

29-0656

O-N 分子内アシロキシ転位反応を用いる水溶性タキソイドプロドラッグの創製
○Mariusz Skwarczynski¹, 相馬 洋平¹, 林 良雄¹, 野口 真代¹, 木村 麻衣子¹,
濱田 芳男¹, 木村 徹¹, 木曾 良明¹ (¹京都薬大)

【目的】 Paclitaxel (**1**, Taxol[®]) および docetaxel (**2**, Taxotere[®]) は、チューブリン脱重合阻害に基づく抗癌剤として癌治療に大きく貢献している。しかし、水に極めて難溶なため、静脈投与には溶解補助剤の添加を必要とし、補助剤由来の副作用等の問題を抱えている。我々は、有機化学に基づいて薬剤学的付加価値の高い分子の創製を目指す **Chemical Pharmaceutics** の研究展開として、**1** を含む 3'-N-アシルタキソイド類について、O-N分子内アシル基転位反応に基づき、付加的な溶解性補助基を利用しない水溶性プロドラッグ (イソタキソイド) を開発してきた。今回、**2** を初めとする複数のカルバメート型タキソイド誘導体について、O-N分子内アシロキシ基転位反応に注目し、新規イソタキソイド (O-acyloxy体) を合成し、その水溶性および親化合物への変換を検討することで、化学的メカニズムに基づく水溶性プロドラッグとしての有効性を検証した。【結果および考察】 Boc基を有する **2** のイソタキソイドでは、約50%のO-アシロキシ基脱離が観察され、有効に機能しなかった。しかし、他のカルバメート型タキソイドのイソタキソイドでは、水溶性改善と共に、生理的条件下で副反応なしに親化合物への速やかな変換が起こった。即ち、O-N分子内アシロキシ基転位反応が水溶性プロドラッグへ適応できることが初めて示唆された。【参考文献】 1) Hayashi, Y. *et al. J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3782. 2) Sohma, Y. *et al. ibid.* **2003**, *46*, 4124. 3) Skwarczynski, M. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4441. 4) Sohma, Y. *et al. Biopolymers* **2004**, *76*, 344.