

31Y-am08

RXR アゴニスト前駆体を利用した簡便かつ系統的な RXR リガンドの創出

○中山 真理子¹, 山田 翔也¹, 大田 由衣¹, 篠崎 亮介¹, 川田 浩平¹,
大澤 史宜^{1,2}, 深井 良祐¹, 加来田 博貴¹(¹岡山大院医歯, ²理化学研)

【背景・目的】我々は、がん・糖尿病といった慢性疾患治療のターゲットとしてレチノイド X 受容体 (RXR) に注目している。RXR リガンドは各種報告されているが、それらはアゴニストとアンタゴニストで異なる原料から合成されるため、系統的な化合物創出には多くの行程を要する。そこで演者らは、簡便かつ系統的な RXR リガンド創出法の確立を目指し、本研究を行った。

【結果】RXR アゴニストからアンタゴニストへの変換に関しては、詳細な構造活性相関研究がなされている。この知見に基づく演者らの見出した RXR フルアゴニスト NEt-3IB (R: H; **1a**) のベンゼン環上 6 位にアルキル鎖等のかさ高い置換基の導入により、RXR アゴニストからパーシャルアゴニスト、アンタゴニストの創出が可能と考えられた。興味深いことに、**1a** のこの位置はアルコキシ基とアミノ基により反応性に富む。そこで、**1a** のメチルエステル体を原料にヨード化を施し、パラジウム触媒を用いて、炭素炭素結合形成や炭素窒素結合形成を行った。その結果、アセチレン (R: C≡CH; **1b**)、フェニル基 (R: Ph; **1c**)、アニリノ基 (R: NHPh; **1d**)、スチレン (R: CH=CH-Ph; **1e**) などを導入した化合物の合成に成功した。さらに、これらについて RXR を介した転写活性化能を調べたところ、**1b**, **1c** は RXR アゴニスト活性を、**1d**, **1e** などのかさ高い基を導入した化合物については RXR アンタゴニスト活性を示すことを見出した。本研究で確立した RXR リガンド創出法は、RXR アゴニスト前駆体を用いて簡便かつ系統的に RXR リガンドを合成できることから、RXR リガンド研究にも資する成果と言える。

