

29K-am09S

PR アンタゴニスト活性を有する新規ベンゼンスルホンアミド誘導体の創製

○山田 歩¹, 森 修一¹, 藤井 晋也¹, 影近 弘之¹(¹東京医歯大院疾患生命・生材研)

【背景】プロゲステロン受容体 (PR) は、内因性リガンドであるプロゲステロン等の結合により標的遺伝子の転写を活性化し、女性生殖機能等を制御する核内受容体である。現在臨床に用いられている PR リガンドはいずれもステロイド骨格を有しているため、交差活性の少ない非ステロイド型 PR リガンドの創製が求められている。演者らはこれまでに、PR と相同性が高いアンドロゲン受容体 (AR) アンタゴニスト創製研究において、化合物 **1** 等のジフェニルエーテル構造を有するベンズアミド誘導体が、AR アンタゴニストとして機能することを報告した。今回これまでに合成した化合物 **1** の各種誘導体について、PR に対する評価系を用いてスクリーニングを行い、得られた活性化化合物をリードとして高活性化化合物の創製を検討した。

【方法・結果】化合物 **1** の各種誘導体を用いて、内在的に PR を発現しているヒト乳癌細胞株 T47D を用いたアルカリホスファターゼアッセイにより PR 機能制御活性を評価した。その結果、スルホンアミド構造を有する化合物に PR アンタゴニスト活性を見いだした。本化合物をもとに構造展開することにより、高い PR アンタゴニスト活性を有するベンゼンスルホンアミド誘導体 **2** 等を得た。これら新規 PR アンタゴニストの合成と構造活性相関の詳細について報告する。

