

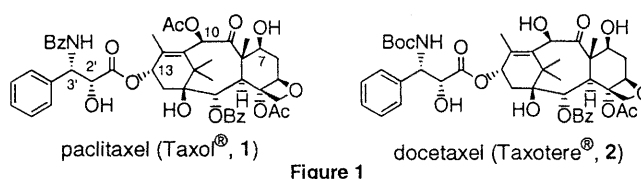
論文の内容の要旨

論文題目 新規水溶性タキソイド T-3782 の創製と合成

氏名 山口 哲央

1. はじめに

天然物パクリタキセル **1** と、*in vivo* 抗腫瘍活性が **1** より強いドセタキセル **2** は、種々の固形癌に対して高い有効治療率を示す、臨床で最も注目されている抗腫瘍薬のひとつである。しかしながら、**1** および **2** には、白血球減少等の副作用

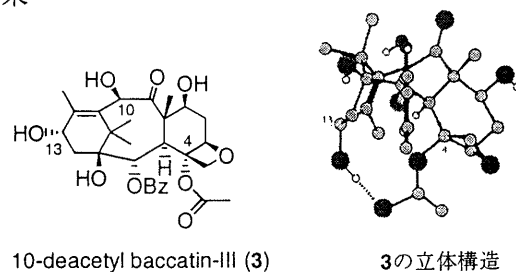


の発現、大腸癌等への低感受性が報告されている。さらに、これら薬剤は水への溶解度が <0.05 mg/ml と極めて低く、このことが臨床で使用する際の大きな問題点となっている。

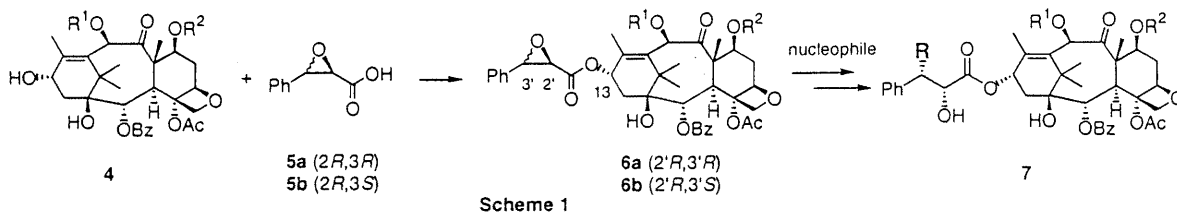
筆者は、これら問題点の解決を目指し、以下の検討を行った。1) **2** よりも優れた抗腫瘍作用を有する新規タキソイドの創製。2) 新規タキソイドの水溶性プロドラッグの創出。

2. 新規 13 位側鎖を有するタキソイドの合成と抗腫瘍効果

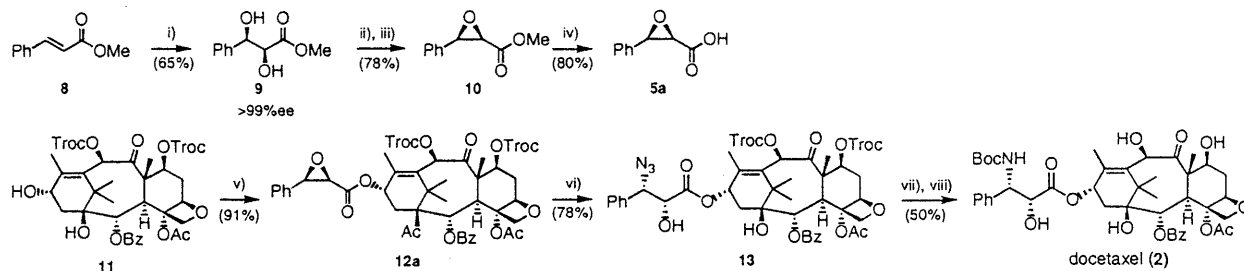
タキソイドの活性発現には、13 位側鎖の存在が必須である。これまでに 13 位側鎖部分の修飾例が多数報告されているが、これらは、天然物 10-デアセチルバッカチン III **3** のアシル化により合成されている。しかしながら、**3** の 13 位水酸基は、立体的に障害の大きい位置にあり、かつ 4 位アセトキシ基と水素結合をしているために極めて反応性が低い (Fig. 2)。従って、効率的な 13 位側鎖導入法は数少なく、この点が 13 位側鎖部分の広汎な構造活性相関研究を困難にしている。



筆者は、既法では合成困難と考えられる誘導體合成をも可能とする、効率的かつ柔軟性のある新規 13 位側鎖導入法の開発を検討した。すなわち、立体障害が少ないためバックチン [11] 誘導體とのカップリング反応が容易に進行すると期待され、しかも後の工程で 3'位の構造変換が比較的柔軟に行えることから、シスおよびトランスグリシッド酸 **5a,5b** を利用する合成法を計画した (Scheme 1)。



シスグリシッド酸 **5a** は、Sharpless 不斉ジヒドロキシル化反応により得られる光学活性ジオール **9** から合成した。**11** の水酸基への **5a** 導入反応は円滑に進行し、引き続き **12a** の立体選択的なアジド化を経たセタキセル **2** の簡便合成法を確立した (Scheme 2)。

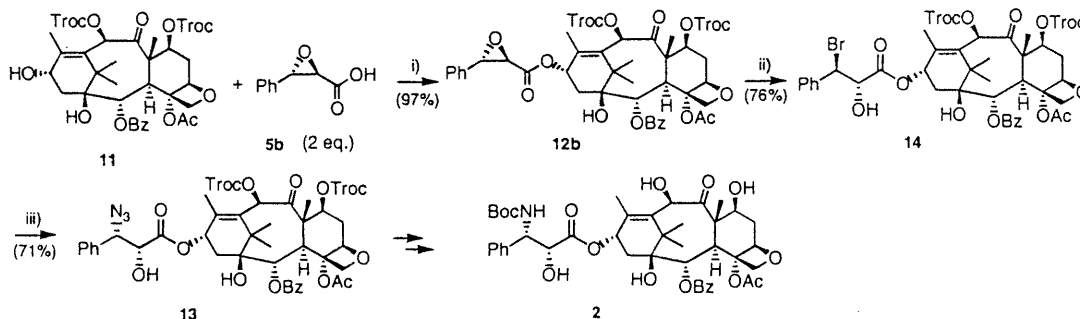


Reagents and conditions: (i) AD-mix- β , *t*-BuOH, H₂O, r.t., 18 h; (ii) TsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 38 h; (iii) K₂CO₃, H₂O, DMF, r.t., 24 h; (iv) LiOH, MeOH, H₂O, r.t., 1 h; (v) **5a** (1.5 eq.), DCC, DMAP, toluene, 80 °C, 1 h; (vi) NaN₃, HCO₂Me, MeOH, H₂O, 50 °C, 40 h; (vii) PPh₃, Boc₂O, KHCO₃, CH₂Cl₂, H₂O, r.t., 19 h; (viii) Zn, AcOH, MeOH, 60 °C, 40 min.

Scheme 2

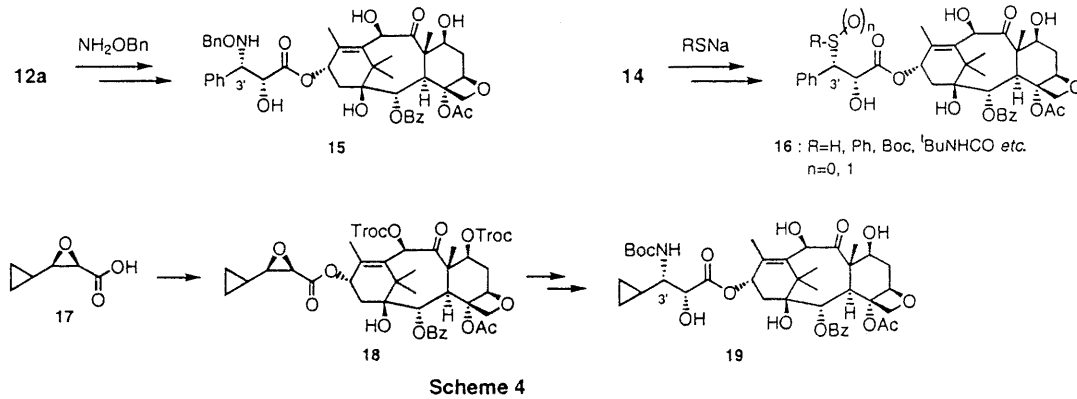
一方、既法を利用することによりシスグリシッド酸と比べて短工程で合成されるトランスグリシッド酸 **5b** を用いた **11** のアシル化反応は、室温 10 分間で終結した (Scheme 3)。**12b** の TiBr₄ によるブrom化は、HMPA を添加することにより立体制御が達成され、**14** を選択的に得ることが出来た。**14** を NaN₃ で処理すると、**13** の他に、**12b** を経由した **13** の 3'位ジアステレオマーが副生成物として生じた。条件検討の結果、反応系に 15-crown-5 を添加し、低温にて反応を行うことにより **13** を立体選択的に得ることに成功した。

ここに、シスおよびトランスグリシッド酸を利用するタキソイドの新規合成法を確立した。これらは、従来法と比較して、2',3'-アミノアルコール部分の保護、脱保護を必要としない効率的な合成法である。



Reagents and conditions: (i) DCC, DMAP, toluene, r.t., 10 min; (ii) TiBr₄, HMPA, CH₂Cl₂, 0 °C, 18 h; (iii) NaN₃, 15-crown-5, DMF, 0 °C, 24 h.

次に筆者は、これらの新規合成法を利用した新規 3'位置換タキソイドの合成を検討した。まず、3'位アミド結合部分の変換として、合成中間体 **12a,14** を用いて、既法からは合成困難と考えられる新規タキソイド **15,16** を合成した。さらに、3'位のフェニル基修飾の一環として、シクロプロピル基に置換した誘導体 **19** の合成も行った(Scheme 4)。



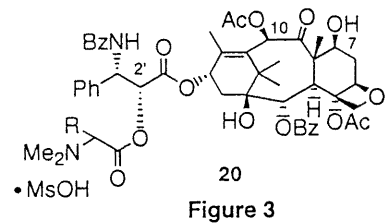
次に、合成した上記タキソイドの B-16 メラノーマ細胞移植マウスに対する延命効果を検討した。その結果、3'-デスフェニル-3'-シクロプロピルドセタキセル **19** (**T-1248**)に、ドセタキセル **2** を上回る *in vivo* 抗腫瘍活性を見出した。さらに、**T-1248** は、各種ヒト腫瘍細胞 9 株中 8 株に対して **2** を上回る増殖抑制効果 (*in vitro* 抗腫瘍活性) を示し、特に大腸癌細胞(WiDr, Colon 320)に対して、**2** の 16-23 倍の活性を示した。

3. 新規水溶性タキソイド **T-3782** の創製と合成

次に筆者は、タキソイド誘導体共通の問題点である難水溶性を解決するために、**T-1248** の水溶性プロドラッグ化を検討した。

これまでに、幾つかの水溶性誘導体および水溶性プロドラッグの研究が、2'位および 7 位水酸基の修飾を中心に報告されている。しかしながら、水溶性、*in vivo* 抗腫瘍活性、安定性の 3 要素を満たす報告例はほとんど知られていない。

その中で筆者は、Mathew らが報告した 2'位水酸基にアミノ酸誘導体を直接エステル結合で導入した水溶性プロドラッグ **20** に着目した(Fig. 3)。これらには親化合物 **1** とほぼ同程度の *in vivo* 抗腫瘍活性が報告されている。ところが、**20** は化学的に不安定なため、それ以上の研究は報告されていない。筆者は、**20** が化学的に不安定な原因を、アミノ基による隣接基関与と 2'位酸素原子近傍にかさ高い修飾基を導入したことによる立体反発によるものと推定した。そして、2'位水酸基をグリコール酸ユニットをスペーサーとして介したアミノ酸で修飾し、立体障害の軽減をはかった水溶性プロドラッグ **21** をデザインした。



アミノ酸誘導体 **23** と **T-1248** の 7, 10 位保護体 **24** から合成されたプロドラッグ **21** は、いずれも優れた水溶性を示し、かつ期待通りに生理食塩水中安定であった(Scheme 5)。

さらに、プロドラッグ **21** の抗腫瘍活性を、B-16 メラノーマ細胞移植マウスに対する延命効果を指標にして検討した(Table 1)。**21a, 21d, 21e** は、対照薬のドセタキセル、さらには親化合物である **T-1248** よりも優れた抗腫瘍活性を示した。これらの化合物は、投与量が **T-1248** より高いにも関わらず、体重減少が少ないことから、プロドラッグ化により毒性を軽減できたものと思われる。

