

β -ラクタマーゼにより選択的に活性化される抗がん剤プロドラッグの合成

(東北大多元研¹⁾) ○上原 満季¹・小関 良卓¹・笠井 均¹

Synthesis of a β -Lactamase-Activated Anticancer Prodrug (¹*Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials, Tohoku University*) ○Mitsuki Uehara,¹ Yoshitaka Koseki,¹ Hitoshi Kasai¹

Cephalosporin, a β -lactam antibiotic, is known to be hydrolyzed by β -lactamases¹⁾²⁾. In this study, we have designed a conjugate of cephalosporin linked with SN-38, an anticancer drug, as a newly designed prodrug activated by the ring-opening reaction of the β -lactam by β -lactamase.

The synthetic route in this study is shown in Fig 1. The cephalosporin derivative **1** was reacted with SN-38 to afford ether **2**, and sulfoxide **3** was obtained by oxidizing the sulfide in the cephalosporin moiety. Finally, the PMB group was removed to achieve the synthesis of the target compound **4** by 3 steps in 37% overall yield. We are now investigating whether SN-38 can be released from **4** by the addition of β -lactamase.

Keywords : β -lactamase; Cephalosporin; SN-38; Prodrug

β -ラクタム系抗生物質であるセファロスポリンは β -ラクタマーゼにより加水分解されることが知られている¹⁾²⁾。本研究では、このセファロスポリンに抗がん剤 SN-38 を結合させ、 β -ラクタマーゼによる β -ラクタム環の開環をトリガーとして SN-38 が放出される新規プロドラッグの開発を目指している。

本研究における合成経路を Fig 1 に示した。セファロスポリン誘導体 **1** と SN-38 のエーテル化反応により **2** を合成し、スルフィドを酸化することでスルホキシド **3** を得た。最後に、PMB 基を脱保護し、3 工程 37% で目的化合物 **4** の合成に成功した。現在、実際に β -ラクタマーゼの加水分解による SN-38 の放出が起こるか検討中である。

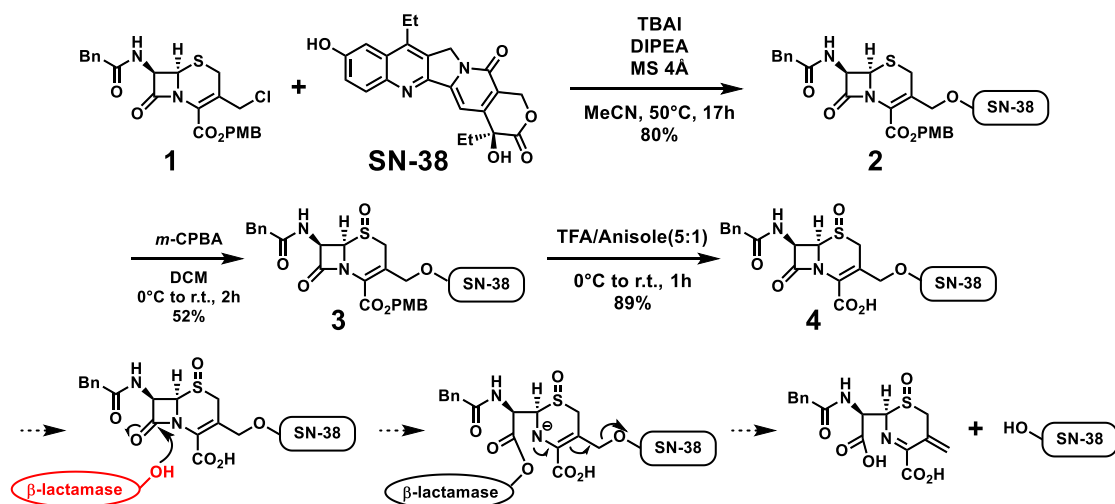


Fig 1 目的化合物の合成経路

- 1) R. M. Phelan, *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 1261–1263.
- 2) L. E. Evans, *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2019**, 62, 4411–4425.