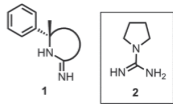


# 23PO-am092S

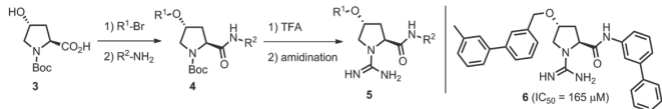
疎水性官能基に基づく *N*-アミノピロリジン型 BACE1 阻害剤の設計と構造活性相関研究

○木村 蘭希<sup>1</sup>, 田中 美咲<sup>1</sup>, 小紫 香穂<sup>1</sup>, 谷口 智奈美<sup>1</sup>, 小林 数也<sup>1</sup>, 服部 恭尚<sup>2</sup>, 赤路 健一<sup>1</sup> (<sup>1</sup>京都薬大・薬品化学, <sup>2</sup>京都薬大・共同機器セ)

【目的】アルツハイマー病治療薬開発における重要な創薬標的の一つである  $\beta$ -セクレターゼ (BACE1) は、アミロイド  $\beta$  ペプチド (A $\beta$ ) の産生に関与するアスパラギン酸プロテアーゼである。我々は、既知の低分子 BACE1 阻害剤の構造モチーフ **1** に着目し、新規低分子 BACE1 阻害剤としてアミノ基を活性中心とする *N*-アミノピロリジン骨格 **2** を考案した。今回我々は、本構造モチーフを基盤として置換基に関する構造活性相関研究を行うこととした。



【結果と考察】ヒドロキシプロリンを出発原料として、(a) 水酸基への  $R^1$  基の導入、(b) カルボン酸へのアミン ( $R^2$  基) の縮合、(c) 環上窒素原子へのアミノ基の導入、の 3 段階の工程により  $R^1$ 、 $R^2$  が異なる 2,4-二置換型アミノピロリジン誘導体を合成した。誘導体合成の初期検討において、 $R^1$ 、 $R^2$  の置換基がかさ高いことが活性発現に重要であることが示唆されたことから、この知見に基づき更なる構造活性相関研究を行った結果、誘導体 **6** が  $IC_{50} = 165 \mu M$  の阻害活性を示すことを見出した。



1) Stamford, A.; Strickland, C. *Curr. Opin. Chem. Bio.* **2013**, *17*, 320-328.