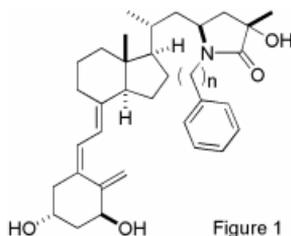


29TG-am08

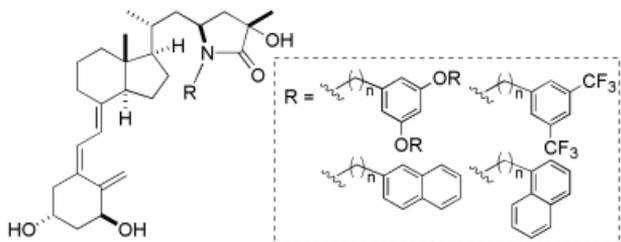
ビタミンDアンタゴニスト DLAM の芳香環上における構造展開

○阿部 純子¹, 宇根内 史¹, 東邦 瑠衣¹, 中村 優子², 高木 健一郎²,
落合 鋭士², 堀江 恭平², 齋藤 博², 竹之内 一弥², 長澤 和夫¹(¹東京農工大院
工,²帝人ファーマ 骨・関節研)

【目的】ビタミンDレセプター(VDR) アンタゴニストは、骨パジェット病などのビタミンD機能亢進症治療薬となる可能性を有するのみならず、ビタミンDの作用機序解明に有用なツールとしても期待されている。我々はこれまでに側鎖にラクタム環を有するビタミンD誘導体(DLAM) を設計・合成し、ラクタム窒素原子上にアルキル基を導入した誘導体(Figure 1) がVDRに対するアンタゴニスト活性を示すことを見出した^{1,2}。本研究では、DLAM誘導体のアンタゴニスト活性増強を目的に、ラクタム窒素上芳香族環の置換基、および芳香族環の種類を様々に変換したDLAM誘導体を合成し、それらのVDR親和性・アンタゴニスト活性を評価した。



【結果】ラクタム窒素上のベンゼン環に電子吸引基および電子供与基を導入した場合、前者ではアンタゴニスト活性が消失したが、後者では活性が向上した。またベンゼン環の代わりにナフタレン環を導入した一



部の誘導体においては、VDR 親和性・アンタゴニスト活性共に大幅に向上した。

1) Y. Kato, K. Nagasawa et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 2579. 2) Y. Nakano, K. Nagasawa et al., *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 2398.