

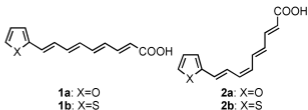
27P-am252

ヘテロ5員環構造を疎水性ファーマコフォアとして有する新規レチノイドの創製
○野口 真行¹, 天野 陽平¹, 村竹 英昭¹, 影近 弘之², 首藤 紘一¹(¹乙卯研,
²東京医歯大院疾患生命研)

【目的】レチノイドは、核内受容体 RAR α , β , γ と結合することでこれらの転写活性を誘導し、細胞増殖、分化調節を始めとする生体機能に不可欠な作用を示す。

本研究では、急性前骨髄球性白血病の治療薬である Am80 (タミバロテン) を始めとする既存レチノイドに比し、より優れた活性を示す化合物を探索するとともに、レチノイドの構造活性相関 (SAR) をより確実なものとするべく検討を行った。

【結果】RAR の内因性リガンドである all-*trans*-retinoic acid (ATRA) をリード化合物とした **1a,b** 及び **2a,b** の合成が報告されているが、別途合成単離したところ、これらにレチノイド活性は認められなかった。この結果より、疎水性官能基の導入が不可欠であると考察し、5員複素環部の 4, 5 位に 2つのイソプロピル基を導入することで脂溶性部を嵩高くした。更にアミド結合により安定性向上を図ること



ことで種々高活性の新規レチノイド (**3-7**, etc) の合成に成功した。

本発表では、これらを基本骨格とした化合物に関して、リンカー部、及び安息香酸部類縁化合物についても併せて報告する。

