

26N-pm05

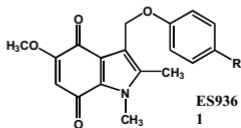
NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 を標的とした新規放射性薬剤の合成

○佐々木 順一¹, 向 高弘¹, 山本 文彦¹, 前田 稔¹(¹九大院薬)

【目的】キノンを 2 電子還元することで生体防御に寄与しているとされる NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1)は、膵臓癌や肺癌といった多くの固形腫瘍において高発現していることが報告されている。本研究では、NQO1 が腫瘍の核医学診断、治療を目的とした放射性薬剤の標的分子として有用ではないかと考え、NQO1 に選択的に結合する放射性薬剤の開発を計画した。

【方法】NQO1 に対する選択的阻害剤である 5-methoxy-1,2-dimethyl-3-[(4-nitrophenoxy)methyl]indole-4,7-dione (**ES936**)をリード化合物とし、**ES936** のニトロ基をヨウ素原子に置換した化合物 **1** を設計した。また、標識前駆体としてトリブチルスズ体 **2** を合成することとした。

【結果】Ethyl 5-hydroxy-2-methylindole-3-carboxylate を出発原料とした 4 段階の反応により得た 3-(hydroxymethyl)-5-methoxy-1,2-dimethylindole-4,7-dione に、p-iodophenol を反応させることで、**1** を総収率 19% で得た。また、**2** は **1** に hexabutyliditin を反応させることにより収率 17% で得た。¹²⁵I 標識反応は **2** を前駆体とした求電子置換反応により行い、放射化学的収率 80%、放射化学的純度 99% 以上で [¹²⁵I]**1** を得た。今後、インビトロ実験、マウスでの評価を行い、NQO1 を標的とする放射性薬剤としての有用性を評価する予定である。



ES936 : R=NO₂

1 : R=I

2 : R=SnBu₃