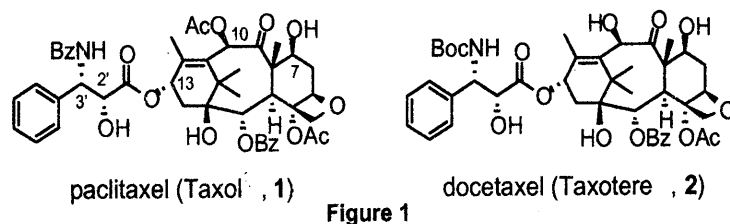


審査の結果の要旨

氏名 山口 哲 央

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。



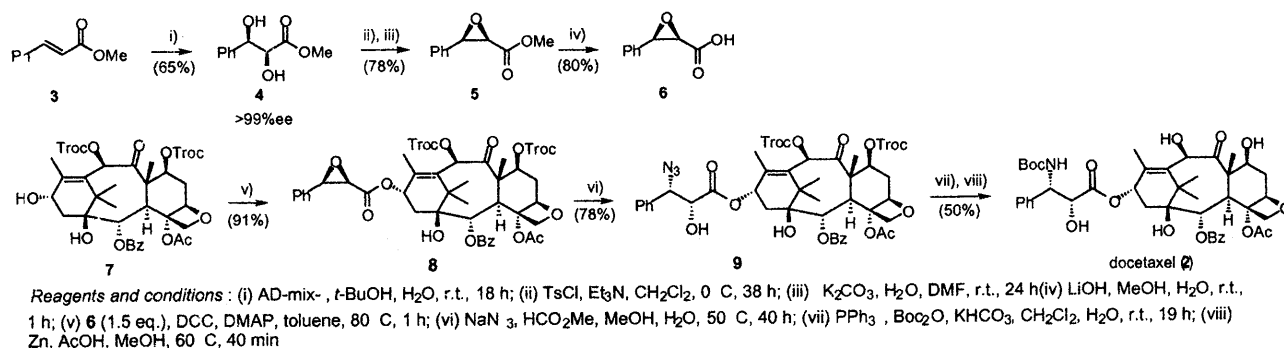
山口哲央は、これら問題点の解決を目指し、以下の検討を行った。1) **2** よりも優れた抗腫瘍作用を有する新規タキソイドの創製。2) 新規タキソイドの水溶性プロドラッグの創出。

1. 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-デアセチルパッカチン III のアシル化により合成されている。しかしながら、10-デアセチルパッカチンの 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。

山口哲央は、既法では合成困難と考えられる誘導体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パッカチン III 誘導体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 **6,10** を利用する合成法を計画した。

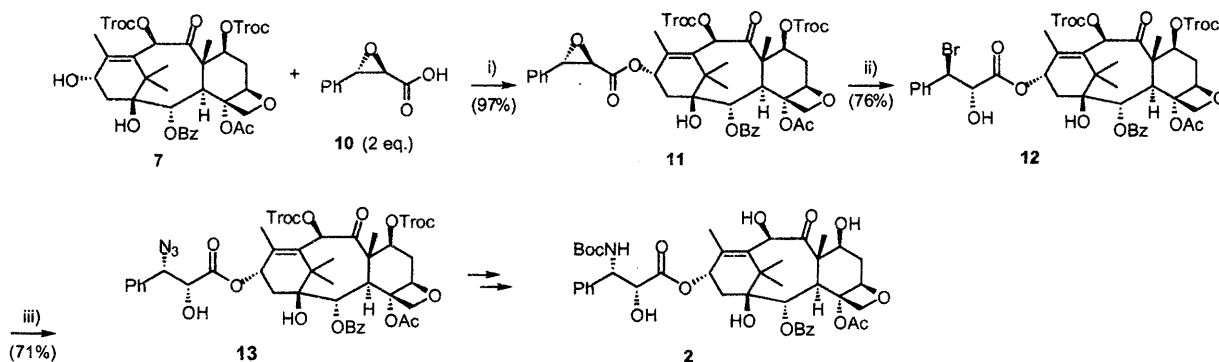
シスグリシッド酸 **6** は、Sharpless 不斉ジヒドロキシル化反応により得られる光学活性ジオール **4** から合成した。**7** の水酸基への **6** 導入反応は円滑に進行し、引き続く **8** の立体選択的なアジド化を経たドセタキセル **2** の簡便合成法を確立した(Scheme 1)。



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 **10** を用いた **7** のアシル化反応は、室温 10 分間で終結した(Scheme 2)。**11** の TiBr₄ によるブロム化は、

HMPA を添加することにより立体制御が達成され、**12** を選択的に得ることが出来た。**12** を NaN_3 で処理すると、**13** の他に、**11** 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) TiBr_4 , HMPA, CH_2Cl_2 , 0 °C, 18 h; (iii) NaN_3 , 15-crown-5, DMF, 0 °C, 24 h.

Scheme 2

次に山口哲央は、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、既法からは合成困難と考えられる新規タキソイド **14,15** 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 **16** の合成も行った(Figure 2)。

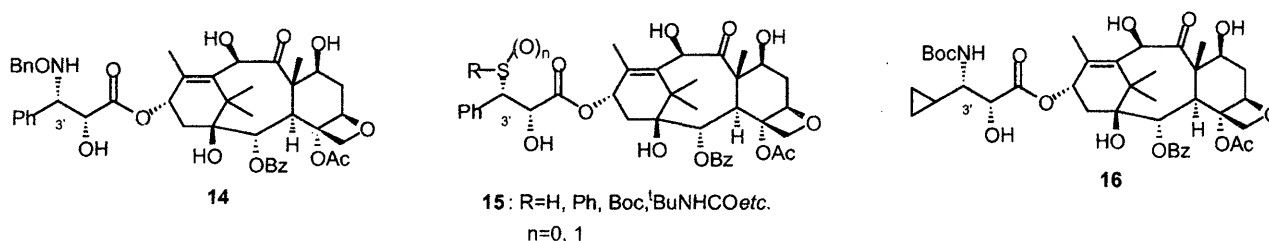


Figure 2

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 **16** (**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。

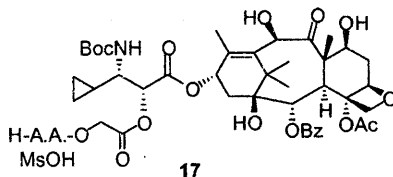
2. 新規水溶性タキソイド **T-3782** の創製と合成

次に山口哲央は、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、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。

山口哲央は水溶性プロドラッグ **17** をデザインし、その化学合成に成功した。プロドラッグ **17**、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 **17** 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として検討した (Table 1)。 **17a**, **17d**, **17e** 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。



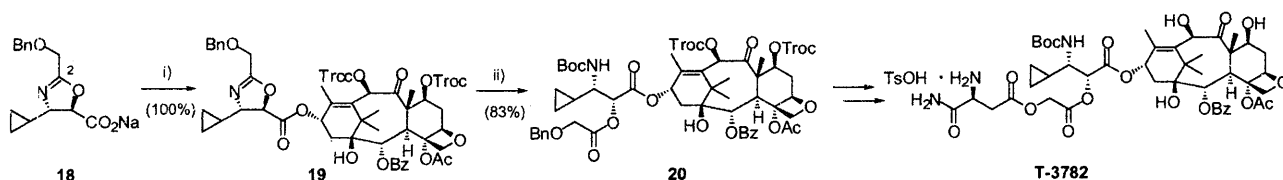
compound No.	17a	17b	17c	17d	17e
H-A.A.-O					
solubility in saline (mg/mL)	5	50	10	1 **(R=H)	10

*H-A.A.-OH = amino acid.

Figure 3

最も優れた抗腫瘍活性を示した **17a** に関して塩の検討を行い、結晶化に成功したトシル酸塩 **T-3782** に関して詳細な検討を行った。 **T-3782** の特徴を以下に示す。 1) 各種ヒト腫瘍細胞を移植したヌードマウスに対して、ドセタキセルと同等以上の抗腫瘍活性を示した。 2) イヌに対する毒性は、ドセタキセルより軽度であった。 3) 良好な水溶性 (1 mg/ml) を有し、化学的に安定であり、ヒトエステラーゼにより活性本体である **T-1248** に効率よく変換される。現在、 **T-3782** は、臨床開発候補品として選出され、臨床開発に向け鋭意検討が継続されている。

さらに、山口哲央は **T-3782** の工業化を指向した合成法を検討した。その結果、2 位を修飾したオキサゾリニカルボン酸塩 **18** を用いて 13 位側鎖を導入することにより、2 位水溶性側鎖の導入を効率化出来、短工程の **T-3782** 合成法を確立することに成功した (Scheme 3)。



Reagents and conditions: (i) **7**, 2,6-dichlorobenzoyl chloride, Et₃N, DMAP, THF, r.t., 1.5 h; (ii) Boc₂O, TsOH, H₂O, *t*-BuOH, r.t., 2 d.

Scheme 3

以上山口哲央は、タキソイドの医薬化学で顕著な成果をおさめた。本研究成果は、博士(薬学)に十分相当すると判断される。