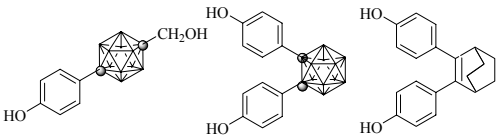
31-1038 W19-6

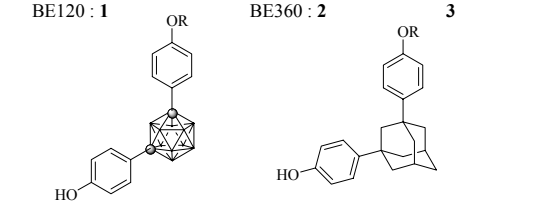
球状疎水性構造単位を利用したエストロゲン受容体調節薬の設計と合成

○小川 卓巳[1]，太田 公規[1]，遠藤 泰之[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】我々はこれまで、カルボラン (dicarba-*closo*-dodecaborane) を構造単位とした核内エストロゲン受容体リガンドの設計・合成を行い、生体内リガンドであるエストラジオール (E2) を上回るアゴニスト活性を示す BE120 (**1**) や選択的エストロゲン受容体調節薬 (SERM) である BE360 (**2**) を得ている。また、**2** の *o*-カルボラン環を bicycle[2,2,2]octene 骨格に変換した **3** は、**2** が示す活性と大きく異なり、強いアゴニスト活性を示すという大変興味深い結果を得ている。また、*m*-カルボラン環を有する **4** がエストロゲン受容体 (ER) と親和性があることも見出している。そこで、*m*-カルボランを利用した SERM の設計・合成を行うとともに、対応する球状炭化水素骨格としてアダマンタンを選択し、これら誘導体における活性の相違について検討した。



BE120 : **1**　　BE360 : **2**　　**3**



R=H	**4**	R=H	**10**
$CH_2CH_2N(CH_3)_2$	**5**	$CH_2CH_2N(CH_3)_2$	**11**
$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$	**6**	$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$	**12**
$CH_2CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$	**7**		
$CH_2CH_2N(CH_2)_4$	**8**		
$CH_2CH_2N(CH_2)_5$	**9**		

【方法・結果】ER に対する結合試験において *m*-カルボラン誘導体 **5–9** は、E2 の数十分の一程度の親和性を示し、アダマンタン誘導体 **10-12** はそれより弱い親和性を示した。また、これらの化合物の転写活性化試験による評価も行った。