



Title	イミダゾール環を含む新規三環性複素環化合物の合成研究
Author(s)	黒田, 武志
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41073
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	黒 田 武 志
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 5 3 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 10 年 2 月 18 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	イミダゾール環を含む新規三環性複素環化合物の合成研究
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

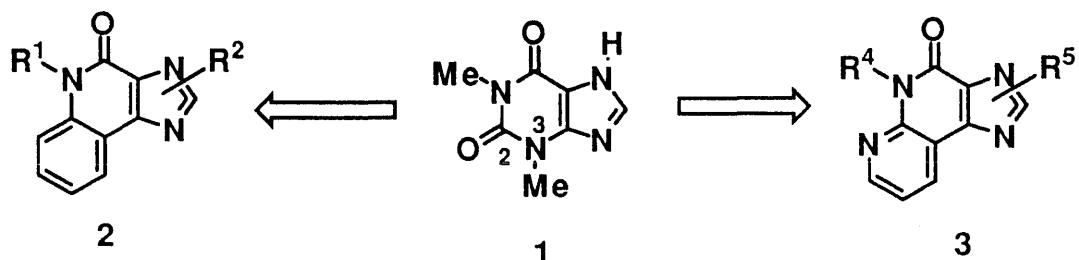
気管支喘息は、種々の刺激に気管や気管支が反応し、気道の狭窄を起こすことにより、喘鳴を伴う発作性呼吸困難の反復を特徴とする疾患である。気管支喘息の治療において、テオフィリン(1)を初めとするキサンチン類は気管支拡張薬として、また治療薬の基本として用いられている。一方、キサンチン類は気管支拡張作用の他に、強心、中枢興奮、嘔吐、利尿など多用な薬理作用を示すことが知られている。喘息治療薬を考えた場合これらは副作用に当たり、より安全域の広い気管支拡張薬の開発が望まれている。

今までの気管支拡張薬のアプローチはキサンチン骨格の 1, 3, 7, 8 位の置換基を変換することのみ行われてきた。そして、エンプロフィリンなどが見いだされてきたが臨床では 1 を上回る化合物は見いだされていない。そこで、我々はキサンチン骨格の置換基を変換する事だけでは限界があると考えた。キサンチン類において置換基の脂溶性を上げると、薬効がある程度分離することが知られている。そこで、1 をリード化合物とした母核の修飾、つまりキサンチンの 2 位のカルボニル基を無くし、2 位及び 3 位を環化し脂溶性を上げることで新規な気管支拡張薬ができるのではないかと考えた。そして、キサンチンの 2, 3 位を環化したイミダゾ[4,5-*c*]キノリン-4(5H)-オン類 2, イミダゾ[4,5-*c*][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン類 3, 5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[2,1-*b*]プリン-10-オン類 4 をデザインし (Scheme 1), これら新規三環性複素環の効率的合成法について検討した。その結果、それぞれの新しい合成ルートを確立すると同時に幾つかの新規反応を見いだした。

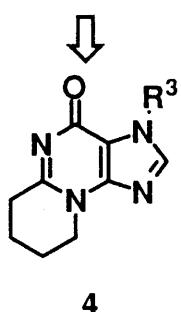
これまでに 2 の合成に関する報告は見あたらない。そこで、3 の代表的な化合物として 2A 及び 2B を考え、それらの合成法として Scheme 2 に示すルートを考え合成した。(第 1 章第 1 節)。更に 2A 及び 2B の簡便な合成法として、前者は化合物 9 からパラジウムを用いた分子内閉環反応を行う方法を確立した。(第 1 章第 2 節)。また後者は共通中間体である 9 から Bu_3SnH を用いてラジカル環化反応を行うことにより選択的に得られることを見いだした。

また、5-フェニルイミダゾ[4,5-*c*]キノリン-4(5H)-オン 2D を得る目的で化合物 10 に対し Chapman 転位を行なったところ化合物 2C が得られた (Scheme 4)。この時、フェニル基の酸素から窒素への転位と同時に今まで報告例の無いメチル基のイミダゾール上の 1, 3 転位が起こることを見いだした。

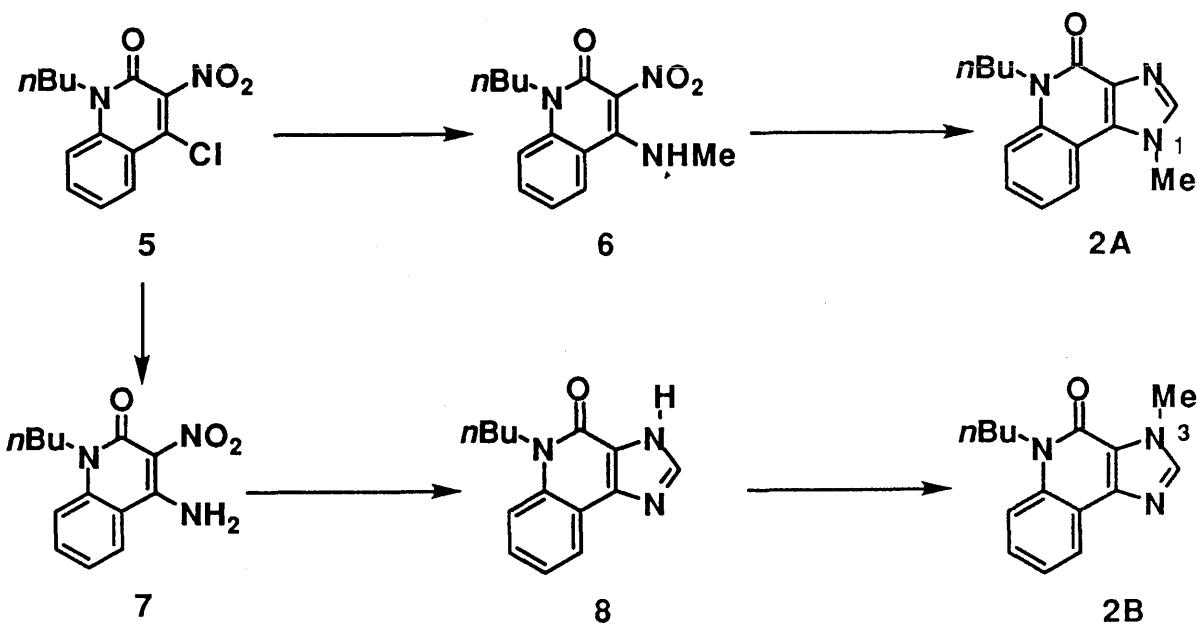
Scheme 1



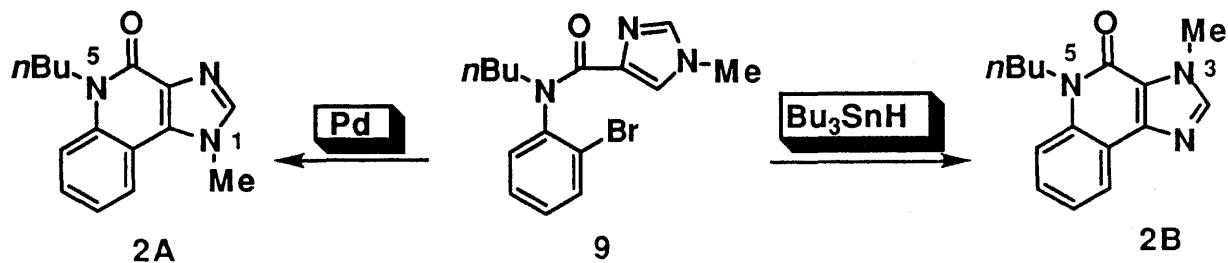
Theophylline



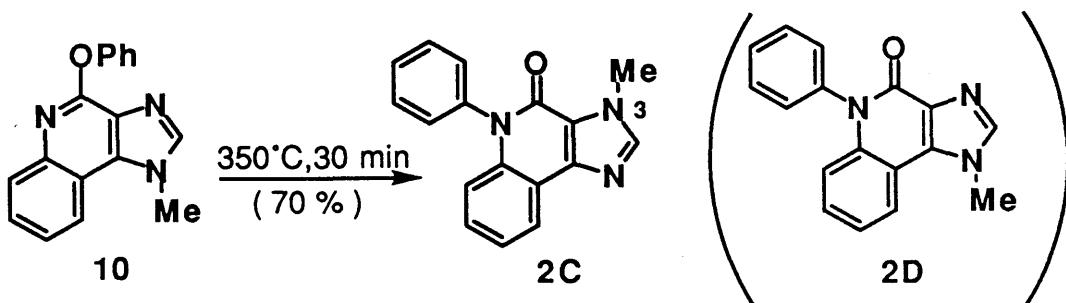
Scheme 2



Scheme 3

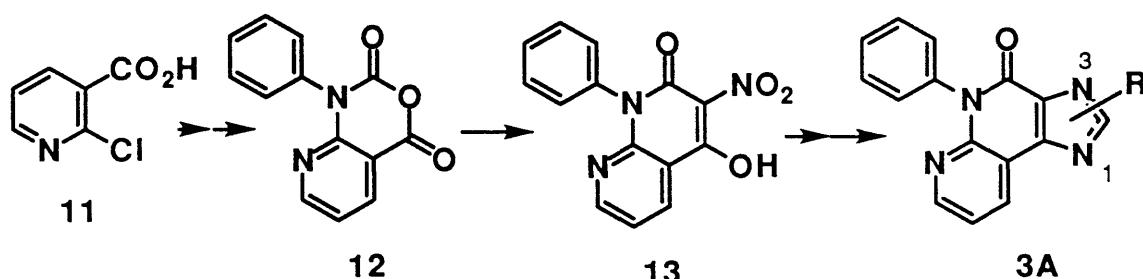


Scheme 4



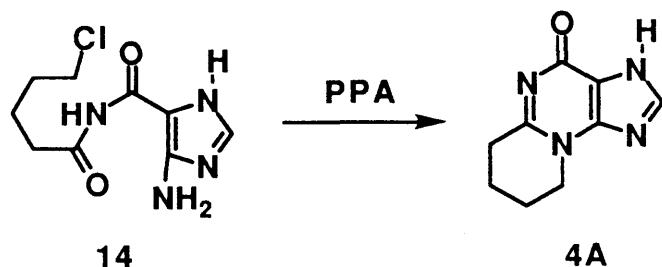
3の合成において、重要な合成中間体であるN-フェニル-3-アザ無水イサトン酸12の簡便な合成法を確立と同時に、5-置換イミダゾ[4,5-*c*][1,8]ナフチリジン-4(5*H*)-オン3Aの1位あるいは3位の置換基の位置選択的導入法の確立にも成功した。

Scheme 5



5の簡便な合成は、化合物14からPPAを用いた2度の分子内閉環反応を鍵反応として4Aを得る事によって成し遂げられた。

Scheme 6



以上、様々な手法を用い合成した化合物の中で強力な抗喘息作用を有する化合物2A及び3B (3A: R=H) が見いただされている。特に、化合物2Aでは1で最も問題となっていた心臓と中枢に対する副作用も軽減されていた。

論文審査の結果の要旨

気管支喘息は発作性呼吸困難の反復を特徴とする疾患で、その治療に対して気管支拡張薬のテオフィリンを初めとするキサンチン類が用いられている。しかしこれらはいくつもの薬理作用を示すことから、副作用の点でその改善が望まれている。

申請者はテオフィリンの母核を修飾することにより副作用の軽減を期待し、キサンチン骨格の2, 3位を環化した

イミダゾ[4,5-*c*]キノリン-4(5H)-オン類, 5,6,7,8-テトロハイドロ[2,1-*b*]プリン-10-オン類および, イミダゾ[4.5-*c*][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オン類をデザインし, これらの新規で, かつ効率的な合成法の開発を検討し, その結果新しい合成ルートの確立と同時にいくつかの新規反応を見い出した。更に合成した化合物の中で強力な喘息作用を有する1-menthyl-5-n-butyrimidazo[4,5-*c*]quinolin-4(5H)-one および5-phenylimidazo[4,5-*c*][1,8]naphthyridin-4(5H)-one を見い出した。特に前者は心臓および中枢に対する副作用も軽減され, 作用の分離に成功した貴重なデータである。

以上の成果は, 薬学博士の学位請求論文として価値あるものと認める。