

31-1037 W19-5

カルボラン含有アンドロゲン受容体(AR)リガンドの構造活性相関

○後藤 徳仁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】 carborane (dicarba-*closo*-dodecaborane)類は炭素原子 2 個、ホウ素原子 10 個を含むクラスター化合物であり、球状の立体構造と、炭化水素に相当する疎水性と化学的、熱的安定性を有する。当教室では carborane を疎水性ファーマコフォアとした、強力なアンドロゲン受容体(AR)アンタゴニスト活性を示す化合物 **BA341** を見出している。本研究では、強力な AR アンタゴニスト活性を有するカルボラン誘導体の創製を目的とし、AR アンタゴニストである bicalutamide を基に **BA341** の水酸基側鎖の構造展開を行った。

【方法】 **BA341** から導かれるエポキシド体 **1** を中間体とし、様々な求核剤を反応させることで、B 環上の置換基 R、及び linker X を種々変換したカルボラン含有 bicalutamide 様誘導体 **2** を合成した。化合物の活性は AR を介する転写活性化試験により評価した。

【結果・考察】 bicalutamide 様誘導体 **2** はいずれも抗アンドロゲン活性を示すものの、**BA341** 以上の活性を見出すことはできなかった。**BA341** をはじめとするカルボラン含有 AR アンタゴニストの活性はカルボラン環の嵩高さに依存していることが明らかとなり、カルボラン環への直接的な立体修飾が AR アンタゴニスト活性を増強するのに重要であると考えられる。

