

28M-pm20S

強力なフコシダーゼ阻害活性を有するポリヒドロキシピペリジン誘導体の合成
○岡城 徹¹, 坂 知樹², 湊 大志郎², 杉本 健士², 松谷 裕二², 中川 進平³,
山下 侑子³, 加藤 敦³, 足立 伊佐雄³, 手塚 康弘⁴, Kirira PETER⁵, 尾野村 治⁵,
豊岡 尚樹^{1,6} (¹富山大院生命融合, ²富山大院薬, ³富山大病院薬, ⁴富山大和漢研,
⁵長崎大院薬, ⁶富山大院工)

【目的】天然では、アミノ酸は L 体、糖は D 体としてほとんど存在している。グルコースやガラクトースのような D 糖を擬態したグリコシダーゼ阻害に基づく創薬デザイン研究は盛んに行われてきた。しかし、L 糖を擬態したグリコシダーゼ阻害に基づく創薬研究は圧倒的に少ない。近年、これら L 糖を加水分解する糖代謝酵素、 α -L-フコシダーゼが細菌細胞壁の強度維持に関与していることが示唆され、本酵素阻害剤が新たな作用機序の医薬品となる可能性を秘めている。また、フコシダーゼの阻害剤は、がん細胞の組織浸潤を防ぐ効果やフコシドーシス亜型患者の治療薬としての応用も期待されている。このような背景から今回、フコシダーゼ阻害剤の開発を目的とし、L-フコースを擬態したポリヒドロキシピペリジン誘導体を立体選択的に合成し、その活性評価を行った。

【方法および結果】L-アラニン (1) を出発物質として、数工程にてピペリジン中間体 (5) を立体選択的に合成した。このアリル基を足がかりとし、誘導体化、脱保護を行い、イミノ糖誘導体 (6) を合成した。得られた種々のイミノ糖誘導体に対し、フコシダーゼ阻害活性を測定した。その結果、トリクロロ体 (7) の IC₅₀ 値は 5.0nM を示し、強力な既存の阻害剤である DFJ (IC₅₀ 値:89nM) と比べ、18 倍強力なフコシダーゼ阻害活性が認められた。

