

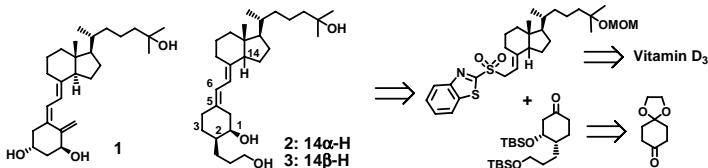
# 30P1-pm154

25-ヒドロキシ-19-ノルビタミンD<sub>3</sub>誘導体における構造活性相関

原 英己<sup>1</sup>, ○新藤 香菜子<sup>1</sup>, 荒井 緑<sup>1</sup>, Tai C. Chen<sup>2</sup>, 高木 健一郎<sup>3</sup>, 千田 貴之<sup>3</sup>,  
原田 善史<sup>3</sup>, 齋藤 博<sup>3</sup>, 竹之内 一弥<sup>3</sup>, 石塚 誠一<sup>3</sup>, 澤田 大介<sup>1</sup>, 高野 真史<sup>1</sup>, 齋  
藤 望<sup>1</sup>, 岸本 成史<sup>1</sup>, 杉浦 隆之<sup>1</sup>, 橘高 敦史<sup>1</sup>, (<sup>1</sup>帝京大薬, <sup>2</sup>ボストン大医, <sup>3</sup>帝人  
ファーマ創薬 2 研)

【目的】当研究室では、前立腺細胞に存在する 1 $\alpha$ 水酸化酵素(CYP27B1)による活性化を期待し、プロホルモン型 25-ヒドロキシ-19-ノルビタミンD<sub>3</sub>を合成し、活性型ビタミンD<sub>3</sub>に近い活性をもつことを報告した。また、前回の薬学会では更なる活性の上昇を図るため、14 位のエピ化、及び、2 位に置換基を有する化合物の合成を報告した。今回、我々は、25-ヒドロキシ-19-ノルビタミンD<sub>3</sub>誘導体の構造修飾と生物活性との相関を網羅的に調べる事を目的とする。

【方法・結果】合成では、5,6 位にてA環、CD環部をジュリア型カップリングにより結合した。また、2 位にヒドロキシプロピル基を有するA環部は林らの方法に従い<sup>1)</sup>、不斉 $\alpha$ -アミノオキシレーションを行なった後、数工程で合成した。これらの化合物について、前立腺細胞増殖抑制作用、VDR(vitamin D receptor)結合親和性、骨芽細胞における転写活性を測定した。その結果、2 位にヒドロキシプロピル基を導入することにより大幅な活性の上昇が見られた。その中で、3 位に水酸基のない 2 位置換である化合物(2,3)に化合物(1)に匹敵する活性を見出した。そこで、化合物(2,3)に着目し、ラットOVXモデル投与実験を行い、また、HL-60 細胞に対する分化誘導活性について調べた。



1) Y. Hayashi *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1112.