

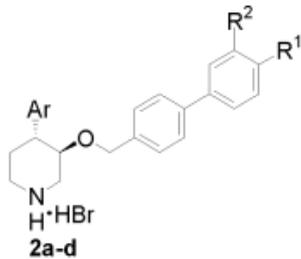
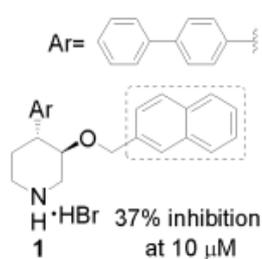
26Q-am178

β-セクレターゼ阻害剤を指向する多置換ピペリジン誘導体の合成と評価

○吉田 篤史¹, 谷口 智恵美¹, 山岸 丈洋¹, 横松 力¹(¹東京薬大薬)

【目的】β-セクレターゼはアスパラギン酸プロテアーゼに分類される酵素であり、アルツハイマー病の創薬標的とされている。一方、ピペリジンはアスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤の重要な部分構造に利用されている。我々は非ペプチド性β-セクレターゼ阻害剤の設計・合成を検討しており、ピペリジン誘導体 **1** が阻害活性を示すことを明らかにしている。今回、活性の向上を期待し、**1** のナフチル基部分に着目した新規誘導体の合成およびアッセイを検討した。

【実験・結果】**1** のナフチル基をビフェニル基で置き換えた誘導体 **2a-d** を設計し、4-ピペリドンから Suzuki カップリングおよび AD 反応を経由し合成した。**2a-d** のβ-セクレターゼ阻害活性は化合物濃度 (DMSO 溶液) を 10 μM に設定し阻害率で評価した。**2a** は **1** と同様の活性 (38%) を示したが、R¹ にメトキシ基を導入した誘導体 **2b** は 53%まで阻害率の向上が見られた。**2b** の位置異性体である **2c** は阻害率 60%を示し、メトキシ基の位置が活性発現に影響することが明らかとなった。また、R² にフッ素原子を導入した誘導体 **2d** も相対的に高い活性 (63%) を示すことが明らかとなった。



2	R ¹	R ²	inhibition (%) at 10 μM
a	H	H	38
b	OMe	H	53
c	H	OMe	60
d	H	F	63