

29U-am08

14-エピプレビタミンD₃における2 α 位修飾の影響

○片山 智之¹, 齋藤 望¹, 高木 健一郎², 齋藤 博², 竹之内 一弥², 石塚 誠一², 澤田 大介¹, 橘高 敦史¹ (¹帝京大薬, ²帝人ファーマ創薬2研)

【目的】活性型ビタミンD₃ (1) は骨代謝を始めとする様々な生理作用を持つホルモン様物質である。その生理作用の多くは細胞内に存在する特異的核内受容体である vitamin D receptor (VDR) との結合を介して発現する。1 は溶液中にてプレビタミンD₃ (*pre-1*) との平衡混合物になることが知られている。室温でこの平衡速度は速く、かつ、平衡は1側に大きく傾いているため *pre-1* の単離は困難であるが、14位をエピ化した誘導体 (2) では平衡の逆転が起こりプレ型 (*pre-2*) が単離しうる事が報告された。しかし *pre-2* の VDR 結合親和性は1の0.5%と低く、VDR アゴニストとして注目されてこなかった。今回我々は14位のエピ化と当研究室が開発した活性向上モチーフである2 α 位置換を組み合わせた新規14-エピプレビタミンD₃ 誘導体 (*pre-2a~2c*) を合成し、その生物活性について検討を行うこととした。

【方法・結果】A環前駆体とCD環前駆体をそれぞれ合成し、ロシュ法にてカップリングを行うことでビタミンD骨格を形成した。次いで、[1,7]シグマトロピー転位によりプレ型に熱異性化させた。活性評価の結果、*pre-2* の2 α 位にメチル基を導入した誘導体 (*pre-2a*) は8.4%のVDR結合親和性を有し、1に匹敵する転写活性を持つことが判明した。

