

27N-am08

疑似対称型タモキシフェンの迅速合成ならびに抗腫瘍活性

椎名 勇¹, 中田 健也¹, 佐野 義之¹, 佐々木 茜¹, ○宮本 知実¹, 藤森 景子¹,
池北 雅彦², 長原 礼宗³, 羽染 芳宗², 猪俣 健太郎², 矢守 隆夫⁴, 山崎 佳波⁴
(¹東京理大理, ²東京理大理工, ³東京電大理工, ⁴癌研 化療セ)

【目的】 複数の芳香環を有する4置換オレフィン類は選択的エストロゲンレセプター調整因子として体内で作用することが知られており、特に、タモキシフェン(1)は抗エストロゲン作用により乳がん細胞の異常増幅を阻害する有効な薬剤として世界的に使用されてきた。ごく最近、我々の研究室では芳香族アルデヒド、アリルシランおよびアニソールの混合物に金属触媒を作用させることにより、対応する3成分縮合体を一挙に与える新反応を開発し、これを活用して1をわずか3工程で合成することに成功した。本研究ではこの手法を用いて疑似的な対称性を有する1の類縁体(RID類)を調製し、それらの抗腫瘍活性をヒト癌細胞スクリーニング(JFCR 39)を用いて評価した。

【結果・考察】 四塩化ハフニウムの存在下、4-ピバロイルオキシベンズアルデヒド、シンナミルシランおよびアニソールの3成分連結反応により対応する縮合体を高収率で得た。この分子を鍵化合物とし、4種類の疑似対称型タモキシフェン類(RID-A, B, C, D)を調製した。ヒト白血病 HL-60 細胞、ならびに JFCR 39 スクリーニングの結果から、RID-A および B に強い抗腫瘍性が見られ、一方で RID-D はほとんど殺細胞活性を示さないことが明らかとなった。興味深いことに、COMPARE 解析の結果、RID-B はタモキシフェンも含め既存の抗癌剤とは異なる作用機序を持つことが判明した。

