



Title	多官能性イソニトリル誘導体を用いるヘテロ環化合物の合成研究 : 新規H ⁺ /K ⁺ ATPase阻害剤の開発
Author(s)	山田, 昌樹
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40436
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、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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

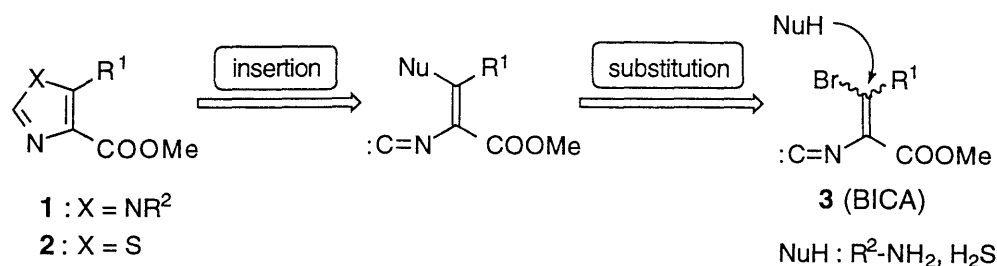
氏 名	やま だ まさ き 山 田 昌 樹
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 6 2 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 5 月 9 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	多官能性イソニトリル誘導体を用いるヘテロ環化合物の合成研究 —新規 H ⁺ /K ⁺ ATPase 阻害剤の開発—
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岩 田 宙 造 (副査) 教 授 大 森 秀 信 教 授 今 西 武 教 授 北 泰 行

論 文 内 容 の 要 旨

イミダゾールは、ヒスチジンやヒスタミンなどの生体成分に含まれ、生理活性を発現する興味あるヘテロ環化合物である。さらに、イミダゾールはヒスタミン受容体拮抗薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬などの医薬品の構成分子であり、創薬研究の観点からも注目されている。従来より4,5-置換イミダゾール化合物のイミダゾール環上の二つの窒素原子がそれぞれアルキル化された幾何異性体では、生理活性が大きく異なることが知られており、したがってイミダゾール環を含有する医薬品を創製する上で、置換イミダゾール環の位置特異的な合成法の開発が不可欠である。また、チアゾールもイミダゾールと同様、興味ある生理活性化合物の構成分子として注目されているが、置換チアゾール化合物の合成においても位置特異的な合成法の開発が求められている。本研究は、著者が新たに分子設計した多官能性イソニトリル誘導体、3-ブromo-2-イソシアノアクリル酸エステル (BICA) を鍵中間体として利用した、置換イミダゾール誘導体および置換チアゾール誘導体の効率的で位置特異的な新規合成法の開発、および本法を利用した医薬品の開発を目的として行ったものである。

初めに、置換イミダゾール誘導体(1)および置換チアゾール誘導体(2)などの置換ヘテロ環化合物を効率的に合成する上での鍵化合物として、Scheme 1 に示した逆合成に基づき BICA (3)を分子設計した。

次に 3 の合成法を検討した結果、*N*-ホルミル- α,β -不飽和アミノ酸エステル(4)を原料とする簡便な BICA の合成法

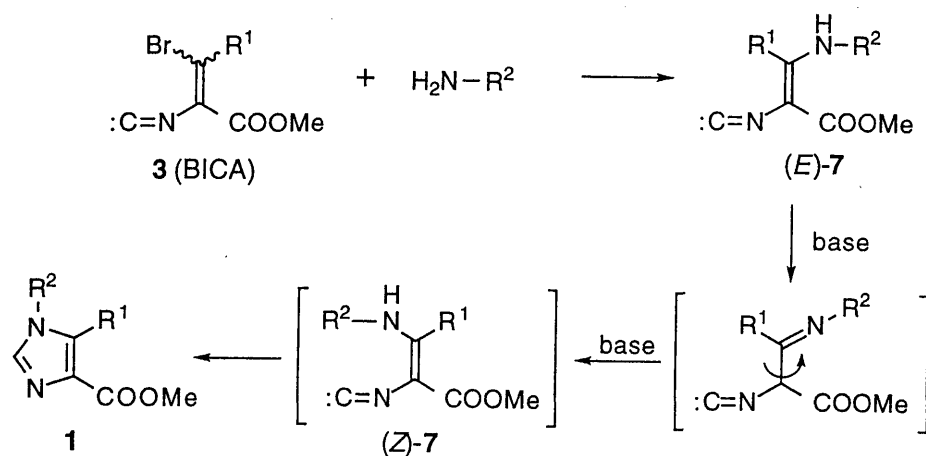


Scheme 1

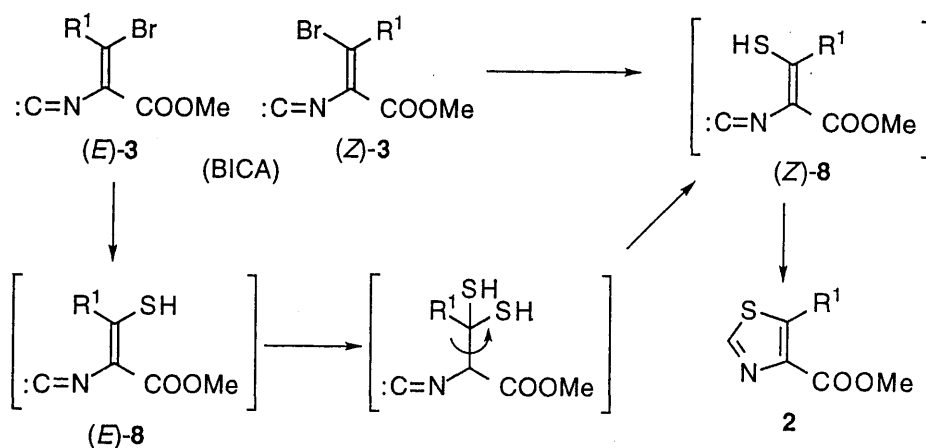
を確立した。その合成過程で、鍵反応である *N*-bromosuccinimide (NBS) を用いた 4 のブロム化反応が *Z* 配置の β -ブromo-*N*-ホルミル- α, β -不飽和アミノ酸エステル(5)を優先して与えることを見出し、その立体選択性の発現機構について考察した。その結果、 α, β -不飽和アミノ酸エステルのブロム化は一旦 α -ブロモイミン体(6)を生成した後、二重結合が転位して 5 を与えることを明らかにし、またその転位反応における *Z* 選択性と β 位の置換基の大きさの相関関係を明らかにした。

次に 1,4,5-及び 1,5-置換イミダゾール誘導体の合成法を確立することを目的として BICA (3) と一級アミンの反応を検討した。その結果、一般性を有する 1,4,5-置換イミダゾール誘導体の位置特異的な合成法の開発に成功した。特に従来法では合成が困難であった 1 位にアリール基、ヒドロキシル基あるいはアミノ基を有する置換イミダゾール誘導体の位置特異的な合成法を確立した。また本法を拡張し、1,5-置換イミダゾール誘導体も位置特異的に合成出来ることを見出した。さらに BICA (3) と一級アミンの反応機構について考察し、3 と一級アミンの反応では 3 の幾何異性 (*E*/*Z*) に関係なく、イミダゾール環への環化に不利な *E* 配置の β -エナミノエステル体(7)が一旦生成し、次いで塩基触媒によるエナミン-イミン型の異性化により環化に有利な *Z* 配置の 7 へと変化した後、分子内環化反応が進行し、イミダゾール環(1)が生成していることを明らかにした (Scheme 2)。

さらに、4,5-置換チアゾール誘導体の合成法を確立することを目的として BICA (3) とチオール化合物の反応を検討した。その結果、新規で位置特異的な 4,5-置換チアゾール誘導体(2)の合成法を確立した。また、その反応機構を解析した結果、第 2 章第 2 節で述べた 3 と一級アミンとの反応機構とは全く異なることが分かった。3 とチオール化合物の



Scheme 2



Scheme 3

反応の場合、3の幾何異性を保持して置換反応が進行し、環化に不利な *E* 配置の β -メルカプトアクリル酸エステル(8)には、さらにもう1分子のチオール化合物が付加脱離することで、環化に必須な *Z* 配置の8へと異性化した後、チアゾール環へと環化していることを明らかにした (Scheme 3)。

本合成法を医薬品開発に応用し、強い胃酸分泌抑制作用を示す置換イミダゾール誘導体(T-776)を見出し、その $H^+/K^+-ATPase$ 阻害作用の機構を明らかにし、本化合物が可逆的な酵素阻害剤であることを示した。

論文審査の結果の要旨

イミダゾールおよびチアゾール化合物は、生理活性を発現する興味あるヘテロ環化合物で、創薬研究の観点から、それら化合物の置換基の位置特異的合成法の開発が望まれている。そこで申請者らは、新たに分子設計した、多官能性イソニトリル誘導体、3-プロモ-2-イソシアノアクリル酸エステル (BICA) を鍵中間体とする置換イミダゾール (1,4,5-置換および1,5-置換イミダゾール誘導体)、およびチアゾール誘導体 (4,5-置換チアゾール誘導体) の効率的、かつ位置特異的新規合成法を開発し、それら反応の反応機構についても考察した。またその方法に応用して、新規 $H^+/K^+-ATPase$ 阻害剤として、2-[(2-aminobenzyl)sulfinyl]-1-[2-(3-methylpyridyl)]-1,4,5,6-tetrahydrocyclopent-[d]imidazole を見だし、新しい胃酸分泌抑制剤を開発した。

この成果は薬学博士の学位請求論文として価値あるものと認める。