

Title	血小板凝集抑制薬Cilostazolの合成研究
Author(s)	清水, 剛文
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35830">https://hdl.handle.net/11094/35830</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 【6】

氏名・(本籍)	し 清	みづ 水	たけ 剛	ふみ 文
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	7513	号	
学位授与の日付	昭和62年1月9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	血小板凝集抑制薬Cilostazolの合成研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	田村	恭光	
	(副査)			
	教授	岩田	宙造	教授 北川 勲 教授 栢井雅一郎

## 論文内容の要旨

動脈血管内における白色血栓は、血管の損傷部位に血小板が粘着し、これが刺激となってさらに血小板凝集を促進させることにより形成される。病態としての血栓症は、血栓および塞栓により血管腔の狭窄や閉塞をきたし、脳、抹消などに虚血性病変や梗塞を生じ、その結果これらの組織の機能障害へと増悪していく。従って、脳血栓症、脳塞栓症、一過性脳虚血性発作、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓血管炎などの血栓症の治療には、凝固系に作用する薬剤よりも血小板凝集を抑制することが最も重要であり、同時に血栓による血管の狭窄や閉塞部位の循環を改善する必要があると考えられている。

近年、血小板凝集抑制作用を有する化合物が数多く報告されているが、ヒトにおいて経口投与により血小板凝集を抑制し、抗血栓薬として臨床的に用いられている薬剤にはアスピリン、スルフィンピラゾン、ジピリダモール、チクロピジン、トラピジル等がある。しかし、これらの薬剤は他の薬理作用を目的として開発されたのち、たまたま血小板凝集抑制作用が見出されたもので、作用も弱い。そこで血小板凝集抑制作用を主作用とする、より強い新しい薬剤の開発が望まれている。

このような背景を踏まえて、抗血栓薬として有用と考えられる血小板凝集抑制作用と脳および抹消血流増加作用を併せ持つ薬剤の開発を目標として、既に優れた $\beta$ -受容体遮断薬(Carteolol)や $\beta$ -受容体作動薬(Procaterol)の骨格として用いられ、医薬品の骨格として有用なプロファイルを有すると考えられる2-oxoquinolineを基本骨格として選択し、各種脂肪族カルボン酸誘導体を側鎖に持つ化合物の合成を行った。

合成された多数の化合物についてADP、Collagenによる血小板凝集の抑制効果について、広範なスクリーニング試験を実施した結果、血小板凝集抑制作用とともに抹消における循環改善作用を有し、生

体内においても不活性化されにくい化合物として、6-[4-(1-cyclohexyl-5-tetrazolyl)butoxy]-2-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline(Cilostazol)を見出した。Cilostazolをラットおよびビーグル犬に経口投与した場合、極性の異なる多種類の代謝産物が生成したが、これらの代謝産物について高速液体クロマトグラフを用いた一斉分析を行うための分析システムを考案した。この方法により、生成した代謝産物について単離・精製し、構造決定を行うとともに標品の合成も行い、Cilostazolの主要代謝産物はシクロヘキシル環が水酸化されたmonohydroxy cilostazolであること、これらの主要代謝産物も活性の強弱はあるが血小板凝集抑制作用を有すること、Cilostazolは速やかに排泄されることを明らかにした。

以上の検討の様に、Cilostazolは合成した化合物中、抗血栓薬として最も優れたプロファイルを有していた。さらに、その後の試験において、安全性の高い抗血栓薬として有用性が期待できる化合物であることが明らかになった。

### 論文の審査結果の要旨

最近、血栓症の予防と治療における血小板凝集抑制作用薬の意義が注目されているが、現在使用されている市販の血小板凝集抑制作用薬の殆んどは他の薬理作用を主目的として開発されたもので、その血小板凝集抑制作用は弱く、十分な効果が期待できないのが現状である。清水君は血小板凝集抑制作用を主作用とする薬剤の開発を目的として、脂肪族カルボン酸誘導体を側鎖に持つ多数の2-オキシキノリン誘導体を合成してそれらの作用を検討した結果、6-[4-(1-cyclohexyl-5-tetrazolyl)-butoxy]-2-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline(Cilostazol)が血小板凝集抑制作用及び抹消循環改善作用をバランスよく併せもつ優れた抗血栓薬になり得ることを明らかにした。

清水君のこれらの研究業績はメディシナルケミストリー（医薬品化学）に貢献するところが大学位論文として価値あるものと認める。