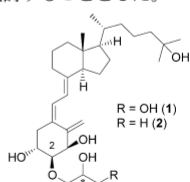


# 26PE-am144

2 $\alpha$ 置換基に不斉炭素有する新規ビタミンD<sub>3</sub>誘導体の合成と生物活性評価  
○高野 真史<sup>1</sup>, 澤田 大介<sup>1</sup>, 林 恵子<sup>2</sup>, 生城 真一<sup>2</sup>, 榊 利之<sup>2</sup>, 高木 健一郎<sup>3</sup>,  
石塚 誠一<sup>3</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>富山県大工, <sup>3</sup>帝人  
ファーマ創薬2研)

【目的】我々はビタミンD<sub>3</sub>誘導体の構造活性相関研究として、これまでにA環2位修飾体の体系的な合成、活性評価を行い、2位修飾の効果として受容体への結合親和性や生物活性が向上することを見出している。さらに我々は新たな2位修飾体の探索研究に取り組み、ビタミンD受容体(VDR)のリガンド結合領域内に存在する水分子の水素結合ネットワークに着目し、2 $\alpha$ 置換基上に不斉炭素有する誘導体をデザインし、それらの効率的な合成を検討してきた。これまでに2 $\alpha$ -ジヒドロキシプロポキシ誘導体(1)の両ジアステレオマーの合成を達成し、報告している<sup>1)</sup>。今回、合成した1の各種生物活性評価試験を行い、2 $\alpha$ 置換基上2級水酸基の立体化学による結合親和性や生物活性への影響について考察した。また、この2級水酸基単独の結合親和性等への影響を立体化学も含めて調べるために、2 $\alpha$ -(2-ヒドロキシプロポキシ)誘導体(2)についても併せて検討することとした。

【方法・結果】1の生物活性評価試験として、VDR結合親和性、HL-60細胞分化誘導活性、骨芽細胞におけるオステオカルシン転写活性について測定した。また、ヒトCYP24A1による代謝実験を行った。得られた結果について両異性体間で比較した。2の合成は、1の合成中間体から数工程の反応を経て2 $\alpha$ 側鎖上の末端水酸基を除去してA環部を構築し、1と同様にCD環部と結合することにより収束的に行った。誘導体合成、及び生物活性の詳細について報告する。



1) 日本薬学会第127年会講演要旨集 4, 117 (2007).