ 200	marked sedation, hypotonia	—	0	0
III-25	>400	mild convulsion	—	0	0
III-28	300 ≪ 400	tremor, marked convulsion	—	0	0
III-29	100 ≪ 200	severe sedation, hypopnea	—	0	0
III-30	>400	mild sedation	—	0	0
III-31	100 ≪ 200	severe convulsion	—	0	0
III-34	>400	slight sedation, catalepsy, salivation, diarrhea	64.6	0	0
III-35	>400	slight sedation, catalepsy	112.5	0	0
III-37	>400	mild hyposensitivity, hypotonia	72.5	0	0
III-38	200 ≪ 400	twitch, moderate convulsion	0	0	0
III-42	100 ≪ 200	severe convulsion	—	0	0
III-43	200 ≪ 300	moderate sedation	—	0	0
III-48	>400	slight sedation	0	0	0
VII-4	300 ≪ 400	marked convulsion	0	0	0
VII-5	300 ≪ 400	slight tremor, mild convulsion	0	0	0
VII-6	300 ≪ 400	moderate convulsion	0	0	0
VII-7	300 ≪ 400	marked convulsion, tremor	0	0	0
VII-9	200 ≪ 300	marked convulsion	0	0	0
XI-2	>400	marked sedation, catalepsy	465.8	0	—
XI-4	>400	moderate sedation	423.0	0	—
XI-5	200 ≪ 300	marked sedation, salivation	351.9	0	—
XI-6	>400	facial clonus	393.7	0	—
XI-7	>400	slight sedation, hypotonia	333.0	0	—
XI-9	200 ≪ 300	marked sedation, diarrhea	277.8	0	—
XI-10	>400	slight sedation, slight diarrhea	200.8	50.1	—
XI-11	>400	moderate sedation, catalepsy	462.1	16.7	—
XI-12	>400	slight sedation	133.2	0	—
XI-13	>400	moderate sedation	425.0	0	—
XI-14	100 ≪ 200	slight sedation, convulsion	160.1	0	—

XI-15	>400	moderate sedation	171.1	0	—
XI-16	>400	mild sedation, slight salivation	166.6	0	—
XI-17	>400	moderate sedation, slight tremor	450.1	0	—
XI-18	>400	mild sedation, slight tremor	395.5	0	—
XI-19	200 ≪ 300	marked convulsion, catalepsy	133.4	0	—
XI-21	>400	slight sedation	367.2	0	—
XI-23	>400	marked sedation	282.0	0	—
XI-24	>400	slight excitation	0	0	—
XI-25	>400	moderate sedation	167.0	0	—
XI-26	>400	moderate sedation	267.7	0	—
XI-27	>400	slight sedation	145.6	0	—

α) SMA: spontaneous motor activity

TABLE V. First Screening Results of 1,3,5-Triazines in Cats.

Compd. No.	% change						Inhibition of response to carotid occlusion
	Blood pressure		Heart rate		Norepinephrine- pressure response		
	Fall	Rise	Increase	Dec- crease	Inhibi- tion	Facilita- tion	
III-23	27	—	—	9	14	—	62
III-24	40	—	—	19	25	—	60
III-25	36	—	26	—	53	—	88
III-28	20	—	14	—	42	—	100
III-29	14	—	12	—	—	50	56
III-30	—	11	—	—	29	—	36.6
III-31	55	—	—	8	62	—	83
XI-6	33	—	—	15	42	—	100
XI-13	44	—	—	5	41	—	100
XI-14	31	—	4	—	—	8	75
XI-17	33	—	—	5	11	—	81
XI-18	7	—	—	17	—	—	42
XI-21	10	—	—	—	—	—	30
XI-23	45	—	—	37	—	—	83

つ検体は痙攣を発現した。VII の化合物群に属する検体はいずれも毒性が強く痙攣をきたした。

ペントバルビタール睡眠増強作用

Table IV に示した様に 100% 以上の延長率を示した検体は III-15, III-20, III-23, III-35, XI-2, XI-4, XI-5, XI-6, XI-7, XI-9, XI-10, XI-11, XI-12, XI-13, XI-14, XI-15, XI-16, XI-17, XI-18, XI-19, XI-21, XI-23, XI-25, XI-26, XI-27 であった。逆に全く睡眠増強作用を示さない化合物も多く III-5, III-8, III-9, III-19, III-21, III-38, III-48, VIII-4, VII-5, VII-6, VII-7, VII-9 を挙げることができる。

化学構造上、置換基として CH_2CN や CH_2Cl を有する検体は睡眠増強作用が弱く、反対に phenylpiperaziny 基を有する検体はこの作用が強いといえる。

抗最大電撃痙攣作用

Table IV に示した様に III-6, III-16, III-35, III-37, XI-10, XI-11 で 6 検体に抗痙攣作用が認められた。III の化合物群についていえば、 R_1 が CF_3 の場合には明白に抗痙攣作用を示したが、他の検体については化学構造と抗痙攣作用との相関々係を示唆する成績を得ることができなかった。

鎮痛作用

鎮痛作用はいずれの検体にも認められなかった。

血圧におよぼす影響

III-24, III-25, III-31, XI-6, XI-13, XI-14, XI-17, XI-23 は著明に血圧を下降し、ついで III-29, XI-18, XI-21 が比較的強く下降した。この血圧下降の持続時間は少なくとも 60 min 以上におよんだ。なお III-30 のみ血圧上昇作用を示した。心拍数に関しては III-25, III-28, III-29, XI-14 が増加作用を示し、これに反し III-23, III-24, III-31, XI-6, XI-13, XI-17, XI-18, XI-23 は心拍数を減少することが認められた。一般に上記検体は頸動脈洞昇圧反射を強く抑制したが、ノルエピネフエリン昇圧反応には軽度の抑制を示すものが多かった。III-29 および XI-14 は逆にこの反応を増強した。したがって 1,3,5-トリアジン系化合物の血圧下降作用は中枢性である可能性が高い。

以上の成績から判断してトリアジン系化合物が示す一般症状は鎮静と痙攣に大別され鎮静作用とペントバルビタール睡眠増強作用との間に平行性があるといえる。これに反して抗電撃痙攣作用と鎮静作用との間に相関々係はない。Phenylpiperazinyl 基を有する化合物は多くの場合血圧下降を示すがその原因に中枢性の関与が推定される。

実験の部¹²⁾

Ester 類 Ethyl formate, ethyl acetate, ethyl butyrate, ethyl chloroacetate, methyl acrylate, methyl methacrylate, ethyl trifluoroacetate, dimethyl oxalate, diethyl oxalate, ethyl benzoate, methyl *p*-nitrobenzoate, methyl picolinate, methyl isonicotinate, methyl nicotinate, ethyl phenylacetate および ethyl cinnamate は市販品 (和光純薬工業 K.K. 東京化成工業 K.K.) を使用, ethyl ethoxyacetate¹³⁾, ethyl phenoxyacetate¹⁴⁾, ethyl 3-phenylthiopropionate¹⁵⁾, methyl 3-ethylthiopropionate¹⁶⁾, methyl 3-methoxypropionate⁵⁾, ethyl morpholinoacetate¹⁷⁾, ethyl 3-morpholinopropionate¹⁸⁾, ethyl 3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propionate¹⁹⁾, ethyl 3-(4-*p*-tolyl-1-piperazinyl)propionate¹⁹⁾ はそれぞれ文献の方法により合成した。また次の ester 類は Henry ら¹⁷⁾ および Pollard ら¹⁹⁾ の方法に準じて合成を行なった。

Ethyl (4-phenyl-1-piperazinyl)acetate¹⁷⁾ 1-Phenylpiperazine および ethyl chloroacetate とから合成, bp_{0.8} 162—165°.

Methyl 3-(*p*-tolyl-1-piperazinyl)propionate¹⁹⁾ 1-*p*-Tolylpiperazine および methyl acrylate とから合成, bp₁₋₂ 174—175°. *Anal.* Calcd. C₁₅H₂₂O₂N₂: C, 68.67; H, 8.45. Found: 68.89; H, 8.50.

Ethyl 3-[4-(2-chlorophenyl)-1-piperazinyl]propionate¹⁹⁾ 1-(2-Chlorophenyl)piperazine および ethyl acrylate とから合成, bp_{0.65} 176—181°.

Ethyl 3-[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl]propionate¹⁹⁾ 1-(3-Chlorophenyl)piperazine および ethyl acrylate とから合成, bp₂ 170—210°.

Ethyl 3-[4-(4-chlorophenyl)-1-piperazinyl]propionate¹⁹⁾ 1-(4-Chlorophenyl)piperazine および ethyl acrylate とから合成, bp₃ 210—221°, mp 51—54°.

Ethyl 3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propionate¹⁹⁾ 1-(2-Methoxyphenyl)piperazine および ethyl acrylate とから合成, bp₂ 193—196°. *Picrate*: mp 169—171°. *Anal.* Calcd. C₁₆H₂₄O₃N₂·2C₆H₃O₇N₃: C, 44.80; H, 4.03; N, 14.93. Found: C, 44.82; H, 4.15; N, 14.85.

Ethyl 3-(4-phenyl-1-piperazinyl)butyrate¹⁹⁾ 1-Phenylpiperazine および ethyl crotonate とから合成, bp_{10.5} 165—168°.

Ethyl 4-(4-phenyl-1-piperazinyl)butyrate 1-Phenylpiperazine 22.5 g および ethyl 4-chlorobutyrate 21.5 g を水浴上 3 hr 加熱し冷時 dil. NaOH と処理し、有機層を十分水洗する。Na₂SO₄ で乾燥したのち減圧下に蒸留する。oil, bp_{1.0} 188—190°, 11.7 g. *Picrate*: 黄色微小結晶, mp 136—137°. *Anal.* Calcd. C₁₆H₂₄O₂N₂·2C₆H₃O₇N₃: C, 45.76; H, 4.12; N, 15.25. Found: C, 45.91; H, 4.31; N, 15.37.

12) 融点は未補正, NMR は Varian A-60 を用い CDCl₃ で測定, tetramethylsilane (TMS) を内部標準とした。薄層クロマトグラフィー (TLC) は silica gel (Merck, GF₂₅₄) をガラス板 (37 mm×26 mm) に塗付して調製したホームメイドプレートを使用し CHCl₃ および CH₃OH の混合溶媒 (10:1) で展開した。

13) R.C. Fuson, B.H. Wojcik, "Organic Syntheses," Coll. Vol. II, ed. by A.H. Blatt, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1943, p 260.

14) P. Fritzsche, *J. Prakt. Chem.*, [2] 20, 276 (1879).

15) W.E. Truce, R.J. Steltenkamp, *J. Org. Chem.*, 27, 2816 (1962).

16) Chemische Werke Hüls G.m.b.H., Ger. Patent 891391 (1953) [*C.A.*, 48, 12791a (1954)].

17) R.A. Henry, Wm. M. Dehn, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 2804 (1950).

18) C.A. Weisel, R.B. Taylor, H.S. Mosher, F.C. Whitmore, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 107 (1945).

19) C.B. Pollard, E.G. Rietz, R. Robbins, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 2989 (1953).

1-*p*-Tolylpiperazine および ethyl 4-chlorobutyrate を用い同様の反応を実施すると ethyl 4-(4-*p*-tolyl-1-piperazinyl)butyrate が得られる. bp_{1.0} 188—191°.

3-Amidino-2-alkylpseudourea 類 (I) の合成 3-Amidino-2-methylpseudourea·HCl (Ia) および 3-amidino-2-ethylpseudourea·HCl (Ib) は河野らの方法^{4b)} により合成.

3-Amidino-2-(2-methoxyethyl)pseudourea hydrochloride (Ic) Dicyanodiamide 21 g および CuCl₂·2H₂O 21.3 g を CH₃OCH₂CH₂OH 100 ml に加え水浴上で 5 hr 加熱する. 減圧下に過剰の CH₃OCH₂CH₂OH を留去し, H₂O を加え残留物を溶解, H₂S を通じ生成する CuS を汫去する. 汫液を 50° 以下に保ちながら減圧下に濃縮し, 残留物をできるだけ少量の C₂H₅OH に溶かし脱色処理を行なう. 十分 AcOEt を添加し析出する結晶を集めると無色柱状晶の Ic が得られる. mp 129—132°, 23.3 g (47.5%). Anal. Calcd. C₅H₁₂O₂N₄·HCl: C, 30.54; H, 6.66; N, 28.49. Found: C, 30.31; H, 6.80; N, 28.67.

3-Amidino-2-ethylpseudourea Picrate Ib 1.4 g を Na 0.2 g および C₂H₅OH 30 ml から得られる C₂H₅ONa—C₂H₅OH 溶液に加えて析出する NaCl を汫去, 汫液に picric acid 2.0 g を加える. 結晶を集め C₂H₅OH から再結晶すると黄色針状晶の 3-amidino-2-ethylpseudourea picrate が得られる. mp 192—193° (decomp.). Anal. Calcd. C₁₀H₁₃O₈N₇: C, 33.43; H, 3.65; N, 27.29. Found: C, 33.00; H, 3.56; N, 27.72.

Ia と C₂H₅ONa との反応 Na 0.2 g および C₂H₅OH 20 ml から得られる C₂H₅ONa—C₂H₅OH 溶液に Ia 1.3 g を加え室温に 4 hr かき混ぜたのち析出する NaCl を汫去する. 汫液に picric acid 2.0 g を加えて結晶を集め C₂H₅OH から再結晶する. 黄色針状晶, mp 190—191° (decomp.), 0.6 g. Anal. Calcd. C₁₀H₁₃O₈N₇: C, 33.43; H, 3.65; N, 27.29. Found: C, 33.05; H, 3.45; N, 27.75. 本品は別途合成の 3-amidino-2-ethylpseudourea picrate の標品と混融しても融点降下は認められず, 両者の IR は一致した.

6-Alkoxy-4-amino-1,3,5-triazine 類 (III) の合成 Table I 記載の他の化合物も同様に反応を実施し合成を行なった.

(A) Ia 5.1 g を CH₃OH 30 ml に溶かしておきこれに Na 0.8 g および CH₃OH 30 ml から得られる CH₃ONa—CH₃OH 溶液を加える. ついで AcOEt 3.8 g を氷冷下に滴下し, 室温に 4 日間放置した後 H₂O を加え全量 500 ml としさらに 3 日間放置する. 析出結晶を集めて dil. AcOH から再結晶すると III-2²⁰⁾ が得られる.

なお本法で Ia と ethyl *p*-aminobenzoate および methyl 3,4,5-trimethoxybenzoate との反応を実施したがいずれも 1,3,5-triazine 体の生成は確認できなかった.

(B) Ia 5.0 g を CH₃CN 25 ml に懸濁しておき, これに NaOH 4.0 g を H₂O 20 ml に溶かして加え 0° 以下に保ちながらさらに CH₃COCl 5.9 g を CH₃CN 10 ml に溶解して滴下する. 一夜放置後減圧下に濃縮し, さらに H₂O を加えて再度濃縮する. 残留物を dil. AcOH から再結晶すると III-2 が得られる. 本品は (A) 法で得られた標品と混融しても融点降下は示さない.

(C) Ia 5.1 g を CH₃CN 25 ml に懸濁しておき氷冷しながら NaOH 2.7 g を H₂O 20 ml に溶かし加える. ついで 0° 以下に保ちながら Ac₂O 6.8 g を CH₃CN 20 ml に溶かしたものを滴下し, 同温度に 4 hr かき混ぜる. さらに一夜室温に放置したのち 1/3 容まで減圧下に濃縮し析出する結晶を集めて dil. AcOH から再結晶すると III-2 が得られる. 本品は (A) 法で得られた標品と混融しても融点降下は示さない.

(D) Ia 5.1 g を C₂H₅OH 30 ml に溶解し, これに Na 0.8 g および C₂H₅OH 30 ml から得られる C₂H₅ONa—C₂H₅OH 溶液を加える. ついで AcOEt 3.8 g を氷冷下に滴下し, 室温に 4 日間放置したのち, H₂O を加えて全量 150 ml としさらに 3 日間放置する. 室温以下に保ちながら減圧下に 1/3 容まで濃縮し析出する結晶を集めて C₂H₅OH から再結晶すると III-34 が得られる. 本品は (B) 法で Ib と CH₃COCl との反応から得られた標品と混融しても融点降下は認められず, また両者の IR も全く一致した. なお再結晶時に微量の無色微小結晶 (mp 257°) が得られたが混融試験ならびに IR から III-2 (収量 0.1 g) であることが認められた.

(E) Na 0.09 g および C₂H₅OH 20 ml から得られる C₂H₅ONa—C₂H₅OH 溶液に III-2 0.5 g を加えて 2 hr 煮沸したのち C₂H₅OH を留去する. 残留物を H₂O 5 ml と処理し難溶性結晶を集め C₂H₅OH から再結晶すると III-34 が得られる. 本品は (B) 法で得られた標品と混融しても融点降下は認められず, また両者の IR も全く一致した.

CH₃ONa—CH₃OH 系での Ib と Ethyl Acetate との反応 Ib 3.0 g を CH₃OH 30 ml に溶かしておき, これに Na 0.4 g および CH₃OH 30 ml から得られる CH₃ONa—CH₃OH 溶液を加える. ついで AcOEt 1.9 g を氷冷下に滴下し, 室温に 4 日間放置したのち H₂O を加えて全量 300 ml としさらに 2 日間放置する. 析出する結晶を集めて H₂O から再結晶すると無色プリズム状晶が得られる. mp 248—252°, 0.8 g (28.8%). 本品は III-2 と混融しても融点降下は示さず, 両者の IR も一致した. なお反応液を TLC で調べたところ痕跡の III-34 が生成しているのを認めたが分離するまでに至らなかった.

CH₃ONa—CH₃OH 系による III-35 から III-3 の合成 (a) Na 0.05 g および CH₃OH 10 ml から得られる CH₃ONa—CH₃OH 溶液に III-35 0.15 g を加えて 10 hr 煮沸したが TLC から III-3 の生成は全く認められなかった.

20) III-2 を常法通りキャピラールに充填し融点を測定すると 256—257° で融解するが, ミクロ融点測定器により顕微鏡下に加熱測定した場合には 208° で昇華するのが観察された.

(b) Na 0.15 g および CH_3OH 20 ml から得られる $\text{CH}_3\text{ONa}-\text{CH}_3\text{OH}$ 溶液に III-35 0.15 g を加え封管中 $100-105^\circ$ に 3.5 hr 加熱したのち CH_3OH を留去, 残留物に H_2O 10 ml を加え難溶物を集める. 本品は (B) 法で得た III-3 の標品と混融しても融点降下は認められず両者の IR も全く一致した.

Ia と Diethyl Oxalate との反応 Na 0.8 g および CH_3OH 30 ml から得られる $\text{CH}_3\text{ONa}-\text{CH}_3\text{OH}$ 溶液に Ia 5.1 g を CH_3OH 30 ml に溶かしたものを加え室温に 3 日間放置する. H_2O を添加し全量 500 ml としさらに 1 日放置したのち 30° 以下に保ちながら減圧下に 1/2 容まで濃縮する. 結晶を集めて H_2O から再結晶する. 無色針状晶. mp $167-170^\circ$, 0.7 g (11.3%). *Anal.* Calcd. $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_4$: C, 39.13; H, 4.38; N, 30.43. Found: C, 39.61; H, 4.66; N, 30.37. 本品は (A) 法により Ia と dimethyl oxalate とを $\text{CH}_3\text{ONa}-\text{CH}_3\text{OH}$ 溶液中で反応させて得られた methyl 4-amino-6-methoxy-1,3,5-triazine-2-carboxylate (III-7) の標品と混融しても融点降下は認められず, 両者の IR は全く一致した.

Ia と Methyl Acrylate との反応 Ia 7.6 g を CH_3OH 30 ml に溶かしておき, これに Na 1.2 g および CH_3OH 30 ml から得られる $\text{CH}_3\text{ONa}-\text{CH}_3\text{OH}$ 溶液に添加する. さらに methyl acrylate 4.3 g を氷冷しながら滴下し室温に 5 日間放置する. H_2O 100 ml を加えさらに 2 日間放置したのち 30° 以下で減圧下に CH_3OH のみ留去する. 析出する結晶を集めて再結晶すると III-50 が得られる. NMR (CDCl_3) τ : 3.60 (2H, singlet, NH_2), 6.08 (3H, singlet, OCH_3), 6.19 (2H, triplet, CH_2 , $J=6.5$ cps), 6.66 (3H, singlet, OCH_3), 7.15 (2H, triplet, CH_2 , $J=6.5$ cps). なお Ia および methyl 3-methoxypropionate²³⁾ とから (A) 法により III-50 の合成を試みたが, TLC から反応液中に痕跡の III-50 の生成しているのが認められたものの分離するまでには至らなかった.

1,2-Dihydro-1,3,5-triazine 類 (VII) の合成 Ia または Ib 1 mole および aldehyde 1 mole を CH_3OH または $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 中数—十数時間煮沸したのち, 冷時析出する結晶を集めて再結晶する (Table II). なお本法で Ia と *p*-chlorobenzaldehyde, *p*-tolualdehyde, propionaldehyde, acetone および acetophenone を, また Ib と salicylaldehyde, 5-nitrofurfural, cinnamaldehyde, pyridine-4-aldehyde, phenylacetaldehyde, acetone および acetophenone との反応を実施したがいずれも 1,2-dihydro-1,3,5-triazine 体の生成は確認できなかった.

Biguanide 類 Slotta ら²¹⁾ Shapiro ら²²⁾ および Aron-Samuel ら²³⁾ の方法により合成.

1-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)propyl]biguanide Sulfate $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 6.0 g を H_2O 30 ml に溶かし, 3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propylamine 10.5 g および dicyanodiamide 4.0 g を加え 5 hr 煮沸する. 冷時結晶を集め H_2O 200 ml に懸濁しておき H_2S を通じたのち H_2O を減圧下に濃縮乾固する. 残留物を 80% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ から再結晶すると無色針状晶の 1-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]biguanide sulfate が得られる. mp $218-220^\circ$ (decomp.), 3.0 g (18.0%).

4-Amino-2-(4-aryl-1-piperazinylalkyl)-6-substitutedamino-1,3,5-triazine 類 (XI) の合成 (F) 1-Ethyl biguanide hydrochloride 5.1 g を CH_3OH 20 ml に溶解し, これに CH_3OH 30 ml に Na 1.5 g を溶かしたアルコール溶液を氷冷下に加えさらに ethyl 3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propionate 6.6 g を加え 3 日間放置する. 反応液に H_2O 100 ml を加え析出する結晶を集めて再結晶すると 4-amino-6-ethylamino-2-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)ethyl]-1,3,5-triazine (XI-5) が得られる.

(G) III-23 1.0 g, 70% $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$ 5 ml および CH_3OH 5 ml を封管中 $180-200^\circ$ に 7 hr 加熱したのち減圧下に濃縮し残留物を Al_2O_3 のカラムを通し CHCl_3 で展開精製, 粗品を再結晶すると XI-5 が得られる. 本品は (F) 法で得た標品と混融しても融点降下は認められず, 両者の IR は全く一致した. Table III 記載の他の化合物も上記いずれかの方法により合成を行なった.

薬理作用 (1) 一般症状および急性毒性——体重 17—20 g の CF #1 系雄性マウスを 1 群 6 匹とし 5 群に各検体の 50, 100, 200, 300, 400 mg/kg の 1 用量を腹腔内投与し 4 hr 一般症状を観察し, その後 7 日間飼育し必要に応じて症状観察および致死動物の有無を調べた.

(2) ペントバルビタール睡眠増強作用——体重 18—20 g の CF #1 系雄性マウスを 1 群 10 匹とし各検体の 100 mg/kg を腹腔内投与 30 min 後にペントバルビタール 45 mg/kg (睡眠量) を腹腔内投与し, 正向反射消失を指標に睡眠時間を測定した. 対照群の睡眠時間との比較から投与群の睡眠時間の延長率を算出した.

(3) 抗最大電撃痙攣作用——体重 18—20 g の CF #1 系雄性マウスを 1 群 6 匹とし各検体の 100 mg/kg を腹腔内投与 30 min 後に Woodbury-Davenport²⁴⁾ の交流電撃装置を用い両眼角膜を介して 400 V, 30 mA の交流を 0.2 sec 通電した際後肢に発現する強直性伸展痙攣の防止を指標にして防禦率を算出した.

(4) 鎮痛作用——体重 17—20 g の CF #1 系雄性マウスを 1 群 6 匹とし D'Amour & Smith の方法²⁵⁾ に

21) K.H. Slotta, R. Tscheshe, *Ber.*, **62**, 1400 (1920).

22) S.L. Shapiro, V.A. Parrino, L. Freedman, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2220 (1959); S.L. Shapiro, V.A. Parrino, E. Rogow, L. Freedman, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 3725 (1959); S.L. Shapiro, V.A. Parrino, K. Geiger, S. Kobin, L. Freedman, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5064 (1957).

23) J.M.D. Aron-Samuel, J.J. Sterne, S. African Patent 6900641 (1969) [*C.A.*, **72**, P 100767k (1970)].

24) L.A. Woodbury, V.D. Davenport, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **92**, 97 (1952).

25) D.L. Smith, M.C. D'Amour, F.E. D'Amour, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **77**, 184 (1943).

準じて 250 W 99.5 V の赤外線を尾の先端に集光し、15 sec 以内に尾を逃避させた場合仮性疼痛反応陽性として鎮痛率を算出した。疼痛反応の有無は各検体 100 mg/kg を腹腔内投与 15, 30, 45 および 60 min 後に調べた。

(5) 血圧におよぼす影響——ウレタン (400 mg/kg *i.p.*) および α -クロラローゼ (40 mg/kg *i.p.*) で併用麻酔した体重 2.0—3.5 kg の雄または雌性成熟ネコを用い両側迷走神経を切断し血圧として大腿動脈圧を観血的に記録した。両側総頸動脈を 30—60 sec 閉塞した場合の昇圧反射およびノルエピネフエリン 2.5—5.0 μ g/kg (*i.p.*) を投与した場合の血圧上昇反応におよぼす各検体 10 mg/kg を腹腔内投与後 4 hr 検討した。

なお各検体は水溶性の場合生理食塩水に溶解し、不溶の場合 5% アラビアゴムで懸濁液として投与した。

謝辞 終りに本研究の遂行と発表を許可された当社中央研究所々長立岡末雄博士ならびに終始御指導、御鞭撻を賜った中央研究所副所長大村栄之助博士、化学研究所々長森本 浩博士、医薬研究所副所長増田 亨博士および森田 桂博士に深謝します。また元素分析や NMR の測定の労をとられた諸氏にたいし感謝します。