

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590018

研究課題名（和文）新しい分子標的治療薬の開発を目指した生物活性天然物の合成研究

研究課題名（英文）Synthetic Studies on Biologically Active Natural Products
Aiming at Developing Novel Molecular-Targeted Agents

研究代表者

加藤 正 (KATOH TADASHI)

東北薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：50382669

研究成果の概要（和文）：優れた p21^{ras} ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（抗がん活性物質）である TAN-1813 のデカリン環部および上部構造であるスクシンイミド部の合成を達成した。また、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤（分子標的型の抗がん活性物質）スピルコスタチン類の新しい類縁物質であるスピルコスタチン C および D を合成し、それらの生物活性評価を行ったところ、優れた抗がん剤になる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The synthesis of the decalin and succinimide portions of the p21^{ras} farnesyltransferase inhibitor TAN-1813 (antitumor substance) were efficiently achieved. In additions, two novel spiruchostatin analogs, spiruchostatin C and D (histone deacetylase inhibitors as molecular-targeted anticancer agents) were accomplished. Their biological evaluation revealed that spiruchostatins C and D are promising candidates for the development of novel anticancer agents.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2009年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 2010年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 2011年度 | 1,100,000 | 330,000 | 1,430,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,600,000 | 1,080,000 | 4,680,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：合成化学・抗がん剤・免疫抑制剤・創薬化学・TAN-1813・スピルコスタチン類・FK228

1. 研究開始当初の背景

近年、植物、微生物および海洋生物から抗がん活性、抗エイズ活性、免疫抑制作用、痴呆抑制作用、高脂血抑制作用など重要な生物活性を示す物質が数多く見いだされており、医薬品のリード化合物として注目されている。一般にこれら天然物は複数の不斉炭素に加え、酸素や窒素などの官能基が

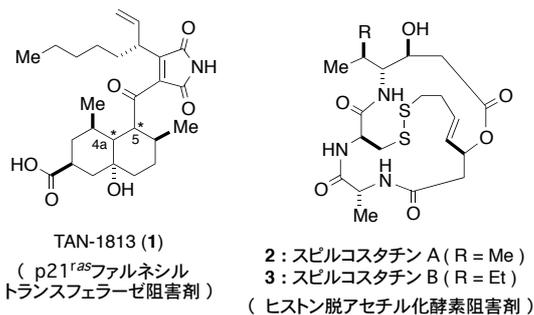
組み込まれた特異な構造を有するものが多く、その化学合成は既存の合成反応をただ組み合わせるだけでは容易に達成することはできない。その目的を達成するためには、革新的な分子変換反応や斬新な合成ルートの開発が必要不可欠である。また、社会機構の複雑化や高齢化社会の到来に伴い、これまでの薬物療法では対処できないような

疾病が出現する可能性が懸念される。それに対処するには、まったく新しい作用機序を有する医薬品（いわゆる“ピカ新”，あるいはそのリード化合物）を開発する必要がある。以上のことを念頭に置いて，申請者は『医薬品の新しい分子標的に対する制御分子』を指標にして「標的化合物の選定」を行い，これまで培ってきた有機合成化学を基盤として「(1) 標的化合物の選定」→「(2) 合理的かつ効率的合成法の開発」→「(3) 類縁物質の創製」→「(4) 構造活性相関の解明」→「(5) より優れた活性物質の探索」を行い，我国の医薬品開発に寄与することを目指す。

2. 研究の目的

本研究課題の目的は，次世代の医薬品開発の種（シード）を生み出すために，特徴ある活性を有する新しい生物活性物質の探索，およびその探索を可能にする革新的な合成手法や分子変換法の開発である。本研究課題の具体的な内容は，① 優れた p21^{ras} ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（抗がん活性）である TAN-1813 (1) の合理的かつ効率的な合成法の開発，および ② ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤（抗がん活性）スピルコスタチン A (2), B (3), FK228 (4) の「構造活性相関の解明」を目指した新規類縁物質の創製である。

構造類縁体合成および構造活性相関研究



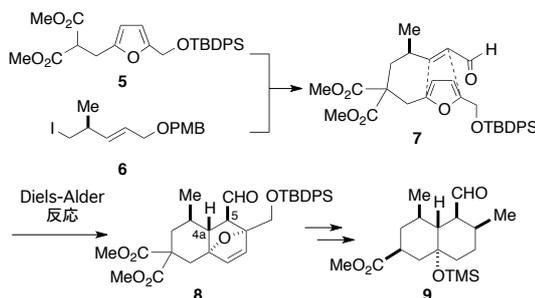
3. 研究の方法

(1) TAN-1813 (1) の合成計画

TAN-1813(1)は 2000 年，武田薬品の研究グループにより，真菌類である *phoma* sp. FL-41510 の培養液から単離・構造決定された天然物であり，優れた Ras ファルネシルトランスフェラーゼ阻害作用 (IC₅₀ = 2.3 μM) を有し，新規抗癌剤として期待されている。天然物 1 の 4a 位および 5 位の立体化学は未決定であるが，熱力学的安定性を考えると，(4aR)-配置および (5S)-配置であると推定できる。

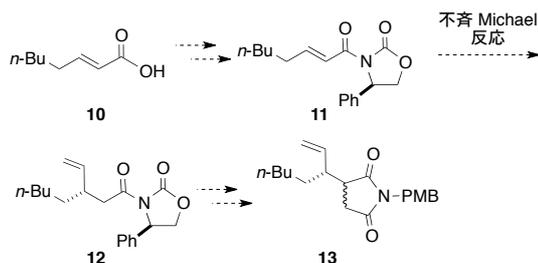
① デカリン環部 9 の合成計画

以下のようにデカリン環部 9 の合成を計画した。マロン酸ジメチルを導入した化合物 5 とヨウ素体 6 をカップリングして環化前駆体 7 へと誘導する。次いで鍵反応となる分子内 Diels-Alder 反応を行い，望む不斉炭素を有する (4aR,5S)-配置の付加体 8 へと誘導し，エーテル環開裂等の官能基変換を行い，デカリン環部 9 を合成する。



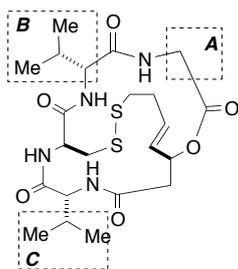
② スクシンイミド部 13 の合成計画

trans-2-オクテン酸 (10) を出発物質として用い，Evans の不斉補助基を導入して 11 へと導き，次いで鍵反応である不斉 Michael 付加反応を行い，立体選択的にアリル基を導入し (11→12)，スクシンイミド部 13 へと誘導する。

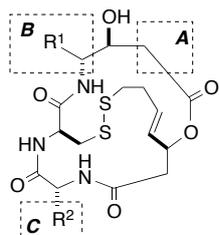


(2) HDAC 阻害剤の新規類縁体に関する合成計画

スピルコスタチン A (2), B (3) および FK228 (4) は優れたヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害作用を示し, 新しい分子標的抗癌剤のリードとして注目されている。すでに申請者らは, マクロラクトン化反応 (椎名法あるいは光延法) を基軸とした 2-4 の全合成を達成している [T. Katoh *et al.*, *Chem. Commun.*, 1677 (2008), *Heterocycles*, 76, 275 (2008), *Chem. Eur. J.*, 15, 11174 (2009)]。また, 合成した 2-4 の HDAC 阻害活性と 39 種類のヒトがん細胞パネルに対する細胞毒性試験を行い, nM レベルでの強い活性があることを確認している。一方, Ganesan らは, スピルコスタチン類と同様な 16 員環デブシペプチドの A 部および B 部の置換基を変えた類縁物質 14 を合成し, HDAC 阻害活性が上昇することを報告している [A. Ganesan *et al.*, *J. Med. Chem.*, 50, 5720 (2007)]。申請者は, Ganesan らの生物活性評価の結果を踏まえ, 生物活性に影響を与えないと考えられる A 部を無置換とし, B および C 部に異なるアルキル側鎖を導入したスピルコスタチン C (15) および D (16) を合成し, それらの HDAC 阻害活性試験を行い, より優れた HDAC 阻害剤の創製へと発展させる計画である。



14: Ganesan
IC₅₀ = 1.6 nM
(HDAC 1)



スピルコスタチン C (15)
(R¹ = isobutyl, R² = methyl)
スピルコスタチン D (16)
(R¹ = R² = isopropyl)

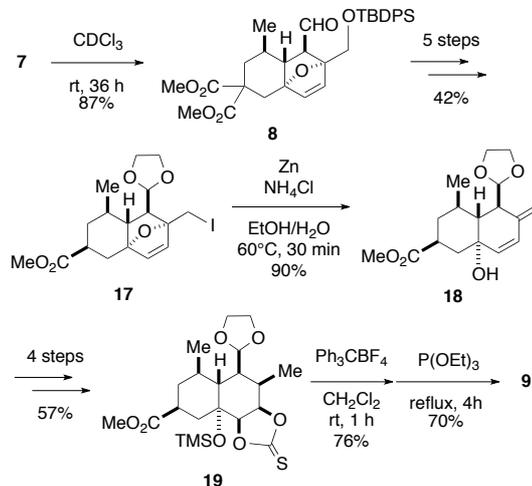
4. 研究成果

(1) TAN-1813 の合成に関する研究成果

① デカリン環部 9 の合成

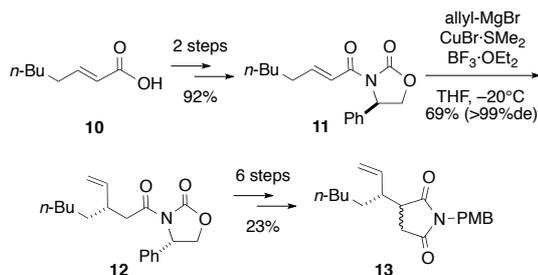
これまでの予備実験により, 5-ヒドロキシメチル-2-フルラルデヒドから 3 工程で誘導したマロン酸ジメチル体 5, および (R)-(-)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸メチルか

ら 7 工程で誘導したヨウ素体 6 は既に合成している。これら 5 および 6 のカップリング反応により誘導したアルデヒド 7 に対して, CDCl₃ 溶媒中, 室温で鍵反応となる分子内 Diels-Alder 反応を行った。その結果, すべての不斉炭素が制御された (4*aR*,5*S*)-配置の環化付加体 8 が高収率 (87%) で得られることを見いだした。次いで, 5 工程を経てヨウ素体 17 へと変換後, 亜鉛と塩化アンモニウムによる架橋エーテル結合の開裂を行ったところ高収率 (90%) でアルコール体 18 が得られた。さらに, 4 工程でチオカルボナート体 19 を合成した後, アセタールの除去およびオレフィンの再生を順次行い, 望むデカリン環部 9 の合成を達成した。



② スクシンイミド部 13 の合成

trans-2-オクテン酸 (10) を出発物質として, 2 工程で (R)-(-)-4-フェニル-2-オキサゾリジノンを導入後, 鍵反応となる不斉 Michael 反応を行ったところ, 良好な収率 (69%) でビニル基が導入された 12 をほぼ単一の立体異性体として得ることができた。さらに, LiBH₄ による不斉補助基の除去等の 6 工程を経て, 望むスクシンイミド部 13 を合成した。

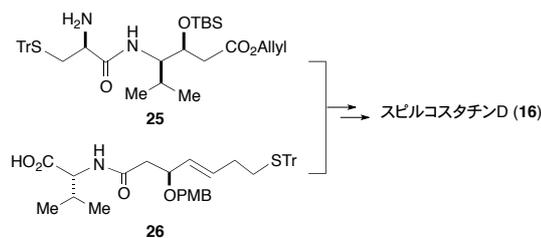
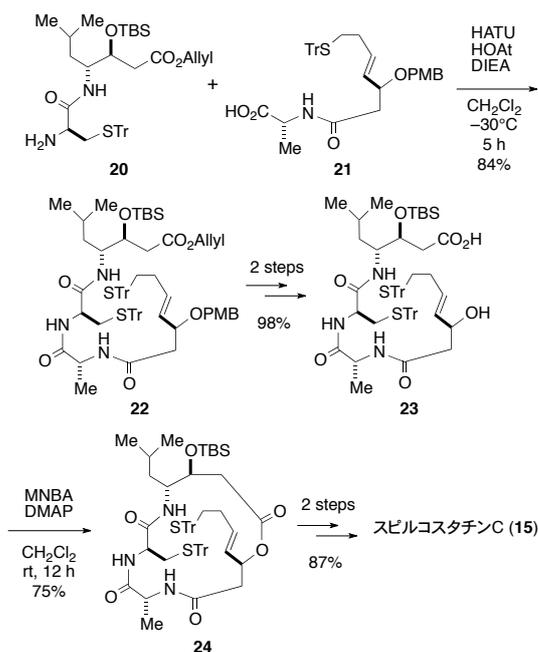


(2) HDAC 阻害剤の新規類縁体に関する合成: スピルコスタチン C および D の合成

申請者がすでに合成したスピルコスタチン A (2), B (3) および FK228 (4) の合成法を応用したスピルコスタチン C (15) および D (16) の合成を行った。すなわち, D-ロイシンから誘導したアミンセグメント **20** と L-リンゴ酸から誘導したカルボン酸セグメント **21** を HOAt 存在下, HATU を用いたアミド形成反応を行い, エピメリ化することなくカップリング体 **22** を 84% の収率で得た。次いで, 2 工程で脱保護を行い, ほぼ定量的にセコ酸 **23** へと誘導後, MNBA および DMAP を用いた椎名マクロラクトン環化反応を行い, 望む環化体 **24** を 75% の収率で合成した。最後に, ヨウ素によりジスルフィド結合を形成させ, スピルコスタチン C (15) の合成を達成した。

さらに, 同様な合成法により D-バリンから誘導したアミンセグメント **25** と L-リンゴ酸から誘導したカルボン酸セグメント **26** を用い, スピルコスタチン D (16) の全合成を達成した。

得られたスピルコスタチン C (15) および D (16) の HDAC 阻害活性を評価したところ, アメリカですでに臨床承認されている FK228 (4) (ロミデプシン, $IC_{50} = 3.6 \text{ nM}$) よりも高い HDAC 1 阻害活性 (**15**: $IC_{50} = 0.93 \text{ nM}$, **16**: $IC_{50} = 0.75 \text{ nM}$) を示すことがわかった。今後, 化合物 **15**, **16** は新規分子標的抗がん剤の開発候補化合物となることが期待される。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 17 件)

- Deprotection of 3,4-Dimethoxybenzyl (^{3,4}DMB) Group on γ -Lactam Nitrogen Using Phenyliodine(III) Bis(trifluoroacetate) (PIFA): Application to Isoindolinone Compounds
Kazuhiro Watanabe, Hiroaki Shibata, Yū Imai, Tadashi Katoh
Heterocycles, 84 巻, 2012, 1355-1361
DOI: 10.3987/COM-11-S(P)77 (査読有)
- Effective Chemoselective Deprotection of 3,4-Dimethoxybenzyl (^{3,4}DMB) Ethers in the Presence of Benzyl and *p*-Methoxybenzyl (PMB) Ethers by Phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate) (PIFA)
Kazuhiro Watanabe, Tadashi Katoh
Tetrahedron Lett., 52 巻, 2011, 5395-5397
DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.08.049 (査読有)
- Enantioselective Total Synthesis of (-)-Subglutinols A and B: Potential Immunosuppressive Agents Isolated from a Microorganism
Takuya Kikuchi, Mayuko Mineta, Jingo Ohtaka, Naoko Matsumoto, Tadashi Katoh
Eur. J. Org. Chem., 2011, 5020-5030
DOI: 10.1002/ejoc.201100517 (査読有)
- Total Synthesis of Bauhinoxepin J: A Biologically Active Dibenzo[*b,f*]oxepin Isolated from *Bauhinia Purpurea*
Koichi Narita, Ken Nakamura, Yui Abe, Tadashi Katoh
Eur. J. Org. Chem., 2011, 4985-4988
DOI: 10.1002/ejoc.201100845 (査読有)
- Enantioselective Total Synthesis of (+)-Stachyflin: A Potential Anti-Influenza A Virus Agent Isolated from a Microorganism
Junji Sakurai, Takuya Kikuchi, Ohgi Takahashi, Kazuhiro Watanabe, Tadashi Katoh
Eur. J. Org. Chem., 2011, 2948-2957
DOI: 10.1002/ejoc.201100173 (査読有)
- Trends in Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in the Tohoku

- District of Japan: A Longitudinal Analysis from 1998 to 2007
Tadashi Katoh (4 番目)
Tohoku J. Exp. Med., 220 巻, 2010, 47-57
 DOI: 10.1620/tjem.220.47 (査読有)
- ⑦ Formal Total Synthesis of Ottelione Using Iridium-Catalyzed Oxidative Desymmetrization
 Takeyuki Suzuki, Kazem Ghozati, Da-Yang Zhou, Tadashi Katoh, Hiroaki Sasai
Tetrahedron, 66 巻, 2010, 7562-7568
 DOI: 10.1016/j.tet.2010.07.047 (査読有)
- ⑧ <<研究室から>> 生物活性志向型天然物合成
加藤 正
ファルマシア, 46 巻, 2010, 735-737
 DOI: <http://farumashia.pharm.or.jp/mokuji/2010/46-08.html> (査読有)
- ⑨ Total Synthesis of (+)-Stachyflin: a Potential Anti-influenza A Virus Agent
Kazuhiro Watanabe, Junji Sakurai, Hideki Abe, Tadashi Katoh
Chem. Commun., 46 巻, 2010, 4055-4057
 DOI: 10.1039/C000193G (査読有)
- ⑩ Enantioselective Total Synthesis of Novel Diterpenoid Pyrones (+)-Sesquicillin and (-)-Nalanthalide from Fungal Fermentations
 Takamasa Oguchi, Kazuhiro Watanabe, Hideki Abe, Tadashi Katoh
Heterocycles, 80 巻, 2010, 229-250
 DOI: 10.3987/COM-08-S(S)2 (査読有)
- ⑪ 強力なチューブリン重合阻害活性を有するオッテリオン類の全合成
 荒木 宏史, 加藤 正
有機合成化学協会誌, 67 巻, 2009, 909-920
 DOI: <http://dx.doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.67.909> (査読有)
- ⑫ Ir-Catalyzed Oxidative Desymmetrization of meso-Diols
 Takeyuki Suzuki, Kazem Ghozati, Tadashi Katoh, Hiroaki Sasai
Org. Lett., 査読有, 11 巻, 2009, 4286-4288
 DOI: 10.1021/ol9016436 (査読有)
- ⑬ Spirocyclization of Six-membered Cyclic N-Acyliminium Ions with a Conjugated Diene
 Hideki Abe, Yoshinori Muramatsu, Kazuhiro Watanabe, Sakae Aoyagi, Chihiro Kibayashi, Tadashi Katoh
Heterocycles, 79 巻, 2009, 1087-1091
 DOI: 10.3987/COM-08-S(D)56 (査読有)
- ⑭ Total Synthesis of the Bicyclic Depsipeptide HDAC Inhibitors Spiruchostatins A and B, 5"-*epi*-Spiruchostatin B, FK228 (FR901228) and Preliminary Evaluation of Their Biological Activity
 Koichi Narita, Takuya Kikuchi, Kazuhiro Watanabe, Toshiya Takizawa, Takamasa Oguchi, Kyosuke Kudo, Keisuke Matsuhara, Hideki Abe, Takao Yamori, Minoru Yoshida, Tadashi Katoh
Chem. Eur. J., 15 巻, 2009, 11174-11186
 DOI: 10.1002/chem.200901552 (査読有)
- ⑮ Enantioselective Total Synthesis of (-)-Candelalides A, B and C: Potential Kv1.3 Blocking Immunosuppressive Agents
 Takamasa Oguchi, Kazuhiro Watanabe, Koichi Ohkubo, Hideki Abe, Tadashi Katoh
Chem. Eur. J., 15 巻, 2009, 2826-2845
 DOI: 10.1002/chem.200802122 (査読有)
- ⑯ Stereoselective Synthesis of a 4a,9-Disubstituted Octahydroacridine from Isatin
 Hideki Abe, Yoshimi Sato, Kazuhiro Watanabe, Sakae Aoyagi, Chihiro Kibayashi, Tadashi Katoh
Heterocycles, 77 巻, 2009, 533-538
 DOI: 10.3987/COM-08-S(F)57 (査読有)
- ⑰ Diels-Alder Reaction of 2-Pyridones Having an Acyl or a Sulfonyl Group on Nitrogen
 Masato Hoshino, Kazuhiro Watanabe, Yosuke Ohtake, Takeshi Sato, Hisao Matsuzaki, Reiko Fujita
Heterocycles, 77 巻, 2009, 263-272
 DOI: 10.3987/COM-08-S(F)4 (査読有)
- 〔学会発表〕 (計 14 件)
- ① HDAC 阻害剤ブルックホルダック A の全合成
 福井友理恵, 成田絃一, 佐藤静香, 渡邊一弘, 加藤 正
 日本薬学会第 132 年会, 2012 年 3 月 31 日, 札幌
- ② スピルコスタチン C および D の合成と活性評価
 成田絃一, 福井友理恵, 佐藤静香, 渡邊一弘, 加藤 正
 日本薬学会第 132 年会, 2012 年 3 月 31 日, 札幌
- ③ p21ras ファルネシルトランスフェラーゼ阻害物質 TAN-1813 の合成研究
渡邊一弘, 千田一慶, 佐藤静香, 成田絃一, 加藤 正
 日本薬学会第 132 年会, 2012 年 3 月 30 日, 札幌

- ④ Total Synthesis of the Bicyclic Depsipeptide HDAC Inhibitors Spiruchostatins A, B and FK228 (FR901228)
Koichi Narita, Kazuhiro Watanabe, Takao Yamori, Minoru Yoshida, Tadashi Katoh, Tadashi Katoh
AIMECS 11, November 30, 2011, Tokyo, Japan
- ⑤ ジベンゾ[b,f]オキセピン骨格を有するバウヒノキセピン J の合成
成田 紘一, 阿部 結, 中村 健, 加藤 正
第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2011 年 11 月 8 日, 徳島
- ⑥ Total Synthesis of the Bicyclic Depsipeptide HDAC Inhibitors Spiruchostatins A, B and FK228 (FR901228)
Koichi Narita, Kazuhiro Watanabe, Takao Yamoria, Minoru Yoshidab, Tadashi Katoh
Italian-Japanese International Seminar for Neuroscience, September 1, 2011 Sendai, Japan
- ⑦ Synthetic Study of *Kopsia* Alkaloid Lapidilectine B
Hideki Abe, Takuya Kikuchi, Kazuhiro Watanabe, Sakae Aoyagi, Chihiro Kibayashi, Tadashi Katoh, Hisanaka Ito
2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2010), December 19, 2010, Honolulu
- ⑧ Enantioselective Total Synthesis of (-)-Candelalides A, B and C: Potential Kv1.3 Blocking Immunosuppressive Agents
Kazuhiro Watanabe, Takamasa Oguchi, Hideki Abe, Tadashi Katoh
2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2010), December 19, 2010, Honolulu
- ⑨ 新規ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 Spiruchostatin B によるヒト B 細胞由来白血 病細胞株 NALM-6 に対する Apoptosis 発現機構について
前田 直就, 菅野 秀一, 富澤 亜也子, 蓬田 伸, 加藤 正, 石川 正明
第 49 回日本薬学会東北支部大会, 2010 年 10 月 24 日, 福島県郡山
- ⑩ カンデラリド A, B, C の全合成
渡邊 一弘, 小口 剛正, 成田 紘一, 佐藤 静香, 加藤 正
第 40 回複素環化学討論会, 2010 年 10 月 15 日, 仙台
- ⑪ 抗腫瘍活性物質 GKK1032 類の合成研究
菊地 拓也, 阿部 秀樹, 渡邊 一弘, 加藤 正

第 21 回万有仙台シンポジウム, 2010 年 6 月 5 日, 仙台

- ⑫ p21^{ras} ファルネシルトランスフェラーゼ阻害物質 TAN-1813 の合成研究
大川法子, 工藤恭輔, 渡邊一弘, 阿部秀樹, 加藤 正
日本薬学会第 130 年会, 2010 年 3 月 29 日, 岡山
- ⑬ p21^{ras} ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤 TAN-1813 の合成研究
大川法子, 工藤恭輔, 渡邊一弘, 阿部秀樹, 加藤 正
第 48 回日本薬学会東北支部大会, 2009 年 10 月 18 日, 仙台
- ⑭ ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤スピルコスタチン A, B, および FK228 の全合成
渡邊一弘, 瀧澤俊也, 成田紘一, 佐藤静香, 阿部秀樹, 加藤 正
第 4 回東北薬科大学ハイテク・リサーチシンポジウム, 2009 年 5 月 29 日, 仙台

〔図書〕(計 3 件)

- ① 加藤 正, 化学同人, 天然物合成で活躍した反応: 実験のコツとポイント, 2011, 4 ページ
- ② 加藤 正, 他共著, シーエムシー出版, 天然物全合成の最新動向, 2009, 17 ページ
- ③ 加藤 正, 他共著, 化学同人, 天然物の全合成: 2000~2008 (日本), 2009, 3 ページ

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 1 件)
名称: 新規ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ阻害剤及び医薬組成物
発明者: 石岡千加史, 西條 憲, 加藤 正
権利者: 国立大学法人 東北大学
種類: 特許権
番号: 2011-217378
出願年月日: 2011 年 9 月 30 日
国内外の別: 国内

〔その他〕

東北薬科大学
医薬合成化学教室ホームページ
<http://www.tohoku-pharm.ac.jp/laboratory/iyakugo/index.html>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
加藤 正 (KATOH TADASHI)
東北薬科大学・薬学部・教授
研究者番号: 50382669
- (2) 研究分担者
渡邊 一弘 (WATANABE KAZUHIRO)
東北薬科大学・薬学部・講師
研究者番号: 10382673