

2-Propoxy-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃の合成とヒトCYP27A1による代謝活性化

橋高 敦史¹, 齋藤 望¹, 安部 大輔², 楠堂 達也², 太田 美穂³, 須原 義智¹, 藤島 利江¹, 高山 浩明¹, 井上 國世², 榎 利之⁴(¹帝京大薬,²京大院農,³甲子園短大家政,⁴富山県大工)

【目的】これまでに一連の2 α -置換活性型ビタミンD₃を合成し、2 α -鎖状側鎖の末端には水酸基の導入が生物活性上昇に効果的であることを見出した。中でも2 α -(3-hydroxypropoxy)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (**1**)は、ビタミンD受容体(VDR)に対する結合親和性が天然体よりも高い誘導体の一つである¹。今回、末端水酸基のない2 α -propoxy-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (**2**)を立体選択的に合成し、ヒト由来水酸化酵素CYP27A1による**1**への代謝活性化を検討する。

【方法】我々の開発したD-グルコースからのA環部前駆体合成法を活用しエニンに導き、CD環プロモオレフィンとPd触媒存在下カップリングすることにより、目的とする**2**を効率よく合成した。新規誘導体**2**のVDRに対する結合親和性を天然体と比較した。次に、ヒトCYP27A1による代謝産物をHPLCおよびLC-MSにより分析した。

【結果】**1**の合成¹と同様に**2**を10工程で合成することができ、逆相HPLCにて最終的に精製した。**2**のVDR結合親和性は天然体の64%を示した。ヒトCYP27A1による**1**と**2**の代謝過程を調べたところ、**1**はCYP27A1による代謝を受けず、一方**2**は**1**と同じ保持時間をもつ代謝産物(P2)のHPLC分画を与えた。P2のLC-MSのフラグメントイオンピークのパターンは**1**と同一であること、VDR結合親和性が**1**と同等であることから、P2は**1**であることが判明した。

1. Saito, N. *et al. J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7463.

