

光誘起型環化反応を用いたトポイソメラーゼ阻害剤の光構築

(東北大多元研¹・東北大院理²) ○川森 有沙^{1,2}・岡村 秀紀^{1,2}・飯田 百香^{1,2}・金山 唯^{1,2}・永次 史^{1,2}

Photo-construction of topoisomerase inhibitors by the photo-inducible cyclization reaction (¹IMRAM, Tohoku Univ., ²Grad.Sch.Sci., Tohoku Univ.) ○ Arisa Kawamori,^{1,2} Hidenori Okamura,^{1,2} Momoka Iida,^{1,2} Yui Kaneyama,^{1,2} Fumi Nagatsugi^{1,2}

Photocontrol of drug activity has been attracting considerable attention as a method to develop medicine with less side effects. Our group recently developed a novel photocyclization reaction which proceeds *via* N-O homolysis of *o*-nitrobenzyl (*o*NB) oxime ether under biological conditions. In this study, we aimed to demonstrate photo-triggered construction of drug molecules in living cells using our photoreaction. Specifically, we designed precursor molecules that provide topoisomerase I inhibitors upon photocyclization reaction. We will report details of molecular design, synthesis, and photoreaction in the presentation.

Keywords : Photoreaction, Prodrug, Topoisomerase I inhibitor, N-containing aromatics, Cyclization reaction

薬理効果の光制御は、副作用の少ない薬効発現につながるため、大きな注目を集めている。その代表例として、薬物分子を光切断性保護基と結合させ、光で活性を制御する光ケージド法が活発に研究されてきた。しかし、光切断性保護基を用いる本法では、光保護基を導入可能な置換基が必要であり、適用可能な化合物が限られるという問題点がある。一方、当研究室では、*o*-ニトロベンジル (*o*NB) 基を付与したビアリールオキシムに光を照射することで、細胞内でフェナントリジン骨格を構築できる分子内光環化反応の開発に成功している¹⁾。本研究では、新規光環化反応を用いて、従来法を適用できなかった薬物分子の光制御を実証することを目的とした。具体的には、トポイソメラーゼ I の阻害剤である Topovale²⁾に着目した。Topovale は、正常細胞にも毒性を示すためプロドラッグ化が有効と考えられるが、光ケージド法の適用は困難である。そこで、新規光環化反応を介して Topovale 誘導体を与える前駆体を設計した (図 1)。発表では、分子設計と合成及び光反応の詳細について議論する。

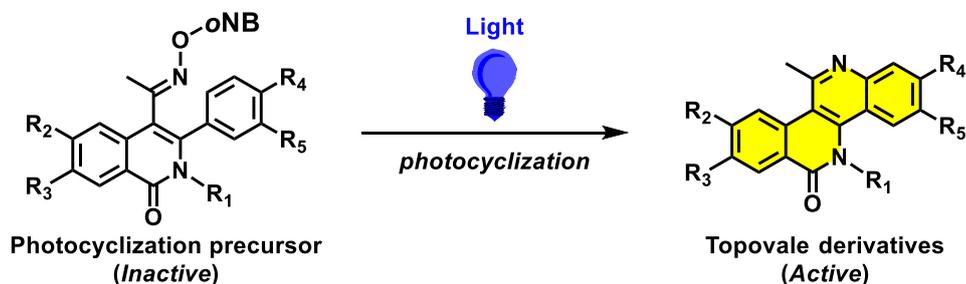


図 1 分子内光環化反応によるトポイソメラーゼ I 阻害剤の光構築

1) H. Okamura*, M. Iida, Y. Kaneyama, F. Nagatsugi*, *Org. Lett.* **2023**, accepted.

2) T. K. Li, P. J. Houghton, S. D. Desai, *et al.*, *Cancer Res.* **2003**, 63, 8400-8407.