The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	抗腫瘍作用を有する含フッ素ピリミジン類の合成研究
Author(s)	宮下, 修
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33557
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

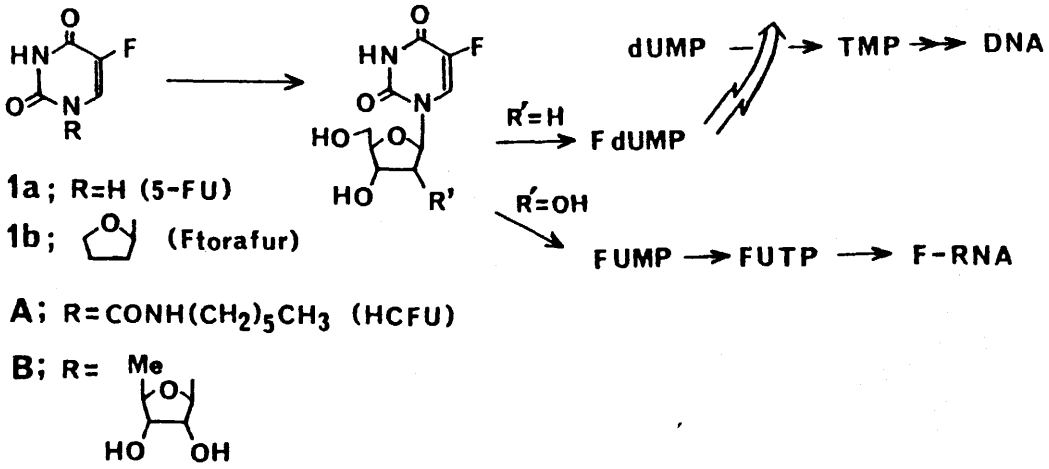
The University of Osaka

【6】

氏名・(本籍)	宮下　修（みやした　おさむ）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 5780 号
学位授与の日付	昭和57年9月6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	**抗腫瘍作用を有する含フッ素ピリミジン類の合成研究**
論文審査委員	(主査) 教授 池原　森男
	(副査) 教授 冨田　研一　教授 枡井雅一郎　教授 田村　恭光

論文内容の要旨

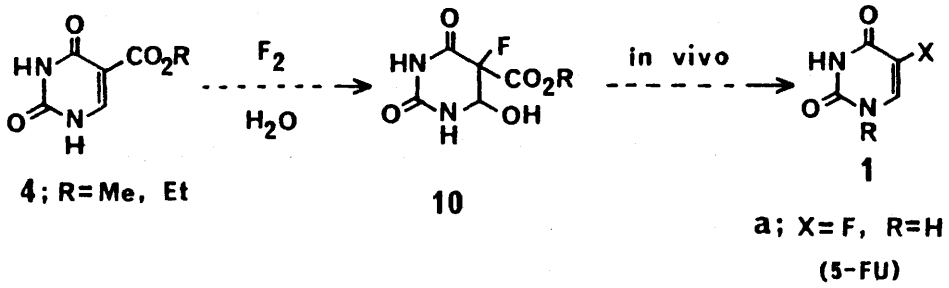
1957年にHeidelberger らによって開発された5-fluorouracil(5-FU, **1a**)は抗腫瘍剤として各国で使用されている。その作用機序は下記の経路に沿っているものと考えられている。



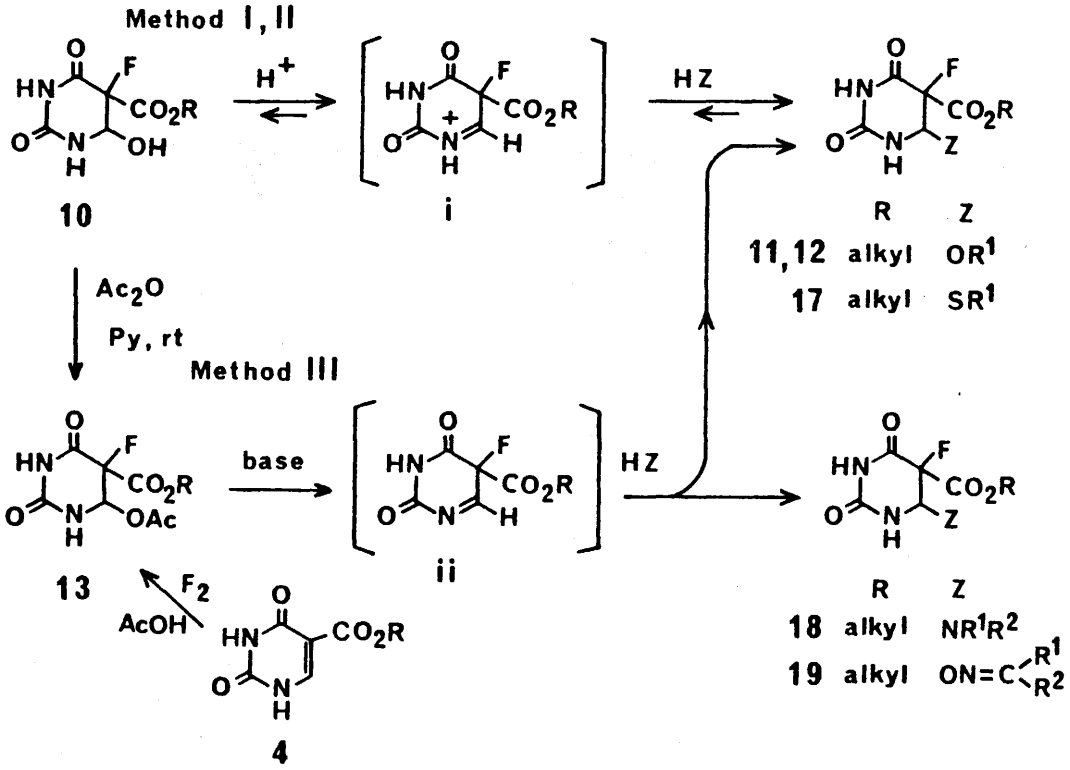
近年，国内では5-FU(**1a**)を化学的に修飾したFtorafur(**1b**), HCFU(**A**), 5′-deoxy-5-fluorouridine(**B**)が開発され，**1a**に見られる消化器および造血器官に対する副作用を軽減するための努力が続けられている。しかしこれらの prodrug (**1b**, **A**, **B**)については**1a**への変換率が低く作用が弱いこと，

また中枢神経系に対する副作用の発現が指摘されている。

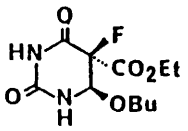
そこで著者らはこれらの点を改善した薬剤を合成する余地があると考え，uracil - 5 - carboxylic acid 誘導体に着目し，このもののフッ素化と，それによって得られると予想される生成物**10**に関して5-FUの新しいprodrugとなり得るかどうかについて研究を行った。



5-Alroxycarbonyluracil(**4**)を水中でフッ素化すると6-hydroxy体(**10**)が，また酢酸中でフッ素化すると6-acetoxy体(**13**)が得られ，これらをそれぞれ酸触媒存在下および三級アミン存在下に求核試薬と反応させることにより多数の6-substituted-5-alroxycarbonyl-5-fluoro-5,6-dihydrouracil(**11**, **12**, **17**, - **19**)が得られた。これらの化合物はマウス自血病p388およびL1210に対し5-FUより良好な抗腫瘍作用を示した。



これらの化合物の中からTAC-278(**12g**)が候補化合物として選ばれ，臨床試験が行なわれた。



12g
TAC-278

論文の審査結果の要旨

著者は先づウラシル5′-カルボン酸誘導体をフッ素化して得られる5-フルオロ-6-置換-5,6-ヂヒドロウラシル5-カルボン酸誘導体が緩和な条件下で加水分解することに着目して，有用な抗腫瘍剤5-フルオロウラシル及びそのフリル体（フトラフール）の新合成法を見出した。

次に種々の5-アルコキシカルボニル-5-フルオロ-6-置換5,6-ヂヒドロウラシル類を合成し，その中から，抗腫瘍性を有する5-エトキシカルボニル-6-ブトキシ体を発見し，臨床試験に供した。

この合成反応中，5-フルオロ-5,6-ヂヒドロウラシル類の立体化学に於て5F-6HのNMRカップリングがcis体では8-12Hz, trans体では2-3Hzであることを見出し，2つの化合物のX-線結晶解析によってその推論の正しいことを証明した。これらの研究は博士号請求に値いするものと考える。