

## 29[P2] I -390

A 環部および側鎖ダブル修飾 19-ノルビタミン D アナログの合成

○小林 えみ<sup>1</sup>, 岩崎 由紀子<sup>1</sup>, 清水 正人<sup>2</sup>, 大森 正幸<sup>3</sup>, 山田 幸子<sup>1,2</sup>(<sup>1</sup>東京医歯大生材研,<sup>2</sup>東京医歯大疾患生命研,<sup>3</sup>中外製薬)

【目的】 ビタミンDレセプターのリガンド結合ポケットにおいて、リガンドのA環 $\alpha$ 面(上面)は疎水性、 $\beta$ 面は親水性環境となっている。2 $\alpha$ 位に疎水性置換基をもつ2,2'-ジ置換 19-ノルビタミンDアナログ **1d**, **3d**, **5d** は、2 $\beta$ 異性体に比べ強力な生物活性を発現する。側鎖に 22-エン構造を含むビタミンDアナログはカルシウム吸収作用が弱いことから乾癬症や癌の治療薬として有効である。20-エピ-22-オキサ構造を持つ側鎖は強力な転写活性化能を有する。これら興味深い活性プロフィールを持つ置換基を側鎖部に導入した 2,2'-ジ置換 19-ノルビタミンDアナログ **1a-c**~**6a-c** を合成し、構造活性相関について明らかにする。

【結果】 標的とするハイブルッド型 19-ノルビタミンDアナログは 22-エン、22,24-ジエントリホモあるいは 20-オキサ構造を側鎖に持つC/D環グランドマンケトン体とA環部ホスフィンオキシド体との Wittig-Hornor 反応により合成した。A環部ホスフィンオキシド体は D-グルコースから、またC/D環ケトン体は Inhoffen-Lythgoe diol からそれぞれ誘導した。現在、合成したアナログのビタミンDレセプターの結合活性および他の生物活性について検討中である。

