



Title	3-アミノ-5-オキシピリジン及び関連化合物の合成研究
Author(s)	陳, 麟慶
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33194
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	陳 麟 廉
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 5413 号
学位授与の日付	昭和 56 年 9 月 16 日
学位授与の要件	薬学研究科 薬品化学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	3-アミノ-5-オキシピリジン及び関連化合物の合成研究
論文審査委員	(主査) 教授 田村 恭光 (副査) 教授 池原 森男 教授 岩田 宙造 教授 北川 勲

論 文 内 容 の 要 旨

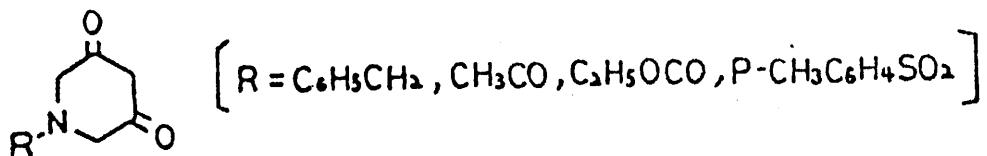
緒 言

フェニル環を有する医薬品は数多いが、それに比べてピリジン環を有する医薬品は割合に少ない。ベンゼンについて有機合成の原料として容易に入手出来るピリジンを有する医薬品がこのように少ないのは、ピリジン環の反応性が乏しいために、ピリジン誘導体の合成が非常に困難であることに起因していると思われる。著者はこういった背景下に、薬理活性物質のフェニル環をピリジン環に変換させた化合物を合成する目的で本研究に着手した。¹⁾

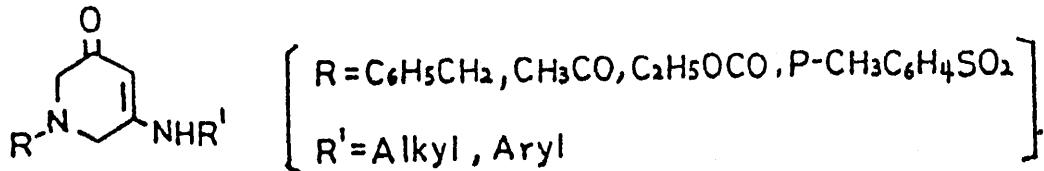
著者は、3,5-dioxopiperidine類(1, 2, 7, 8)^{*2}およびピリジンN-オキシドを出発原料として、種々の3-アミノ-5-オキシピリジンおよびその1,2-ジヒドロ誘導体を合成し、これらの化合物を用い

*¹ 薬理活性物質のフェニル環を他の芳香環又は芳香族複素環に置き換える試みは、ドラッグデザインの手法として一般的であり、それによって薬理作用が保持されたり、更に強い作用を有する場合には、それはbioisosteric グループと呼ばれ、こういった手法でこれ迄いくつかの医薬品が見い出されてきた。例えば、1962年に合成開発されたグラム陰性菌に有効な化学療法剤 Nalidixic acidの発見以来、この化合物のピリジン環を他の芳香環に変換する研究が活発に行われ、oxolinic acid, piromidic acid, piperimidic acid等に見られるように、フェニル環、ピリミジン環が、Nalidixic acidのピリジン環の優れたbioisosteric グループになることが明らかにされている。¹⁾ 又、抗ヒスタミン剤においてフェニル環がピリジン環に変換されたのもその一例であるが、²⁾ このようなフェニル環のbioisosteric グループとしてのピリジン環に関する系統的な研究は少ない。

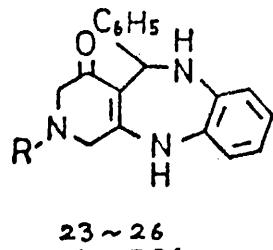
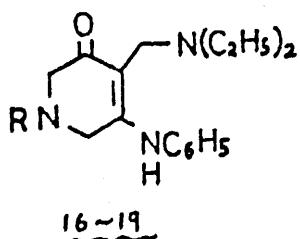
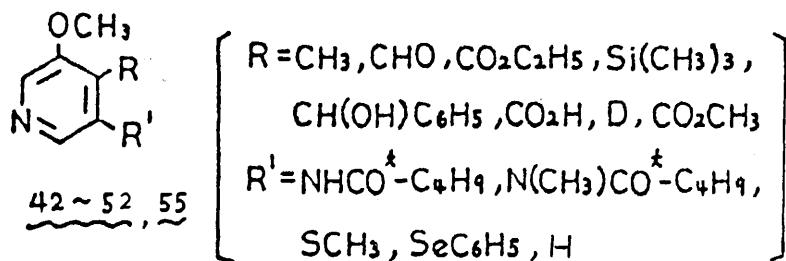
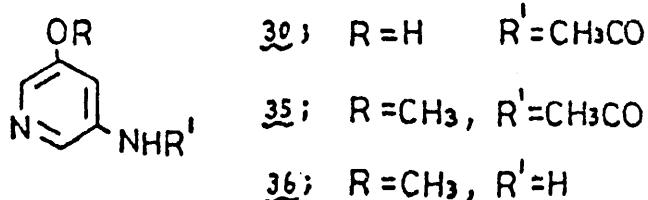
*² 3,5-Dioxopiperidine類のうち 1 ($R=CH_2C_6H_5$) の合成は既知であり³⁾ その他の1-アシリル体 (2; $R=CH_3CO$, 7; $R=C_2H_5OCO$, 8; $R=P-CH_3C_6H_4SO_2$) は1の接触還元後対応するRCIと反応させると容易に得られる(第一章 第一節)。



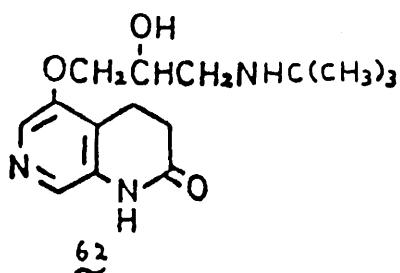
1. 2. 7. 8



3. 4. 10~15



$\left[R = C_6H_5CH_2, CH_3CO, C_2H_5OCO, P-CH_3C_6H_4SO_2 \right]$



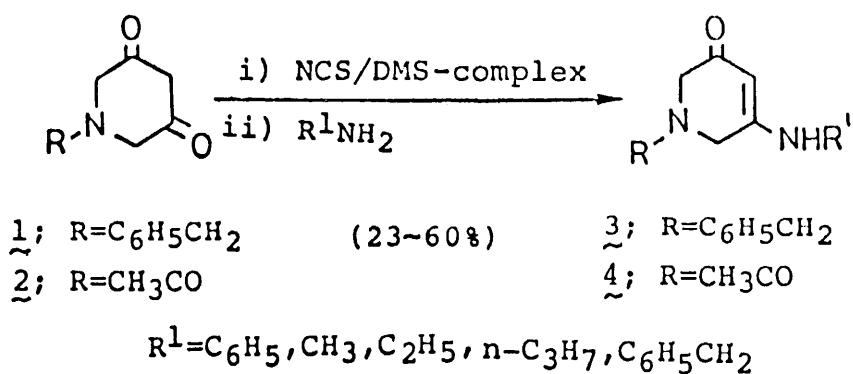
て、含フェニル環をピリジン環に変換した化合物の合成法を研究し、以下に示す様な成果をあげることができた。即ち、先ず、3,5-dioxopiperidine類（1, 2, 7, 8）にNCS/DMSを反応させる3-amino-5-oxy-1,2-dihydropyridine類（3, 4, 10~15）の新簡易合成法を行ない（第一章第一節）⁴⁾これを用いて強い鎮痛作用を有することが知られているhexahydrodibenzooazepineのaza-analogである3-amino-5-oxy-1,2-dihydropyridine誘導体（16~19および23~26）を合成した（第一章第二節）。⁵⁾ついで、3-amino (or acetamido)-5-hydroxy (or methoxy) pyridines（30, 35, 36）の新簡易合成法を見い出し（第二章第一節）⁶⁾これらの4置換ピリジン誘導体（42~52, 55）の合成法を確立した（第二章第二節、第三節）。⁷⁾更にβ-遮断薬Carteololのフェニル環をピリジン環に換き換えた化合物（62）をエナミノケトン体（4b）の閉環、芳香化による方法（第三章第一節）⁸⁾および芳香体（47）の閉環による二方法で合成することができた。⁹⁾

第一章 3-Amino-5-oxy-1,2-dihydropyridine誘導体の合成

5,5-Dimethylcyclohexane-1,3-dioneから得られるβ-arylamino vinylketone体のMannich塩基およびMannich型閉環体は強い鎮痛作用を有することが知られているが¹⁰⁾これらの化合物が不安定なために臨床に用いることができなかった。そこで著者はこれらの化合物のaza-analogである3-amino-5-oxy-1,2-dihydropyridine誘導体（16~19および23~26）の合成を検討した。

第一節 N-BenzylおよびN-Acetyl piperidine-3,5-dionesのエナミノン類の新簡易合成⁴⁾

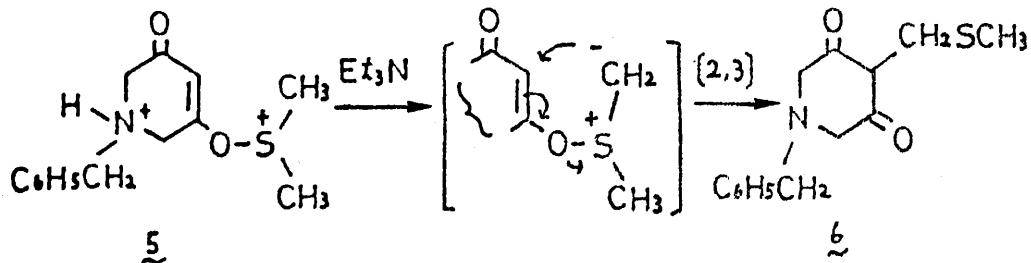
先ず、3-amino-5-oxy-1,2-dihydropyridines（3, 4）の合成法を確立した。従来3, 4のようなエナミノン類の合成法としては、β-ジケトンとアミンをアルコール中で反応させるか、又は生じる水を芳香族系溶媒中共沸的に除くのが一般的な方法である（Method A）。¹¹⁾しかし、1-benzyl-piperidine-3,5-dione（1）はこの方法ではエナミノン（3）の収率が悪く、著者は1のCF₃CO₂H塩に、dimethyl sulfide (DMS)/N-Chlorosuccinimide (NCS)-Complexを反応させてついでアミンを反応させるという新しい緩和で收率の良いエナミノン類の合成法を見い出した（Method B）（Scheme 1）。この方法は1-アセチル体（2）にも有用で、この場合にはCF₃CO₂Hを加えずに反応させる。



Scheme 1

この反応は、アルコール類のCorey-Kim酸化反応における機構¹²⁾と同様、1から3への変換には、まずスルホニウム塩（5）を生じ、これにアミンが反応したものと考えられる。実際5の生成は、アミン

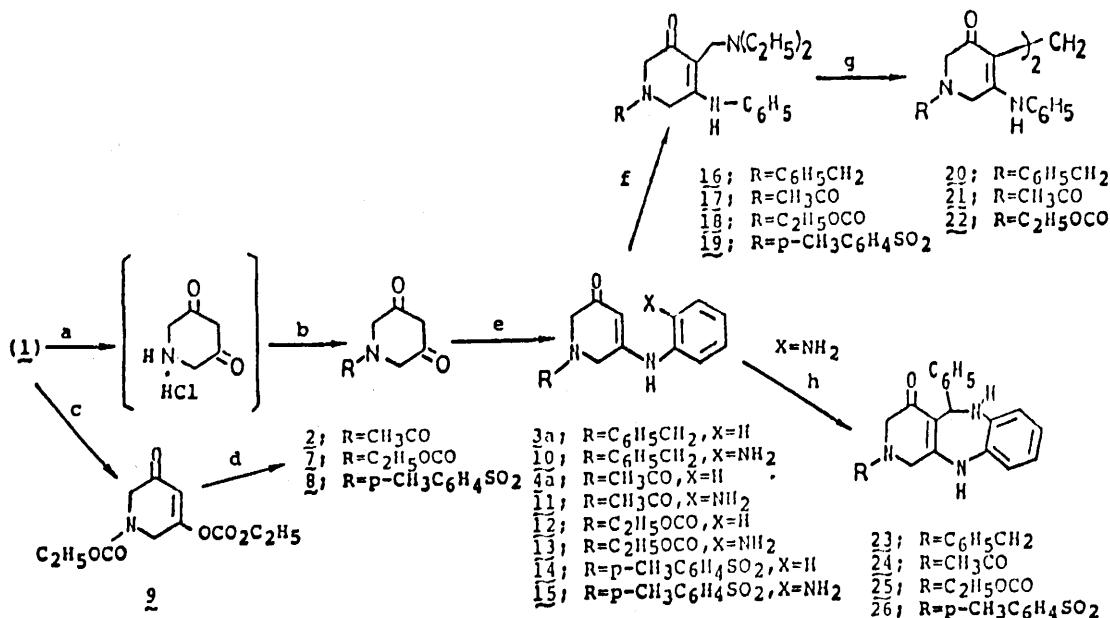
としてEt₃Nを用いると [2,3]-シグマトロピー転位体(6)を主成績体として与える事より強く支持される(Scheme 2)。



Scheme 2

第二節 1-置換3-Anilino-4-diethylaminomethyl-5-oxo-3,4-dehydropiperidineおよび2-置換1,2,3,5,6,11-Hexahydro-5-phenyl-4H-pyrido[3,4-b][1,5]-benzodiazepin-4-one類の合成⁵⁾

表題のMannich塩基(16~19)およびMannich型閉環体(23~26)は1よりScheme 3の如く合成することができた。16~18は湿気に不安定で徐々にmethylenebis(enaminone)体(20~22)に変化した。この生成は、16~18より再生するエナミノケトン体(3a, 4a, 12)と16~18が反応して生じることがわかった。一方23~26は安定であったが、これらの薬理試験結果は全く鎮痛作用が見られなかつた。



- a) H₂/5% Pd-C, b) RX, c) ClCO₂C₂H₅-Et₃N, d) 10% HCl-CH₃CN,
- e) H₂N-X, f) HCHO-(C₂H₅)₂NH-AcOH, g) moisture, h) C₆H₅CHO-AcOH

第二章 3-Amino-5-hydroxypyridine誘導体の合成

フェニル環をピリジン環に変換した化合物を合成するには種々のピリジン誘導体が必要であるが、ピリジン環の反応性は乏しく種々の置換基を導入することは非常に難しい。この目的で pyridine N-oxide を用いる反応が多く開発されてきたが、一般には N-oxide が、用いる反応条件下で不安定な場合が多く、限界が多いのが現状である。著者はピリジン環の活性を高めるために 3 位にアミノ基、5 位にハイドロキシ基およびその類似官能基を導入すればピリジン環での親電子置換反応が容易に進行するようになったり、又これらのヘテロ原子を利用したリチエーション等の反応によってピリジン環への置換基の導入が可能になるのではないかと考え、3-acetamido (or amino)-5-hydroxy (or 5-methoxy) pyridine 類 (30, 35, 36) の合成を行い、ついでそれらの誘導体 (42~52, 55 および 62) の合成を検討した。

第一節 3-Amino (or acetamido)-5-hydroxy (or methoxy) pyridines の新簡易合成⁶⁾

3-Amino-5-ethoxypridine は、既にピリジンのプロム化により得られる 3,5-dibromopyridine の EtO および NH₂ 基による置換反応によって合成されている。¹⁵⁾しかし、ピリジンのプロム化の良い方法が無く、極めて収率も悪い上に激しい反応条件を必要とするために^{*3)}この方法は満足出来る方法ではない。最近著者は、3-alkoxy-1-methyl-5-oxo-3,4-dehydropiperidine の Polonovski 反応による 5-alkoxy-1-methyl-3-oxidopyridinium への芳香化反応を報告し、¹⁴⁾又、3-alkoxy-2-cyclohexen-1-one oxime から m-alkoxy-acetanilide への優れた Semmler-Wolff 芳香化反応が報告されている。¹⁵⁾これらの収率の良い芳香化方法を 1-benzyl-3,5-dioxopiperidine 誘導体に応用したところ、目的のピリジン類の合成法を確立することができた (Route A 及び B)。更に 3,5-dibromopyridine N-oxide (37) の MeO 及び NH₂ 基による置換反応を用いる合成法 (Route C) も見い出した。これらのルートは Scheme 4 に示した。

ルート A, B は合成過程から考えて、他の位置への官能基の導入が容易と思われ、例えばルート A では C-4 位へのプロムの導入された化合物 (32) が得られ、一方 3-amino-4-methoxypyridine (36) の合成には、ルート C が適していることがわかった。

第二節 3-Amino-5-methoxypyridine の C-4 位への位置選択的メタレーションによるアルキル化 およびアシリル化反応⁷⁾

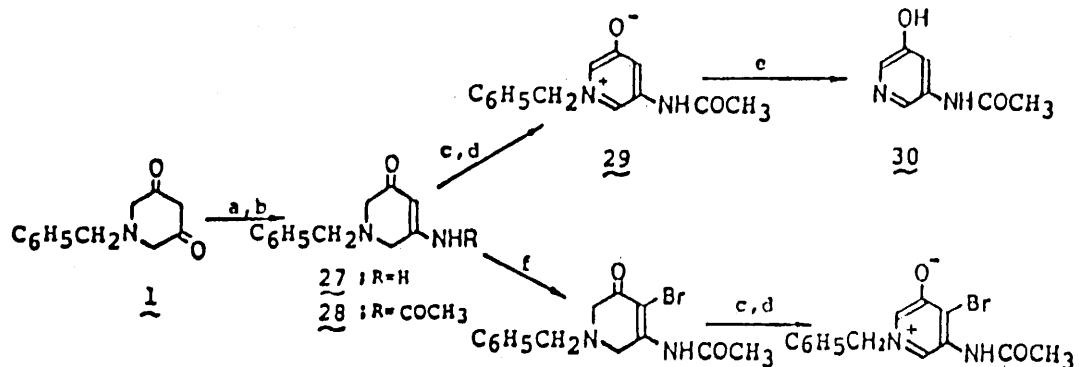
ピリジン環のメタレーションは、これ迄 2, 3 の特殊な例を除いて起こらないものとされていたが^{*5)} 1978 年 Meyers ら¹⁷⁾ が oxazoline 骨格を活性グループとして用いて、このリチエーションに成功して

*3) 著者は Hertog らの方法¹³⁾ に従って、ピリジンの直接プロム化による 3,5-dibromopyridine の合成を試みたが、反応操作は大変困難で、更に数回の実験結果では何れの場合も 10% 以下の収率でしかジプロム体を得ることができなかった。

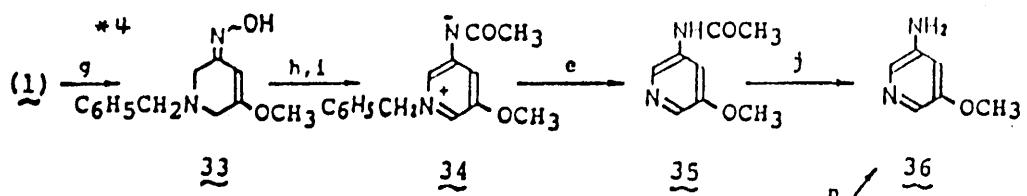
*) 同タイプの反応は既に cyclohexane-1,3-dione で報告され一挙に 3-alkoxy-2-cyclohexen-1-one oxime が得られている。⁶⁾

* 5) 一般にピリジンと有機リチウム試薬との反応では C=N への付加反応を起こすことが知られており、特殊例として、2,3,6-trichloro および 2,3,5,6-tetrachloropyridines の 4 位へのリチエーションが報告されているのみである。

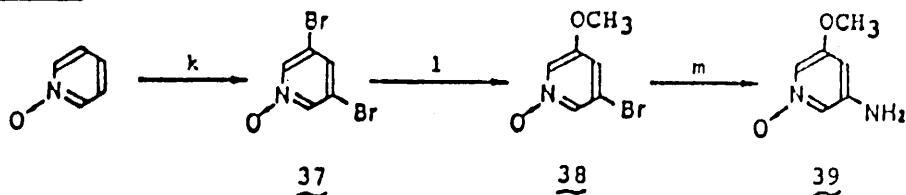
Route A



Route B



Route C

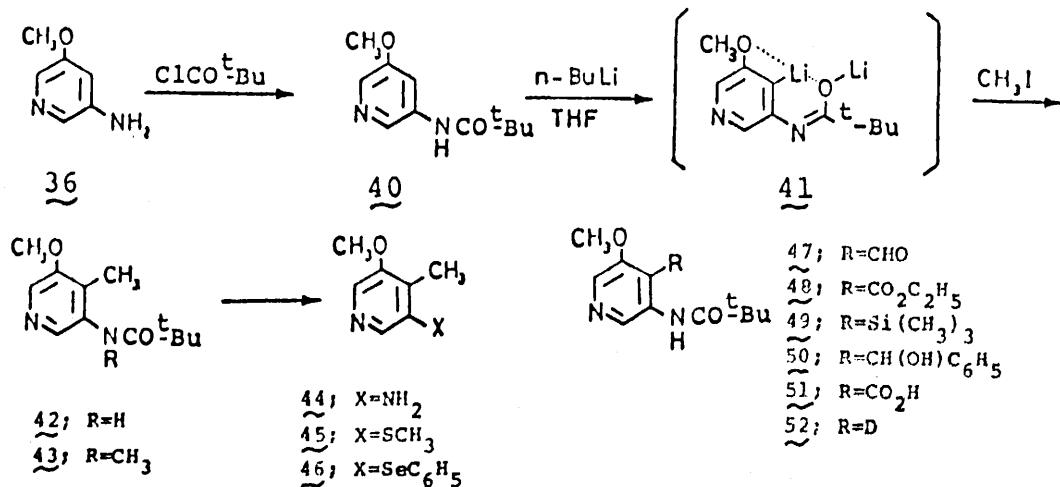


(a) $\text{NH}_3\text{-CH}_3\text{CN}$; (b) Ac_2O -pyridine; (c) $m\text{-CPBA}$; (d) IRA-410; (e) $\text{H}_2/\text{Pd-C}$; (f) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H-NBS}$; (g) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ -MeOH; (h) ClCO_2Et -pyridine; (i) AcCl ; (j) aq-NaOH; (k) $\text{Br}_2\text{-Ac}_2\text{O-AcONa}$; (l) KOH -MeOH; (m) aq- $\text{NH}_3\text{-CuSO}_4$; (n) $\text{H}_2/\text{Ra-Ni}$.

Scheme 4

以来、この分野の研究は非常に活発におこなわれるようになってきた。即ち、Meyersらの方法では 4-(4,4-dimethyloxazolinyl-2-yl) pyridineがMeLiによって3位へ、又3-(4,4-dimethyloxazolinyl-2-yl) pyridineがリチウムアミドによって4位へ選択的にリチエーションをおこしている。その後ニコチンおよびイソニコチン酸エステル¹⁸⁾ならびにN,N-diisopropylpyridyl carboxylic amides¹⁹⁾のリチウムアミドによる位置選択的リチエーションが報告された。著者は第二章第一節で得た3-amino-5-methoxypyridine(36)のN-pivaloyl体が、n-BuLiによってC-4位へ選択的にリチエーションされることを見い出した。²⁰⁾ メチル化反応を例にとって示すと、4-リチオ体(41)をMeIと低温で反応させると4-メチル体(42)が得られ、これを10%HClで加水分解すると3-アミノ体(44)が得られた。(44)はisopentyl nitriteとの反応によりpyridyl radicalを経て、²¹⁾ 3-メチルチオ体(45)ならびに3-

フェニルセレノ体(46)に変換できた。41はDMF, ClCO_2Et , Me_3SiCl , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$, CO_2 , D_2O 等の種々の親電子試薬と反応し、各々対応する4-置換体(47~52)を選択的に与えた (Scheme 5)。

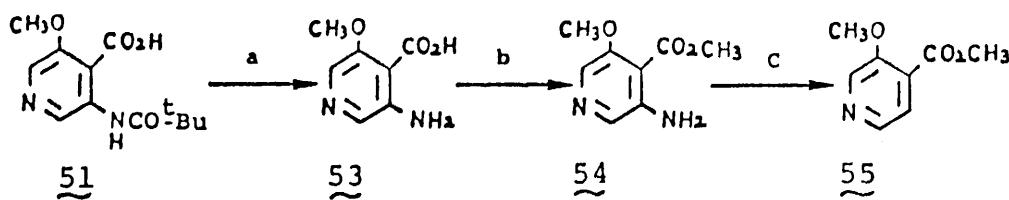


Scheme 5

本方法は、非常に一般性があり、又3-アミノ基が他の官能基に変換することができるので、ピリジンの4位への官能基導入法として有用な方法になることがわかった。

第三節 3-Hydroxyisonicotinic Acid誘導体の合成

Methyl 3-methoxypyridine-4-carboxylate(55)は、ピリドキシンおよびピリドキサール関連化合物として重要で、これ迄イソキノリンより7工程で²²⁾ Y-ピコリンより4工程で合成されているが²³⁾。反応条件中に非常に激しい酸化反応を含み全収率が良くない。著者は第二章第二節で得られたpyridine-4-carboxylic acid(51)より簡便な55の合成法を見い出した (Scheme 6)



- a) 10% HCl , 90°C , 5h, b) HCl - MeOH , rt, 2h
- c) 1-C₅H₁₁ONO-DMP, 65°C , 1h

Scheme 6

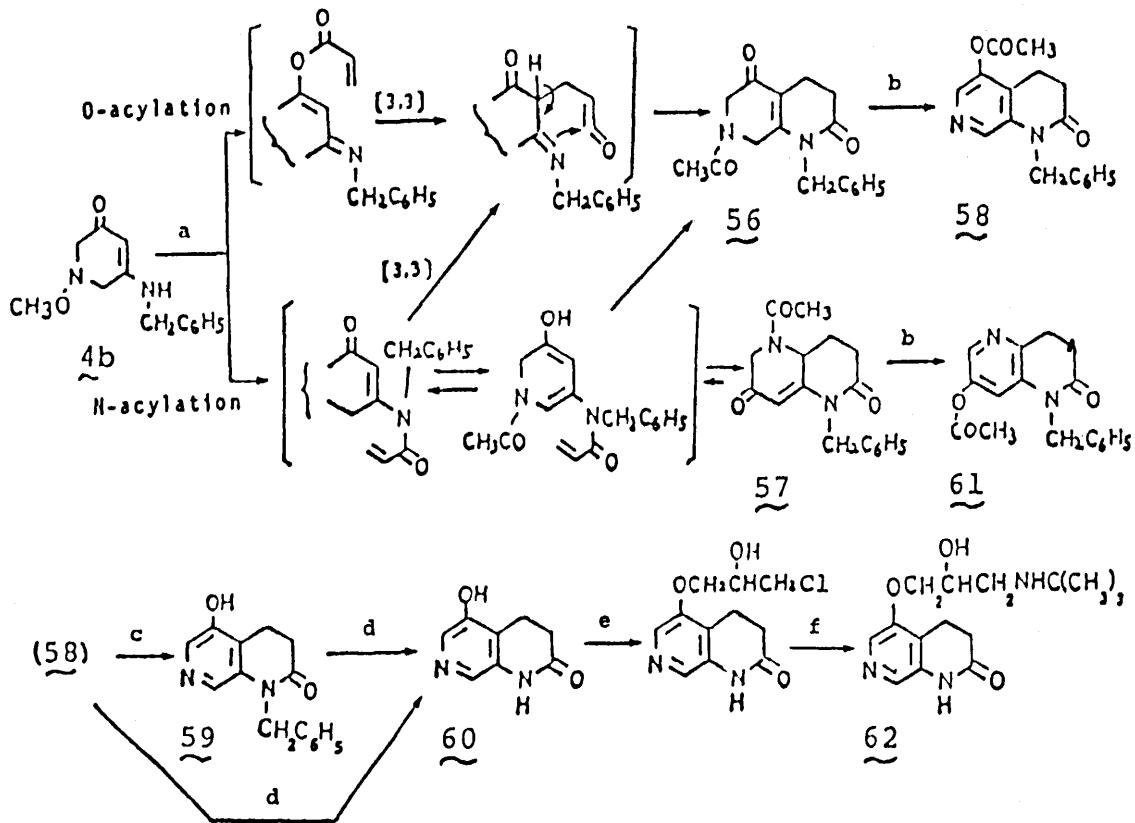
*6) ピリジン環をN-ピバロイルアミノ又はメトキシ基のいずれか一方だけの活性化では、 $n\text{-BuLi}$ でortho-リチエーションを起こさなかったが、40のようにN-ピバロイルアミノ基の両グループにより容易に $n\text{-BuLi}$ で“Coordination only”機構²⁰⁾によってortho-リチエーションを起こすことがわかった。

第三章 5-(3-tert-Butylamino-2-hydroxy) propoxy-1, 2, 3, 4, -tetrahydro-2-oxo-1, 7-naphthyridine · hydrochlorideの合成

最近5-(3-tert-butylamino-2-hydroxy) propoxy-3, 4-dihydrocarbostyryl · hydrochloride (Carteolol · hydrochloride) が強いadrenergic β -receptor遮断作用を有し、最近臨床に用いられるようになったので²⁴⁾著者はこの化合物のフェニル環をピリジン環に変えた同族体(62)の合成を検討した。

第一節 5-(3-tert-Butylamino-2-hydroxy) propoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-oxo-1, 7-naphthyridine · hydrochlorideのエナミノケトンの閉環、芳香化による合成⁸⁾

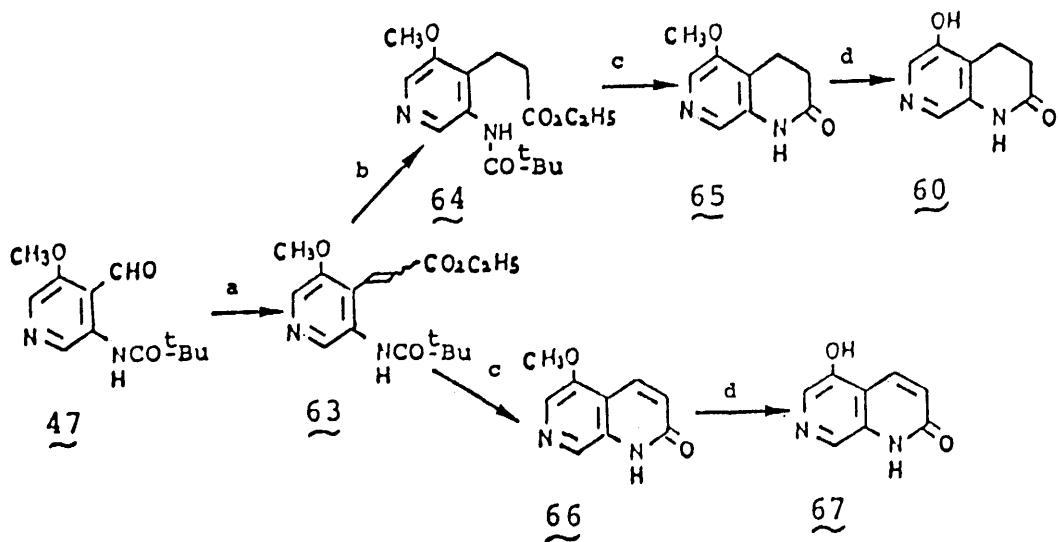
62 · HClはエナミノケトン体(4b)からScheme 7の如く合成することができた。



a) $\text{CH}_2=\text{CHCOCl}$, ClC_6H_5 , reflux, b) $5\% \text{Pd-C}$, $130-140^\circ\text{C}$, 30h,
 c) $10\% \text{HCl}$ -acetone, 50°C , 1h, d) $\text{Na}/\text{liq. NH}_3$, -50°C , 30 min,
 e) $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, NH_3 , r.t. 1day, f) $\text{Me}_3\text{CNH}_2\text{-MeOH}$, $55-60^\circ\text{C}$, 6h

第二節 5-(3-tert-Butylamino-2-hydroxy) propoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-oxo-1, 7-naphthyridine · hydrochlorideの4-ホルミルピリジンの閉環による合成⁹⁾

表題化合物(62)合成の重要な合成中間体である5-hydroxy体(60)を第二章第二節で得られた4-ホルミル体(47)より4工程で合成することができた。尚関連化合物として5-hydroxy-1, 2-dihydro-2-oxo-1, 7-naphthyridine(67)も合成した (Scheme 8)。



a) $\text{Ph}_3\text{P}-\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ -benzene, r.t. 2h, b) $\text{H}_2/\text{Pd-C}$, 4 atm, 1h,
c) 10% HCl, 90°C, 1h, d) 48% HBr

Scheme 8

62 · HClのantagonistic作用を、モルモットの右心房を用いisoproterenolに対するantagonistic作用をCarteolol · HClと比較した結果、62 · HClは pA_2 の値が 4.40 ± 0.06 で、Carteolol · HCl ($pA_2 = 8.85 \pm 0.09$)よりもかなり弱い作用しか示さなかった。

結論

既知薬理活性物質のフェニル環をピリジン環に変換させた化合物の合成法を研究し、以下1)~3)の知見を得ることができた。

- 1) 本研究の合成原料である3-amino-5-oxy-1,2-dihydropyridine類(3,4および10~15)の合成法について研究し、3,5-dioxopiperidine類(1,2,7および8)にNCS/DMS-complexついでアミンを反応させるという新しい優れたエナミノ化方法を見い出した。
- 2) 3-Amino-5-methoxypyridine類(30,35および36)の収率の良い合成法を確立し、これら化合物のC-4位への選択的リチエーションを経る4-置換3-amino-5-methoxypyridine誘導体(42~52)の優れた合成法を確立した。
- 3) 上記1), 2)の反応を利用し、薬理活性物質のフェニル環をピリジン環に変換した3-arylamino-5,5-dimethyl-cyclohex-2-enoneのMannich塩基およびMannich型閉環体、サリチル酸メチルエステルおよびカルテオロールのaza-analogである1-置換3-anilino-4-diethylaminomethyl-5-oxo-3,4-dehydropiperidine類(16~19), 2-置換1,2,3,5,6,11-Hexahydro-5-phehyl-4H-pyrrolo[3,4-b][1,5]-benzodiazepin-4-one類(23~26), methyl 3-methoxypyridine-4-carboxylate(55)および5-(3-tert-butylamino-2-hydroxy) propoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-1,7-haphthyridine(62)の合成に成功した。

文 献

- 1) P. G. Sammes, "Topics in Antibiotic Chemistry", Vol 3, 13 (1980); R. Albrecht, *Prog. Drug Research*, **21**, 9 (1977); H. Koga, A. Itoh, S. Murayama, S. Suzue, and T. Irikura, *J. Med. Chem.*, **23**, 1358 (1980).
- 2) D. Lednicer and L. A. Mitscher, "The Organic Chemistry of Drug Synthesis" p. 429 (1977), John Wiley & Sons. Inc. New York.
- 3) F. E. Ziegler and G. B. Bennett, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7458 (1973).
- 4) Y. Tamura, L. C. Chen, M. Fujita, H. Kiyokawa, and Y. Kita, *Chem & Ind.*, **1979**, 668.
- 5) Y. Tamura, L. C. Chen, M. Fujita, H. Kiyokawa, and Y. Kita, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 1 (1980).
- 6) Y. Tamura, M. Fujita, L. C. Chen, H. Kiyokawa, K. Ueno, and Y. Kita, *Heterocycles*, **15**, 871 (1981).
- 7) Y. Tamura, M. Fujita, L. C. Chen, M. Inoue, and Y. Kita, *J. Org. Chem.*, **46**, 3564 (1981).
- 8) Y. Tamura, L. C. Chen, M. Fujita, H. Kiyokawa, and Y. Kita, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2460 (1981).
- 9) Y. Tamura, L. C. Chen, M. Fujita, and Y. Kita, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1257 (1982).
- 10) S. Miyano and N. Abe, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 1588 (1972); 宮野成二, 日特開, 昭49-395, 944.
- 11) J. V. Greenhill, *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 2699; I. Jirkovsky, *Can. J. Chem.*, **52**, 55 (1974); N. J. Leonard and J. A. Adamick, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 595 (1959); G. H. Alt and A. J. Speziale, *J. Org. Chem.*, **30**, 1407 (1965); K. Dixon and J. V. Greenhill, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, **1976**, 2211.
- 12) E. J. Corey, C. U. Kim, and M. Takeda, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 4339; E. J. Corey and C. U. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 7586 (1972).
- 13) H. J. den Hertog, A. W. M. Falter, and A. van der Linde, *Rec. Trav. Chim.*, **67**, 377 (1948); W. Czuba, *Roczniki Chem.*, **34**, 1639 (1930); M. J. Piterse and H. J. den Hertog, *Rec. Trav. chim.*, **80**, 1376 (1961); R. Uraban and O. Schnider, *Helv.*, **47**, 363 (1964).
- 14) Y. Tamura, T. Saito, H. Kiyokawa, L. C. Chen, and H. Ishibashi, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4075.
- 15) Y. Tamura, Y. Yoshimoto, K. Sakai, J. Haruta, and Y. Kita, *Synthesis*, **1980**, 887.
- 16) Y. Tamura, Y. Kita, Y. Matsutaka, and M. Terashima, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 523 (1971).
- 17) A. L. Meyers and R. A. Gabel, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 227; idem, *Heterocycles*, **11**, 133 (1978).
- 18) M. Ferles and A. Silhanova, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **44**, 3137 (1979).

- 19) J. Epszajn, Z. Berski, J. Z. Brzezinski, A. Jozwiak, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 4739.
- 20) For a review of ortho lithiation: H. W. Gschwend, and H. R. Rodriguez, *Org. React.*, **26**, 1 (1979).
- 21) C. S. Giam and K. Kikukawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1980**, 756 and references cited therein.
- 22) D. Heinert and A. E. Martell, *Tetrahedron*, **3**, 49 (1958).
- 23) J.-V. Dejardin and C.-L. Lapierre, *Bull. Soc. chim. Fr.* **1976**, 530.
- 24) K. Nakagawa, N. Murakami, S. Yoshizaki, M. Tominaga, H. Mori, Y. Yabuuchi, and S. Shintani, *J. Med. Chem.*, **19**, 529 (1974); K. Nakagawa, Ph. D. Thesis, Osaka University, 1981.

論文の審査結果の要旨

現在繁用されている医薬にはフェニル環を有するものが多いが、それに比べるとピリジン環を有する医薬品は少ない。本研究はこの点に着目して、薬理活性物質のフェニル環をピリジン環で置換した化合物を合成してその薬理活性を検討することを目的として行ったものである。陳君は先ず基礎研究として3-アミノ-5-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン及び4-置換-3-アミノ-5-メトキシピリジン類の優れた合成法を確立し、続いて、これら化合物を中間原料として薬理活性物質のフェニル環をピリジン環に変換した化合物の合成に成功した。これらの業績は医薬品化学、合成化学の領域において寄与するところ大きく、学位論文として価値あるものと認めた。