

22T-am04S

種差の解消を指向した GPR35 アゴニストの合成研究

○永沼 美弥子¹, 渡邊 智博¹, 橋本 知子¹, 小出 拓人¹, 手塚 一燈¹, 橋本 直季¹, 赤木 荘太², 古田 和幸², 山本 雄大³, 長島 颯太³, 常盤 広明³, 田中 智之⁴, 大野 修¹, 松野 研司¹ (¹工学院大・先進工, ²岡山大・薬, ³立教大・理, ⁴京都薬大)

【目的】オーファン G タンパク質共役受容体 (GPCR) である GPR35 の活性化は、IL-4 等の炎症性サイトカインの産生を抑制することから、そのアゴニストは抗アレルギー薬として期待されている¹。しかしながら多くの既知アゴニストは、ヒトと齧歯類間の種差が大きいいため、治験に際して非臨床試験結果の外挿が困難である。既に当研究室では、『2つの酸性官能基の存在が種差の解消に重要』というコンセプトから種差の小さい GPR35 アゴニスト **1** を見出し、その構造最適化を検討している。本研究では、構造活性相関の解明および強活性化化合物の多様化を目的に、化合物 **1** の誘導体を合成した。

【結果・考察】化合物 **1** 誘導体の GPR35 アゴニスト活性を評価した結果、予想に反して、クロモン環 6 位にエステル基を有する化合物においても、種差を解消した強力な活性が認められた。そのため、同部位に水素結合受容性置換基 (HBA) を有する化合物は、種差なく強力な GPR35 アゴニスト活性を示すことが期待された。そこで、クロモン環 6 位フェニル基に様々な HBA を導入した化合物を設計・合成したところ、期待通り種差を解消し、強活性を示した。また、重要置換基の空間配置を最適化するため、骨格変換した化合物を合成・評価した。本発表では、化合物合成、GPR35 アゴニスト活性の評価結果および GPR35 ホモロジーモデルとのドッキングシミュレーション結果について報告する。

¹*Trends Pharmacol. Sci.* **2011**, *32*, 317-325.

