

29【P2】 I -391

受容体構造に適合する球状疎水性構造単位を利用したエストロゲン受容体調節剤の設計と合成

○遠藤 泰之¹, 吉見 友弘¹, 鈴木 智晴², 太田 茂²(¹東北薬大,²広島大院医歯薬)

【目的】我々はハウ素クラスターを構造単位とした核内受容体リガンドの設計・合成を行い、生体内リガンド:エストラジオール (E2) を上回るアゴニスト活性を示す BE120 (**1**)を得ている。また、**1** の hydroxymethyl 基を欠く BE100 (**2**)も E2 に近いエストロゲン受容体 (ER) との親和性を示す。これはカルボランの球状の形状と疎水性表面が ER の疎水領域に E2 以上に適合することを示す。そこで、類似の球状疎水性を有する炭素骨格との異同を検討するとともに選択的エストロゲン受容体調節薬 (SERM) を目指した分子設計・合成を行った。

【方法・結果】**2** の *p*-カルボラン環をアダマンタンに変換した **3** は転写活性化試験で **2** の活性よりは低下するものの、内分泌攪乱物質とされる 4-*t*-octylphenol を遥かに上回るアゴニスト活性を示した。一方、我々の開発した SERM のひとつである BE360 (**4**) の *o*-カルボラン環を 2,2,2-bicyclooctene 骨格に変換した **5** では、**4** のアンタゴニスト活性が低下し、アゴニスト作用が増強することを見出した。現在 **4** 及び **5** 関連誘導体の合成・活性評価を行っているが、このアプローチが SERM の選択肢となり得る新規骨格の化合物群の発見に寄与すると考えている。

