



Title	カルシウム拮抗作用を有するベンゾチアゾリンおよびベンゾチアジン誘導体の合成研究
Author(s)	藤田, 昌宣
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37545">https://hdl.handle.net/11094/37545</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## 【14】

氏名・(本籍)	藤	田	まさ	のぶ
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	9427	号	
学位授与の日付	平成	2年	12月	4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	カルシウム拮抗作用を有するベンゾチアゾリン およびベンゾチアジン誘導体の合成研究			
論文審査委員	(主査) 教 授 岩田 宙造			
	(副査) 教 授 今西 武 教 授 北川 勲 教 授 富田 研一			

## 論文内容の要旨

カルシウム拮抗薬はその化学構造から、non-dihydropyridineタイプの薬剤と dihydropyridine タイプの薬剤に分類されている。前者の構造活性相関の研究は後者に比較し非常に少なく、化学構造と活性の関連については不明な部分が多い。この様な背景から、新規な化学構造を有する non-dihydropyridine タイプのカルシウム拮抗薬の創製を目指し、合成及び構造活性相関の研究を行った。以下に研究成果の概要を述べる。

新しい循環器用薬の創製を目的とし、3-acyl-2-(aminoalkyloxyphenyl)thiazolidine 誘導体を合成したところ、弱いカルシウム拮抗作用が見いだされた。化学的安定性を向上させる目的で、チアゾリジン環にベンゼン環の縮環した3-acyl-2-(aminoalkyloxyphenyl)benzothiazoline 誘導体を合成したところ、活性の増強が認められた。そこで、2位フェニル環上の置換基、3位アシリル基、アミノアルキル部分のメチレン鎖長や、アミン部について定性的構造活性相関の検討を行い、強い活性を有する化合物3-acetyl-2-[5-methoxy-2-[4-(N-methyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenethyl)-amino)butoxy]phenyl]benzothiazoline hydrochloride (I)を見いだした。I の光学活性体の検討から、(-)-(S)-I に作用が遍在していることを明らかにした。I の代謝物として幻覚物質であるメスカリンが見いだされたため、この化合物の開発研究を断念した。

さらに研究を展開する目的で、ベンゾチアゾリン環を化学構造上類似のベンゾチアジン環に置き換えた3,4-dihydro-2-(5-methoxy-2-aminoalkyloxyphenyl)-4-methyl-3-oxo-2H-1,4-benzothiazine 誘導体の合成を検討した。母核である3,4-dihydro-2-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)-4-methyl-3-oxo-2H-1,4-benzothiazine の合成法が知られていないため、既

に田村等により見いだされた  $\alpha$ -（アシル）メチルチオメチル化反応を応用し、簡便に合成した。この様にして得られた母核を原料として合成した 3,4-dihydro-2-(5-methoxy-2-aminoalkyloxy-phenyl)-4-methyl-3-oxo-2H-1,4-benzothiazine 誘導体は、予想通り強い活性が認められた。既知の non-dihydropyridine タイプのカルシウム拮抗薬は、心機能に対する抑制作用を有していることから、心機能に障害を持った患者や、 $\beta$ -遮断剤を併用している患者において、洞機能不全や房室ブロックが認められている。そこで、既知の non-dihydropyridine タイプのカルシウム拮抗薬と比較し、カルシウム拮抗作用の心臓選択性の低い化合物が副作用発現の少ない薬剤となると考え、強い活性を示したベンゾチアジン誘導体の心臓選択性を評価し、3,4-dihydro-2-[5-methoxy-2-(3-[N-methyl-N-[2-[(3,4-methylenedioxy phenoxy) ethyl] amino] propoxy)-4-methyl-3-oxo-2H-1,4-benzothiazine hydrogen fumarate (II) を選択した。II の光学活性体の検討から (+)-(R)-II (SD-3211) に活性が遍在していることが明かとなった。また、本光学活性体においても、問題となる副作用の原因である心臓選択性は、既存の non-dihydropyridine タイプの薬剤 (diltiazem, verapamil) と比較し、明らかに弱いことを見いだした。

(+)-II の吸収、分布、代謝、及び排泄についての研究の一環として、ラットにおける糞中代謝物の構造を明らかにした。

### 論文審査の結果の要旨

カルシウム拮抗薬として non-dihydropyridine タイプの化合物の開発が現在期待されている。本論文はチアゾリジン誘導体にカルシウム拮抗作用があることを見いだしそれをもとにベンゾチアゾリジン誘導体さらにベンゾチアジン誘導体を多数合成し活性と構造との関係を明らかにし最終的に (+)-3,4-dihydro-2-[5-methoxy-2-(3-[N-methyl-N-[2-[(3,4-methylenedioxy)phenoxy]ethyl]amino)propoxy]-4-methyl-3-oxo-2H-1,4-benzothiazine hydrogen fumarate が副作用が弱く、かつ強いカルシウム拮抗作用を有することを見いだした。

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。