

近年、シグナル伝達系に關与するキナーゼ阻害薬の開発が注目を集めている。今回、著者は担癌モデルマウスにおいて顕著な治療効果を示した TAK-1 阻害剤 LL-Z1640-2 及びその誘導体を利用した迅速キナーゼ阻害剤スクリーニング法の確立を目指し研究を行った。本法では強力な共有結合型キナーゼ阻害剤として知られる天然マクロライド群に、当研究室で見出された極小傾向分子 1,3a,6a-triazapentalene (以下 TAP) を搭載させ、Activity-Based Probe として利用することを目的としている。これにより、本マクロライド群が阻害するキナーゼに対して高い親和性を有する阻害剤候補評価スクリーニング系を確立できると考えた。天然マクロライドを基盤とした TAP 搭載型プローブを合成するにあたり、まず強力な生物活性及びキナーゼ阻害活性を有する LL-Z1640-2 の全合成経路の確立を目指し検討を行った。その結果、合成終盤での分子内閉環メタセシス反応を鍵段階にして LL-Z1640-2 の不斉全合成を達成した。現在、本合成経路からの TAP 導入について検討を行っている。

Total Synthesis and Synthetic Studies on LL-Z1640-2 and TAP-LL-Z1640-2

