

平成23年 3月 4日

財団法人富山第一銀行奨学財団
理事長 金岡 純二 殿

助成研究成果概要報告書

教育機関名 : 富山大学	助成金額 : 900 千円	
研究代表者 : 松谷 裕二	所属 : 医学薬学研究部 (薬)	職位 : 教授
研究題目 : 富山発、オリジナル医薬品開発を目指した新規複素環化合物の 合成と抗癌剤創薬への展開		

【研究概要】

(1)種々の置換基を有するジアザベンゾトロポン誘導体の合成

新規複素環骨格であるジアザベンゾトロポン誘導体に抗癌活性を見出したことを受け、置換基にバリエーションを持たせた多様な誘導体合成の検討を行った。骨格構築には、ベンジシクロブテン誘導体の連続的熱反応という独自の手法を用い、更に合成した複素環上の官能基変換により様々な誘導体化を試みた。

(2)合成したジアザベンゾトロポン誘導体の反応性の検討

ジアザベンゾトロポン誘導体の、タンパクや酵素などの標的生体分子との相互作用について知見を得るため、それらの基本的な化学反応性について検討を行った。

(3)ジアザベンゾトロポン誘導体のアポトーシス誘導活性評価と分子設計

合成、供給されたジアザベンゾトロポン誘導体について、ヒトリンパ腫細胞を用いてアポトーシス誘導活性のスクリーニングを行い、構造活性相関についての考察を行った。

【成果要約】

(1)ジアザベンゾトロポン骨格の1位にアリール基を有する誘導体11種と、1位無置換の誘導体2種、あわせて13種の新規化合物を得た。いずれも、共通の鍵環化反応を活用し、一般性高く高収率にて合成することに成功した。

(2)これらの誘導体の化学反応性について精査したところ、触媒量のアミン類存在下に脱窒素反応が進行して、インダノン誘導体へと変換されることが見出された。これはジアザベンゾトロポン骨格の持つ電子欠損性に起因するものと考えられ、生体内求核性分子との相互作用を示唆する結果である。

(3)合成した13種の化合物について、ヒトリンパ腫細胞(U937)を用いてアポトーシス誘導能を調査した。その結果、1位のアリール基が必須であること、またアリール基の4位にイソプロピル基を有する誘導体が最も強力な活性を示すことが明らかとなった。これらの結果を次の分子設計へとフィードバックし、更に有効性の高い抗癌剤シーズを探索中である。