

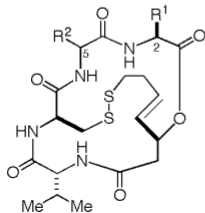
27P-am167

ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤 FK228 の類縁体合成

○松原 圭介¹, 成田 紘一¹, 渡邊 一弘¹, 阿部 秀樹¹, 加藤 正¹ (¹東北薬大)

【目的】 FK228 (**1**) は *Chromobacterium violaceum* から単離・構造決定された天然物であり、優れたヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害作用を示すことから、新規抗がん剤として大きな期待が寄せられている。既に我々は、2つの長鎖セグメントのアミドカップリング、続く大環状マクロラクトン環化、最後にジスルフィド結合形成を行うことにより、**1** の全合成を達成している¹⁾。しかしながら **1** は副作用として心毒性を示すことから医薬品としての実用化には至っていない。そこで我々はより優れた HDAC 阻害剤の開発を目的とし、**1** の類縁体合成を行った。

【方法・結果】 **1** の合成経路に準拠し、各種アミノ酸を用いることで下記の類縁体 (**2-5**) を合成した。現在、これらの生物活性試験を行っているところであり、得られた知見を基に、さらなる構造活性相関研究を展開していく予定である。



FK228 (**1**): $R^1 = i\text{-Pr}$, $R^2 = (Z) - \xi = \text{Me}$

2: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = (Z) - \xi = \text{Me}$

3: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{H}$

4: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \alpha\text{-Me}$

5: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \beta\text{-Me}$

1) 日本薬学会第128年会 (横浜), 講演要旨集2, p.138 (2008).