

## 4, 25 ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> の合成及び生理活性評価

(東農工大院工<sup>1</sup>・富山県大<sup>2</sup>・日本電子<sup>3</sup>) ○水本 結花<sup>1</sup>・永田 亜希子<sup>1</sup>・坂本 良太<sup>1</sup>・岩城 海帆<sup>1</sup>・飯島 一翔<sup>1</sup>・安田 佳織<sup>2</sup>・榊 利之<sup>2</sup>・高橋 康司<sup>3</sup>・福沢 世傑<sup>3</sup>・小田木 陽<sup>1</sup>・寺 正行<sup>1</sup>・長澤 和夫<sup>1</sup>

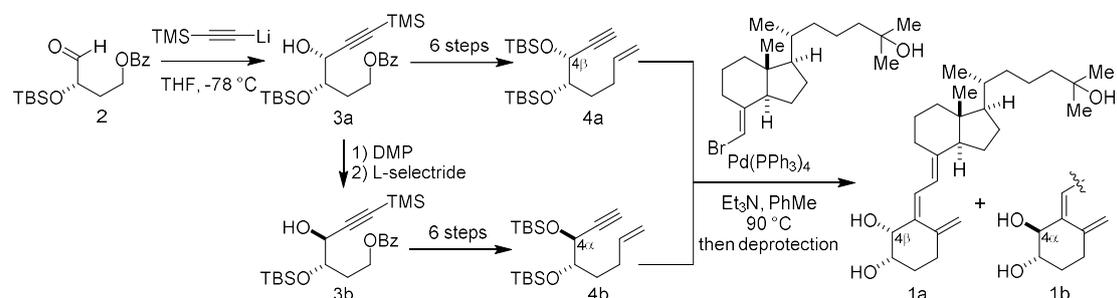
Synthesis of 4, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and evaluation its biological activities (<sup>1</sup>Graduate School of Engineering, Tokyo university of agriculture and technology, <sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Engineering, Faculty of Engineering, Toyama Prefectural University, <sup>3</sup>JEOL Ltd.) ○Yuka Mizumoto,<sup>1</sup> Akiko Nagata,<sup>1</sup> Ryota Sakamoto,<sup>1</sup> Miho Iwaki,<sup>1</sup> Kazuto Iijima,<sup>1</sup> Kaori Yasuda,<sup>2</sup> Toshiyuki Sakaki,<sup>2</sup> Koji Takahashi,<sup>3</sup> Seketsu Fukuzawa,<sup>3</sup> Minami Odagi,<sup>1</sup> Masayuki Tera,<sup>1</sup> Kazuo Nagasawa<sup>1</sup>

4,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (**1**), a metabolite of CYP3A4, isn't known for its biological activity. We synthesized **1** and evaluated VDR binding affinity, CD ring side chain metabolism by CYP24A1. TMS-ethynylation of **2** derived from L-(-)-malic acid afforded 4β-OH alkyne product **3a** selectively. In addition, 4α-OH alkyne **3b** was synthesized by oxidizing **3a** and reducing with L-Selectride, and **1a** and **1b** were synthesized through 8 steps, respectively. The VDR binding affinity was low in both **1a** and **1b**. In the metabolism of the CD ring side chain by CYP24A1, **1a** was more stable than **1b**, and the stereochemistry of the 4-OH group was greatly involved in the metabolic stability.

**Keywords** : Vitamin D; Cytochrome P450; Synthesis; Metabolites

**【目的】** 4,25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub>(4,25D<sub>3</sub>, **1**)は、CYP3A4 によって 4 位が水酸化されたビタミン D<sub>3</sub> 代謝産物である。生体内における **1** の存在量が多くなると、骨軟化症が引き起こされること、また 4β-OH を有する 4β,25D<sub>3</sub> (**1a**)が、1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> と同程度の濃度で検出されることが報告されているが<sup>1,2</sup>、**1** の生物活性や代謝安定性に関する報告はない。本研究では、**1** の 4 位に関する両ジアステレオマーの合成と、それらの VDR 結合親和性および CYP24A1 による代謝安定性を評価した。

**【結果】** L-(-)-リンゴ酸から誘導したアルデヒド **2** に対し、TMS アセチレンを作用させることで、4β-OH アルキン **3a** を選択的に得た。一方 **3a** の水酸基の酸化と続く還元により 4α-OH アルキン **3b** を選択的に得た。その後 **3** を、各 8 工程を経て 4β,25D<sub>3</sub> (**1a**)、4α,25D<sub>3</sub> (**1b**)をそれぞれ合成した。ついで **1a**、**1b** の VDR 結合親和性について評価したところ、両化合物ともに結合親和性は低いことがわかった (IC<sub>50</sub> >200 nM)。一方、CYP24A1 による **1** の代謝安定性は **1a** が **1b** よりも高いことがわかった。



1) Z. Wang, *et al*, *Mol. Pharmacol.* **2012**, *81*, 498. 2) Z. Wang, *et al*, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, *136*, 54.