

28L-am02S

ビタミン D 受容体の活性型コンフォメーションを阻止するリガンドの設計、合成と生物活性

○加藤 晃¹, 吉本 暢子¹, 穴見 康昭¹, 江川 大地¹, 伊藤 俊将¹, 山本 恵子¹
(¹昭和薬大)

【目的】我々は、22 位に *S* 配置のブチル基をもつビタミン D 誘導体は、ビタミン D 受容体 (VDR) のリガンドとなり、VDR にブチル基を収容するブチルポケットを誘導すること、側鎖末端構造に依存してアゴニスト、パーシャルアゴニストまたはアンタゴニスト活性を示すことを報告した^{1,2}。今回は、VDR にブチルポケットを形成することに加えてヘリックス 12 のフォールディングを阻止するリガンドは、強力なアンタゴニストになるのではないかと考え、設計・合成することにした。

【方法・結果】側鎖末端にジブチル基を持つ化合物 **1** とジベンジル基を持つ化合物 **2** を設計した。合成は以下の通り行った。CD 環部 **3** と A 環部 **4** から Wittig-Horner 反応で **5** を得た。続いて、有機銅試薬を用いた面選択的共役付加反応で、22-*S* ブチル基を導入して鍵中間体 **6** とした後、側鎖を増炭し、ブチル基またはベンジル基を 25 位に付加させ、**1, 2** を得た。ヒト VDR への結合親和性は、 $[^3\text{H}]\text{-1,25(OH)}_2\text{D}_3$ との競合的結合実験により測定し、**1, 2** は高い親和性を示した。また、Cos-7 細胞および HEK-293 細胞中での遺伝子転写活性試験により、**2** は強いアンタゴニスト活性を示すことが明らかとなった。¹ *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 1438.; ² *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 5813.

