



Title	2, 4, 5-トリ置換イミダゾールおよびチアゾール誘導体の合成とその抗血小板作用に関する構造活性相関研究
Author(s)	田中, 明人
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39569">https://hdl.handle.net/11094/39569</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"&gt;大阪大学の博士論文について</a> 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	田中明人
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学位記番号	第 11973 号
学位授与年月日	平成 7 年 4 月 10 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	2, 4, 5-トリ置換イミダゾールおよびチアゾール誘導体の合成とその抗血小板作用に関する構造活性相関研究
論文審査委員	(主査) 教授 藤原 英明 (副査) 教授 今西 武 教授 大森 秀信 教授 岩田 宙造

### 論文内容の要旨

血栓は現代人の死因に直接結びついている多くの疾患に深く関与しており、血管内でのこれら病的な血栓形成を防止することは、これからの人類にとって重要な課題である。現在、これを予防する目的で広く用いられている抗血栓剤は、シクロオキシゲナーゼ (CO) 阻害活性を有するアスピリンであるが、アスピリンには長期投与による胃腸障害の副作用があるため (アスピリン・ジレンマ) その服用には医師による厳重な管理が必要とされており、臨床的に十分満足いくものではない。そこで、アスピリンにかわる副作用のないより安全性の高い抗血栓剤の開発を目指し、現在多くの研究・開発が世界中で行われている。

イミダゾールやチアゾールに代表されるアゾール類の合成と生理活性作用に関する研究は興味ある薬学研究対象として、1800年代中頃と古くから行われている。しかし、その合成は置換基の種類および位置により千差万別であるため、現代においても個々のケースに従い検討を行う必要がある。特に、2, 4位に非対称なアリル基と5位にアルキル基を有するイミダゾール化合物についてはその合成が容易でなく、ほとんど過去に報告がない。そこで、このイミダゾール誘導体に属する2位に置換フェニル基あるいはベンズイミダゾール基を有する5-メチル-4-ピリジルイミダゾール誘導体について、効率的な合成法の開発を目指し研究を行った。その結果、市販の3-ピリジル酢酸を原料とし、効率良くかつ幅広い2位のアリル基上の置換基に適用可能な合成ルートを確認することが出来た。また、ここで開発した合成法は大量合成にも適用可能な汎用性の高い有効なものであった。

新たに確立した合成法に基づき合成した2位に置換フェニル基あるいはベンズイミダゾール基を有する5-メチル-4-ピリジルイミダゾール誘導体のいくつかは、アスピリン同様のCO阻害に基づく抗血栓活性が見いだされたため、抗血栓活性の向上を目指し探索合成研究を行った。その結果、アスピリン並の抗血栓活性に加え、血管拡張作用も併せ持ち、しかもアスピリンで問題となった胃障害副作用の弱い新しいイミダゾール化合物を見いだすことができた。しかし、これらのイミダゾール化合物に肝重量増加副作用が見いだされたため、この副作用を軽減する目的で新たにチアゾール誘導体をデザインした。

新たにデザインした2位に様々な置換基を有する4, 5-ビス (4-メトキシフェニル) チアゾールについても過去に

合成例がほとんどなかったため、その合成法の開発を行った。その結果、2位に置換アミノメチル、アミド、その他の置換基を有する4,5-ビス(4-メトキシフェニル)チアゾール誘導体についての効率的な合成法を確率することができた。

この新たに開発したチアゾール合成法に基づき、抗血栓活性の向上を目標とし、探索合成研究を行った結果、新規なチアゾール誘導体である4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]thiazole (FR122047)を見いだすことができた。FR122047は、アスピリンと同じCO阻害を有し、かつアスピリンよりも強力な抗血小板活性を示し、しかも胃腸障害副作用がなく、その上毒性の面でも問題の無い化合物で、現在、抗血栓剤として前臨床試験が行われている。

また、本研究を進める過程において、化合物の脂溶性を表すパラメーターとして新たに定量的構造活性相関研究に導入したミセル/水分配係数(logP<sub>mw</sub>)が、実用的かつ有用なものであることを示すことができた。また、この分配係数を微量のサンプル量で、しかも高純度を要求することなく測定できる汎用性のある方法(液体クロマトグラフィー法)を開発することができた。

### 論文審査の結果の要旨

イミダゾールおよびチアゾール誘導体には、興味深い生理活性物質が多く含まれ、薬学とくに創薬の立場から広く注目を集めている。また、血栓症は現代人の死因に深く関与することから、抗血小板作用剤の研究は年々重要性を増している。

本論文では、2,4,5-トリ置換イミダゾールおよびチアゾール誘導体の合成化学的研究を行い効率的な合成法を確立すると共に、構造活性相関研究を併せて行うことにより、抗血小板作用を有する有効な安全性の高い化合物を見出している。また、その過程で、化合物の疎水性を評価するパラメーターとしてミセル/水系の分配係数を提唱し、その簡便な測定法を示すことにより創薬研究に幅広く容易に適用可能とした。

これらの成果は、博士(薬学)の学位論文に充分値するものと認められる。