含硫黄ピリミド [5,4-*d*] ピリミジン化合物の合成研究 (第2報¹⁾)

2-メチルスルホニルピリミド [5,4-*d*] ピリミジン-6- スルホンアミド誘導体の合成と転位反応

今井一夫, 石田俊洋, 小篠輝章, 河原茂実, 村上増雄
山之内製薬株式会社中央研究所²⁾

Studies on the Syntheses of Sulfur Containing Pyrimido[5,4-*d*]pyrimidine Derivatives. II.¹⁾ Syntheses and Rearrangement of 2-Methylsulfonyl- pyrimido[5,4-*d*]pyrimidine-6-sulfonamide Derivatives

KAZUO IMAI, TOSHIHIRO ISHIDA, TERUAKI OZASA,
SHIGEMI KAWAHARA and MASUO MURAKAMI
Central Research Laboratories, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.²⁾

(Received August 25, 1975)

In order to examine the relation between the structure and the activity of coronary vasodilation and inhibition of platelet aggregation, 9 kinds of 2-methylsulfonylpyrimido[5,4-*d*]pyrimidine derivatives possessing a sulfonamide group at 6-position were synthesized. Reaction of N,N-bis(2-hydroxyethyl)-2-methylsulfonyl-4,8-dipiperidinopyrimido[5,4-*d*]pyrimidine-6-sulfonamide (Va) with an excess of sodium hydroxide solution or an excess of diethanolamine at low temperature gave 6-[2-(2-hydroxyethylamino)ethoxy]-2-methylsulfonyl-4,8-dipiperidinopyrimido[5,4-*d*]pyrimidine (VIIa) in a quantitative yield. When a mixture of Va and triethylamine was refluxed in butanol, 6-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-2-methylsulfonyl-4,8-dipiperidinopyrimido[5,4-*d*]pyrimidine (IXa) was obtained in a good yield, and IXa was obtained by heating VIIa in butanol. Analogous sulfonamide derivatives (Vb,c,j) also underwent a similar reaction.

著者らは含硫黄 pyrimido[5,4-*d*]pyrimidine (Py-Py) 化合物の合成研究の一環として、優れた薬効を有する化合物を検索する為、前報¹⁾ では2位に methylsulfonyl 基又は sulfonamide 基を有する多数の化合物を合成し、冠血管拡張作用並びに血小板凝集抑制作用を調べた。その結果、6-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-2-methylsulfonyl-4,8-dipiperidino-Py-Py (IXa) が強い冠血管拡張作用を有する事、並びに若干の sulfonamide 誘導体が dipyrindamole {2,6-bis[bis(2-hydroxyethyl)amino]-4,8-dipiperidino-Py-Py} (X) に比べ2倍以上の血小板凝集抑制作用を有する事を見出して報告した。本報では、6位に sulfonamide 基、2位に methylsulfonyl 基を有する化合物の合成、並びに6位の N,N-bis(2-hydroxyethyl)sulfonamide 基が塩基触媒により容易にアミノエーテル型化合物に転位し、更に加熱するとそのアミノエーテル型化合物は bis(2-hydroxyethyl)amino 基に転位するいわゆる二重の smiles 型転位反応が起こる事を見出したので、それ等について報告する

既に Fischer³⁾ らは、4,6,8-trihydroxy-2-mercapto-Py-Py を五塩化リンと反応させ 4,6,8-trichloro-2-mercapto-Py-Py を得た後、ピペリジンと反応させ 6-chloro-2-mercapto-4,8-dipiperidino-Py-Py を得たと報告している。著者らは、5-amino-4-hydroxy-2-methylthiopyrimidine-6-carboxamide にエチルキサントゲン酸ナトリウム等を反応させて、4,8-dihydroxy-6-mercapto-2-methylthio-Py-Py (I)⁴⁾ を同様に好収率で得た。I は五塩

1) 第1報：今井一夫, 石田俊洋, 堀口 宏, 小篠輝章, 大野幹夫, 河原茂実, 村上増雄, 薬誌, 96, 578 (1976).

2) Location: No. 1-8, Azusawa-1-chome, Itabashi-ku, Tokyo.

3) F.G. Fischer, J. Roch, A. Kottler, Deut. Patent 1116676 (1955); F.G. Fischer, J. Roch, A. Kottler, Brit. Patent 807826 (1959) [C.A., 53, 12317d (1959)].

4) 村上増雄, 勝野啓志, 犬飼紀喜, 石井康雄, 石井吉雄, 宇田 充, Ger. offen., 2146440 (1972) [C.A., 77, 126676h (1972)].

Compd. No.	R_1	mp (°C)	Yield ^{a)} (%)	Formula	Analysis (%)		
					Calcd. (Found)	C	H N
Va		152—153	85.5	$\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{N}_7\text{S}_2$	46.39 (46.41)	6.12 6.32	18.04 18.01
Vb		111—113.5	80	$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}_7\text{S}_2$	45.67 (45.54)	5.85 5.57	19.63 19.51
Vc		142—143.5	76 (MeOH)	$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N}_7\text{S}_2$	46.76 (46.51)	6.08 5.99	19.09 18.97
Vd		148—150.5	80	$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N}_7\text{S}_2$	46.76 (46.59)	6.08 6.01	19.09 19.24
Ve		133—135.5	72.4 (MeOH)	$\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}_7\text{S}_2$	49.29 (49.20)	6.50 6.43	19.17 19.21
Vf		143—147	82 (MeOH)	$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}_7\text{S}_2$	50.46 (50.41)	6.35 6.32	18.73 18.54
Vg	NH_2	>250	87.4 (MeOH)	$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_7\text{S}_2$	44.82 (44.85)	5.53 5.72	21.53 21.43
Vh		142.5—145	63.5	$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}_7\text{S}_2$	45.35 (45.28)	5.90 5.77	18.51 18.26
Vi		109—112	76	$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}_7\text{S}_2$	53.64 (53.61)	5.94 5.89	17.52 17.50
VIa		164—167	68	$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}_7\text{S}$	50.53 (50.45)	6.47 6.41	21.72 21.67
VIb		189—191	84	$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}_7\text{S}$	53.43 (53.22)	6.95 6.87	21.81 21.58
VIc		203—205	75	$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}_7\text{S}$	54.64 (54.64)	6.77 6.65	21.54 21.38
VIId	NH_2	>250	83 ((CH_3) ₂ SO + H_2O)	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_7\text{S}$	48.84 (49.00)	5.88 5.74	24.92 24.95

a) () は recryst. solvent

化磷と容易に反応し、mp 238—241° の黄色結晶を与えた。しかし、この化合物の分子量測定結果は、Fischer らの場合と異なり二量体を示す事、および元素分析値より、その構造を bis[4,8-dichloro-2-methylthio-pyrimido [5,4-*d*]pyrimidin-6-yl] disulfide (II) と推定した。II を低温でピペリジンと反応させ、好収率で mp 195° の無色の結晶を得た。この結晶の構造については、核磁気共鳴スペクトル (NMR) でメルカプト基の signal が現れない事、ジメチル硫酸でメチル化されない事、分子量測定値および元素分析値より、bis[2-methylthio-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-*d*]pyrimidin-6-yl] disulfide (III) である事が確認された。この様に I は Fischer らの場合と異なり、五塩化磷との反応でメルカプト基が disulfide に酸化された事が認められた。III を 40% 酢酸中

Starting material No.	No.	R ₂	R ₃	mp (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)		
							C	H	N
Va	VIIa	SO ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	Amorphous 50—63	quant.	C ₂₁ H ₃₃ O ₄ N ₇ S	52.59 (52.37)	6.94 (6.70)	20.44 (20.51)
Vb	VIIb	SO ₂ CH ₃	H	142—145.5	quant.	C ₁₉ H ₂₉ O ₃ N ₇ S	52.39 (51.99)	6.71 (6.49)	22.51 (22.45)
Vc	VIIc	SO ₂ CH ₃	CH ₃	93—95	quant.	C ₂₀ H ₃₁ O ₃ N ₇ S	53.43 (53.05)	6.95 (6.54)	21.81 (21.57)
Vj	VII d	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	113—115.5	quant.	C ₂₀ H ₃₀ O ₂ N ₇ Cl	55.10 (55.10)	6.94 (7.06)	22.49 (22.15)
Va	VIII	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	84—86	69.6	C ₂₁ H ₃₃ O ₃ N ₇	58.45 (58.21)	7.71 (7.58)	22.72 (22.39)

Starting material No.	No.	mp (°C)	Yield (%)	Analysis (%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
Va	IXa	138—141	72.2	52.59	6.94	20.44	52.61	6.99	20.47
Vb	IXb	127.5—129	70	52.39	6.71	22.51	52.20	6.63	22.62
Vc	IXc	133—135	73.1	53.43	6.95	21.81	53.41	6.97	21.69
Vj	IXd	155—157 ^{a)}	75.7	55.10	6.94	22.49	54.96	6.99	22.38
Va	IXe	131—133	61.5 ^{b)}	58.45	7.71	22.72	58.21	7.58	22.55

a) lit. 162—164²⁹⁾ b) yield from VIII

塩素酸化すると 2-methylsulfonyl-4,8-dipiperidino-Py-Py-6-sulfonyl chloride (IV) の黄色粉末結晶が好収率で得られた。IV に diethanolamine を低温で反応させると N,N-bis(2-hydroxyethyl)-2-methylsulfonyl-4,8-dipiperidino-Py-Py-6-sulfonamide (Va) が得られた。同様に各種のアミン類を低温で反応させ、相当する 2-methylsulfonyl-Py-Py-6-sulfonamide 誘導体 (Vb—Vh) を得た (Table I)。これらの sulfonamide 体のあるものは水酸化ナトリウム水溶液中加熱還流すると、2 位の methylsulfonyl 基が簡単に水酸基に加水分解された。例えば、Vd—Vg から相当する 2-hydroxy 体、VIa—VI d が得られた (Table I)。

しかし N,N-bis(2-hydroxyethyl)sulfonamide 基を有する Va は Vd—Vg の場合と異なり、水酸化ナトリウム水溶液中室温で極めて容易に sulfonamide 基の脱 SO₂ が起こり無定形の固体が得られた。又 Va を水酸化、ナトリウム水溶液中メタノールを加え加熱還流すると mp 84—86° の無色の結晶が得られた。これら無定形の固体と結晶の構造については、元素分析値、赤外線吸収スペクトル (IR), NMR, および質量スペクトル (Mass) により、前者は 6 位の N,N-bis(2-hydroxyethyl)sulfonamide 基が分子内転位により脱 SO₂ した 6-[2-(2-hydroxyethylamino)ethoxy]-2-methylsulfonyl-4,8-dipiperidino-Py-Py (VIIa) であり、後者の結晶は転位と同時に 2 位の methylsulfonyl 基が methoxy 基に置換された 6-[2-(2-hydroxyethylamino)ethoxy]-2-methoxy-4,8-dipi-

peridino-Py-Py (VIII) である事が確認された。以上の結果, Va の N,N-bis(2-hydroxyethyl)sulfonamide 基は塩基性媒体中脱 SO₂ 反応を伴った分子内転位反応を起こしている事が明らかとなった。

この様な N,N-bis(2-hydroxyethyl)sulfonamide 基の脱 SO₂ 反応を伴った分子内転位反応について, 既に Kleb⁵⁾ は, 水酸化ナトリウム水溶液中いくつかの N-hydroxyethylated nitrobenzenesulfonamide 又は benzthiazol-2-sulfonamide から二重の smiles 型転位反応により, 相当するアミノ化合物が好収率で得られる事を報告しているが, 二重転位を証明するアミノエーテル型中間体は単離されていなかった。しかし著者らが使用した Py-Py 化合物では, 先に述べた如く, 水酸化ナトリウム水溶液中比較的低温で反応させると, Kleb が反応中間体として推定したと同様なアミノエーテル型化合物 (VIIa 及び VIII) が単離された。一方 100° に加熱しても sulfonamide 基の転位はアミノエーテル基で止まり, 二重転位は起こらず, アミノ化合物はほとんど得られなかった。そこでこれらの転位反応について更に検討を加えた。

Va をクロロホルム中長時間加熱しても変化しないが, 水酸化ナトリウム水溶液と同様, diethanolamine の如き塩基性媒体中では 50—60° でほとんど定量的に VIIa に変化した。しかしその反応温度ではそれ以上反応は進行せず, 反応温度を 150° に高めると一旦生成した VIIa から, 6-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-2-methylsulfonyl-4,8-dipiperidino-Py-Py (IXa) が 55.5% の収率で得られた。更に長時間反応させると methylsulfonyl 基も diethanolamine で置換された dipyridamole (X) が 50.3% の収率で得られた。この様に Va から IXa が生成したのは, 一旦生成した VIIa の 6 位の 2-(2-hydroxyethylamino)ethoxy 基が, 分子内転位反応, 又は diethanolamine との分子間反応のいずれかにより進んだものと考えられた。そこで塩基として diethanolamine の代りに triethylamine を使用し, Va を *n*-ブタノール中長時間加熱還流すると, 二重の smiles 型転位が起こり, IXa が 72.2% の収率で得られた。同様な N-(2-hydroxyethyl)sulfonamide 基を有する Vb, Vc, Vj¹⁾ からも塩基性媒体中低温でアミノエーテル型化合物 (VIIb—VIIId) が定量的に得られた, 更に *n*-ブタノール中 triethylamine 触媒により長時間加熱すると二重の smiles 型転位が起こり, アミノ化合物 (IXb—IXd) が好収率で得られた。又この転位反応における中間体と考えられる VIIa および VIII の如きアミノエーテル化合物は, *n*-ブタノール中単に加熱するのみで転位を起こし, 相当するアミノ化合物 (IXa 又は IXe) を与えた。ところで著者らは前報で Vj と diethanolamine の反応により X が生成した事を報告したが, この場合も 2 位の N,N-bis(2-hydroxyethyl)sulfonamide 基が二重の smiles 型転位反応により bis(2-hydroxyethyl)amino 基に変化し, X が生成したと考えられる。

以上の結果, Py-Py 環上の N-hydroxyethylated sulfonamide 基は二重の smiles 型転位反応により相当するアミノ基に変化するが, この場合反応中間体として, 一段目の転位により生成したアミノエーテル型化合物を安定に単離する事が出来たので, Kleb が N-hydroxyethylated nitrobenzenesulfonamide 等で反応中間体として推定したアミノエーテル型化合物を, Py-Py 化合物で証明出来た。

尚, Va—Vc および Vj の一段目の転位により得られたアミノエーテル型化合物 (VIIa—VIIId および VIII) 並びに *n*-ブタノール中二重転位により得られたアミノ化合物 (IXa—IXe) の収率, 融点, 元素分析値を Table II に示した。

これら化合物の薬理試験の結果については別の機会に報告する予定である。

実験の部⁶⁾

Bis[4,8-dichloro-2-methylthio-pyrimido[5,4-*d*]pyrimidin-6-yl]disulfide (II) I 2.4 g, PCl₅ 6 g, POCl₃ 35 ml を混ぜ 1.5 時間加熱還流後, 減圧濃縮, 残留物を氷水に分散, 析出した橙黄色結晶を濾取, 乾燥。収量 2 g (76.1%), 結晶の一部は分析のため CHCl₃ に溶解, 脱色炭処理, 減圧乾固, 少量の AcOEt を加え濾取, 黄色結晶を得。mp 238—241°。Anal. Calcd. C₁₄H₆N₈S₄Cl₄: C, 30.22; H, 1.09; N, 20.14; S, 23.05; Cl, 25.49. Found: C, 30.15; H, 1.08; N, 20.05; S, 22.97; Cl, 25.40. 分子量測定 Calcd. 556, Found: 570 ± 15.

Bis[2-methylthio-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-*d*]pyrimidin-6-yl]disulfide (III) II 8.6 g を CHCl₃ 150 ml に溶解し氷冷下 piperidine 12.6 g を滴下, 1 時間攪拌後反応液を H₂O 100 ml で 2 度洗浄し CHCl₃ 層を無水

5) K.G. Kleb, *Angew.Chem. Intern. Ed. Engl.*, 7, 291 (1968).

6) 融点は未補正, IR は日立製 215 型, Mass は日立製 RMU-6MG, NMR は日本電子製 MH-100 型を使用し内部基準物質として Si(CH₃)₄ を使用した。分子量測定装置は日立製 115 型を使用 C₆H₆ 又は CHCl₃ を溶媒として測定した。

Na_2SO_4 で乾燥後減圧濃縮, 残留物に少量の AcOEt を加え無色の結晶を得, 母取, 乾燥. 収量 9.64 g (83%). mp 195—197°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_{12}\text{S}_4$: C, 54.37; H, 6.17; N, 22.38. Found: C, 54.12; H, 6.32; N, 22.41.

分子量測定 Calcd. 751. Found: 748 ± 38 . NMR (CDCl_3) δ : 1.55, 1.7 (24H, , 2.48 (6H, s, SCH_3),

4.05, 4.2 (16H,)

2-Methylsulfonyl-4,8-dipiperidino-Py-Py-6-sulfonyl Chloride (IV) III 12 g を 40% AcOH 120 ml に懸濁, 5° 以下に冷却攪拌下 Cl_2 を 2 時間導入, 内容物は順次黄色に変化. N_2 を通じて Cl_2 を追出した後母取, 水洗後結晶を CH_2Cl_2 200 ml に溶解, CH_2Cl_2 層を H_2O , 3% NaHCO_3 , H_2O それぞれ 100 ml で洗浄し無水 Na_2SO_4 で乾燥後, 減圧乾固, acetone 10 ml を加え母取, 黄色の結晶を得. 収量 11.5 g (76.7%). mp 165—167° (decomp). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}_6\text{S}_2\text{Cl}$: C, 42.99; H, 4.88; N, 17.69; S, 13.50; Cl, 7.46. Found: C, 43.23; H, 5.09; N, 17.42; S, 13.58; Cl, 7.72.

N,N-Bis(2-hydroxyethyl)-2-methylsulfonyl-4,8-dipiperidino-Py-Py-6-sulfonamide (Va) Diethanolamine 6.9 g を 90% 含水 acetone 150 ml に溶解, $0-5^\circ$ に冷却下 IV 14.2 g を少量ずつ加え 1 時間攪拌後減圧濃縮, 粘稠な油状物を得. H_2O を加え一夜放置すると固化, 母取, 水洗, 乾燥. 粗結晶 15.3 g を得. シリカゲルを使用し AcOEt を溶出溶媒としてカラムクロマトにより分離精製, 無色の結晶を得. 収量 13.9 g (85.5%). NMR

(CDCl_3) δ : 1.8 (12H, broad, , 3.28 (3H, s, SO_2CH_3), 3.55, 3.85 (4H+4H, t, , 4.2, 4.35 (10H, OH,) D_2O 添加: 4.2 (2H 消失)

同様に Vb—Vi (Table I) の化合物を合成した.

N(3-Hydroxypropyl)-2-hydroxy-4,8-dipiperidino-Py-Py-6-sulfonamide (VIa) Vd 2.5 g を 10% NaOH 水溶液 50 ml 中 2 時間加熱還流, 順次油状物となる. 冷後 HCl で中和した後 CHCl_3 で抽出, CHCl_3 層を水洗し無水 Na_2SO_4 で乾燥後減圧濃縮, 粘稠な油状物を得. シリカゲルを使用して, C_6H_6 次いで AcOEt を溶出溶媒としてカラムクロマトで分離精製した. 収量 1.53 g (68%).

同様に VIb—VId の化合物を合成した (Table I).

アミノエーテル型化合物への転位 6-[2-(2-Hydroxyethylamino)ethoxy]-2-methylsulfonyl-4,8-dipiperidino-Py-Py (VIIa)—i) Va 5.4 g, diethanolamine 30 g を混ぜ攪拌下 $50-60^\circ$ で 1 時間加温, 冷後 H_2O 100 ml を加え CHCl_3 50 ml で 3 度抽出, CHCl_3 層を H_2O 50 ml で 2 度洗浄, 無水 Na_2SO_4 で乾燥後, 減圧濃縮し無定形の固体を得. 収量 (quant.). Mass Spectrum m/e : 479 (M^+). NMR (CDCl_3) δ : 1.75 (12H, broad,

, 2.7 (2H, s, $-\text{OH}$, $-\text{NH}$. D_2O 添加消失), 2.85, 3.05 (2H+2H, t, , 3.26 (3H, s, SO_2CH_3), 3.72 (2H, t, , 4.05—4.58 (10H, m, , .

ii) Va 2.7 g を 10% NaOH 水溶液とともに室温で 30 分攪拌, 順次油状物となる. i) と同様に処理. 収量 2.3 g (96.6%). i) で得た化合物と Mass, NMR, IR により同定した.

i) と同様に Vb および Vc から次の化合物を合成した (Table II).

6-(2-Aminoethoxy)-2-methylsulfonyl-4,8-dipiperidino-Py-Py (VIIb)—収率 (quant.). NMR (CDCl_3) δ : 1.47 (2H, s, $-\text{NH}_2$), 1.72 (12H, broad, , 3.08 (2H, t, $-\text{O}+\text{CH}_2-\text{N}$), 3.24 (3H, s, SO_2CH_3), 4.24 (10H, m, , $-\text{O}-\text{CH}_2+$).

6-(2-Methylaminoethoxy)-2-methylsulfonyl-4,8-dipiperidino-Py-Py (VIIc)—収率 (quant.). NMR (CDCl_3) δ : 1.74 (13H, broad, , $-\text{NH}$ D_2O 添加 1H 消失), 2.5 (3H, s, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3.0 (2H, t, $\text{O}+\text{CH}_2-\text{N}$), 3.27 (3H, s, SO_2CH_3), 4.25 (10H, m, , $-\text{O}-\text{CH}_2-$).

ii) と同様に NaOH 水溶液中 50° に加温して Vi から次の化合物を合成した (Table II).

6-Chloro-2-[2-(2-hydroxyethylamino)ethoxy]-4,8-dipiperidino-Py-Py (VIId)—収率 (quant.). NMR (CDCl_3)

δ : 1.72 (12H, broad, , 2.83, 3.06 (2H+2H, t, , 3.18 (2H, D₂O 添加消失), 3.68 (2H, t, , 4.17 (8H, broad, , 4.39 (2H, t,).

6-[2-(2-Hydroxyethylamino)ethoxy]-2-methoxy-4,8-dipiperidino-Py-Py (VIII)——Va 1.63 g, MeOH 20 ml および 10% NaOH 7 ml を混ぜ 3 時間加熱還流すると完全に溶解, MeOH を減圧留去, 析出した油状物を CHCl₃ 100 ml で抽出, CHCl₃ 層を H₂O で洗浄, 無水 Na₂SO₄ で乾燥後減圧留去, 粘稠な油状物を得. 少量の AcOEt を加え結晶化, 濾取, 乾燥後 AcOEt で再結晶, 無色の結晶を得. 収量 0.9 g. Mass Spectrum m/e : 431

(M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 1.72 (12H, broad, , 2.32 (2H, s, NH, OH), 2.82, 3.04 (2H+2H, t, , 3.66 (2H, t, , 3.9 (3H, s, OCH₃), 4.2 (8H, broad, , 4.4 (2H, t, (Table II).

アミノ化合物への転位 6-Bis(2-hydroxyethylamino)-2-methylsulfonyl-4,8-dipiperidino-Py-Py (IXa)——i) Va 2.7 g, (Et)₃N 2 ml を *n*-BuOH 30 ml 中 30 時間加熱還流した後, 減圧濃縮し残留物をシリカゲルを用いて AcOEt を溶出溶媒としてカラムクロマトで分離精製, 黄色結晶を得. 収量 1.73 g (72.2%). mp 138—141°. 別途合成⁷⁾した化合物と混融試験, NMR, IR により同定した.

同様に IXb—IXd の化合物を合成した (Table II).

ii) Va 1 g, diethanolamine 10 g を混ぜ攪拌, 約 100° で完全に溶解, TLC (Eastman. chromatogram sheet No. 6060, 展開剤=C₆H₆: AcOEt: MeOH (15: 10: 4)) で VIIa の生成を確認, 150° で 30 分間加熱, 冷後 H₂O 20 ml を加え CHCl₃ 30 ml で 3 度抽出, CHCl₃ 層を H₂O 50 ml で 2 度洗浄, 無水 Na₂SO₄ で乾燥した後減圧濃縮, 残留物を i) と同様に精製した. 収量 489 mg (55.5%). mp 137.5—141°. 別途合成⁷⁾した化合物と混融試験, NMR, IR により同定した.

iii) VIIa 0.7 g を *n*-BuOH 10 ml に溶解し攪拌下約 50 時間加熱還流, 冷後減圧濃縮し残留物を i) と同様に精製した. 収量 0.39 g (55.7%). mp 138—141°. 別途合成⁷⁾した化合物と混融試験, NMR, IR により同定した.

iii) と同様に 70 時間反応させ次の化合物を合成した (Table II).

6-[Bis(2-hydroxyethylamino)-2-methoxy-4,8-dipiperidino-py-py (IXe)——Mass Spectrum m/e : 431 (M⁺). NMR (CDCl₃) δ : 1.70 (12H, broad, , 3.5—4.3 {21H, OH, , OCH₃, (D₂O 添加 2H 消失)}.

Dipyridamole (X) Va 1.5 g, diethanolamine 15 g を混ぜ 168 時間 110—120° で加熱, 冷後 H₂O 30 ml を加え CH₂Cl₂ 100 ml で 3 度抽出, CH₂Cl₂ 層を水洗後減圧濃縮し残留物をシリカゲルを用いて AcOEt, 次いで C₆H₆: AcOEt: MeOH 混液 (15: 10: 4) を溶出溶媒としてカラムクロマトで分離精製し黄色の結晶を得. 収量 0.7 g (50.3%). mp 160—162.5°. 別途合成⁷⁾した標準品と混融試験, NMR, IR により同定した.

謝辞 本研究に関し多大の御助力をいただきました研究第一部部長 高橋孝三博士に深謝致します. また元素分析および各種スペクトルを測定していただきました測定室の諸氏に感謝致します.

7) Fischer らの方法 [脚注 3]) に従って 2,6-dichloro-4,8-dipiperidino-Py-Py と diethanolamine より得, AcoEt で 4 回再結晶, mp 161—163°.