

29pmA-079

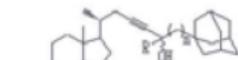
VDR 新規パーシャルアゴニストの立体選択的合成、X線結晶構造解析、および生物活性

○前川 和樹¹, 工藤 健¹, 石澤 通康², 内田 光², 中林 誠³, 伊藤 暢聡³, 伊倉 貞吉³, 常盤 広明¹, 槇島 誠², 山田 幸子² (¹立教大理, ²日大医, ³東京医歯大難研)

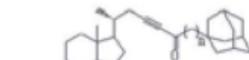
[目的と方法] ビタミンD受容体(VDR)に対して組織選択的に作用する選択的VDRモジュレーター(SVDRM)の開発を目指す。我々は既にVDRの新規リガンドとして、側鎖に三重結合とアダマンタン環をもつ19-ノルビタミンD誘導体(ADTK1-4)の設計・合成を行い、これらがVDRのパーシャルアゴニストであることを報告した¹。今回は、これらの化合物の立体選択的合成法の確立、結晶構造解析による構造活性相関の検討、25位へのアルキル基の導入による生物活性への効果を検討する。

[実験・結果] A環フォスフィンオキシドとCD環フラグメントの縮合を経て合成した25-ケトン体(1)にて各種触媒を用いた選択的還元反応を行った。検討の末、CBS触媒で最も良い結果(80%, 91%de)を得た。また、ケトン体(1)とメチル、エチル、ブチルリチウムの反応、各生成物の25位のエピマーのHPLCによる分離により、25-アルキル化体(ADKM1-6)を得た。合成した全てのビタミンD誘導体は生物活性を検討中であり、結果の詳細を報告する。

ADTK1-4はratVDRリガンド結合領域(LBD)とDRIP205ペプチドとの三元錯体の結晶化を行い、全て結晶化することに成功した。これらのX線結晶構造解析結果と構造活性相関についても報告する。(¹工藤他、日本薬学会第131年会)



R	25	n	R	n		
ADTK1:	H	S	0	ADKM1, 2:	Me	0
ADTK2:	H	R	0	ADKM3, 4:	Et	0
ADTK3:	H	R	1	ADKM5, 6:	Bu	0
ADTK4:	H	S	1			



1