

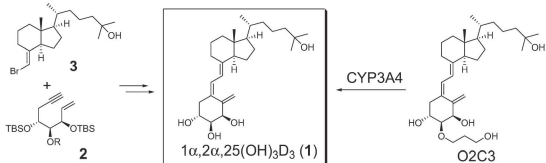
28amA-002

2 α -(3-ヒドロキシプロポキシ)活性型ビタミンD₃の代謝物の同定

○高野 真史¹, 大屋 さおり¹, 安田 佳織², 内田 学¹, 瓜生 隼也¹, 金井 竜也¹, 塩谷 亜実¹, 竹内 ひとみ¹, 山本 安代¹, 澤田 大介¹, 榎 利之², 橘高 敦史¹
(¹帝京大薬, ²富山県大工)

【目的】活性型ビタミンD₃ (1 α ,25(OH)₂D₃) の2位を化学修飾した2 α -(3-ヒドロキシプロポキシ)-1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃ (O2C3) は、1 α ,25(OH)₂D₃を代謝不活性化するCYP24A1に対して代謝抵抗性を示す一方、CYP3A4によりヒドロキシプロポキシ基が切断され、1 α ,2 α ,25-トリヒドロキシビタミンD₃ (**1**) へと代謝され、その後更に**1**はCYP24A1により17位側鎖部が代謝される可能性が示唆された。今回、その代謝物標品となる化合物**1**を合成し、更に新規誘導体である**1**の生物活性や代謝過程を調べることにした。

【方法・結果】新規A環部前駆体は、D-グルコースから合成したキラルなエポキシドを鍵中間体とする当研究室の手法により、所望の2 α -水酸基を有するエンイン体**2**を合成した。これをCD環部プロモオレフィン**3**とTroost法によりカップリング、脱保護し、目的とする誘導体**1**を合成した。得られた**1**はO2C3のCYP3A4による代謝物とHPLCにおける保持時間およびCYP24A1による更なる代謝過程に一致が見られた。



Scheme 1. Synthesis of 1 α ,2 α ,25-trihydroxyvitamin D₃ and O2C3 metabolism by CYP3A4.