

氏名	ABU SHARA SHAMSUR ROUF
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博 甲 第 1367 号
学位授与の日付	平成 7 年 3 月 25 日
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Syntheses and Pharmacological Evaluation of Thieno(or Furo)- [2,3- <i>h</i>][1,6]naphthyridines チエノ(又はフロ)[2,3- <i>h</i>][1,6]ナフチリジン誘導体の合成及びその薬 理作用の検討
論文審査委員	教授 廣田 喬, 教授 原山 尚, 教授 吉田 隆志 教授 柏野 節夫, 教授 佐藤 公行

学位論文内容の要旨

2-(3-Cyanopropylthio)pyridine-3-carbonitrile (1) と *tert*-BuOK との反応により 5-amino-1,2-dihydrothieno[2,3-*h*][1,6]naphthyridine (2) が得られ、又、化合物 1 の 6-methyl 誘導体についても同様の閉環反応が進行する事を見出し、この骨格の新合成法を開発した。又、この反応機構を検討し、Smiles 転位反応を伴った分子内閉環反応であると考えた。この反応を 2-(3-cyanopropoxy)-6-methylpyridine-3-carbonitrile に応用し、新規骨格である 5-amino-8-methyl-1,2-dihydrofuro[2,3-*h*][1,6]naphthyridine (3) を得ることに成功した。更に、塩基の種類や反応溶媒の影響等を検討した結果、DMF 中で NaH を作用させた場合は、分子間に於ける Smiles 型転位反応が進行していることも判明した。

化合物 2 及び 3 の薬理試験を行い、各々に carbamylcholine 誘発性の気管支収縮に対する拡張作用を認めた。この作用の増強及び構造活性相関の検討を目的として、化合物 2 及び 3 の 5 位のアミノ基を塩素に置換した後、種々のアルキルアミノ基、アルキルオキシ基、及びアルキルチオ基等を導入した。次いで、これら合成した化合物の気管支拡張作用を検討し、構造活性相関の一助とした。

化合物 2 の 5 位にヒドロキシエチル (又はプロピル) アミノ基を導入した化合物については、更に閉環反応を行い新規四環性複素環化合物である thieno[2,3-*h*]imidazo(or pyrimido)[2,1-*f*][1,6]naphthyridine 等を合成した。これら四環性化合物にも同様の薬理作用が認められた。

論文審査結果の要旨

本論文は新規複素環化合物の合成とその薬理作用の検討を行い、新しいタイプの医薬品創製の基礎的研究を目的としたものである。2-(3-cyanopropylthio)pyridine-3-carbonitrile 或いはその 6-methyl 誘導体と *tert*-BuOK との反応により 5-amino-1,2-dihydrothieno[2,3-*h*][1,6]naphthyridine 或いは、対応する 8-methyl 誘導体の新合成法を開発した。又、この反応を類似の 2-(3-cyanopropoxy)-6-methylpyridine-3-carbonitrile に応用する事により、新規な複素環である 5-amino-8-methyl-1,2-dihydrofuro[2,3-*h*][1,6]naphthyridine の合成に成功した。この反応の機構については、塩基によって生成するカルバニオンの Smiles 転位を伴う分子内閉環によるものと提案した。又、この反応に使用する塩基の種類及び反応溶媒の検討を行い、新たに分子間に於ける Smiles 型転位も進行する事を確認した。

これらの化合物の薬理作用を調べた結果、いずれにも carbamylcholine 誘発性の気管支収縮に対し比較的強い抑制作用が認められた為、これらの骨格の化学修飾を行った。即ち 5-chloro-1,2-dihydrothieno(or furo)[2,3-*h*][1,6]naphthyridine 誘導体を合成し、その 5 位に alkylamino 基、alkyloxy 基、及び alkylthio 基等の導入を行った。特に hydroxyalkylamino 基を導入した化合物は、更に閉環して、四環性の新規複素環である thieno[2,3-*h*]imidazo(or pyrimido)[2,1-*f*][1,6]naphthyridine 骨格を得た。これらの化合物にも気管支拡張作用が認められた。又、合成した化合物で最も強い作用を示した誘導体は 5-(2-hydroxyethylthio)-1,2-dihydrothieno[2,3-*h*][1,6]naphthyridine であった。

以上のように、この論文は新しい複素環化合物の合成及びその誘導体の気管支拡張作用を明らかにしたもので、博士(薬学)の学位論文に値するものと判断した。