

カンプトテシン誘導体の合成および抗腫瘍活性
(7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシンの水溶性カルバメート誘導体)

沢田誠吾*, 岡島 悟*, 相山律男*
野方健一郎*, 古田富夫*, 横倉輝男*
杉野栄一, 山口健太郎**, 宮坂 貞**

Chem. Pharm. Bull. 39(6)1446-1454(1991)

Synthesis and Antitumor Activity of 20(S)-Camptothecin
Derivatives: Carbamate-Linked, Water-Soluble Derivatives
of 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin

Seigo SAWADA*, Satoru OKAJIMA*, Ritsuo AIYAMA*
Ken-ichiro NOKATA*, Tomio Furuta*, Teruo YOKOKURA*
Eiichi SUGINO, Kentaro Yamaguchi** and Tadashi MIYASAKA**

ABSTRACT Novel 36 derivatives(6), bonding the phenolic hydroxyl group of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin(4) with diamines through a monocarbamate linkage, were synthesized and their antitumor activity was evaluated *in vivo*. The derivatives were soluble in water as their HCl salts with the E lactone ring intact and exhibited significant antitumor activity. One of the derivatives, 6-27 showed excellent activity against L1210 leukemia and other murine tumors. the structure of its hydrochloride trihydrate (CPT-11) was determined by spectroscopic and crystallographic methods.

抄録 強力な抗腫瘍性アルカロイドとして知られているカンプトテシンに対して、抗腫瘍性の増強、副作用の軽減および水溶性化を目的として誘導化を行った。7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシンをリード化合物とし、10位水酸基に種々のジアミンをカルバメート結合を介して結合させた誘導体を36例合成した。抗腫瘍性の検討は、マウスを用いてP388 leukemia, L1210leukemia, B16 melanoma, Salcoma 180およびMeth Aの各系において検討した。いずれの誘導体も用量依存的に抗腫瘍活性の発見が見られたが、活性および水溶性を考慮し、7-エチル-10-ピペリジノピペリジノカル

ボニルオキシカンプトテシン (CPT-11) を最適化合物として選択した。CPT-11は
言わばプロドラッグであり、生体内でカルバメート結合が開裂し、7-エチル-10-ヒド
ロキシカンプトテシンに変換されることによって作用が発現する。

* Yakult Institute for Microbiological Research ヤクルト本社中央研究所

** School of Pharmaceutical Sciences, Showa University 昭和大学薬学部