

Title	Ansamitocinの化学修飾ならびに構造活性相関に関する研究
Author(s)	河合, 昭悦
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/34841">https://hdl.handle.net/11094/34841</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

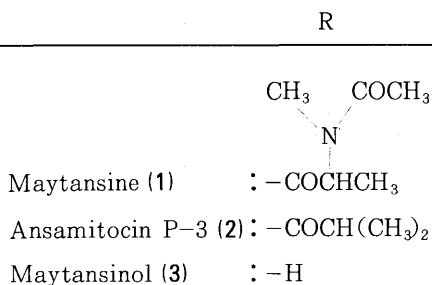
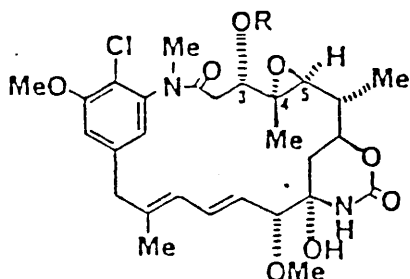
Osaka University

氏名・(本籍)	かわいあきよし 河合昭悦
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 6691 号
学位授与の日付	昭和 60 年 1 月 25 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	<b>Ansamitocin の化学修飾ならびに構造活性相関に関する研究</b>
論文審査委員	(主査) 教授 北川 勲 (副査) 教授 池原 森男 教授 岩田 宙造 教授 田村 恭光

論文内容の要旨

緒 論

Maytansine(1)に代表される maytansinoid 化合物は、1972年Kupchanら<sup>1)</sup>によってニシキギ科の植物より単離・構造決定された ansamacrolide 系化合物である。その抗腫瘍活性における作用機序はチューブリンの重合および微小管の形成阻止に由来する細胞分裂阻害剤であることが明らかにされている。一方、1977年東出ら<sup>2)</sup>は *Nocardia* sp. 15003 P (N-1) 株の培養液から、1と同一基本骨格を有し3位側鎖が異なる抗腫瘍性抗生物質 ansamitocin 類を発見し、本系統化合物の醜酵法による量産化と化学修飾の可能性を拓いた。



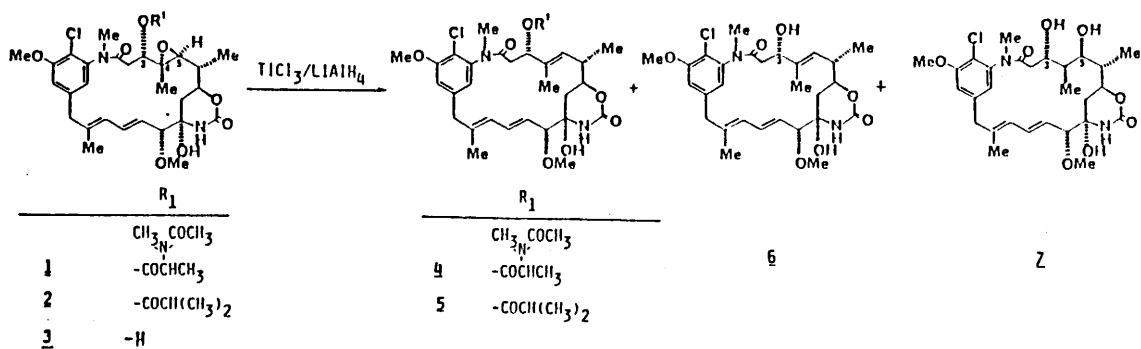
著者は醜酵で得られた ansamitocin P-3(2)を原料とし、化学修飾を行ない maytansinoid を系化合物の構造活性相関について検討を加えることにより、よりすぐれた制癌剤の創製を目的として本研究を開始した。

本 論

第 1 章 Ansamitocin の化学修飾

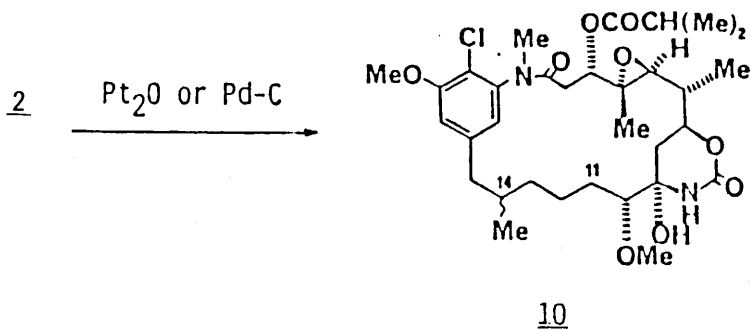
第 1 節 4,5-Deoxymaytansinoid 類の合成<sup>3)</sup>

Maytansinoid 系化合物の抗腫瘍活性と 4,5-epoxy 基との相関関係は解明ははまだ未解決で、この点を検討する目的で 4,5-deoxymaytansinoid 類を合成した。



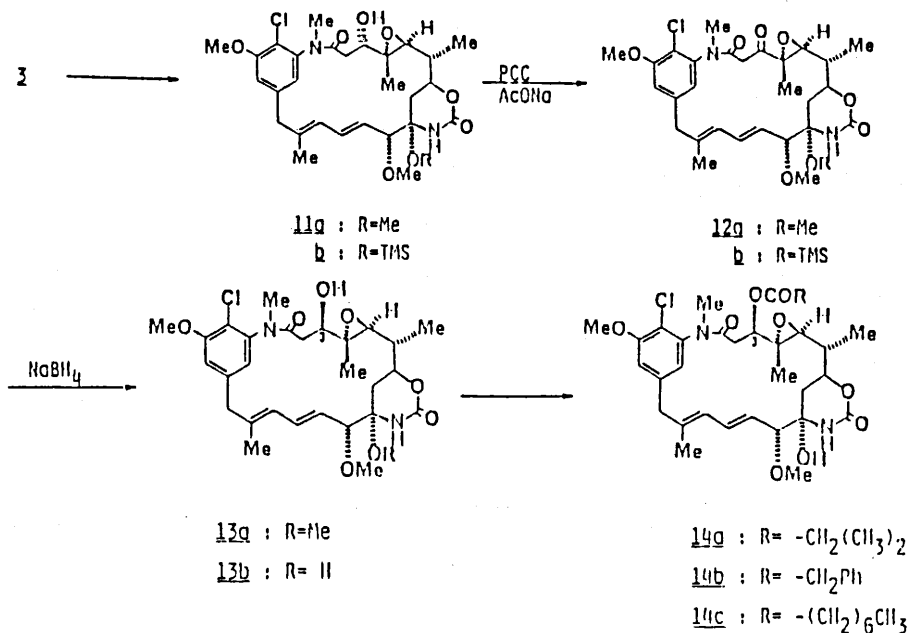
第 2 節 11,12,13,14-Tetrahydroansamitocin P-3(10) の合成

立体配座の変化が生物活性に与える影響を検討するため、2 を接触還元して環の poresize が大きく、分子全体の flexibility が增大する 10 を合成した。



第 3 節 3-Epimaytansinoid 類の合成<sup>4)</sup>

3 位 ester 基の絶対配置は S 配置で、ansamacrolide 環の α 面の方向に位置している。そこで 3 位 ester 基の絶対配置が生物活性におよぼす影響について検討するため、3 位 ester 基が β 面の方向に位置する 3-epimaytansinoid 類を合成した。



#### 第4節 Maytansinoid 3位acyl誘導体の合成<sup>5)</sup>

優れた化学療法係数を有する誘導体を見出し構造活性相関について考察する目的で, maytansinol(**3**)の3位水酸基をmethod A-Dの方法で種々の3位acyl誘導体を合成した。

Method	Reagents	R <sup>1</sup>
A	R <sup>2</sup> -COOH, DCCD, ZnCl <sub>2</sub>	-COR <sup>2</sup>
B	R <sup>2</sup> -COOH, DCCD, DMAP	-COR <sup>2</sup>
C	R <sup>2</sup> -NCO, ZnCl <sub>2</sub>	-CONHR <sup>2</sup>
D	R <sup>2</sup> -OCOCl, n-BuLi	-COOR <sup>2</sup>

## 第2章 Maytansinoid類の生物活性

前章で合成した maytansinoid類の生物活性は, *in vitro* 試験として *Tetrahymena pyriformis* Wの生育阻害および繊毛再生阻害試験, *in vivo* 試験として実験動物腫瘍系B-16 melanomaおよびP-388 leukemiaに対するマウスの延命効果試験によって測定した。

### 第3章 Maytansinoid類の構造活性相関

4,5-Deoxymaytansinoid類(**4,5**)と**1**および**2**の活性を比較すると, *in vitro* および *in vivo* 試験で同等の活性を示した。

11,13-Diene構造が還元された**10**の抗腫瘍活性は, **2**と比較して *in vitro* および *in vivo* 試験で活性が認められた。

3-Epimaytansinoid類(**14 a, b, c**)は, 3位側鎖に ester基を有しているにもかかわらず活性は示

さなかつた。

Maytansinoid類の抗腫瘍活性は、化合物の脂溶性を適度に保持すれば優れた結果を示すが、毒性の軽減（化学療法係数の改善）には脂溶性と水溶性の調和が重要であることが示唆される結果を得た。

## 結 論

Ansamitocinを化学修飾して40数種の誘導体について抗腫瘍活性を検討し、構造活性相関の観点から以下の知見を得た。

1. 4,5-Epoxy基はmaytansinoid類の活性発現に関与する官能基ではなく、ansamacrolide環の立体配座固定に重要な役割をしている。
2. 11,13,-Diene構造は抗腫瘍活性発現の活性中心ではないが、ansamacrolide環の立体配座とpore-sizeの保持に重要である。
3. Ester結合する3位水酸基の絶対配置は生物活性におよぼす影響が著しく、活性発現に必須の要素である。
4. 3位ester誘導体では脂肪酸側鎖の炭素数4～5の化合物に最大活性が認められる。また、側鎖中のヘテロ原子の位置は活性に大きく影響し、その最適位置は $\alpha$ 位である。
5. 3位水酸基に結合するacyl基がcarbamoylあるいはcarbonyl ester結合でも抗腫瘍活性を示す。
6. 3位ester誘導体の中、3-phenylglycinateは*in vitro*試験での活性は弱いが、*in vivo*試験ではmaytansine(1)およびansamitocin P-3(2)と同等の抗腫瘍活性を示し、その有効用量域が非常に幅広く、優れた制癌剤への応用が期待される。

## 文 献

- 1) S. M. Kupchan, Y. Komoda, W. A. Court, G. I. Thomas, R. M. Smith, A. Karim, and C. J. Gilmore, J. Am. Chem. Soc., **94**, 1354 (1972).
- 2) E. Higashide, M. Asai, K. Ootsu, S. Tanida, Y. Kozai, T. Hasegawa, T. Kishi, Y. Sugino, and M. Yoneda, Nature, **270**, 721, (1977).
- 3) A. Kawai, H. Akimoto, N. Hashimoto, and H. Nomura, Chem. Pharm. Bull., **32**, 2194 (1984).
- 4) H. Akimoto, A. Kawai, N. Hashimoto, and H. Nomura, Chem. Pharm. Bull., **32**, 2565 (1984).
- 5) A. Kawai, H. Akimoto, Y. Kozai, K. Ootsu, S. Tanida, N. Hashimoto, and H. Nomura Chem. Pharm. Bull., **32**, 3441 (1984).

## 論文の審査結果の要旨

ニシキギ科植物から微量にしか得られなかつたmaytansineは、その強い抗腫瘍活性のため注目されたが、同時にその強い副作用のため実用化には至っていないansamacrolide系化合物である。

本論文は、Nocardia sp.の培養で多量得られ、かつ、強い抗腫瘍活性を示すansamacrolide系化合物ansamitocin類を素材として、構造活性相関の視点から詳細に検討し、抗腫瘍活性発現の構造要因を明

らかにするとともに、優れた制ガン剤への応用が期待される誘導体の合成に成功している。以上は、薬学博士の学位請求論文として、充分価値ある成果と認められる。