

## アルツハイマー病治療薬創出への有機合成からのアプローチ

医薬分子設計学研究室 小林健一

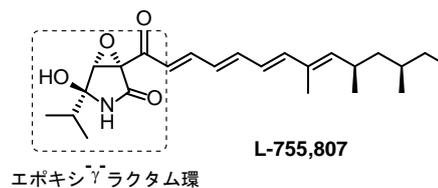
我々のグループでは、天然物をシードとした創薬研究や酵素阻害剤の構造活性相関研究を行っており、これまでに生物活性天然物の全合成や強力な DGAT1 阻害剤の開発などを達成している。今回 DRC プロジェクトへの参画にあたり、我々が保有する合成ライブラリーを用いて、アミロイド  $\beta$  凝集阻害活性及び BACE1 阻害活性を指標としたスクリーニングを実施した結果、以下に示す複数の高活性化合物を見出している。

本セミナーでは、その詳細及び今後の研究の展開について発表する。

1. アミロイド  $\beta$  凝集阻害活性物質

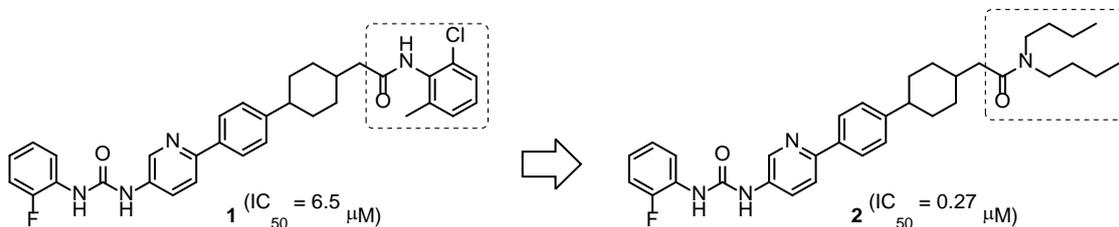
L-755,807<sup>1,2)</sup> が強力なアミロイド  $\beta$  凝集阻害活性を有することを新たに見出した。L-755,807 の構造を特徴付ける「エポキシ- $\gamma$ -ラクタム環」を含有する天然物は多数知られており、これらが示す多彩な生物活性は、この共通部分構造に由来する可能性が示唆されている。

L-755,807 の構造活性相関にも大変興味を持たれるため、本天然物をシードとした誘導体展開を進めている。今後、合成品のアミロイド  $\beta$  凝集阻害活性を評価し、構造活性相関を明らかにしたい。



## 2. BACE1 阻害活性物質

DGAT1 阻害活性候補化合物として設計・合成した **1** が、BACE1 阻害活性を有することが明らかとなったため、**1** をリード化合物として構造最適化を開始した。アミド部位に関する誘導体を多数合成して活性を評価した結果、リード化合物 **1** ( $IC_{50} = 6.5 \mu M$ ) よりも 25 倍程度高い BACE1 阻害活性を示すジブチルアミド体 **2** の創製に成功した ( $IC_{50} = 0.27 \mu M$ )。



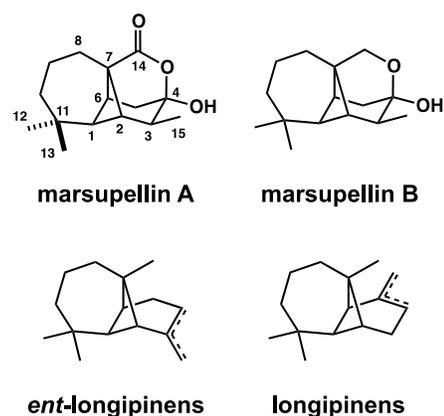
## References

- 1) Tanaka III, K.; Kobayashi, K.; Kogen, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1920–1923.
- 2) Tanaka III, K.; Kobayashi, K.; Kogen, H. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2062–2067.

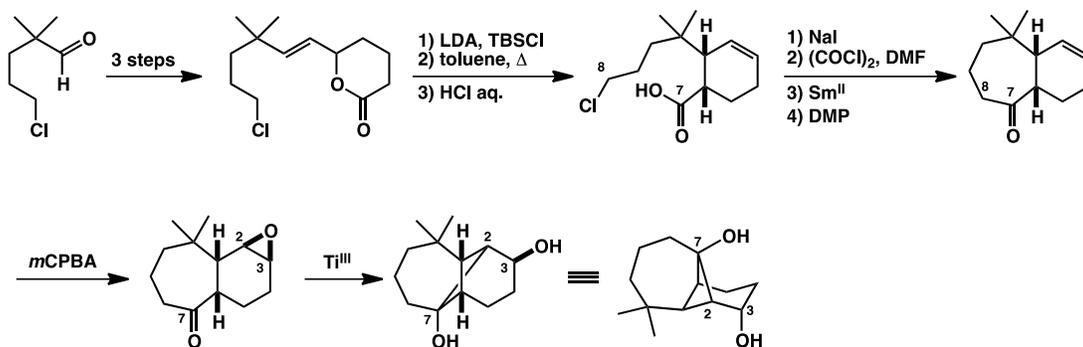
## Marsupellin類の合成研究

医薬分子設計学 松永和磨

Marsupellin類は2014年にLouらによって、中国の苔類*Marsupella alpine*から単離、構造決定された*ent*-Longipinane型セスキテルペノイドである<sup>1)</sup>。中でもmarsupellin Aとmarsupellin Bは、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害活性を有しており、アルツハイマー型認知症の新規治療薬として期待されている。しかし、天然からは少量しか得ることができないこと、複雑な環構造を有するため未だ合成がされていないこと、溶解性が低いことなど、治療薬の開発につなげるためには解決すべき多くの課題がある。今回、このmarsupellin A、およびmarsupellin Bの量的供給、ならびに誘導体合成のために、短工程合成法を開発することにした。



Marsupellin類の基本骨格であるトリシクロ[5.4.0.0<sup>2,8</sup>]ウンデカンを下図に示すように合成した。6員環部をIreland-Claisen転位反応で構築し、7員環部と4員環部をそれぞれSm<sup>II</sup>とTi<sup>III</sup>を用いた分子内ラジカルカップリング反応で構築した。これらのラジカル反応を含む合成の詳細について報告する。



1) Zhang J., Fan P., Zhu R., Li R., Lin Z., Sun B., Zhang C., Zhou J., Lou H., *J. Nat. Prod.*, **77**, 1031-1036 (2014).