

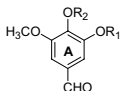
29【P2】 I -332

^{14}C AC7700 の標識前駆体合成及び標識合成の基礎検討

○古本 祥三¹, 岩田 錬², 石川 洋一², 福田 寛¹, 窪田 和雄³ (1東北大加齢研,²東北大 CYRIC,³国際医療セ)

【目的】 AC7700 (AVE8062) は, *in vivo* において腫瘍血流を特異的に遮断し, 強い抗腫瘍効果を示す Combretastatin A-4 誘導体の抗がん剤である. 現在, 欧州, 米国で臨床試験 (Phase I) が行われており, 日本での臨床試験も予定されている. 本研究では, AC7700 の ^{14}C CH₃ による標識を前提とした標識前駆体の合成を行い, それを用いて ^{14}C AC7700 標識合成の基礎検討を行った.

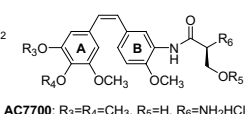
【方法・結果】 AC7700 の A 環の 3 位または 4 位の OCH₃ 基を ^{14}C CH₃ で標識するための前駆体として, **4a** 及び **4b** の合成を試みた. 化合物 **1** 及び **2** を出発原料として, 途中 Wittig 反応によりスチルベン骨格を構築し, 8 工程で化合物 **3a** 及び **3b** を合成した. 続いて **3a** の TBDPS 基を TBAF で脱保護したところ, Z 体から E 体への異性化もなく **4a** (全収率 43%) を得ることができた. しかし, **3b** の場合は異性化が起きて **4b** の Z 体に対して E 体が約 5 倍 (NMR-¹H 比) 生成し, さらにカラムでは異性体を分離できなかった. 従って **4a** を標識前駆体として, (1) メチル化 (^{14}C CH₃OTf), (2) 脱保護 (4M HCl) の 2 段階反応により ^{14}C AC7700 の合成を試みた. そして radio-TLC 分析レベルではあるが, 目的とする ^{14}C AC7700 の生成を確認できた. 現在, 標識反応条件, HPLC 精製条件の最適化を行っており, 上記結果と併せて報告する.



1a: R₁=OH, R₂=CH₃
1b: R₁=CH₃, R₂=OH



2



AC7700: R₃=R₄=CH₃, R₅=H, R₆=NH₂HCl

	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
3a:	TBDPS	CH ₃	THP	NHBoc
3b:	CH ₃	TBDPS	THP	NHCbz
4a:	H	CH ₃	THP	NHBoc
4b:	CH ₃	H	THP	NHCbz