

させ、別に調製した試薬ブランクを対照とし、4-FAA は 515 nm, 4-AcAA については 520 nm で、4-MAA については 505 nm においてそれぞれの吸光光度を測定する。

謝辞 終わりに、本研究に御援助いただいた新潟技術学園長・小林 勝氏に厚く御礼申し上げます。

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
98 (10) 1421—1427 (1978)

UDC 547.852.2.04.09 : 615.212.011.5.033.076.9

ピリダジノン誘導体の研究 (第 7 報¹⁾) 4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3 (2H)-pyridazinone (M73101) のヒト尿中代謝産物の合成

高谷昌弘, 山田敏廣, 嶋村 浩

森下製薬株式会社薬理研究所²⁾

Studies on Pyridazinone Derivatives. VII.¹⁾ Synthesis of Urinary Metabolites of 4-Ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (M73101) in Human

MASAHIRO TAKAYA, TOSHIHIRO YAMADA and HIROSHI SHIMAMURA

Research Laboratories, Morishita Pharmaceutical Co., Ltd.²⁾

(Received April 3, 1978)

Among seven metabolites which were isolated from the urine of man administered with 4-ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (M-73101), six metabolites were synthesized. Chemical structure of the synthesized samples was confirmed by instrumental analysis and direct comparison with the metabolites.

Keywords—4-ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (M 73101); analgesic-antiinflammatory drug; urinary metabolites of human; 5-substituted amino-3(2H)-pyridazinone; dihydro pyridazino[4,5-b][1,4]oxazin-8(7H)-one; 5-[N-carboxymethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino]-4-ethoxy-2-methyl-3(2H)-pyridazinone

著者ら³⁾は新しい鎮痛消炎薬を開発する目的で substituted amino-3 (2H)-pyridazinone 誘導体の合成を行ない、優れた鎮痛消炎作用を有する 4-ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (M 73101) を見出した。

現在、臨床第 3 相試験中であるが、臨床第 1 相試験(臨床的に異常を認めない 26—42 歳の健常な男子ボランティア 21 名に投与)⁴⁾において行なった M 73101 の尿中代謝産物の検索で、7 種類 (Chart 1, I—VII) の代謝産物が単離精製されている。しかしこれらの構造は各種機器分析データから提案されたものである。⁵⁾

今回、これらヒト尿中代謝産物の構造を化学的に確かめるとともに、その薬理作用を検討する目的で I—VI の代謝産物を合成したので報告する。なお VII の合成はまだ成功しておらず、現在検討中である。

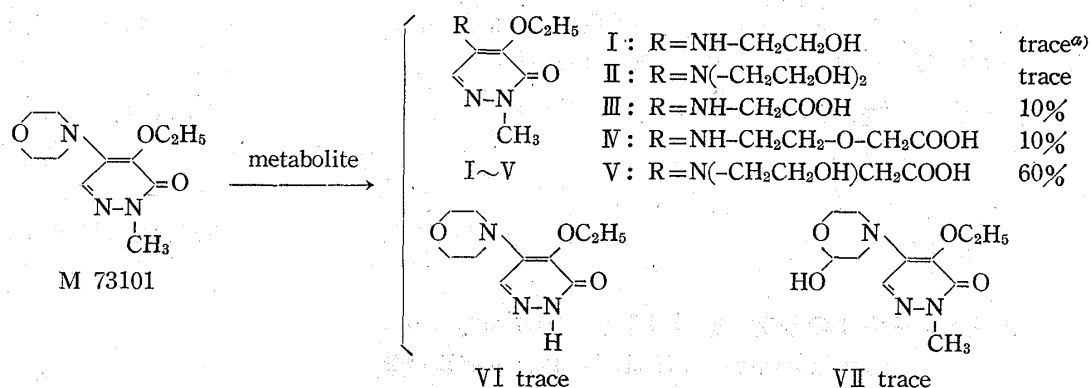
1) 第 6 報: 高谷昌弘, 山下武彦, 小瀬木幸司, 薬誌, 98, 413 (1978).

2) Location: 1658, Ohshinohara, Yasu-cho, Yasu-gun, Schiga, 520-23, Japan.

3) a) 高橋西蔵, 牧 敬文, 木津弘子, 高谷昌弘, 三木藤作, 薬誌, 86, 1082 (1966); b) *Idem, ibid.*, 86, 1168 (1966); c) 高橋西蔵, 牧 敬文, 高谷昌弘, 木津弘子, 薬誌, 88, 784 (1968); d) 高橋西蔵, 高谷昌弘, 牧 敬文, 里田 勲, 日本特許公告, 47-17790 (1972); e) 寺島建樹, 谷沢久之, 高谷昌弘, 牧 敬文, 日本薬学会第 96 年会講演要旨集, II-2, 名古屋, 1976 (M. Takaya, M. Sato, K. Terashima, H. Tanizawa, Y. Maki, *J. Med. Chem.*, 受理).

4) T. Seki, *Jap. J. Pharmacol.*, suppl, 26, 54 (1976).

5) a) 林 敏廣, 満生君江, 岸川虎比古, 日本薬学会第 96 年会講演要旨集, IV-166, 名古屋, 1976; b) 関 隆, 林 敏廣, 佐藤 誠, 山田敏廣, 大木正彦, 日本薬学会第 97 年会講演要旨集, IV-182, 東京, 1977.



a) The proportion of total metabolic product shows. (cf. reference 5)

Chart 1

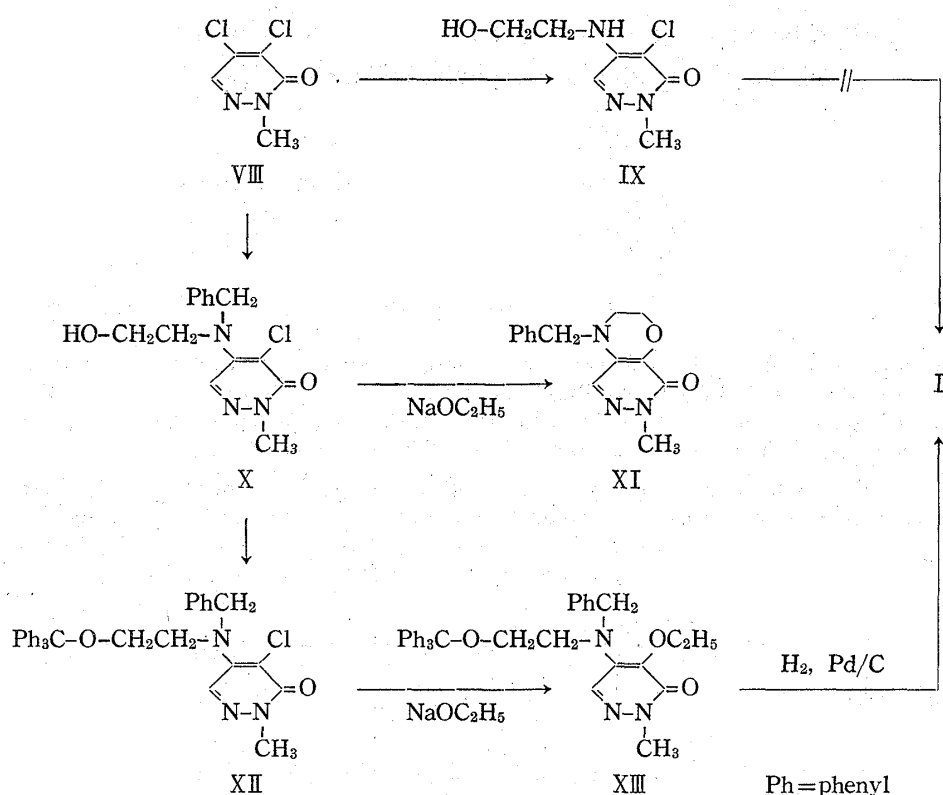


Chart 2

4-Ethoxy-5-(2-hydroxyethylamino)-2-methyl-3(2H)-pyridazinone (I) の合成

まず M 73101 の合成法^{3d,e)} に準拠して 4,5-dichloro-2-methyl-3(2H)-pyridazinone (VIII)⁶⁾ に monoethanolamine を反応させて 5-(2-hydroxyethylamino)amino 体 (IX) を合成し、この IX をナトリウムエチラートを含むエタノールと封管中 150° で 48 時間加熱して 4 位 ethoxy 化を試みたが原料回収に終わった。これは IX の 5 位 2 級アミノ基の影響で C₄ 位の電子密度が高くなり求核試薬に抵抗するためと考えられる。そこで VIII と N-benzylmonoethanolamine から合成した 5-[N-benzyl-N-(2-hydroxyethyl)amino]-4-chloro-2-methyl-3(2H)-pyridazinone (X) を用いてナトリウムエチラートを含むエタノール中で 3 時間加熱したところ、期待した 5-[N-benzyl-N-(2-hydroxyethyl)amino]-4-ethoxy-2-methyl-3(2H)-pyridazinone を与えず、5 位置換水酸基と閉環した mp 108—109° を示す 4-benzyl-2,3-dihydro-7-methyl-4H-pyridazino[4,5-b][1,4]oxazin-8-(7H)-one (XI) が

6) R.F. Homer, H. Gregory, L.F. Wiggins, *J. Chem. Soc.*, 1948, 2191.

定量的に得られた。したがってこの閉環反応を避けるため、乾燥ピリジン中 X に tritylchloride を 120° で 24 時間作用させて 5 位の置換水酸基を O-trityl 化した化合物 XII を合成した。この XII をナトリウムエチラートを含むエタノール中で 110 時間加熱還流すると定量的に 4-ethoxy 体 (XIII) が得られた。XIII は常法によりパラジウム炭素を触媒として接触還元すると容易に保護基がはずれ、mp 110° を示す代謝産物 I に導くことができた (VIII からの 通算収率 35%)。

なお X とナトリウムエチラートとの反応で得られた XI の pyridazinooxazinone 環は、薬理活性を有する誘導体への発展が期待される新規縮合環である。この XI の構造はつぎのデータから確認した。Beilstein 反応陰性、赤外吸収 (IR) スペクトルは水酸基の吸収を認めず、核磁気共鳴 (NMR) スペクトルで δ 3.35 と δ 4.16 にエチレン基の triplet ($J=6$ Hz) のシグナルを、 δ 4.62 にメチレン基の singlet のシグナルを認め、mass スペクトル (MS) で X から HCl (36) 分が減少した m/e 257 (M^+) を認めた。

5-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]-4-ethoxy-2-methyl-3(2H)-pyridazinone (11) の合成

VIII と diethanolamine から合成した 5-[bis(2-hydroxyethyl)amino] 体 (XIV) にエタノール中ナトリウムエチラートを作用させたが、XI と同様の閉環反応が優先した 2,3-dihydro-4-(2-hydroxyethyl)-7-methyl-4H-pyridazino[4,5-b][1,4]oxazin-8 (7H)-one (XV) を与えた。したがって XIV に benzylbromide を常温で作用させて 5-[bis(2-benzyloxyethyl) amino] 体 (XVI) を合成し、この XVI をナトリウムエチラートを含むエタノール中 30 時間加熱して 4 位にエトキシ基を導入し、常法により脱ベンジル化して黄色油状の代謝産物 II を合成した (VIII からの通算収率 30%)。

5-Carboxymethylamino-4-ethoxy-2-methyl-3(2H)-pyridazinone (III), 5-[2-(Carboxymethyloxy)ethylamino]-4-ethoxy-2-methyl-3(2H)-pyridazinone (IV) および 5-[N-Carboxymethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino]-4-ethoxy-2-methyl-3(2H)pyridazinone (V) の合成

III, IV および V の合成は II の合成に準拠して行なった。すなわち sodium N-benzylaminoacetate, sodium 2-(N-benzylamino)ethoxyacetate および sodium(2-benzyloxyethyl)aminoacetate を用いて、VIII と水中数時間加熱して得た 5-(N-benzyl-N-carboxymethylamino) 体 (XVII), 5-[N-benzyl-N-(2-carboxymethyloxy)-

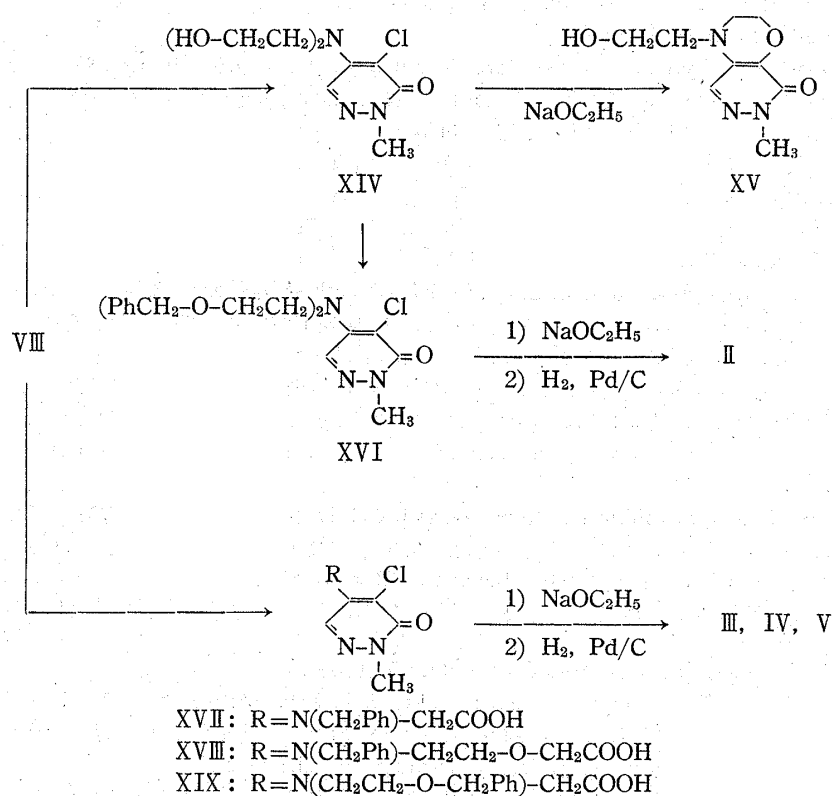


Chart 3

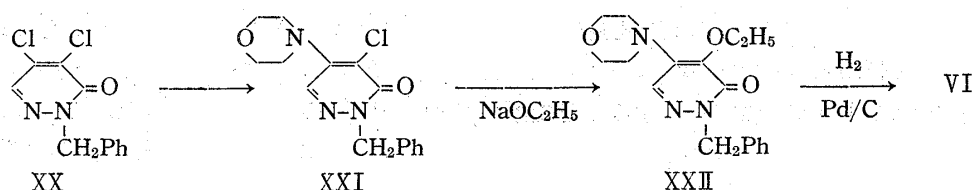


Chart 4

ethylamino] 体 (XVIII) および 5-[N-carboxymethyl-N-(2-benzoyloxyethyl)amino] 体 (XIX) を封管中ナトリウムエチラートを含むエタノールと 150° で 15—20 時間加熱後、脱ベンジル化して代謝産物 III, IV および V を合成した (III: mp 181°, VIII からの通算収率 45%; IV: mp 120—121°, VIII からの通算収率 30%; V: mp 127—129°, VIII からの通算収率 38%).

4-Ethoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (VI) の合成

VI は 4,5-dichloro-3(2H)-pyridazinone⁷⁾ に benzylchloride を作用させて得た 2-benzyl-4,5-dichloro-3(2H)-pyridazinone (XX) から合成した。M 73101 の合成法²⁾ にしたがって XX の 5 位をモルホリノ化、4 位をエトキシ化した 2-benzyl-4-ethoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (XXII) を 10% パラジウム炭素を触媒として加圧下 (4.6 kg/m²) 60° で 36 時間接触還元して mp 185—187° を示す代謝産物 VI を合成した (XX からの通算収率 13%)。

以上、合成した I—VI はヒト尿中から単離精製された代謝産物と各種機器データが完全に一致することを確認した。

実験の部⁸⁾

4-Chloro-5-[(2-hydroxyethyl)amino]-2-methyl-3(2H)-pyridazinone (IX) 4,5-Dichloro-2-methyl-3(2H)-pyridazinone (VIII) 17.9 g と monoethanolamine 18.3 g を水中 5 時間加熱還流する。冷却後反応液を濃縮すると結晶が析出し、mp 133—134° の無色結晶 18 g (収率 89%) を得。IR $\nu_{\max}^{\text{NaCl}}$ cm⁻¹: 3260, 3150 (NH, OH), 1640 (C=O), NMR (DMSO-*d*₆) δ : 3.3—3.6 (4H, m, N-CH₂CH₂-O), 3.58 (3H, s, N-CH₃), 7.86 (1H, s, C₆-H), 4.84 (1H, t, OH), 6.44 (1H, t, NH). MS *m/e*: 203 (M⁺). Anal. Calcd. C₇H₁₀ClN₃O₂: C, 41.28; H, 4.91; N, 20.64. Found: C, 41.20; H, 5.02; N, 20.48.

5-[N-Benzyl-N-(2-hydroxyethyl)amino]-4-chloro-3-methyl-3(2H)-pyridazinone (X) VIII 17.9 g と N-benzylethanol amine 45.3 g を水 100 ml に溶かし、24 時間加熱還流する。冷却後 10% HCl で中和し、CHCl₃ 抽出、水洗、Na₂SO₄ で乾燥後 CHCl₃ 留去、ethanol-isopropyl ether より再結して mp 116—118° を示す無色結晶 22.1 g (収率 75%) を得。IR $\nu_{\max}^{\text{NaCl}}$ cm⁻¹: 3400 (OH), 1620 (C=O). NMR (CDCl₃) δ : 3.64 (3H, s, N-CH₃), 3.58 (2H, t, *J*=6 Hz, N-CH₂), 3.82 (2H, t, *J*=6 Hz, O-CH₂), 4.71 (2H, s, ph-CH₂), 7.68 (1H, s, C₆-H), 7.28 (5H, s, Ar-H), 3.2—3.6 (1H, b, OH). MS *m/e*: 293 (M⁺). Anal. Calcd. C₁₄H₁₆ClN₃O₂: C, 57.24; H, 5.45; N, 14.31. Found: C, 57.30; H, 5.62; N, 14.35.

4-Benzyl-2,3-dihydro-7-methyl-4H-pyridazino[4,5-*b*][1,4]oxazin-8(7H)one (XI) EtONa 30 ml (金属 Na 0.03 mol 含有) に X 2.9 g を加え、3 時間加熱還流する。冷却後不溶物をろ過し、ろ液を留去した残留物を CHCl₃ 抽出、水洗、乾燥し、得られる結晶を ethanol-isopropyl ether から再結すると mp 108—109° を示す無色結晶 2.5 g (収率 97%) を得。IR $\nu_{\max}^{\text{NaCl}}$ cm⁻¹: 1640 (C=O). NMR (DMSO-*d*₆) δ : 3.35 (2H, t, *J*=6 Hz, N-CH₂), 3.54 (3H, s, N-CH₃), 4.16 (2H, t, *J*=6 Hz, O-CH₂), 4.62 (2H, s, ph-CH₂), 7.32 (5H, s, Ar-H), 7.88 (1H, s, C₆-H). MS *m/e*: 257 (M⁺). Anal. Calcd. C₁₄H₁₅N₃O₂: C, 65.37; H, 5.83; N, 16.34. Found: C, 65.42; H, 5.95; N, 16.40.

5-[N-Benzyl-N-(2-trityloxyethyl)amino]-4-chloro-2-methyl-3(2H)-pyridazinone (XII) X 17.6 g を乾燥ピリジンに溶解し、tritylchloride 25.9 g を加えて 24 時間還流する。反応液を留去した後 CHCl₃ 抽出し乾燥後シリカゲルクロマトグラフィー [Wako's Gel, C-200, benzene-chloroform で溶出] で精製⁹⁾ すると油状物 32.3 g (収率 99%) を得。NMR (CDCl₃) δ : 3.26 (2H, t, *J*=6 Hz, O-CH₂), 3.59 (2H, t, *J*=6 Hz, N-CH₂), 3.68 (3H,

7) R. Schönbeck, F. Kloimstein, *Monatsch Chem.*, **99**, 15 (1968).

8) 融点は未補正、使用した機器は IR: 日立 215; mass: 日本電子 JMS-01-SG; NMR: 日本電子 JNM-PS-100, NMR の測定は内部標準として tetramethylsilane (TMS) を使用し、つぎの略号によって記載した, s: singlet; d: doublet; t: triplet; q: quartet; m: multiplet; b: broad.

9) 減圧蒸留 (0.05 mmHg, 油浴温度 180° 以上) ではタール化するため、カラムクロマトグラフィーを用いて精製した。

s, N-CH₃), 4.25 (2H, s, ph-CH₂), 7.21 (20H, s, Ar-H), 7.44 (1H, s, C₆-H). *Anal.* Calcd. C₃₃H₃₀ClN₃O₂: C, 73.95; H, 5.60; N, 7.84. Found: C, 74.23; H, 5.55; N, 7.62.

5-[N-Benzyl-N-(2-trityloxyethyl)amino]-4-ethoxy-2-methyl-3(2H)-pyridazinone (XIII) EtONa 300 ml (金属 Na 0.3 mol を含有) に XII 30.0 g を冷却下徐々に加え, 110 時間加熱還流する. 冷却後中和し, 不溶物をろ別した後, 溶媒留去, 残留物をシリカゲルクロマトグラフィー[Wako's Gel, C-200, benzene-chloroform で溶出]で精製⁹⁾すれば油状物 30.5 g (収率 98%) を得. NMR (CDCl₃) δ: 1.18 (3H, t, *J*=7 Hz, O-CH₂CH₃), 3.27 (2H, t, *J*=5.5 Hz, CH₂-O), 3.58 (2H, t, *J*=5.5 Hz, N-CH₂), 3.62 (3H, s, N-CH₃), 4.10 (2H, q, *J*=7 Hz, O-CH₂CH₃), 4.57 (2H, s, ph-CH₂), 7.24 (20H, s, Ar-H), 7.45 (1H, s, C₆-H). *Anal.* Calcd. C₃₅H₃₅N₃O₃: C, 77.06; H, 6.42; N, 7.71. Found: C, 77.27; H, 6.57; N, 7.48.

4-Ethoxy-5-[(2-hydroxyethyl)amino]-2-methyl-3(2H)-pyridazinone (I) XIII 15.6 g を濃塩酸 4 滴を含む EtOH 150 ml に溶解させ 10% Pd/C 3.0 g を加えて常温常圧下接触還元を 8 時間行なう. Pd/C 残渣をろ別したる液を留去し, シリカゲルクロマトグラフィー[Wako's Gel, C-200, benzene-ether で溶出]で精製し, ethanol-isopropyl ether で再結すると mp 100—101° を示す無色結晶. 3.0 g (収率 48%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3300 (OH), 1620 (C=O). NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1.28 (3H, t, *J*=7 Hz, O-CH₂CH₃), 3.41 (2H, t, *J*=6 Hz, N-CH₂), 3.63 (3H, s, N-CH₃), 3.66 (2H, t, *J*=6 Hz, O-CH₂), 4.20 (2H, q, *J*=7 Hz, O-CH₂CH₃), 4.95 (1H, t, *J*=6 Hz, OH), 5.87 (1H, t, *J*=6 Hz, NH), 7.85 (1H, s, C₆-H). MS *m/e*: 213 (M⁺). *Anal.* Calcd. C₉H₁₅N₃O₃: C, 50.69; H, 7.09; N, 19.71. Found: C, 50.52; H, 7.00; N, 19.70.

5-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]-4-chloro-2-methyl-3(2H)-pyridazinone (XIV) VIII 17.9 g と diethanolamine 26.2 g から X の製法に準じて ethanol-isopropyl ether から再結して mp 116—118° を示す無色結晶 14.2 g (収率 57%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3350—3400 (OH), 1610 (C=O). NMR (DMSO-*d*₆) δ: 3.59 (11H, s, N-CH₃, N-CH₂CH₂×2), 4.73 (2H, b, OH×2), 7.92 (1H, s, C₆-H). MS *m/e*: 247 (M⁺). *Anal.* Calcd. C₉H₁₄ClN₃O₃: C, 43.64; H, 5.69; N, 16.97. Found: C, 43.75; H, 5.77; N, 16.91.

2,3-Dihydro-4-(2-hydroxyethyl)-7-methyl-4H-pyridazino[4,5-*b*][1,4]oxazin-8(7H)-one (XV) EtONa 30 ml (金属 Na 0.03 mol を含有) に XIV 2.5 g を加え 8 時間加熱還流する. 冷却後 XI の製法に準じて後処理し, 得られた結晶を ethanol-isopropyl ether から再結すると mp 138—139° を示す無色針状晶 0.7 g (収率 33%) を得. 水層を留去した残留物を ethanol-isopropyl ether から再結して原料 XIV 1.3 g (52%) を回収する. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3300 (OH), 1620 (C=O). NMR (DMSO-*d*₆) δ: 3.3—3.5 (6H, m, HO-CH₂CH₂-N-CH₂CH₂-O), 3.55 (3H, s, N-CH₃), 4.15 (2H, t, *J*=4 Hz, N-CH₂CH₂-O), 4.7—8.0 (1H, b, OH), 7.84 (1H, s, C₆-H). MS *m/e*: 211 (M⁺). *Anal.* Calcd. C₉H₁₃N₃O₃: C, 51.18; H, 6.15; N, 19.91. Found: C, 51.38; H, 6.25; N, 20.02.

5-[Bis(2-benzoyloxyethyl)amino]-4-chloro-2-methyl-3(2H)-pyridazinone (XVI) EtONa 15 ml (金属 Na 0.015 mol を含有する) に XIV 1.3 g を加え, 室温で 1 時間攪拌した後 benzylbromide 13.0 g を加えさらに 5 時間攪拌する. 反応終了後中和し, 溶媒および benzylbromide を留去, シリカゲルクロマトグラフィー[Wako's Gel, C-200, AcOEt で溶出]で精製⁹⁾すると褐色油状物 1.3 g (収率 61%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm⁻¹: 1640 (C=O). NMR (CDCl₃) δ: 3.69 (11H, s, N-CH₃ and N-CH₂CH₂×2), 4.43 (4H, s, ph-CH₂×2), 7.27 (10H, s, Ar-H), 7.72 (1H, s, C₆-H). MS *m/e*: 427 (M⁺). *Anal.* Calcd. C₂₃H₂₆ClN₃O₃: C, 64.56; H, 6.08; N, 9.82. Found: C, 64.32; H, 6.32; N, 9.67.

5-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]-4-ethoxy-2-methyl-3(2H)-pyridazinone (II) EtONa 100 ml (金属 Na 0.044 mol を含有する) に XVI 4.3 g を加え, XIII の製法に準じて暗褐色油状物である 4-ethoxy 体 4.0 g を得. ついで 10% Pd/C 1.0 g を用いて EtOH 100 ml 中常温常圧接触還元を行ない黄色油状物 2.1 g を得. これをカラムクロマトグラフィー[Wako's Gel, C-200, benzene-ether-ethyl acetate で溶出]で精製⁹⁾すると 1.9 g (収率 82%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm⁻¹: 3400—3300 (OH), 1610 (C=O). NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, *J*=7 Hz, O-CH₂CH₃), 3.55 (4H, t, *J*=5 Hz, O-CH₂×2), 3.57 (3H, s, N-CH₃), 3.76 (4H, t, *J*=5 Hz, N-CH₂×2), 3.92 (2H, q, *J*=7 Hz, O-CH₂CH₃), 4.69 (2H, b, OH×2), 7.83 (1H, s, C₆-H). MS *m/e*: 257 (M⁺). *Anal.* Calcd. C₁₁H₁₉N₃O₄ 1/3 H₂O: C, 50.15; H, 7.53; N, 15.96. Found: C, 50.06; H, 7.45; N, 16.00.

5-(N-Benzyl-N-carboxymethylamino)-4-chloro-2-methyl-3(2H)-pyridazinone (XVII) Ethyl benzylaminoacetate 36.0 g を NaOH 7.5 g を含む H₂O 100 ml に溶解し 2 時間攪拌後, VIII 16.7 g を加え 18 時間加熱還流する. 冷却後 CHCl₃ を加えて, その可溶部を除き, 水層を 10% HCl で酸性 (pH=3) に成した後 CHCl₃ 抽出し, 水洗, 乾燥する. CHCl₃ 留去後の残留物を ethanol-isopropyl ether から再結して mp 184—186° を示す白色粉末晶 20.5 g (収率 72%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1730, 1590 (C=O). NMR (DMSO-*d*₆) δ: 3.61 (3H, s, N-CH₃), 4.28 (2H, s, N-CH₂), 4.78 (2H, s, ph-CH₂), 7.37 (5H, s, Ar-H), 7.84 (1H, s, C₆-H), 8.6—9.0 (1H, b, COOH). MS *m/e*: 307 (M⁺). *Anal.* Calcd. C₁₄H₁₄ClN₃O₃: C, 54.64; H, 4.55; N, 13.66. Found: C, 54.72; H, 4.64; N, 13.43.

5-Carboxymethylamino-4-ethoxy-2-methyl-3(2H)-pyridazinone (III) EtONa 30 ml (金属 Na 0.15 mol を含有する) に XVII 15.0 g を加え, 封管中 150° で 20 時間加熱する. 冷却後 10% HCl で酸性 (pH=3) に成した後 CHCl₃ 抽出し, 水洗, 乾燥する. CHCl₃ を留去すると褐色油状物⁹⁾である 4-ethoxy 体 15.1 g を得.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.16 (3H, t, $J=8$ Hz, O-CH₂CH₃), 4.06 (2H, q, $J=8$ Hz, O-CH₂CH₃). MS m/e : 317 (M^+). ついで 4-ethoxy 体 14.0 g を濃塩酸 1 滴を含む EtOH 200 ml 中 10% Pd/C 4.0 g を用いて常温常圧接触還元を行ない, ethanol-isopropyl ether から再結して mp 180—181° を示す無色針状晶 6.5 g (収率 65%) を得. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3380 (NH), 3100—2200 (COOH), 1715, 1615 (C=O). NMR (DMSO- d_6) δ : 1.29 (3H, t, $J=8$ Hz, O-CH₂CH₃), 3.60 (3H, s, N-CH₃), 4.08 (2H, d, $J=6$ Hz, N-CH₂), 4.20 (2H, q, $J=8$ Hz, O-CH₂CH₃), 6.17 (1H, t, $J=6$ Hz, NH) 7.82 (1H, s, C₆-H), 12.0—13.5 (1H, 6, COOH). MS m/e : 227 (M^+). Anal. Calcd. C₉H₁₃N₃O₄: C, 47.57; H, 5.77; N, 18.49. Found: C, 47.46; H, 6.05; N, 18.42.

5-[N-Benzyl-N-(2-carboxymethoxyethyl)amino]-4-chloro-2-methyl-3(2H)-pyridazinone (XVIII) 4-Benzyl-3-oxotetrahydro-1,4-oxazine¹⁰⁾ 23.0 g, NaOH 48.0 g および VIII 10.7 g を用いて XVII の製法に準じて褐色油状物⁹⁾ 14.5 g (収率 67%) を得. NMR (CDCl₃) δ : 3.72 (7H, s, N-CH₃ and N-CH₂CH₂-O), 4.07 (2H, s, COCH₂O), 4.76 (2H, s, ph-CH₂), 7.28 (5H, s, Ar-H), 7.77 (1H, s, C₆-H), 9.94 (1H, s, COOH). MS m/e : 351 (M^+). Anal. Calcd. C₁₆H₁₈ClN₃O₄: C, 54.62; H, 5.12; N, 11.95. Found: C, 54.35; H, 5.35; N, 12.02.

5-[2-(Carboxymethoxy)ethylamino]-4-ethoxy-2-methyl-3(2H)-pyridazinone (IV) EtONa 100 ml (金属 Na 0.15 mol を含有する) に XVIII 14.5 g を加え, III の製法に準じて褐色油状物⁹⁾ である 4-ethoxy 体 14.0 g を得. NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (3H, t, $J=7$ Hz, O-CH₂CH₃), 3.4—3.9 (7H, m, N-CH₃ and N-CH₂CH₂-O), 4.08 (2H, s, COCH₂O), 4.20 (2H, q, $J=7$ Hz, O-CH₂CH₃), 4.73 (2H, s, ph-CH₂), 7.2—7.4 (5H, m, Ar-H), 7.65 (1H, s, C₆-H) 10.34 (1H, s, COOH). MS m/e : 361 (M^+). ついで 4-ethoxy 体 9.0 g と 10% Pd/C 2.0 g を用いて接触還元を行ない, ethanol-isopropyl ether から再結して mp 120—121° を示す無色結晶 3.2 g (収率 47%) を得. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3250 (NH), 3000—2200 (COOH), 1765, 1605 (C=O). NMR (DMSO- d_6) δ : 1.15 (3H, t, $J=7$ Hz, O-CH₂CH₃), 3.3—3.8 (7H, m, N-CH₃ and N-CH₂CH₂-O), 4.05 (2H, s, COCH₂O), 4.17 (2H, q, $J=7$ Hz, O-CH₂CH₃), 5.95 (1H, b, NH), 7.80 (1H, s, C₆-H), 10—12.4 (1H, b, COOH). MS m/e : 271 (M^+). Anal. Calcd. C₁₁H₁₇N₃O₅: C, 48.70; H, 6.32; N, 15.49. Found: C, 48.89; H, 6.15; N, 15.25.

5-[N-(2-Benzyl-2-ethoxyethyl)-N-carboxymethylamino]-4-chloro-2-methyl-3(2H)-pyridazinone (XIX) Ethyl N-(2-benzyl-2-ethoxyethyl)aminoacetate¹¹⁾ 47.4 g, NaOH 8.0 g および VIII 17.9 g を用いて XVII の製法に準じて褐色油状物⁹⁾ 30.0 g (収率 85%) を得. IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm⁻¹: 3200—3400 (COOH), 1715, 1590 (C=O). NMR (CDCl₃) δ : 3.71 (7H, s, N-CH₃ and N-CH₂CH₂-O), 4.35 (2H, s, N-CH₂-CO), 4.51 (2H, s, ph-CH₂), 7.30 (5H, s, Ar-H), 7.75 (1H, s, C₆-H), 9.76 (1H, s, COOH). MS m/e : 351 (M^+). Anal. Calcd. C₁₆H₁₈ClN₃O₄: C, 54.62; H, 5.12; N, 11.95. Found: C, 54.42; H, 5.40; N, 12.18.

5-[N-Carboxymethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino]-4-ethoxy-2-methyl-3(2H)-pyridazinone (V) EtONa 100 ml (金属 Na 0.13 mol を含有する) に XIX 15.1 g を加え, III の製法に準じて褐色油状物⁹⁾ である 4-ethoxy 体 15.0 g を得. NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, $J=7$ Hz, O-CH₂CH₃), 3.5—3.8 (7H, m, N-CH₃ and N-CH₂CH₂-O), 4.13 (2H, q, $J=7$ Hz, O-CH₂CH₃), 4.26 (2H, s, N-CH₂-CO), 4.52 (2H, s, ph-CH₂), 7.30 (5H, s, Ar-H), 7.72 (1H, s, C₆-H). MS m/e : 361 (M^+). ついで 4-ethoxy 体 10.0 g と 10% Pd/C 3.0 g を用いて接触還元を行ない, ethanol-ethyl acetate から再結して mp 127—129° を示す白色粉末晶 3.5 g (収率 47%) を得. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3200 (OH), 1710, 1605 (C=O). NMR (DMSO- d_6) δ : 1.23 (3H, t, $J=7$ Hz, O-CH₂CH₃), 3.2—3.8 (7H, m, N-CH₃ and N-CH₂CH₂-O), 3.8 (1H, b, OH), 4.03 (2H, q, $J=7$ Hz, O-CH₂CH₃), 4.21 (2H, s, COCH₂N), 7.80 (1H, s, C₆-H), 11—13 (1H, b, COOH). MS m/e : 271 (M^+). Anal. Calcd. C₁₁H₁₇N₃O₅: C, 48.70; H, 6.32; N, 15.49. Found: C, 48.68; H, 6.22; N, 15.24.

2-Benzyl-4-chloro-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (XXI) 2-Benzyl-4,5-dichloro-3(2H)-pyridazinone^{3e)} 5.1 g と morpholine 5.2 g を EtOH 50 ml 中で 5 時間加熱還流する. 反応終了後, 反応液を留去し CHCl₃ 抽出, 水洗, 乾燥する. CHCl₃ 留去した残渣を isopropyl ether から再結すると mp 98—101° を示す無色結晶 5.0 g (収率 84%) を得. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1640 (C=O). NMR (CDCl₃) δ : 3.34 (4H, t, $J=6$ Hz, N-CH₂×2), 3.80 (4H, t, $J=6$ Hz, O-CH₂×2), 5.26 (2H, s, ph-CH₂), 7.3 (5H, m, Ar-H), 7.58 (1H, s, C₆-H). MS m/e : 305 (M^+). Anal. Calcd. C₁₅H₁₆ClN₃O₂: C, 58.92; H, 5.24; N, 13.75. Found: C, 58.68; H, 5.44; N, 13.72.

2-Benzyl-4-ethoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (XXII) EtONa 30 ml (金属 Na 0.052 mol を含有する) に XXI 3.1 g を加え, 5 時間加熱還流する. 反応終了後反応液を留去し CHCl₃ 抽出, 水洗, 乾燥後, 減圧蒸留にて bp 190—200°/1.0 mm Hg を示す油状物 2.5 g (収率 79%) を得. NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (3H, t, $J=8$ Hz, O-CH₂CH₃), 3.28 (4H, t, $J=6$ Hz, N-CH₂×2), 3.80 (4H, t, $J=6$ Hz, O-CH₂×2), 4.30 (2H, q, $J=8$ Hz, O-CH₂CH₃), 5.28 (2H, s, ph-CH₂), 7.3 (5H, m, Ar-H), 7.57 (1H, s, C₆-H). MS m/e : 315 (M^+). Anal. Calcd. C₁₇H₂₁N₃O₃: C, 64.76; H, 6.67; N, 13.33. Found: C, 64.72; H, 6.58; N, 13.48.

4-Ethoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone (VI) XXII 1.0 g を AcOH 50 ml に溶かし 5% Pd/C 2.0 g

10) a) A.R. Surrey, S.O. Winthrop, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 633 (1955); b) D.B. Hope, K.C. Horncastle, *Biochem. J.*, **102**, 910 (1967).

11) T.L. Miller, R. Rowloy, C.J. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2299 (1966).

を用いて 50—60° で加熱しながら 36 時間中圧 (4.6 kg/cm²) 接触還元を行なう。反応終了後 Pd/C 残渣をろ別した後、AcOH を留去し 10% NaOH 水溶液でアルカリ性に成し CHCl₃ 抽出する。有機層から原料 XXII 0.7 g を回収し、水層は 10% HCl で中和して CHCl₃ 抽出、水洗、乾燥する。CHCl₃ を留去した残渣を chloroform-isopropyl ether から再結して mp 185—187° を示す白色粉末晶 0.14 g (収率 20%) を得。NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1.40 (3H, t, *J*=7 Hz, O-CH₂CH₃), 3.38 (4H, t, *J*=6 Hz, N-CH₂×2), 3.83 (4H, t, *J*=6 Hz, O-CH₂×2), 4.36 (2H, q, *J*=7 Hz, O-CH₂CH₃), 7.64 (1H, s, C₆-H), 12.9 (1H, s, NH). MS *m/e*: 225 (M⁺). Anal. Calcd. C₁₀H₁₅N₃O₃: C, 53.32; H, 6.71; N, 18.66. Found: C, 53.39; H, 6.67; N, 18.47.

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
98 (10) 1427—1431 (1978)

UDC 547.262.08 : 543.544.45.062

ヘッドスペースガスのガスクロマトグラフィーによる薬剤中の エタノールの簡易定量法 (第 3 報¹⁾) 化粧品

小嶋 操, 中野芳明

福岡大学薬学部²⁾

A Simple Quantitative Determination of Ethanol in Drugs by Gas Chromatography using the Headspace Analytical Technique. III.¹⁾ Toiletries

MISAO KOJIMA and YOSHIAKI NAKANO

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka University²⁾

(Received April 17, 1978)

A simple quantitative determination of ethanol content in 57 toiletries was attempted using gas chromatography in combination with head-space technique. The apparatus used was a gas chromatograph equipped with hydrogen flame ionization detector (FID), and the column packing was PEG 20M/Chamelite CS. Samples used were eau de cologne, hair tonics, hair liquids, aftershave lotions, lotions for women, milk lotions, and dentifrices. When propanol was used as an internal standard, ethanol content in both liquified and solidified samples was also capable of being calculated by the same equation. Results obtained by the head-space technique were close to the values determined by the use of a distillate in the dichromate oxidation method.

Keywords—aftershave lotion; eau de cologne; ethanol; gas chromatography; dentifrice; hair liquid; hair tonic; head-space technique; milky lotion; toiletry

既報³⁾のごとく、液中エタノールおよび固形物中エタノールはいずれも、ヘッドスペースガスのガスクロマトグラフィー (ヘッドスペース法) により簡易に定量できる。

化粧品中には、おもに溶媒として、エタノールが含有されているものが多いが、その含量は成分中に記載されないのが通例である。近年男性用化粧品の普及と外国製品の進出にともない、化粧品の種類はますます多くなり、それぞれが特徴を有するが、エタノール含量の検討はない。そこで、市販化粧品を系統的に集め、それらのエタノール含量をヘッドスペース法で簡易定量し、従来の定量法による値と比較した結果、少量定量に適用される酸化法による値に、とくに近似した。また、頭髮用と肌用化粧水には、エタノール含量に較差があり、後者はエタノール含量により、系統的に分類できることを知った。さらに、ヘッドスペース法について種々検討した結果、この方法は試料がごく少量で足り、しかも、簡易、正確かつ迅速な定量法として適用され得ることを知った。

1) 第 2 報: 小嶋 操, 薬誌, 97, 1142 (1977). 本研究は日本薬学会九州支部例会 (福岡大学, 1977 年 5 月) および日本薬学会第 98 年会 (岡山市, 1978 年 4 月) で発表.

2) Location: Nanakuma 11, Nishi-ku, Fukuoka 814, Japan.

3) a) 小嶋 操, 薬誌, 96, 1365 (1976); b) *Idem*, 醸酵工学, 55, 337 (1977).