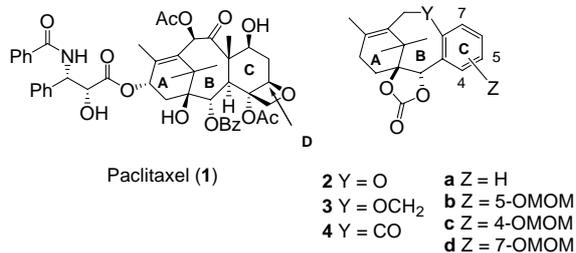


## C-アロマタキサン骨格を有する多剤耐性抑制剤の合成研究

土井隆行<sup>1,2</sup>、大澤宏祐<sup>1</sup>、吉田将人<sup>1</sup>、山口奈緒子<sup>2</sup>、中井一宙<sup>2</sup>、高橋孝志<sup>2</sup>、中川大<sup>3</sup>、石川智久<sup>3</sup>

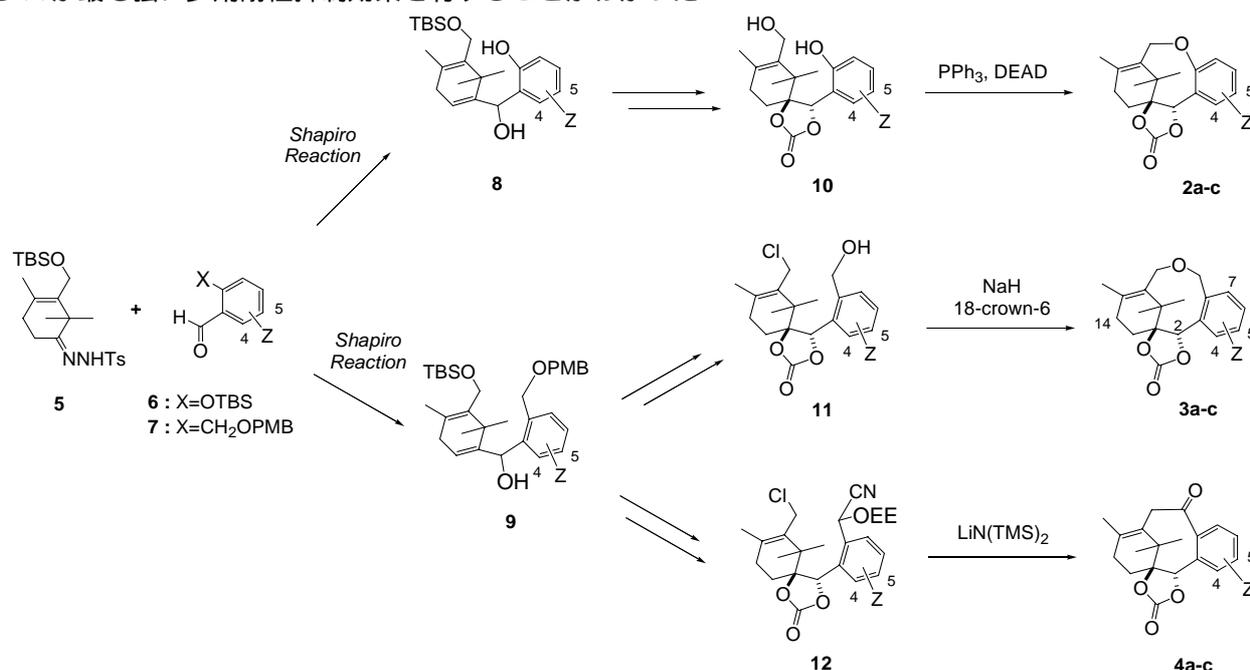
(<sup>1</sup>東北大院薬、<sup>2</sup>東工大院理工、<sup>3</sup>東工大院生命理工)

抗癌剤を長期間投与すると、癌細胞上に過剰発現した P-糖タンパク質により排出が活発化されるため、多剤耐性が起こり化学療法に支障をきたす要因となる。しかし、P-糖タンパク質と強く結合する化合物を併用すると、その化合物が優先的に細胞外へと排泄されることで抗癌剤が細胞内に留まり、その活性を維持することができると期待される<sup>1)</sup>。我々は、抗癌剤であるパクリタキセル(1)<sup>2)</sup>と類似した構造を有する C-アロマタキサン骨格が多剤耐性抑制剤としての機能を有すると考え、C-アロマタキサン化合物 2-4 の合成及びそれぞれについての活性評価を行ったので報告する。



望む 2-4 は次のように合成した。別途合成した A 環部 5 と C 環部 6 及び 7 を Shapiro 反応により連結し 8 及び 9 とした後、種々の官能基変換を行うことで環化前駆体 10-12 へと誘導した。続いて、対応する分子内環化反応を行うことで B 環部を構築し、望む C-アロマタキサン誘導体 2-4 の合成に成功した。これらの誘導体に対して ATPase 活性試験を行ったところ、B 環部が 9 員環エーテルであり C 環上の 5 位に水酸基を有する 3b が最も強い多剤耐性抑制効果を有することがわかった<sup>3)</sup>

望む 2-4 は次のように合成した。別途合成した A 環部 5 と C 環部 6 及び 7 を Shapiro 反応により連結し 8 及び 9 とした後、種々の官能基変換を行うことで環化前駆体 10-12 へと誘導した。続いて、対応する分子内環化反応を行うことで B 環部を構築し、望む C-アロマタキサン誘導体 2-4 の合成に成功した。これらの誘導体に対して ATPase 活性試験を行ったところ、B 環部が 9 員環エーテルであり C 環上の 5 位に水酸基を有する 3b が最も強い多剤耐性抑制効果を有することがわかった<sup>3)</sup>



そこで、3b が多剤耐性抑制剤の優れたリード化合物になり得ると考え、さらなる活性の向上ならびに構造活性相関の解明を目的として 3b を基盤とした誘導体合成を行った。2、14 位の遊離水酸基を足掛かりとして誘導化を行い、それぞれの誘導体に対する活性評価から構造活性相関に関する新たな知見を得た。また、9 員環エーテル 3 において C 環上の 7 位に水酸基を有する C-アロマタキサン 3d についても合成及び生理活性評価を行ったのであわせて報告する。

Ref. 1) Ojima, I.; Borella, C. P.; Wu, X.; Bounaud, P.-Y.; Oderda, C. F.; Sturm, M.; Miller, M. L.; Chakravarty, S.; Chen, J.; Huang, Q.; Pera, P.; Brooks, T. A.; Bear, M. R.; Bernacki, R. J. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2218-2228.

2) Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325-2327.

3) Takahashi, T.; Nakai, K.; Doi, T.; Yasunaga, M.; Nakagawa, H.; Ishikawa, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2601-2605.