

氏 名 (本籍)	ふじ 藤	むら 村	やす 保	お 夫
学 位 の 種 類	薬	学	博	士
学 位 記 番 号	薬	第	270	号
学位授与年月日	昭和62年 7月 8日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			

学位論文題目 Indazole 誘導体の合成と反応に関する研究

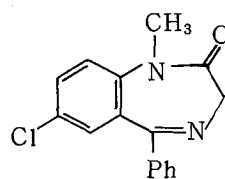
論文審査委員 (主 査)
教授 南 原 利 夫 教授 山 中 宏
教授 金 子 主 税

論文内容要旨

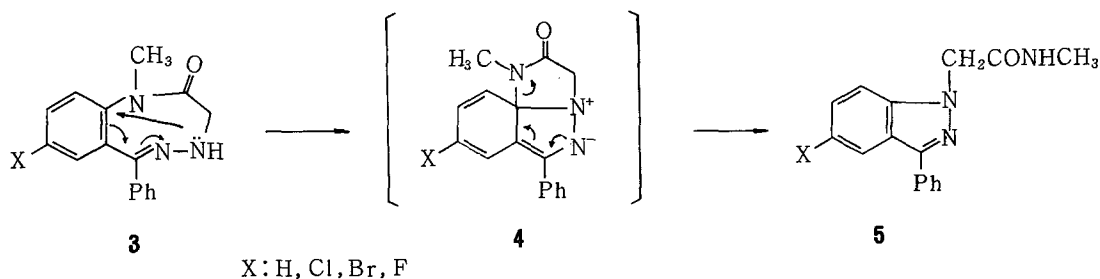
Sternbachらにより合成されたDiazepamを代表とする1,4-benzodiazepine誘導体にはすぐれた抗不安薬が多く、現在でも世界各国でこの骨格を有する新規化合物ならびにこの系に関連した化合物の合成研究が活発に行われ、いくつかの薬物が臨床に供されるにいたっている。

Shindoらは、Diazepam関連化合物の合成研究の一環として、8員環化合物1,4,5-benzotriazocine類の合成を行った。

著者は、その研究過程で3,4-dihydro-1-methyl-6-phenyl-1,4,5-benzotriazocin-2(1H)-one 類 (3) がspiro型の中間体 (4) を形成後、spiro環が開裂し、1-(methylcarbamoyl)-methyl-3-phenyl-1 H-indazole (5) に環変換する反応を見出した。



Diazepam

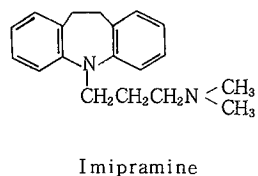
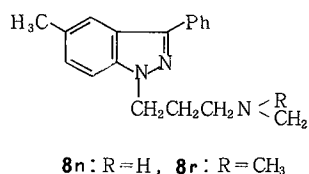
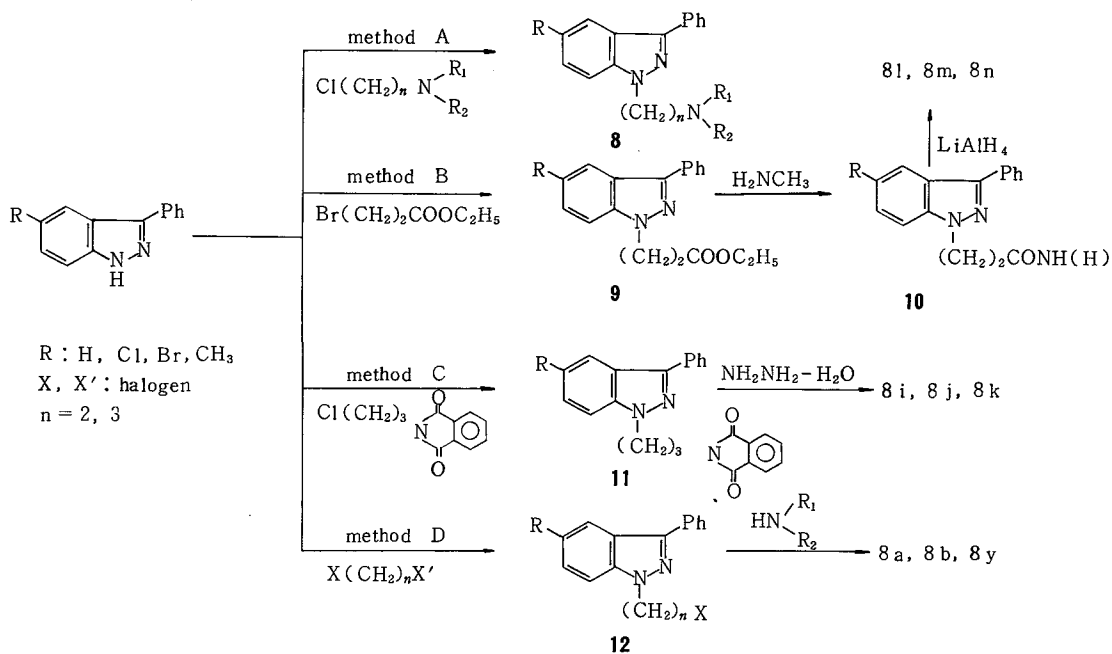


この新たな転位反応で得られた3-phenylindazole誘導体 (5) の薬理試験を行ったところ、弱いながらも抗炎症作用、中枢抑制作用が認められた。この結果は、それらの類縁化合物の探索研究が新たな医薬品を生み出す可能性を示唆した。

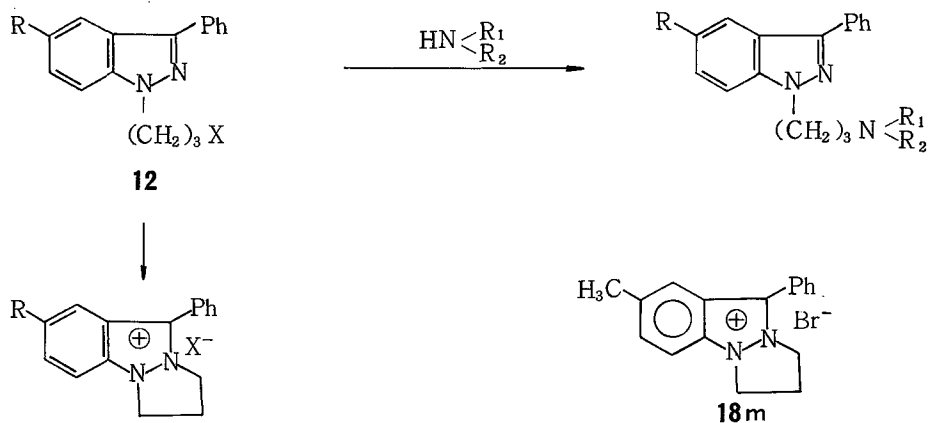
そこで、より高い薬理活性を示す化合物を得る目的で26個の1-alkylaminoalkyl-3-phenylindazole誘導体 (8a-z) を、4種の方法 (method A~D) で合成し、スクリーニングを行った。

その結果、5-methyl-1-[3-(dimethylamino)-propyl]-3-phenyl-1 H-indazole (8r) 及び5-methyl-1-[3-(methylamino)propyl]-3-phenyl-1H-indazole (8n) がImipramineと同程度の抗reserpine作用を持つことが明らかとなった。

上記誘導体合成の1つの方法である、1-halogenopropyl-3-phenylindazole (12) とアミンとの反応 (method D) を検討中、halogenopropyl体をアミンと処理することなく、室温放置又は加熱することにより、halogenopropyl体が容易に閉環し、2,3-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-a]indazolium saltが生成すること、またこの4級アンモニウム塩が気管拡張作用を有することを見出した。よっ



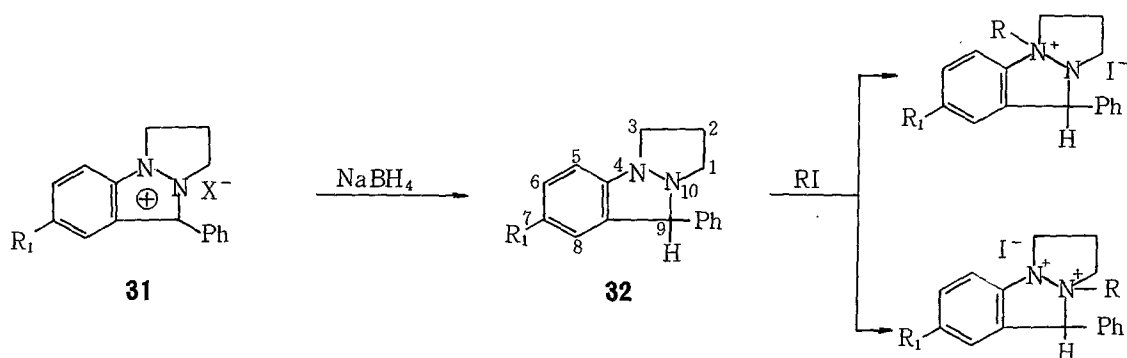
て、さらに18個の誘導体を合成し、構造活性相関について検討したところ、2,3-dahydro-7-methyl-9-phenyl-1H-pyrazolo[1,2-a]indazolium bromide (**18m**) が興味ある気管拡張作用を持つことが判明した。



従来, pyrazolo[1,2-a]indazole誘導体の合成及び反応に関する研究報告はきわめて少なかったことから, 前述のごとく薬理活性を期待し若干の誘導体を合成した。またこの間, この骨格の反応性について基礎的な検討を試み, 興味ある知見を得ることができた。

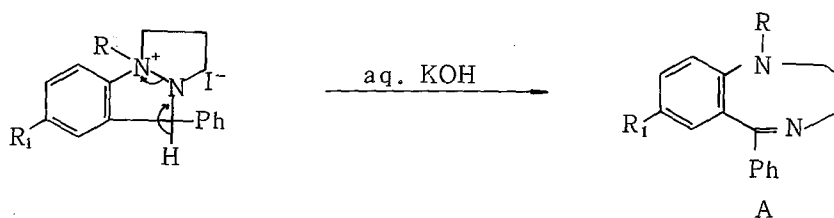
まず2,3-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-a]indazolium salt (31) から容易に得られる1H, 9H-pyrazolo[1,2-a]indazole (32) がbridgehead hydrazine ringを有する点に着目し, そのアルキル化とそれによって生ずるN-alkyl 4級アンモニウム塩のアルカリによるHofmann分解反応を吟味した。

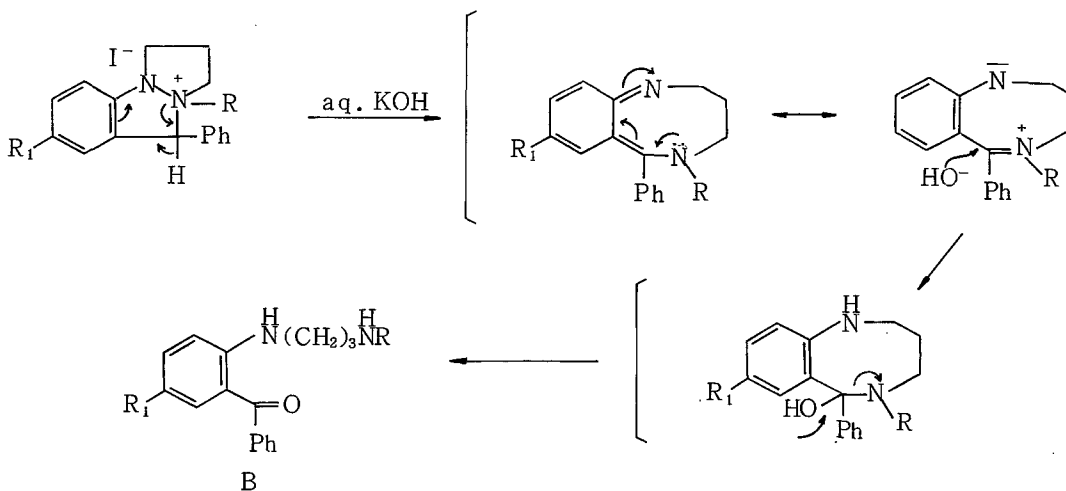
32をアセトン中alkyl iodideと反応させN₄-及びN₁₀-alkyl 4級アンモニウム塩を得た。



これらの4級アンモニウム塩をHofmann分解反応に付すと, N₄-alkyl 4級塩からは, 通常のβ-プロトンの脱離とN-N結合の開裂によってbenzodiazocine誘導体 (A) が生成し, 他方N₁₀-alkyl 4級塩においてはδ-プロトンの脱離とN-N結合の開裂, ついで加水分解によってaminobenzophenone 誘導体 (B) が生成した。これは通常のHofmann分解反応におけるβ-eliminationとは異なり, いわばconjugated Hofmann eliminationと言うべき, きわめて興味ある反応である。

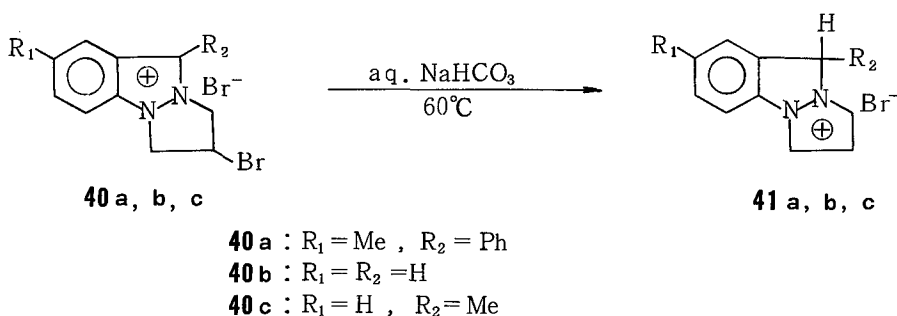
ついで新しいメソイオン性化合物, pyrazolo[1,2-a]indazole (benzodiazapentalene) 母核形成を試みた。Diazapentalene, benzotriazapentalene骨格については, Trofimenko, Solomons及び



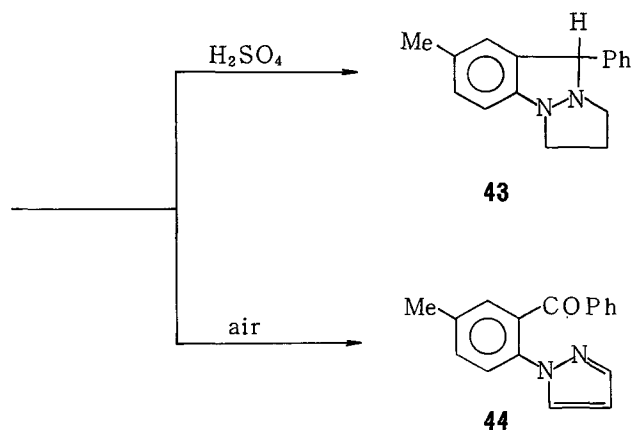
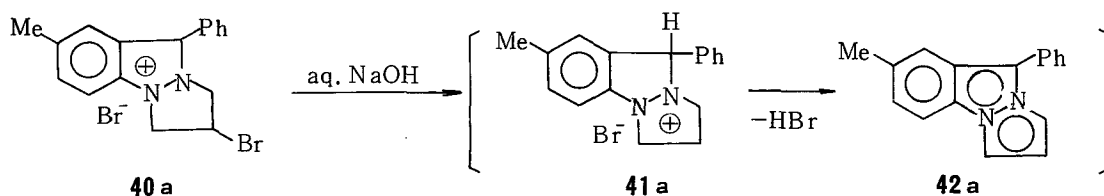


Lynchらにより報告されているが、benzodiazapentaleneに関しては、その前駆体になり得る2,3-dihydro-2-hydroxy-1H-pyrazolo[1,2-a]indazolium tetraphenylborateが合成されているのみで、benzodiazapentaleneの生成及び確認についての報告はない。そこで2,3-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-a]indazolium誘導体における合成研究の展開として、pyrazolo[1,2-a]indazole (benzodiazapentalene) 母核形成を目的とし、2-bromo-2,3-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-a]indazolium bromide (40) のアルカリに対する反応を検討した。

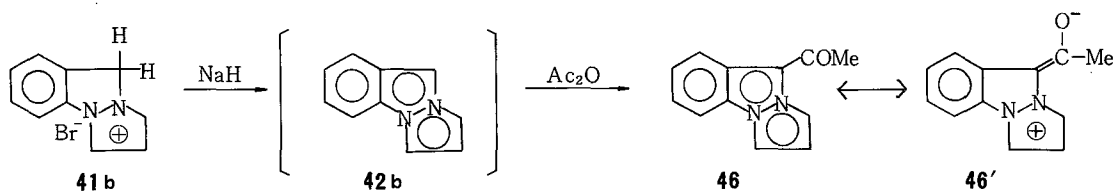
40を炭酸水素ナトリウムと反応させると、臭化水素の脱離及び水素シフトにより9H-pyrazolo[1,2-a]indazolium bromide (41) が得られた。



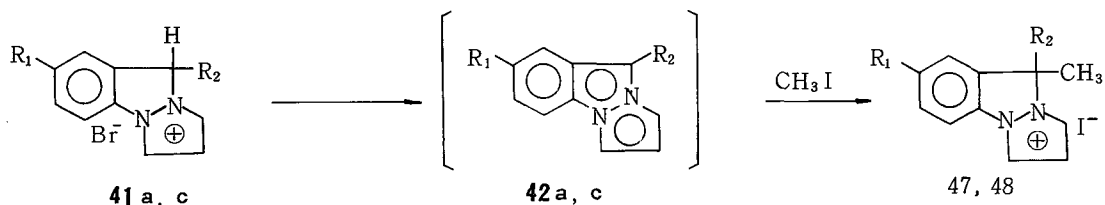
一方、40aを水酸化ナトリウムと処理すると、いったん41aが生じ、さらに臭化水素が脱離してbenzodiazapentalene (42a) が生成した。42aは硫酸での9位プロトン化により43に、他方空気酸化及び環開裂により44に導かれた。



つぎに9H-pyrazolo[1,2-a]indazolium bromide (41b) を水酸化ナトリウム処理でbenzodiazapentalene (42b) とした後無水酢酸を反応させ、9-アセチル体 (46) を得た。46は、そのNMR及びIRスペクトルデータからみて、46'の寄与が大きいと考えられる。



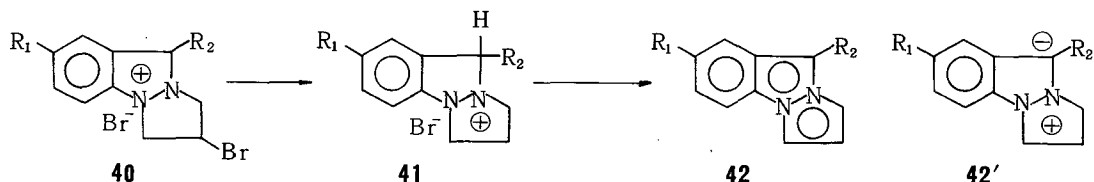
また41a,cを芳香化させ42a,cとした後、ヨウ化メチルを反応させると、いずれも9-メチル体 (47, 48) が得られた。



47 : $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{Ph}$

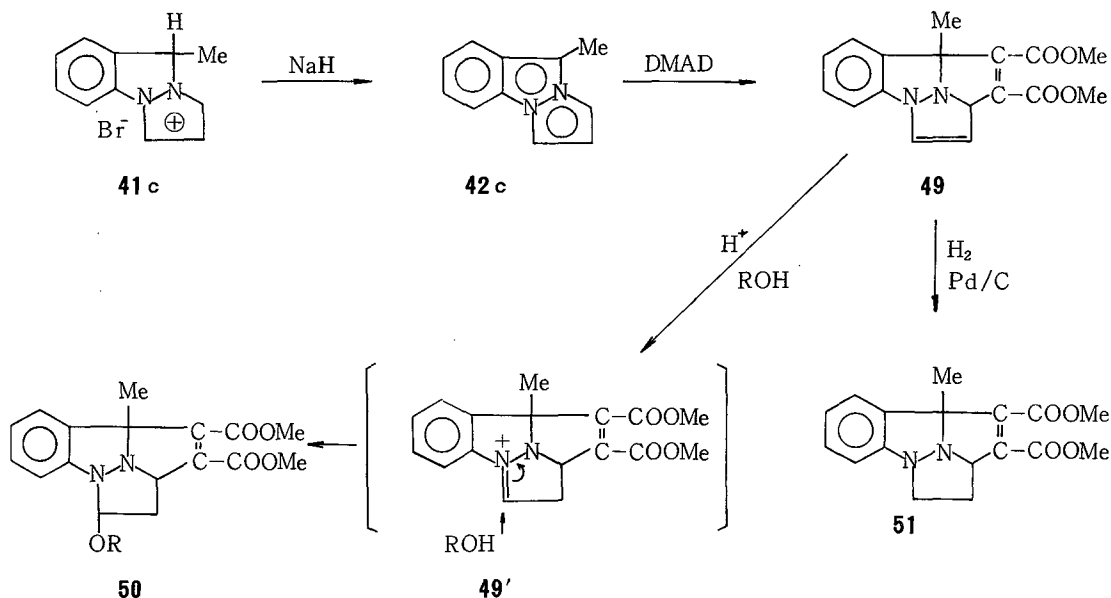
48 : $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_3$

これらの結果より、2-bromo-2,3-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-a]indazolium bromide (40) のアルカリに対する反応は、つぎの2段階で進行することが明らかとなった。すなわち第1段階は、40からの臭化水素の脱離及び水素シフトによる9H-pyrazolo[1,2-a]indazolium bromide (41) の生成であり、第2段階は、41がさらに脱臭化水素化し芳香化するbenzodiazapentalene (42) の生成である。さらにbenzodiazapentalene (42) では、1位または3位より9位の方が電子密度の高いことが判明した。



このようにbenzodiazapentalene (42) ring systemでは、42'の構造寄与が大きいことから、42に対する1,3-dipolar cycloadditionは緩和な反応条件下で進行するものと考えられる。そこでこの点を明らかにするため、42に対するdimethylacetylenedicarboxylate (DMAD) の1,3-dipolar cycloadditionを検討した。

42cを氷冷下窒素気流中DMADと1h反応させると1,3-dipolar cycloaddition (49) が生成した。49はenamine構造を有するため、酸性条件下ではimmonium salt (49') となり、アルコールの攻撃



を受け 4-アルコキシ体 (50) に導かれた。また49の接触還元により安定な51が得られた。

Benzodiazapentalene誘導体 (42) に対する1,3-dipolar cycloadditionは、予期した通り緩和な条件下で進行し、またそのcycloadductは特異な反応性を示すことが明らかとなった。

審査結果の要旨

本論文は、医薬品開発を目的とする1,4,5-benzotriazocine誘導体の合成研究においてindazole骨格への新転位反応の解明を端緒にindazole誘導体の合成と反応に関する研究を展開したものである。

まず、2,3-dihydro-1-methyl-6-phenyl-1,4,5-benzotriazocin-2(1H)-oneがクロロホルム中、容易に1-(methylcarbamoyl)methyl-3-phenylindazoleに転位する新反応を見出した。ついで、新規医薬品開発を目標に行ったindazole誘導体の探索研究で、5-methyl-1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-phenyl-1H-indazole及び5-methyl-1-[3-(methylamino)propyl]-3-phenyl-1H-indazoleがイミプラミンと同程度の抗レセルピン活性を、2,3-dihydro-7-methyl-9-phenyl-1H-pyrazolo[1,2-a]indazolium bromideが興味ある気管拡張作用を示すことを明らかにした。

また、pyrazolo[1,2-a]indazole骨格の化学的展開を試み、2,3-dihydro-1H,9H-pyrazolo[1,2-a]indazoleにアルキルハライドを反応させて得られるN-アルキル4級塩のHofmann反応を検討した。その結果、N₄-アルキル4級塩からは通常の β -eliminationにより1,5-benzodiazocine類が、N₁₀-アルキル4級塩からは δ -eliminationによりaminobenzophenone類が生成した。

さらに新しいメソイオン性化合物、benzodiazapentalene母核の合成を企てた。2-Bromo-2,3-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-a]indazolium bromideをアルカリ処理すると第1ステップとして臭化水素の脱離及び水素シフトにより9H-pyrazolo[1,2-a]indazolium bromideが生じ、この9H型化合物が第2ステップで臭化水素の脱離を伴う芳香化によりpyrazolo[1,2-a]indazole (benzodiazapentalene)に変換した。

Benzodiazapentalene骨格では1位または3位より9位の電子密度が高く、ベタイン構造の寄与が大きいと考えられることから、本骨格に対するdimethyl acetylenedicarboxylateの1,3-dipolar cycloadditionを検討した。その結果、benzodiazapentalene誘導体に対する本反応は、予期した通り緩和な条件下で進行し、またそのcycloadductは特異な反応性を示した。

以上、本研究は、indazole誘導体の合成と反応において新分野を開拓すると共に関連化合物の薬理作用についても興味ある知見を加えたものであり、学位論文として価値ある内容と認める。