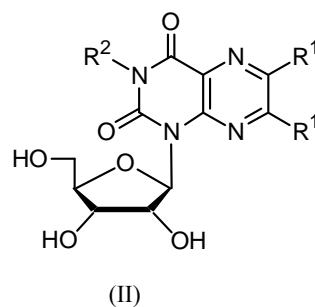
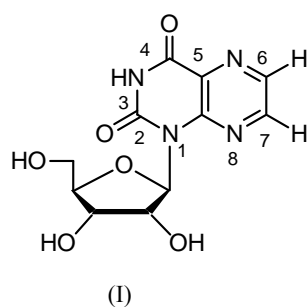


氏 名	RAFIYA KHAN KANDAHARY
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 3984 号
学位授与の日付	平成 21 年 9 月 30 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	Design, Synthesis and Evaluation of Antitumor Activitive Pteridine Nucleosides (抗腫瘍活性プテリジンヌクレオシド類のデザイン, 合成および評価)
論文審査委員	准教授 永松 朝文 教授 佐々木 健二 准教授 根岸 友恵

学位論文内容の要旨

Nucleosides and nucleotides have provided a productive area of chemical and biological research for over 100 years. The monomeric units of DNA and RNA are involved in the regulation of a myriad of cellular metabolic pathways and have been the subject of intense areas of research seeking to identify therapeutic agents for a variety of diseases including viral infection, cancer, cardiovascular diseases, central nervous system (CNS) diseases, etc. Since then several approaches of large nucleoside analogue libraries have emerged as an important synthetic goal to chase the high efficiency and velocity of the current biological screenings. I therefore chose to approach the synthesis of pteridine nucleosides containing pyrimidine ring for my Ph.D. study. Namely, condensation reaction between 5,6-diamino-2',3'-*O*-isopropylidene-uridine and appropriate α , β -diketones at refluxing temperature afforded corresponding 6,7-bisaryl-1-(β -D-ribofuranosyl) pteridine-2,4(1*H*,3*H*)-diones (I) followed by the acidic hydrolysis of isopropylidene group of the protected 6,7-bisaryl-pteridine-2,4(1*H*,3*H*)-diones nucleosides. The preparation of pteridine nucleosides was suggested that the direct glycosylation of the pteridine-2,4(1*H*,3*H*)-dione ring *via* the silyl method was not expeditious. Another object of the study was synthesis of the *N*-3 alkyl derivatives of various pteridine nucleosides (II), which were accomplished via alkylation of the protected pteridine-2,4(1*H*,3*H*)-diones smoothly. All synthesized compounds were screened *in vitro* against CCHF-HSB-2 and KB antitumor cell lines and some compounds displayed prospective antitumor activities. The results of this study revealed that the *N*-6 and *N*-7 substituted pteridine nucleoside derivatives represents a new series of compounds with prospective antitumor activities, and this result merits further synthesis and biological investigations for searching new potential agents.



論文審査結果の要旨

Kandahary 君はプテリジン誘導体が抗腫瘍活性を持つことに着目し、抗腫瘍活性分子設計を目的として種々の新規プテリジンヌクレオシド類を合成した。これまで多くのプテリジン誘導体が合成されているが、これらのヌクレオシド、即ち糖が結合したプテリジン類はこれまで殆ど合成されていない。唯一の既知合成法は、プテリジン骨格に直接グリコシデーションを行う方法で数個合成されているが、必ず位置異性体が存在し、高効率の合成法ではない。Kandahary 君は高効率の合成法として、出発原料に既に糖が配位したウリジンを用い、数工程でその 5,6-ジアミノ誘導体へと導き、これに各種 α,β -ジケトンと反応させて高効率で副生物の無いプテリジンヌクレオシド類を合成することに成功している。使用した試薬は有害物質なもの無く安全で、環境にも配慮された試薬を用いており、この方法は優れたプテリジンヌクレオシド類の合成であると思われる。これらの化学構造は各種機器分析結果より明らかにしており、実験結果の記述、図表も正確で、実験方法並びに実験結果はすべて信頼性があると審査員会は認める。これらの新規化合物に関してヒト由来の癌細胞（CCRF-HSB-2 と KB 細胞）抑制効果を測定し、これらの中に多くの有効な抗腫瘍作用を見出し、構造活性相関を明らかにした。これらの成果に関しては国内の学会等で公表しており、また国際誌（Synthesis と Heterocycles）に 2 報に分けて発表されている。Kandahary 君の本研究は、新しい合成方法、多くの新規化合物の合成、正確な機器分析、新しいタイプの化合物の抗腫瘍活性の発見など、多くの研究成果を挙げている。したがって、学位審査委員会は本研究が博士論文の学位に値すると判断する。