

27H-pm07

2 位側鎖上に複素環を有する活性型ビタミン D₃ の合成

○長谷川 麻美¹, 高野 真史¹, 中村 優子², 齋藤 博², 角田 真二³,
高木 健一郎², 堀江 恭平², 上村 みどり³, 竹之内 一弥², 澤田 大介¹,
橘高 敦史¹ (¹帝京大薬, ²帝人ファーマ骨・関節研, ³帝人ファーマ創薬技術基盤室)

【目的】我々はこれまでにビタミン D₃ 誘導体の A 環 2 α 修飾体を体系的に合成し、それらの生物活性評価を行い、効果的なビタミン D 受容体 (VDR) 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 ω -ヒドロキシアルキル基を有する 2 α 修飾体の場合、VDR 結合親和性の上昇は、2 α 置換基上の水酸基と VDR の親水性残基との新たな水素結合形成によるものであることが X 線共結晶構造解析により判明した。そこで今回水酸基の代わりに 2 α 置換基上に複素環を有するビタミン D₃ 誘導体の合成と生物活性について検討することとし、**4** を設計・合成した。

【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、キラルエポキシド経由で 2 α 側鎖を導入する当研究室独自のルートで合成した。すなわちエンイン **1** を合成し、光延反応を利用してテトラゾール環を導入した。CD 環部は、ビタミン D₃ よりプロモオレフィン **3** を合成し、**2** とパラジウム触媒を用いてカップリングし、**4** の合成に成功した。新規誘導体 **4** では、VDR への高い結合親和性と天然ホルモンに匹敵する HOS 細胞での高い

オステオカルシン転写活性を見出した。
本合成の詳細及び生物活性について報告する。

