

ピラゾール-3-オン構造を含有する新規スピロ-ヘテロ環化合物の 合成および反応に関する研究

長 瀬 颯

福岡大学薬学部薬化学研究室 〒814-0180 福岡市城南区七隈8-19-1

Synthesis and reaction studies of novel spiro-heterocyclic compounds containing pyrazol-3-one moiety

Hayate Nagabuchi

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka University,
8-19-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan

Abstract

Among nitrogen-containing heterocyclic compounds, the pyrazole unit is also an important pharmacophore, which is found in a large number of biologically active molecules. Pyrazole and its derivatives are known to exhibit a wide spectrum of biological activities. On the other hand, spiro compounds play an important role in organic chemistry, not only as key structural units in many natural products and pharmaceuticals but also as useful building blocks in synthetic chemistry. Therefore, this review deals with the synthesis and application of spiro heterocycles, especially spiro pyrazol-3-ones containing quinazoline, oxirane and cyclobutathiazole moiety.

keywords : Spiro compounds, Pyrazol-3-one, Quinazoline, Epoxide, Thiazole

【緒言】

ヘテロ環はアルカロイドや糖などの天然物から合成医薬品や染料、農薬など多岐にわたる物質に含まれる主要な骨格として重要な役割を果たしている。特に合成医薬品の多くはヘテロ環を含有しており、多種多様な薬理作用を示すことは広く知られている。その中でヘテロ環含有医薬品の半数以上が窒素を含むヘテロ環をもっており、利用価値が高いことが伺える。その含窒素ヘテロ環化合物の1つであるピラゾールおよびピラゾール-3-オン類は多様な生物活性を有し、その有用性から様々な合成法が開発されている。それ故当研究室では、特にピラゾール-3-オン類の反応性および生物活性に着目し、リード化合物の創製を目指したピラゾール関連化合物の合成および反応に関する研究を行い、DNA 鎖切断活性および抗真菌活性をもつピラゾール誘導体の合成に成功している。

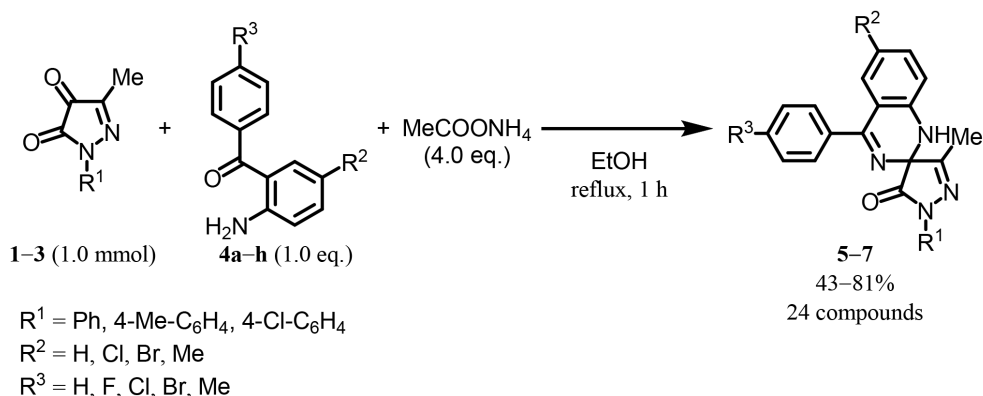
一方で近年、創薬化学における研究の対象となる構造および骨格が多様化しており、2つの環構造が1つの原子を共有しているスピロ環化合物もそのひとつである。天然物中に広く存在し、直近20年の間で合成法および単離、生物活性の報告例が増加し、少数であるもののスピロ骨格含有医薬品も開発された。しかしながら、報告されたものの多くがスピロ-オキシインドール骨格を含むものであり、発展途中にある分野であると言える。この化合物の特徴は、中心の炭素（スピロ炭素）が sp^3 炭素であるため2つの環が互いに交差していることである。平面な芳香族ヘテロ環と比較すると柔軟かつ三次元的構造であるため、生物学的標的として多くのタンパク質、いわゆる受容体や酵素と相互作用を示す可能性が高い骨

格として期待されている¹。さらに、骨格のハイブリッド化は生物活性を有する環構造を組み合わせることによって新たなリード化合物を設計する有用な手法であることも知られ、スピロ環化合物の研究が発展している要因の一つである²。この特徴的な構造をもつスピロ-ヘテロ環化合物の合成法開発は有機化学および創薬的な観点から重要であり、低分子医薬品の可能性を広げ得る魅力的なテーマである。以上の背景のもと著者は、構造に特徴を有する悪性腫瘍治療薬、真菌症治療薬および糖尿病治療薬などのリード化合物創製を指向し、ピラゾール-3-オン骨格を含む新規スピロ環化合物の合成研究に着手した。

【キナゾリン骨格を有するスピロ-ピラゾール-3-オン誘導体の合成について】

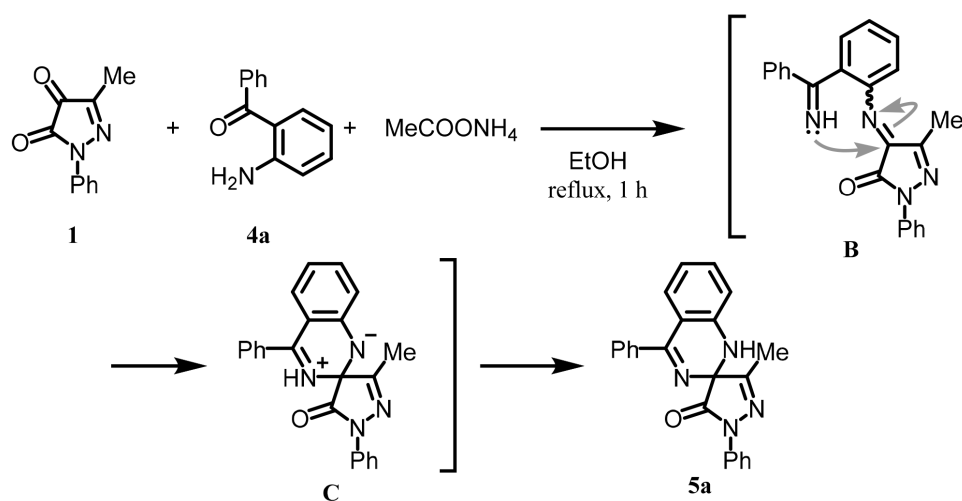
キナゾリン骨格を含む化合物には、抗がん活性、抗菌活性、抗炎症活性などが報告されており、医薬品としてプラズシンやゲフィチニブ、リナグリプチンなどがあることから多彩な生物活性を有することが知られている。これに着目し、キナゾリン骨格を有するスピロ-ピラゾール-3-オン誘導体の合成を企図した。

方法としては、操作が簡便で工程数が少なく、かつ原子効率が高く副生成物が少量であるとされる三成分連結反応を用いた。ピラゾール-4,5-ジオン **1** は、4位にケトンカルボニルおよび5位にアミドカルボニルをもつ化合物のため、求核試薬と反応しやすいことが予想される。特に4位に求核攻撃を受けた場合、反応条件を精査することで、スピロ-ピラゾール-3-オン誘導体が生成すると推察される。そこで、簡便な方法で得たピラゾール-4,5-ジオン¹⁵を基質として選択し、2-アミノベンゾフェノン (**4a**) および酢酸アンモニウムを用いた三成分連結反応でスピロ[ピラゾール-4,2'-キナゾリン] **5a** を合成し、さらなる誘導体合成を行った。その結果、43–81%の収率で24種類の**5–7**を得ることに成功した (Scheme 1)。



Scheme 1.

5aの生成機構として、反応が開始する試薬の組み合わせにより三つの経路が考えられる。そこで、**5a**がいずれの経路で生成しているか解明するため、検証実験を行った。**1**と**4a**および酢酸アンモニウムから任意の2成分をEtOH中で1時間還流後、3成分目を加えさらに1時間還流し、TCLを用いて反応を追跡した。**1**と**4a**および**4a**と酢酸アンモニウムを加熱した場合、反応は進行せず、それぞれ3成分目を追加すると同様に反応が進行し、**5a**がいずれも68%の収率で生成した。また、**1**と酢酸アンモニウムを加熱した場合、反応が進行したが、3成分目を追加しても**5a**は得られなかった。**1**と酢酸アンモニウムから合成されると予想される中間体とは異なる副生成物が得られたため、反応が停止し、**5a**は生成しなかった。以上の結果から、**5a**は、3成分が一挙に反応する経路で生成することが判明した (Scheme 2)。

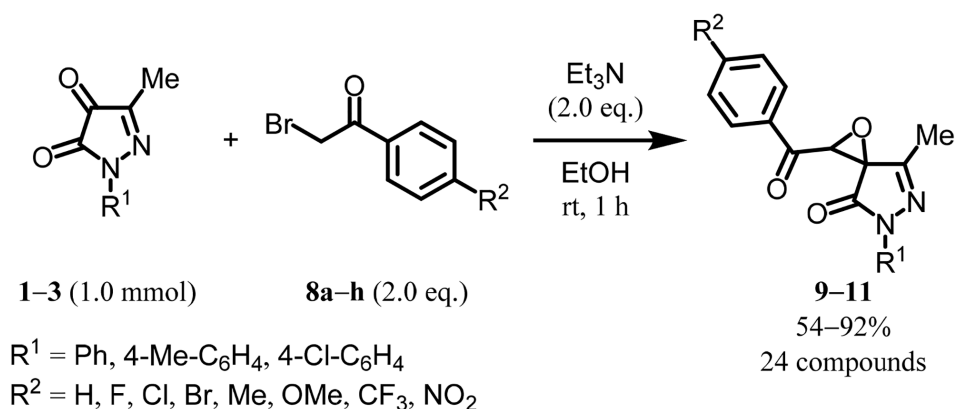


Scheme 2.

【オキシラン骨格を有するスピロ-ピラゾール-3-オン誘導体の合成と反応について】

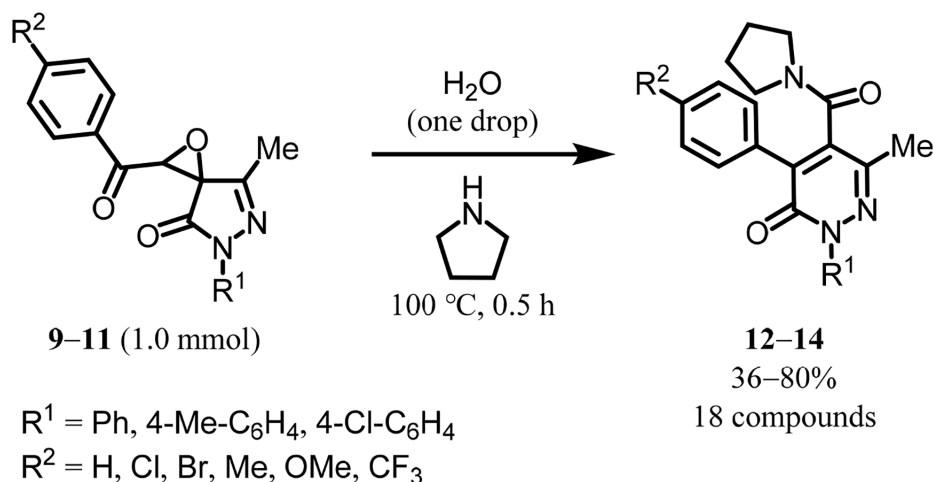
スピロ骨格のもう一方の環構造としてオキシラン骨格（エポキシド）に着目した。この骨格を有するスピロ化合物は天然物に広く含まれ、血管新生阻害活性、抗真菌活性、神経保護活性などを示す。また、大きなひずみをもつため反応性が高いことが知られており、様々な反応を行うことができる骨格である。事実、当研究室ではスピロ[エポキシ-ピラゾール]誘導体の反応性を利用した DNA 鎖切断活性を有するピラゾール誘導体の合成に成功している。そこで本章では、生物活性が期待できかつ、リード化合物および医薬品合成において重要な中間体としての役割を果たすオキシラン骨格を有し、反応の活性点としてオキシラン環の α 位にケトン基を導入した新規スピロ-ピラゾール-3-オン誘導体の合成と反応を企図した。

まず、前章でも用いた基質 **1** に Darzens 型反応を適用すべく、フェナシルプロミド (**8a**) を作用させることにより、スピロ[エポキシ-2,4'-ピラゾール] **9a** を合成し、さらなる誘導体合成を行った。その結果、54–92% の収率で 24 種類の **9–11** を得ることに成功した (Scheme 3)。



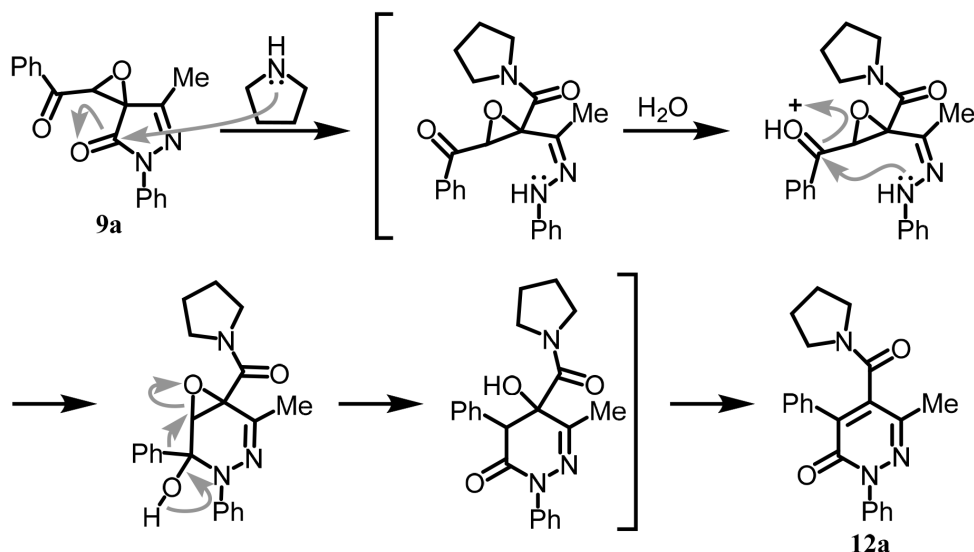
Scheme 3.

得られた化合物は、求核剤との反応により、エポキシ環の開裂、ケトンカルボニル炭素との反応あるいはピラゾール環のアミド部位の開裂が考えられる基質である。特に、当研究室で、ピラゾール環のアミド部位を第2級アミンで環開裂させることによりヒドラゾン構造を有する化合物が得られることを報告している。この知見を踏まえ、**9-11**の有用性を検証すべく、スピロ[エポキシ-2,4'-ピラゾール]**9a**にピロリジンを用いる反応を精査したところ、ピロダジノン**12a**が生成していることが判明した。さらなる誘導体の合成、生成機構の解明のため、**9-11**を用いたピロダジノン誘導体**12-14**の合成を行った。その結果、36-80%の収率で18種類の**12-14**を得ることに成功した (Scheme 4)。



Scheme 4.

合成法の反応メカニズムは、次のように推察される (Scheme 5)。すなわち、最初にピロリジンが**9a**のピラゾール環へ求核付加することで環開裂し、次いで、分子内求核付加反応により再開環される。さらにフェニル基の転位に伴うエポキシ環の開裂が起こり、**12a**が生成している。なお、反応例は少ないもののアリール基の転位に伴うエポキシ環の開裂は報告されており、本生成機構を支持する実験結果となっている。

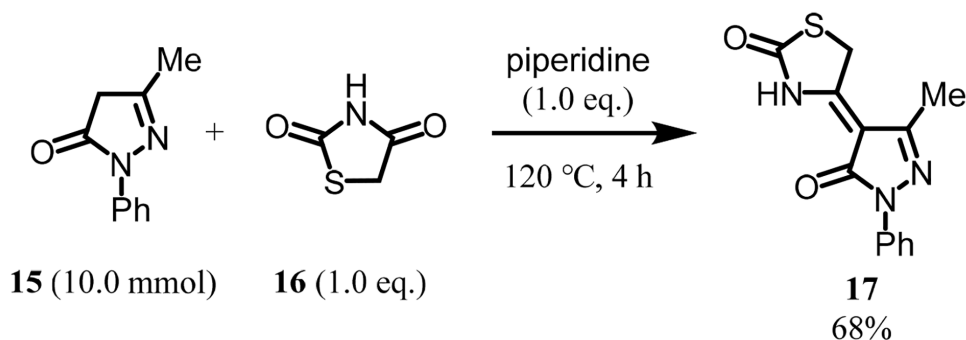


Scheme 5.

【シクロブタチアゾール骨格を有するスピロ-ピラゾール-3-オン誘導体の合成について】

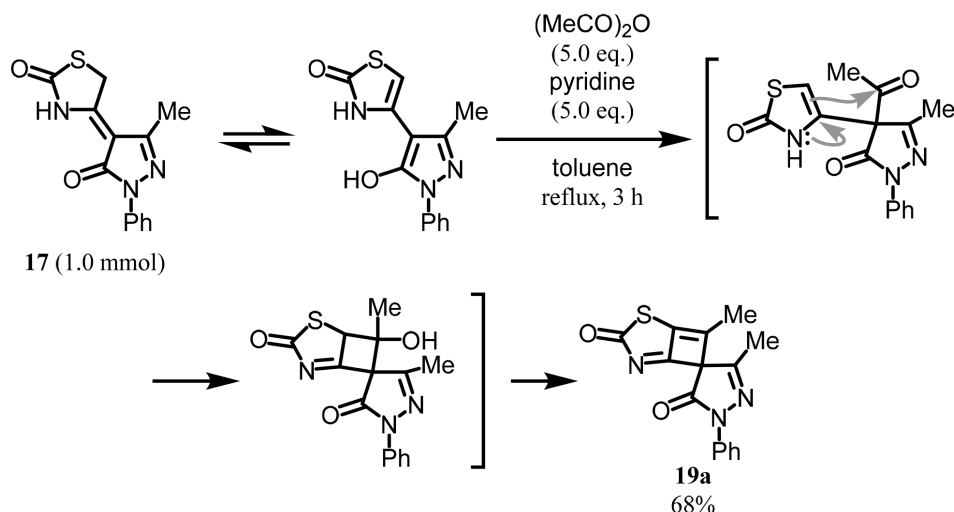
さらなる新規スピロ-ピラゾール-3-オン誘導体の合成を目指して、次にチアゾール骨格に着目した。チアゾール骨格を有する化合物には、抗結核活性、抗炎症活性、抗菌活性、抗糖尿病活性などの生物活性が報告されており、医薬品にも見られ有用性が高い構造であり、創薬のターゲットとして研究が活発に行われている。そこで本章では、基質ピラゾール-チアゾリジノンの有用性を利用し、そこから展開できるスピロ-ピラゾール-3-オン誘導体の合成を企図した。

まず、ピラゾール-3-オン **15** とチアゾリジンジオン **16** を触媒量のピペリジン存在下、120 °C で 4 時間攪拌する Knoevenagel 型反応により、基質ピラゾール-チアゾリジノン **17** を 68% の収率で得た (Scheme 6)。



Scheme 6.

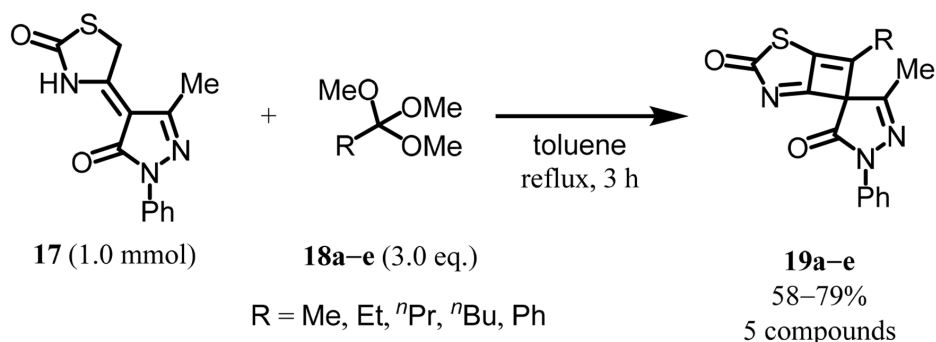
合成した基質 **17** の反応性を確認するため、無水酢酸による *O*-アセチル化を試みたところ *O*-アセチル体は得られず、興味深いことにスピロ [シクロブタチアゾール-6,4'-ピラゾール] **19a** が 68% の収率で生成した (Scheme 7)。本反応機構としては、次のように推察される。まず、**17** の *C*-アセチル化後、分子内環化反応が生起し、続く脱水反応を経て **19a** が生成する。



Scheme 7.

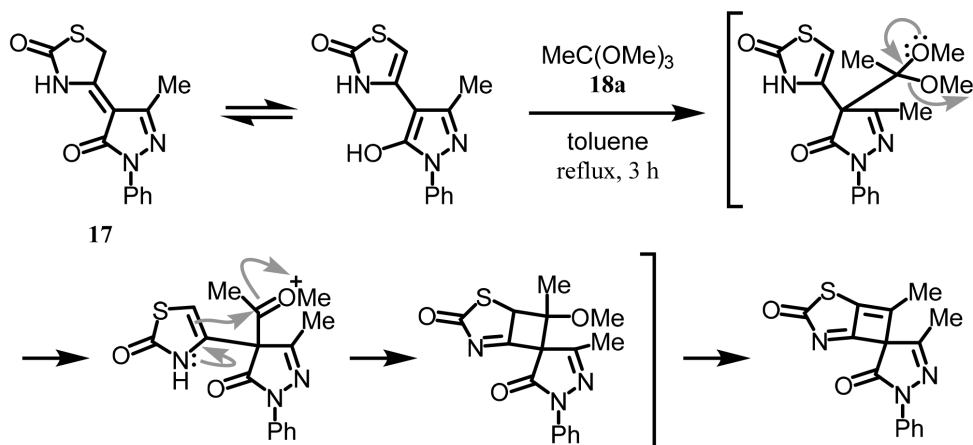
ここで、**17** の反応性と **19a** の構造を確認することを目的に、オルト酢酸トリメチル (**18a**) を用いた **19a** の別途合成を行った。その結果、**19a** は、トルエン中、**17** と 3.0 eq. の **18a** を 3 時間還流する条件

で合成できることが明らかとなり，IR および NMR スペクトル，融点を比較することで同一化合物であることが確認された。さらなる誘導体の合成のため，オルトエステル類 **18a-e** を用いたスピロ [シクロブタチアゾール-6,4'-ピラゾール] 誘導体 **19** の合成を行ったところ，それぞれ対応する **19a-e** を 58-79% の収率で得ることに成功した (Scheme 8)。



Scheme 8.

オルトエステルを用いた場合における **19a** の生成機構は次のように推定される (Scheme 9)。まず，基質 **17** と **18a** の反応でアセタール中間体 **P** が生成し，**Q** へと変換される。さらに **Q** の分子内環化によって **R** が形成された後，脱 MeOH により **19a** が生成する。



Scheme 9.

当研究室ではピラゾール誘導体の合成および反応についての研究を推進しており，その中で DNA 鎖切断活性を有するピラゾール誘導体の合成に成功している。そこで，合成したピラゾール-チアゾリジノンおよびスピロ [シクロブタチアゾール-6,4'-ピラゾール] 誘導体の DNA 鎖切断活性について評価した。ピラゾール-チアゾリジノン **17** またはスピロ [シクロブタチアゾール-6,4'-ピラゾール] 誘導体 **19a-e** によってプラスミド pBR322 ccc-DNA (閉環状 DNA) が切断され，生じる oc-DNA (開環状 DNA) および linear-DNA (直鎖状 DNA) を定量することで DNA 鎖切断活性の評価を行った。その結果，Cu²⁺ 添加後において，いくつかの化合物で活性があり，特に，**17** および **19b** に中程度から高い DNA 鎖切断活性が認められた (Figure 1)。

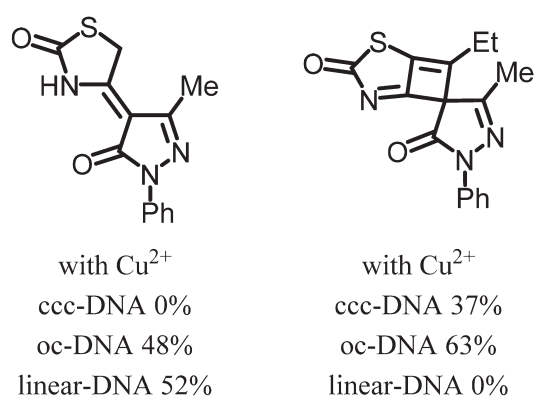


Figure 1.

【結言】

本研究では 53 種類の新規スピロ-ピラゾール-3-オン誘導体, 18 種類のピリダジノン誘導体合成を達成した。以上の結果より, ピラゾール-4,5-ジオおよびピラゾール-チアゾリジノンの基質有用性も示唆された。また, 新規化合物の中で, 4 種類が DNA 鎖切断活性を有することを明らかにした。

本研究の知見をもとに, さらなる新規スピロ-ピラゾール-3-オン誘導体合成を展開し, それら合成した化合物が切れ味鋭い生物活性をもつことに期待する。

【引用文献】

1. (a) T. J. Ritchie, *et al.*, *Drug Discov. Today*, 2009, **14**, 1011. (b) F. Lovering, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2009, **52**, 6752. (c) C. M. Marson, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 5514. (d) F. Lovering, *MedChemComm*, 2013, **4**, 515. (e) M. Aldeghi, *et al.*, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2014, **83**, 450.
2. (a) B. Meunier, *Accounts Chem. Res.*, 2008, **41**, 69. (b) P. L. Bosquesi, *et al.*, *Pharmaceuticals*, 2011, **4**, 1450. (c) M. Saquib, *et al.*, *RSC Adv.*, 2013, **3**, 4526. (d) S. Shenvi, *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, **98**, 170. (e) D. Mandalapu, *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, **26**, 4223. (f) Shaveta, *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, 2016, **124**, 500.