

29pmA-083

カルボランを基盤とした新規 VDR リガンドの構造活性相関

○藤原 典子¹, 関根 良太¹, 加納 敦¹, 埜田 善之², 谷口 京子²,
Chalermkiat SONGKRAM¹, 藤井 晋也¹, 影近 弘之¹ (¹東医歯大・生材研, ²東大院薬)

【背景および目的】ビタミンD受容体 (VDR) は、活性型ビタミンD₃ (**1**) の結合により、血中のカルシウム濃度維持や骨形成などの重要な役割を果たしている。VDR リガンドは、骨粗鬆症などの種々の疾患の治療薬に応用できるが、これまでに開発されたほとんど全ての高活性な VDR リガンドはセコステロイド骨格を有している。我々はこれまでに、疎水性のホウ素クラスターであるカルボランがステロイド骨格の C, D 環構造に代わる疎水性骨格として有効であることを見出しており、その知見に基づき、新規骨格を有する非セコステロイド型 VDR リガンドの創製を検討した。

【方法と結果】新規 VDR リガンドとして、A 環構造を保持し、C, D 環をカルボランに置換した誘導体 **3** 等を設計・合成した。化合物の活性を ヒト骨髓球白血病細胞 HL-60 に対する分化誘導能により評価したところ、化合物 **3** は同じ A 環構造を有するセコステロイド誘導体 19-nor D₃ (**2**) と同等の活性を有した。さらに、A 環構造を鎖状ジオール構造に展開した **4** 等のトリオール誘導体群を合成し活性を評価した結果、**4** は **3** と同等の分化誘導能を示した。**4** は、非常に自由度の高い構造でありながら高い活性を有しており、新規非セコステロイド型 VDR リガンド創製において興味深い知見である。化合物の合成と構造活性相関の詳細について報告する。

