

Title	薬理活性を有するチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体の合成研究
Author(s)	左右田, 隆
Citation	
Issue Date	
Text Version	ETD
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/27755">http://hdl.handle.net/11094/27755</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	左右田 <small>そ うえだ</small> 隆 <small>たか</small>
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	第 5 9 4 2 号
学位授与の日付	昭和 58 年 3 月 17 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	<b>薬理活性を有するチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体の合成研究</b>
論文審査委員	(主査) 教授 芝 哲夫 (副査) 教授 池中 徳治 教授 泉 美治 教授 田村 恭光

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、薬理活性発現に重要なカルボキシル基と薬理学的に等価な酸性ヘテロ環の発見を目的としたチアゾリジン-2,4-ジオン化合物の合成と構造-活性相関に関するものである。本研究の結果、抗脂血作用を有する 3-(4-アルコキシフェニル)-2-クロロプロピオン酸のカルボン酸側鎖部分を修飾した一連の 5-(4-アルコキシベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオン類にインスリン感受性の上昇に基づく血糖および血中脂質低下作用を見出した。本知見を基にさらに研究を進め 5-(アルコキシフェニル)チアゾリジン-2,4-ジオン類に糖尿病合併症治療薬として有用と思われるアルドース還元酵素阻害作用を、また 5-(ポリアルコキシベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオン類に抗潰瘍作用を見出した。これらの薬理作用を有する化合物群については構造と活性の相関について検討し、それぞれ精査化合物を選択した。精査化合物については合成法の検討を行い、特に 5-(アルコキシフェニル)チアゾリジン-2,4-ジオン類の合成には簡便な新規合成法を見出した。Ⅱ型糖尿病治療薬として有望な 5-[4-(1-メチルシクロヘキシルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン (ADD-3878) については光学分割を行い、さらに代謝物の立体選択的な合成について検討した。

以上の結果からチアゾリジン-2,4-ジオンがカルボキシルグループと薬理学的に等価であるとの推論を押し進めるにはまだ多くの検討が必要と思われるが、今後さらに多くの生理活性物質への応用が期待される。

### 論 文 の 審 査 結 果 の 要 旨

左右田隆君は有用な薬理活性を有する薬剤には一般に分子中に疎水性部分と酸性プロトンを持つカルボキシル基を共有する構造が多いことに着目して、後者のカルボキシル基と薬理的に等価と考えられる複素環チアゾリジン-2,4-ジオンの生理活性に及ぼす効果を有機合成的に探求しようとした。既に知られている抗脂血剤 2-クロロ-3-フェニルプロピオン酸エチルエステル誘導体を基にして、多数のチアゾリジン-2,4-ジオン関連化合物を合成し、その置換基の位置と種類の薬理活性に与える影響につき精査した結果、5-[4-(2-メチル-2-フェニルプロポキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンおよび5-[4-(1-メチルシクロヘキシルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン(1)にインスリン感受性上昇に基づく顕著な血糖低下作用を認めた。これらはいわゆるⅡ型糖尿病の治療薬として有効であることが示された。

特に化合物1については2次不斉転換による光学分割を行い光学活性体を調製した。また化合物1の生体内代謝産物を精査し、1の多くのヒドロキシまたはオキソ体を立体選択的に合成して、それらの構造を確定した。

以上の研究結果を基礎として左右田君はさらにチアゾリジン-2,4-ジオン類化合物の構造と薬理活性に関する探究を未開拓の分野に拡張し、その結果5-(3,4-ジアルコキシフェニル)チアゾリジン-2,4-ジオン類が糖尿病性白内障および神経障害に有効であることを見出した。これらの新合成化合物はソルビトール生成が関与するアルドースレダクターゼ作用を阻害することによって上記の疾病治療につながる事が明らかにされた。この研究において同君は5-(アルコキシフェニル)チアゾリジン-2,4-ジオンの簡便な新規合成法を開発した。その他に5-ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体に新たに抗潰瘍作用を認めるなど、合成した一連のチアゾリジン-2,4-ジオン類化合物の中から多くの有用な薬理活性が見出された。

以上のように左右田君の研究は、従来余り研究が行われていなかったチアゾリジン-2,4-ジオン類化合物を多数合成し、その中から多数の新薬理活性物質を見出したものであり、理学博士の学位論文として十分価値あるものと認められる。