



| | |
|------------------|---|
| Title | 抗結核剤の研究(第28報) : ピラゾロピリジン誘導体の合成 |
| Author(s) | 関川, 勲; SEKIKAWA, Isao; 西江, 純 他 |
| Citation | 北海道大学免疫科学研究所紀要, 35, 24-25 |
| Issue Date | 1975-03 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/26491 |
| Type | departmental bulletin paper |
| File Information | 35_P24-25.pdf |



抗結核剤の研究 (第28報)

ピラゾロピリジン誘導体の合成

関川 勲 西江 純 外岡 秀一

田中 順江 柿本 七郎

(北海道大学免疫科学研究所化学部門)

(昭和49年9月25日受付)

著者らはさきに、イソニコチン酸ヒドラジッド (INH) の N¹-アルキル化合物の抗菌力はきわめて強いが、それと炭素数の同じ N¹-アシル化合物は殆ど抗菌作用を示さないことを知った¹⁾。その事にかんがみて INH の N¹-アルキル基が -CH₂ 基を通じてピリジン核に直接結合した各種のピリド [2, 3-d] ピリダジン核の合成を試みた。²⁾ それと同じ推察から、この回は N¹-アルキル基が -CH₂ 基を介せず直接ピリジン核に結合した各種ピラゾロピリジンを合成した。その抗菌作用はピリジンカルボン酸-

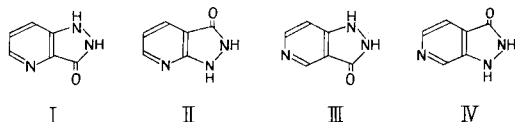
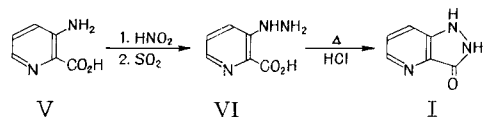


図 1

ヒドラジッド系の化合物には及ばないが、これらの新化合物の相互間の抗菌作用の順位は期待された如く、ピリジンカルボン酸-ヒドラジッドに於て γ 位にカルボニル基を有する INH が最も有効であり (2 γ /ml), α 位にカルボニル基を有するピコリン酸-ヒドラジッドがこれに次ぎ、 β 位のもは殆ど無効であるのと同様に、 γ 位にカルボニル基のある化合物 IV が最も有効で (50 γ /ml), 次には α 位にある化合物 I であり (100 γ /ml), β 位にある化合物 II 及び III は全く無効であった。

ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3(2H) オン (I) は Scheme 1 に従って合成した。即ち 3-アミノピコリン酸 (V) を亜硝酸でジアゾ化し、次に亜硫酸ガスで還元して 3-ヒドラジノピコリン酸 (VI) をなし、次に加熱環化して (I) を得た。

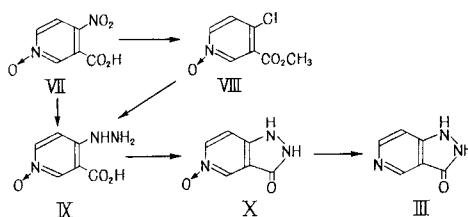


Scheme 1

アミノイソニコチン酸から上と同様の方法で合成した。

ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3(2H) オン (II) は 2-クロロニコチン酸メチルエステル³⁾ をヒドラジンヒドレートと加熱する事により得た。

3-ヒドロキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン (III)⁴⁾ は Scheme 2 に従って合成した。即ち G. M. Badger 等は 4-クロロニコチン酸 N-オキシド (VIII) より 4-ヒドラジノ体 (IX) の 5-オキシド (X) を経て (III) を合成したが⁵⁾、著者等は 4-ニトロニコチン酸 N-オキシド (VII)⁶⁾ を原料として直接之にヒドラジンヒドレートを作用せしめて 4-ヒドラジノ体 (IX) とし、以下は G. M. Badger 等の方法に従った。



Scheme 2

実験の部

IR スペクトルは島津分光光度計 IR-27 G 型, NMR スペクトルは日立 R-20 B 型により測定し, NMR スペクトルデータは TMS を内部標準とする δ 値で示した。抗菌作用は前報⁶⁾ に従った。

ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3(2H) オン (I)

3-アミノピコリン酸 2.8 gr を 18% の塩酸 42 ml に溶解し, 亜硝酸ソーダ 1.6 gr で常法通りジアゾ化し, この溶液を 150 ml の亜硫酸ガスの飽和水溶液に入れ, 更に 20 分間亜硫酸ガスを通ずると 3-ヒドラジノピコリン酸のジ塩酸塩が析出する。収量 3.5 gr, 融点 194~195°C 分解。このジ塩酸塩 2.2 gr を 15 倍量の稀塩酸と 4 時間還流後 1/4 量になる迄濃縮し放置すると (I) の塩酸塩が針

状結晶として析出する。収量 1.3 gr 融点 256~260°C 分解, この塩酸塩 1.0 gr を 50 倍量の水に溶解し, 水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にした後, 稀塩酸で中和すると (I) が得られる。30 倍量の水より再結晶すると白色針状結晶になる。収量 0.4 gr, 融点 247~248°C 分解, IR: $1640\text{ cm}^{-1}(\nu_{\text{C=O}})$; NMR($\text{CF}_3\cdot\text{COOH}$): δ 8.91 (d, 1, H_5 , $J=4.5\text{ Hz}$), 8.87 (d, 1, H_7 , $J=9.0\text{ Hz}$), 8.17 (dd, 1, H_6 , $J=9.0, 4.5\text{ Hz}$)。分析値: C, 53.33; H, 3.93%。 $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O}$ としての計算値 C, 53.33; H, 3.73%

ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3(2H) オン (II)

2-クロロニコチン酸メチルエステル³⁾ 5 gr, 85% ヒドラジンヒドラート 5 gr, メタノール 10 ml の混合物を 6 時間還流したる後, 減圧で溶媒を留出し, 残留物をメタノールより再結晶すると, 黄色粒状の (II) を得る。収量 1.2 gr, 融点 248~250°C 分解, IR: $1610\text{ cm}^{-1}(\nu_{\text{C=O}})$; NMR(ピリジン- d_5): δ 11.0 (br, 2, -NH-NH-), 8.65 (dd, 1, H_6 , $J=2.0, 4.5\text{ Hz}$), 8.25 (dd, 1, H_4 , $J=2.0, 8.0\text{ Hz}$), 7.05 (dd, 1, H_5 , $J=4.5, 8.0\text{ Hz}$)。分析値: C, 53.47; H, 3.79; N, 31.13。 $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O}$ としての計算値: C, 53.33; H, 3.73; N, 31.10%

3-ヒドロキシ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン 5-オキサイド (X)

4-ニトロニコチン酸 N-オキサイド⁵⁾ 1 gr, 85% ヒドラジンヒドラート 0.9 ml, エチルアルコール 30 ml の混合物を 1 時間還流する。析出せる結晶を濾取し同量の水に溶かし, 50% 酢酸で pH 5 にすると (IX) が黄色針状結晶として得られる。之を水酸化ナトリウム・酢酸で再沈殿により精製する。収量 0.6 gr, 融点 224°C 分解, 分析値: C, 42.68; H, 4.13; N, 24.82。 $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$ としての計算値: C, 42.60; H, 4.17; N, 24.85%。化合物 (IX) 3.7 gr に 37 ml の 6N-塩酸を加わえて 2.5 時間還流す

ると (X) の塩酸塩 3.4 gr を得る。これを稀塩酸 18 ml より再結晶する。収量 3.2 gr, 融点 219~222°C 分解⁴⁾

3-ヒドロキシ-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン (IV)

3-アミノイソニコチン酸より (I) の方法に従って 3-ヒドラジンイソニコチン酸ジ塩酸塩 (XI) を得る。融点 160~161°C 分解, このジ塩酸塩 3 gr を稀塩酸 85 ml と 4 時間加熱還流したる後蒸発乾涸し, 残留物を水 14 ml より再結晶すると, (IV) の塩酸塩を得る。収量 2.1 gr, 融点 280°C 以上, IR: 1640 cm^{-1} (弱い $\nu_{\text{C=O}}$); NMR($\text{CF}_3\cdot\text{COOH}$): δ 9.41 (s, 1, H_7), 8.50 (d, 1, H_5 , $J=6.0\text{ Hz}$), 8.45 (d, 1, H_4 , $J=6.0\text{ Hz}$)。分析値: C, 42.29; H, 3.82。 $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{N}_3\text{O}\cdot\text{HCl}$ としての計算値: C, 42.00; H, 3.52%

この化合物の遊離塩基を得ようと試みたが明らかな化合物は得られなかった。

終わりに臨み, 抗菌試験を担当された本研究所細菌感染部門山本健一博士, 実験の一部に協力して下さった岡田信子, 竹沢詳子, 大場小百合の皆さんに感謝の意を表します。

文 献

- 1) S. Kakimoto and I. Tone, J. Med. Chem., 7, 868 (1965).
- 2) S. Kakimoto and S. Tono-oka: Bull. Chem. Soc. Japan, 40, 153 (1967), 42, 2996 (1969).
- 3) K. Bowden, G. Crank and W. J. Ross: J. Chem. Soc., (C), 172 (1968).
- 4) G. M. Badger and R. P. Rao: Aust. J. Chem., 18, 379 (1965).
- 5) E. C. Taylor and H. J. Crovetti: J. Am. Chem. Soc., 78, 214 (1956).
- 6) S. Kakimoto and K. Yamamoto: Jap. J. Tuberc., 6, 27 (1958).

Antituberculous Compounds (XXVIII)

Synthesis of Pyrazolopyridines

Isao SEKIKAWA, Jun NISHIE, Shuichi TONO-OKA,
Yorie TANAKA and Shichiro KAKIMOTO

In a previous paper¹⁾ it was reported that N¹-alkyl derivative of isonicotinic acid hydrazide (INH) was more active against tubercle bacilli than the acyl derivative containing the same number of carbon atoms. The authors subsequently reported²⁾ that the pyrido[2, 3-d]pyridazine was closely related to the acyl derivative of INH except that the terminal carbonyl group was cyclized to the pyridine nucleus, therefore these derivatives were not effective against tubercle bacilli; however, pyridopyridazine, which is similar to the alkyl derivatives of INH, will be more effective against tubercle bacilli. According to the similar expectation, some pyrazolopyridines were prepared.