

30P1-pm153

新規2 α 置換ビタミンD₃誘導体の合成

○高野 真史¹, 林 恵子², 生城 真一², 榎 利之², 岸本 成史¹, 杉浦 隆之¹,
澤田 大介¹, 橘高 敦史¹(¹帝京大薬, ²富山県大工)

【目的】多彩な生理作用を示すビタミン D₃ 誘導体の構造活性相関研究において、我々はこれまでに、A 環 2 位修飾体を体系的に合成、活性評価を行い、効果的な結合親和性及び生物活性向上モチーフを見出している。その中で、末端水酸基を有する 2 α 修飾体の場合、この結合親和性の上昇は、2 α 置換基上の水酸基と、ビタミン D 受容体 (VDR) の親水性残基との新たな水素結合形成によるものと考えられる。また、ヒト VDR とビタミン D₃ 誘導体との複合体の X 線結晶構造解析により、リガンド結合領域内に存在する水分子の機能の代行による安定化も示されている。¹⁾そこで我々は、更なる結合親和性の向上を期待し、2 α 置換基上に複数の水酸基を有するビタミン D₃ 誘導体の合成と生物活性について検討することとした。また、2 α 置換基上に新たな不斉炭素が存在するため、その立体化学の及ぼす結合親和性、生物活性への影響についても併せて検討することとした。

【方法・結果】A 環部は、メチル α -D-グルコピラノシドを出発物質とし、キラルなアルコールを 2 α 置換ユニットとして導入することにより合成し、CD 環部は、ビタミン D₃ より既知の方法を利用して合成し、それらを結合して収束的に誘導体合成を行うことを計画した。本合成の詳細について報告する。

1) Hourai, S.; Fujishima, T.; Kittaka, A.; Suhara, Y.; Takayama, H.; Rochel, N.; Moras, D. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 5199-5205.

