



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE,

SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

明 細 書

アルコキシ基を有するレキシノイド化合物

技術分野

- [0001] 本発明は、核内受容体であるレチノイドX受容体(retinoid X receptor;RXR)に対し、作動性若しくは拮抗性物質として作用する化合物(以降、「レキシノイド化合物」と称す。)であり、アルコキシ基を有する新規化合物に関する。さらにはその作用に関する。
- [0002] 本出願は、参照によりここに援用されるところの日本出願特願2007-048059号及び特願2007-246591優先権を請求する。

背景技術

- [0003] レチノイドX受容体(以降、「RXR」と略す。)は、9-cisレチノイン酸やドコサヘキサエン酸(DHA)を内因性リガンドにすると考えられている、リガンド依存的な転写因子である核内受容体の一つである。その機能は、ホモ二量体として、また種々の核内受容体とヘテロ二量体を形成し発揮される(非特許文献1)。
- [0004] RXRのヘテロ二量体のパートナーとしては、細胞分化や増殖に関与するレチノイン酸受容体(RAR)、同じく細胞分化や増殖また骨代謝に関与するビタミンD受容体(VDR)、脂質代謝に関与するペルオキシソーム増殖剤応答性受容体(PPAR)、甲状腺ホルモン受容体のチロイドホルモン受容体(TR)のほか、薬物代謝酵素で知られるCYP3A4発現に関わるPXRなどがある。従って、RXRの機能とこれら核内受容体の活性発現は密接な関係にあり、RXR機能を制御する作動性もしくは拮抗性物質は、これらのヘテロ二量体の機能を制御することが可能になる(非特許文献2)。
- [0005] 例えば、RAR作動性物質であるAm80(一般名:タミバロテン:再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病の治療薬:4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)carbamoyl] benzoic acid:非特許文献3)は、 3.3×10^{-10} M濃度で単独に存在する場合はほとんど細胞分化誘導作用を示さないのに対し、Am80とRXR作動性物質を併用すると、RXR作動性物質はAm80のシナジストとして機能し、有意な分化誘導作用が見られるようになる(非特許文献4)。このようなRXR作動性物質による核

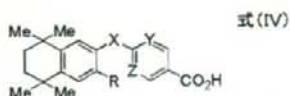
内受容体ヘテロ二量体に対するシナジスト効果はRARに対してのみならず、RXRとヘテロ二量体を形成するVDRやPPAR等においても見られる。すなわち、このような核内受容体を標的とした脂溶性の高い医薬分子において、その薬物を低容量で用いても効果を発揮させるシナジストとして効果が発揮できる。

- [0006] またRXR拮抗性物質は、選択的にRXR含有ヘテロ二量体の機能を抑制することも可能になる。例えば、RXR拮抗性物質であるHX531は、PPAR-RXRヘテロ二量体に対し、その機能を抑制することで、インスリン抵抗性及び肥満を改善することができる。そのため、II型糖尿病に対する医薬応用が期待されている(非特許文献5)。
- [0007] RXR作動性物質は、RXRを含有する核内受容体ヘテロ二量体を介した作用に限ることはない。例えば、乳がん治療に用いられるタモキシフェンは、RXRとヘテロ二量体を形成しないエストロゲン受容体(ER)が分子標的であるものの、RXR作動性物質がエストロゲン抵抗性乳がんにおいて、その抵抗性を改善する報告がされている(非特許文献6)。さらに、RXR作動性物質単独もしくはタモキシフェンとの併用による発がん予防効果も報告されている(非特許文献7)。またタキソール抵抗性がんにおける、RXR作動性物質の有効性も報告されている(非特許文献8)。加えて、RXR作動性物質の血管新生抑制作用も報告されている(非特許文献9)。
- [0008] また、RXR作動性物質は単独投与においても興味深い生理活性が得られている。たとえばII型糖尿病モデルマウスにRXR作動性物質を投与すると、インスリン抵抗性が改善され血糖値低下が見られることが報告されている(非特許文献10)。
- [0009] またRXR作動性物質は、毛根周期に作用し毛髪育成作用があることから、育毛剤としての応用も報告されている(特許文献1)。
- [0010] RXR作動性物質及び拮抗性物質は、総じてレキシノイドといわれる。従来開発されているレキシノイド化合物は脂溶性が高いものが多く($\log P > 7$)、体内蓄積、又は胎盤関門通過による催奇形性が不安視された。一般に、レキシノイドは、一般式IIIで表されるようなテトラメチルテトラヒドロナフチル基を特徴とする疎水性部位と、安息香酸等からなる酸性部位を、部分構造に有する化合物である。(非特許文献11、非特許文献12、特許文献2)例えば、Xに $C=CH_2$ 、Rにメチル基、Y及びZにCHを有する化合物LGD1069などが知られる(非特許文献13)が、これらはいずれも脂溶性が高い。

[0011] RXRには3つのサブタイプ(α 、 β 、 γ)があることが知られている(非特許文献14)。しかし、現在サブタイプ選択的リガンドは合成されていない(非特許文献15)。

[0012] 一般式IV:

[化4]



- [0013] 非特許文献1: Science, 290, pp.2140-2144, 2000
 非特許文献2: Cell, 83, pp.841-850, 1995
 非特許文献3: アムノレイク錠2mg<タミバロテン製剤>日本新薬販売添付文書(2005年6月作成)
 非特許文献4: Journal of Medicinal Chemistry, 37, pp.1508-1517, 1994
 非特許文献5: The Journal of Clinical Investigation, 108, pp.1001-1013, 2001
 非特許文献6: Cancer Research, 58, pp.479-484, 1998など
 非特許文献7: Cancer Letters, 201, pp.17-24, 2003
 非特許文献8: Clinical Cancer Research, 10, pp.8656-8664, 2004
 非特許文献9: British Journal of Cancer, 94, pp.654-660, 2006
 非特許文献10: Nature, 386, pp.407-410, 1997
 非特許文献11: Journal of Medicinal Chemistry, 48, pp.5875-5882, 2005
 非特許文献12: Journal of Medicinal Chemistry, 38, pp.3368-3383, 1995
 非特許文献13: Journal of Medicinal Chemistry, 37, pp.2930-2941, 1994
 非特許文献14: Cell, 83, pp.835-839, 1995
 非特許文献15: The Journal of Nutrition, 130, pp.479S-482S, 2000
 非特許文献16: Chemistry & Pharmaceutical Bulletin, 48, pp.1504-1513, 2000
 非特許文献17: Journal of Medicinal Chemistry, 42, pp.742-750, 1999
 特許文献1: 米国特許第5,962,508号公報
 特許文献2: 国際公開パンフレットWO00/66595号公報(複素環カルボン酸誘導体)
 特許文献3: 特開平10-338658号公報(レチノイド作用調節剤)