

# 29E09-am03S

クリックケミストリーを用いたチューブリン重合阻害剤 Plinabulin の水溶性プロドラッグ合成研究

○田中 達也<sup>1</sup>, 薬師寺 文華<sup>1</sup>, 六車 共平<sup>1</sup>, 岩橋 孝祐<sup>1</sup>, 山崎 有理<sup>1</sup>, 林 良雄<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>東京薬大薬)

【目的】チューブリン重合阻害剤は細胞分裂を阻害することで殺細胞活性を示すことから、抗がん剤として臨床応用されている。当研究室では、チューブリン重合阻害活性を有するジケトピペラジン型天然物 phenylahistin の構造活性相関研究を精力的に展開した結果、plinabulin (**1**; 細胞毒性作用 IC<sub>50</sub> = 15 nM) の創製に至った。**1** は現在欧米で抗がん剤第Ⅱ相臨床試験が進められているが、その水溶性は極めて低い。そこで、薬剤学的付加価値の向上を目的とし、水溶性プロドラッグ体の合成を行うこととした。

【結果】Plinabulin (**1**) への置換基導入を種々検討した結果、ジケトピペラジン骨格からモノラクチム構造への変換を伴う *O*-アルキル化が進行し、アルキル体 **2** が優先的に得られることを見出した。続いて、別途合成したアジド体を Huisgen 反応により導入後、ナトリウム塩へと変換することで、化合物 **3** 及び **4** を得た。プロドラッグ体 **3**、**4** は水溶性の大幅な向上を示すとともに、*in vitro* におけるエステラーゼ加水分解反応により親化合物 **1** へと変換されることが明らかとなった。

