

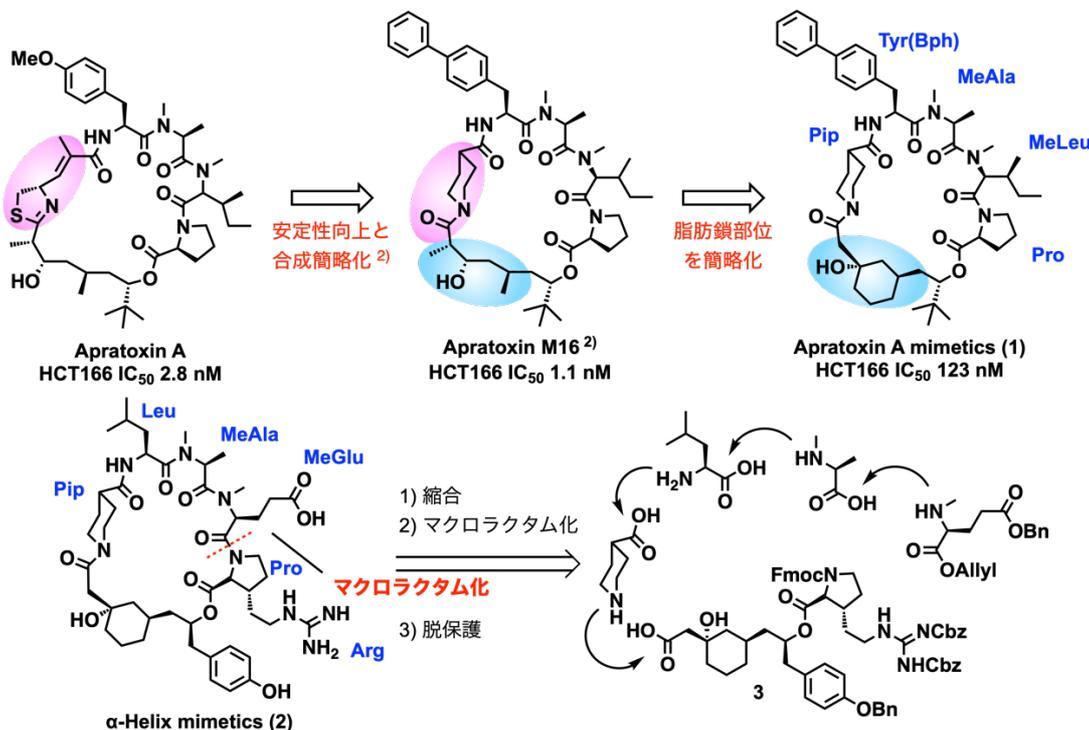


## 三次元構造に基づいた $\alpha$ -ヘリックス Apratoxin A ミメティクスの創製研究 Synthetic Study for Apratoxin A Mimetics

大澤 宏祐<sup>1</sup>, 菅原 勇真<sup>1</sup>, 福士 和希<sup>1</sup>, 道上 雅孝<sup>2</sup>, 藤井 郁雄<sup>2</sup>, 広川 貴次<sup>3</sup>,  
土井 隆行<sup>1</sup> (<sup>1</sup>東北大院薬, <sup>2</sup>大阪公立大理, <sup>3</sup>筑波大医)

【目的】 Helix-Loop-Helix(HLH)ペプチドは分子量 4kD 程度と抗体に比べて分子量は小さく、かつ抗体と同等の高い特異性と強い結合活性をもつことから、新規創薬モダリティーとして注目されている<sup>1)</sup>。我々は、当研究室でこれまで研究されている環状デプシペプチド Apratoxin A の三次元構造に着目し、HLH ペプチドの更なる低分子化を計画した。今回、Apratoxin A および M16<sup>2)</sup>と同様の三次元構造を有する Apratoxin A mimetis (**1**) を基盤として、HLH ペプチドの活性発現部位を模倣した  $\alpha$ -Helix mimetics (**2**) の設計および合成、活性評価を行なったので報告する。

【方法・手法】ラクタム **2** の大員環は Pro 残基と MeGlu 残基との間のアミド結合により構築することとし、環化前駆体は MeGlu, MeAla, Leu および 4-Piperidinecarboxylic acid 残基と、別途調製した脂肪鎖および 3 位にグアニジル基を含む置換基を有する Pro 誘導体からなる **3** を順次縮合することで得られると考えた。本発表では、**3** の立体選択的な合成についても併せて報告する。



### <参考文献>

- 1) Fujiwara, D.; Kitada, H.; Oguri, M.; Nishihara, T.; Michigami, M.; Shiraishi, K.; Yuba, E.; Nakase, I.; Im, H.; Cho, S.; Joung, J.; Kodama, S.; Kono, K.; Ham, S.; Fujii, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10612–10615.
- 2) Onda, Y.; Masuda, Y.; Yoshida, M.; Doi, T. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 6751–6765.

### 発表者紹介

氏名 菅原 勇真 (すがわら ゆうま)  
所属 東北大学大学院 薬学研究科  
分子薬科学専攻  
学年 博士課程前期2年  
研究室 反応制御化学分野

