

抗腫瘍性天然物FE399の創薬研究

実践的有機合成を基盤としたケミカルバイオロジー研究部門

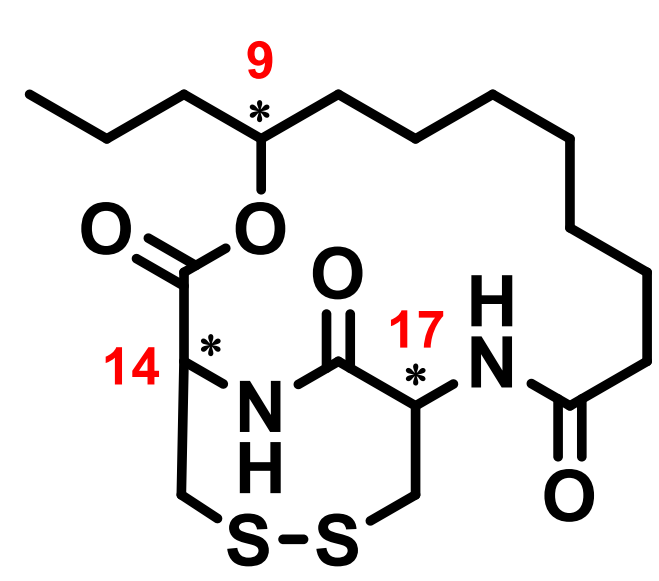
研究概要

- ▶ 抗腫瘍性天然物FE399の三次元構造(相対立体配置)を明らかにし、その人工的な供給法を確立した。
- ▶ FE399類縁体の合成を実施し、構造活性相関研究へ進展させた。
- ▶ 脱水縮合剤として、MNBAとDMAPOの組み合わせがマクロラクタム化において極めて効果的に作用することを見出した。
- ▶ アメリカ化学会学術誌『ACS OMEGA』の **Cover Featured Article** に選定された。
(ACS OMEGA 2021, 6, 3571–3577)



研究開発成果

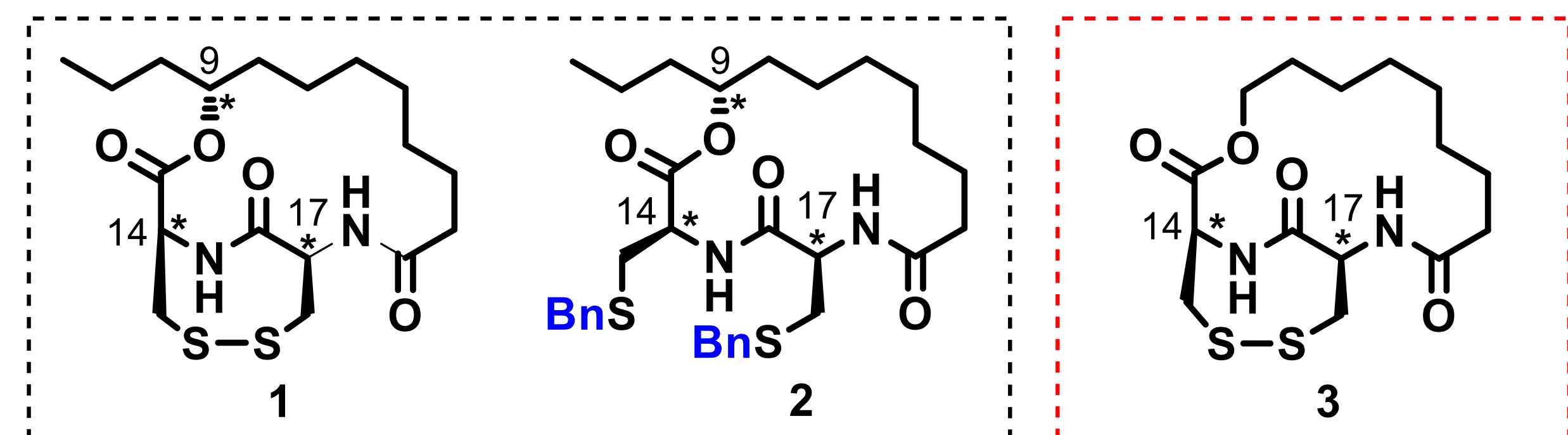
FE399



- ▶ マメ科植物の内生菌から単離・(平面)構造決定された天然物(二環性デプシペプチド)であるが、これまで三次元構造がわかっていなかった。
- ▶ p53遺伝子変異型ヒト大腸ガン細胞に対する選択的なアポトーシス誘導活性を有する。

Y. Obayashi, T. Yoshimura, Y. Ikenoue, R. Fudo, M. Murata, T. Ando,
PCT Int. Appl. WO 9700827 A1 19971127, 1997.

1. 合成されたFE399および類縁体の構造式



(9R,14R,17R)-FE399 (1) and its congener (2)

Analog of FE399 (3)

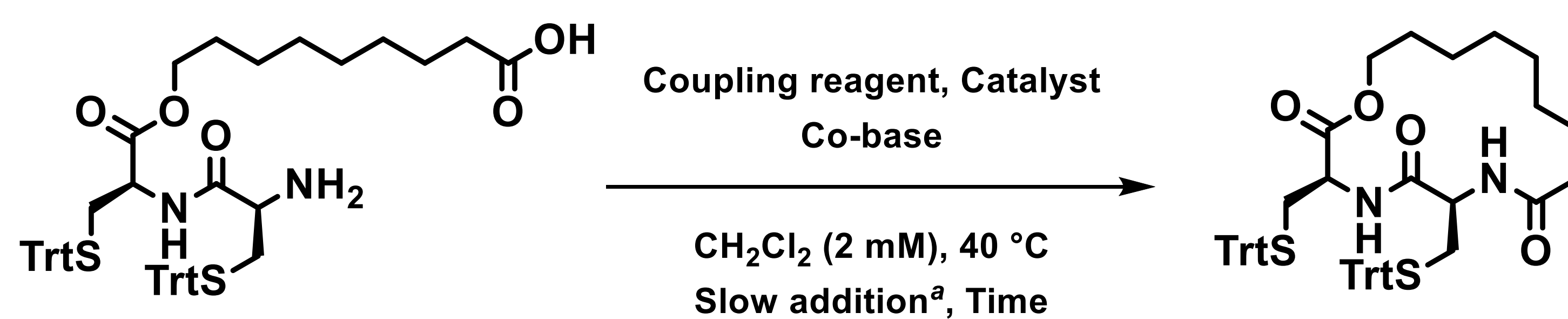
2. 合成品の*in vitro*抗腫瘍活性

cell line	GI ₅₀ (μM)	
	1 (isomeric mixture)	2
SKOV-3 (卵巣がん細胞株) ^a	3.0	>100
DU-145 (前立腺がん細胞株) ^b	3.0	>100
Hs578t (乳がん細胞株) ^c	2.5	>100

^aHuman ovarian cancer cell line. ^bHuman prostate cancer cell line.

^cHuman breast cancer cell line.

3. MNBAマクロラクタム化の検討



Entry	Coupling reagent, Catalyst (equiv.)	Co-base (equiv.)	Time (h)	Yield ^b (%)
1	MNBA (1.3), DMAP (2.6)	-	12	62
2	MNBA (1.3), DMAP (2.6)	-	1	69
3	MNBA (1.3), DMAP (2.6)	-	0.5	58
4	MNBA (1.3), DMAP (2.6)	-	5 min	51
5	MNBA (1.3), DMAP (0.2)	Et ₃ N (2.6)	12	49
6	MNBA (1.3), DMAPO (2.6)	-	12	45
7	MNBA (1.3), DMAPO (0.2)	Et ₃ N (2.6)	12	71
8	MNBA (1.3), DMAPO (0.2)	Et ₃ N (2.6)	1	45
9	HATU (1.3)	ⁱ Pr ₂ NEt (2.6)	12	50
10	PyBOP (1.3)	ⁱ Pr ₂ NEt (2.6)	12	36

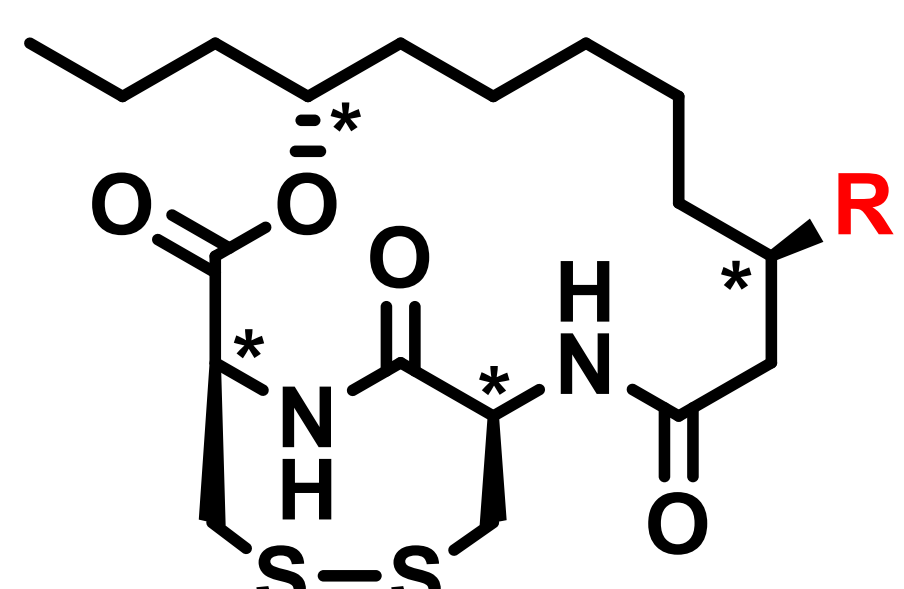
^aA syringe pump was employed during the reaction. ^bYield of isolated product.

- ▶ MNBAマクロラクタム化において、MNBA/DMAPO系が既存のウロニウム系縮合剤(HATU)あるいはホスホニウム系縮合剤(PyBOP)を凌駕する高い活性を示すことを明らかにした。

- ▶ FE399の構造に含まれるジスルフィド結合は抗腫瘍活性の発現に必須と考えられる。

今後の展開

新規抗腫瘍薬開発への創薬展開



R = H (FE399);
R = OH (PM181110)

- ▶ MNBAマクロラクタム化を基軸とする抗腫瘍活性物質 **PM181110** の全合成研究
- ▶ MNBAマクロラクタム化を基軸とする **FE399** 類縁体の合成ならびに **構造活性相関研究**

[連絡先]

東京理科大学理学部応用化学科 教授
ケミカルバイオロジー研究部門 部門長
椎名 勇

〒162-8601 東京都新宿区神楽坂1の3
Tel: 03-5228-8263(直通)
Fax: 03-3260-5609(直通)
E-mail: shiina@rs.kagu.tus.ac.jp