

Title	マロン誘導体を原料とするピリミジンおよびピラジン環を有する医薬品合成中間体の高効率簡易合成法の開発
Author(s)	佐野, 淳典
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/42995">https://hdl.handle.net/11094/42995</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 【 4 】

氏 名 佐 野 淳 典

博士の専攻分野の名称 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 第 1 4 8 0 5 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 11 年 4 月 30 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 マロン誘導体を原料とするピリミジンおよびピラジン環を有する医薬品合成中間体の高効率簡易合成法の開発

論文審査委員 (主査)  
教授 北 泰行(副査)  
教授 大森 秀信 教授 今西 武 教授 小林 資正

## 論 文 内 容 の 要 旨

医薬品の中には、ピリミジンやピラジン環またはそれらが他のヘテロ環や芳香環と縮環した構造を持つものが多数存在する。例えば、バルビツール酸誘導体、キサンチン誘導体、水溶性ビタミンなどがある。さらに、近年承認された化合物では pemirolast (抗喘息薬) などがあり、現在開発中の化合物では、新しい型の葉酸代謝拮抗薬としての TNP-351 や LY231514、慢性腎炎などの治療薬としての OPC-15161 などがある。このようにピリミジンやピラジン環を持つ化合物は重要な医薬品として疾病の治療に広く用いられている。

ピリミジンやピラジン骨格を有する化合物を効率良く合成する際には、その基本骨格であるピリミジンやピラジン環をいかに構築するかが重要な問題となる。これまで、その目的にマロン酸ジエステル、シアノ酢酸エステル、マロノニトリルなどのマロン酸誘導体が出発原料として数多く利用されてきた。マロン酸誘導体は反応性の高い活性メチレンの他に二つの官能基を持つため、多岐にわたるピリミジンやピラジン化合物を誘導するのに適している。

マロン酸誘導体を用いたピリミジンやピラジン環の合成は大きく二つに分けることができる。一つはバルビツール酸やキサンチン誘導体の合成に見られるように、マロン酸誘導体の二つの官能基を利用して目的のヘテロ環を構築する方法である。他の一つは、マロン酸誘導体の活性メチレンにエトキシメチレン基やアミノ基などの新たな官能基を導入し、その官能基を使ってヘテロ環を構築する方法であり、thiamine のピリミジン環の合成などに利用されている。

このように、マロン酸誘導体を利用したピリミジンおよびピラジン環の合成研究は多数報告されており、それらの中には caffeine の工業的生産に利用されている実用的な方法があるなど、完成された方法が数多く含まれている。

しかし、実用面または効率面で依然として問題を残している合成例も少なくない。例えば、葉酸代謝拮抗薬として開発中の TNP-351 の合成では、ピリミジン環の合成中間体であるマロノニトリル誘導体の合成にプロモマロノニトリルとエノールエーテルの光ラジカル付加反応が利用されている。しかし、一般に光反応を工業的規模で行う場合、反応装置に起因する技術的な問題が数多く発生するため、大量合成に適用することは困難である。また、抗喘息薬として現在臨床で使用されている pemirolast の合成では、ピリミジン環と共にテトラゾール環を構築する際にアジ化アルミニウム  $[Al(N_3)_3]$  が試薬として使用されている。しかし、アジ化アルミニウムは爆発の可能性がある危険性の高

い試薬であることが報告されており、pemirolast の大量生産時にアジ化アルミニウムを使用することは、安全確保という観点から好ましくない。さらに、慢性腎炎などの治療薬として開発中の OPC-15161 は天然由来の化合物であり、それをリード化合物として OPC-15161 の類縁化合物を合成することは、より優れた医薬品を開発するために重要である。その際、OPC-15161 の全合成で用いられている  $\alpha$ -アミノシアノ酢酸エチルから得られるピラジン中間体は、類縁体を効率良く合成するのに都合が良い鍵化合物である。しかし、その合成工程は 9 工程と長く、効率が悪い。

こうした、合成法に問題を残しているピリミジンやピラジン化合物の実用的あるいは効率的な合成法を新たに確立することは、これらの合成で得られる化合物を医薬品として大量生産したり、新たな医薬品候補化合物を見出すための周辺化合物の合成にとって必要不可欠なことである。同時に、シアノ酢酸エステルやマロノニトリルなどマロン酸誘導体を利用する合成化学にさらに拡がりを持たせることができる重要な研究課題として捉えることができる。

そこで著者は、大量合成には好ましくない光反応、危険なアジ化アルミニウムを用いた反応、並びに多工程を必要とする合成を改善した、ピリミジンおよびピラジン環を有する医薬品合成中間体の実用的で効率の良い合成法を確立する目的で本研究に着手した。

その結果、低温用重合開始剤である 2,2'-azobis(2,4-dimethyl-4-methoxyvaleronitrile) (V-70) が緩和な条件で有効に働く優れたラジカル開始剤であることを見出し、光反応の使用を回避したプロモマロノニトリルのラジカル付加反応を開発した。この V-70 には二つのジアステレオマーが存在し、これら異性体間の活性の違いについても明らかにした。これらの反応を利用して、TNP-351 などの基本骨格であるピロロ [2,3-*d*] ピリミジン環の実用的で高効率な合成法を確立し、ピロロ [2,3-*d*] ピリミジン系葉酸代謝拮抗薬の大量合成を可能にした。また、酢酸中でアジ化ナトリウムとニトリルを反応させる新たなテトラゾール環の構築条件を見出し、その条件を利用して爆発の可能性がある危険なアジ化アルミニウムの使用を回避した pemirolast の安全で効率の良い合成法を開発し、マロノニトリルを出発原料とする工業的製造法を確立した。本テトラゾール環の構築条件を利用して、マロノニトリル、オルトギ酸エチルとアミン類から 5-テトラゾリルピリミジン類を簡便に得ることができる Mannich 型のワンポット反応を確立した。さらに、 $\alpha$ -アミノシアノ酢酸メチルから容易に得られるアミノピラジン化合物の環上に配置された官能基を効率良く変換することで、OPC-15161 の類縁体の合成原料として利用できるピラジン中間体の簡便な合成ルートを開発し、類縁体合成の効率化を図ることができた。同時に OPC-15161 の形式全合成も達成した。これらの成果によってシアノ酢酸エステルまたはマロノニトリルなどマロン酸誘導体の有効利用を図ることができた。

## 論文審査の結果の要旨

医薬品の中には、ピリミジンやピラジン環又はそれらが他のヘテロ環や芳香環と縮環した構造を有するものが多く存在する。一般にこれらの化合物の合成には、マロン酸誘導体を利用する方法が多く含まれるが、実用性又は効率面で問題を残している合成法も少なくない。

佐野君は、これらの合成中間体の高効率な合成について研究し、低温重合開始剤 2,2'-azobis(2,4-dimethyl-4-methoxy) valeronitrile (V-70) が、低温下で優れたラジカル反応開始剤になる事を見出し、これを利用してピロロ [2,3-*d*] ピリミジン誘導体の実用的な合成法を確立した。

続いて、爆発の危険性の高いアジ化アルミニウムを用いなくて、酢酸中でニトリルとアジ化ナトリウムを反応させて、テトラゾール環を有するピロロ [1,2-*a*] ピリミジンの大量で安全な合成法を見出し、抗喘息薬 pemirolast の工業的合成法を確立した。また、 $\alpha$ -アミノシアノ酢酸メチルから効率の良いアミノピラジン体の合成法を見出し、慢性腎炎治療薬として期待されている OPC-15161 の鍵中間体や類縁体の簡易合成法を確立した。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。