新規マルトースアナログの合成研究とマルターゼ阻害活性

（九大院薬）〇徳永 悠成・土井 一毅・伊ヶ崎 孝洋・的場 博亮・寄立 麻琴・平井 剛
(*Grad. Sch. Pharm. Sci.*) 〇Yuusei Tokunaga, Kazuki Doi, Takahiro Ikazaki, Hiroaki Matoba, Makoto Yoritate, Go Hirai

We have developed 2-exomethylene-α-glucoside as a novel substrate-type mechanism-based inhibitor. After enzymatic hydrolysis of **1**, the activated Michael acceptor **2** would be generated as a reactive intermediate, which we expected to form a covalent bond with nucleophilic amino acid residue nearby, and result in irreversible inhibition of the enzyme. Previously, we found that the monosaccharide analogue **4** inhibit AG irreversively. In addition, we found that inhibitory activity was improved by introduction of a halogen atom to the methylene group. This time, we applied this concept to maltose and designed an analogue **6**. In this meeting, we report the details of synthesis and biological evaluation of **6**.
Keywords : α-glucosidase; Inhibitor

当研究室では、α-グルコシダーゼ（AG）に対する新規 mechanism-based inhibitor として、2 位水酸基をエキソメチレン基に変換した 2-エキソメチレン型 α-グルコシド **1** を開発した。本分子は、AG に切断されて活性な Michael アクセプター様中間体 **2** を生じ、これに対して近傍に存在する求核性アミノ酸残基の共役付加が進行することで安定な複合体 **3** を形成し、不可逆的な阻害活性を示すと想定している。これまでに、単糖型アナログ **4** が AG を不可逆的に阻害することを確認しており、さらに **4** のメチレン基にハロゲン原子を導入した **5** は阻害活性が大きく向上することを見出している。今回、本知見をマルトース構造に展開し、ハロゲン原子を導入したエキソメチレン型マルトースアナログ **6** を設計した。本分子の合成および、AG に対する阻害活性を評価したので、本会にてその詳細を報告する。

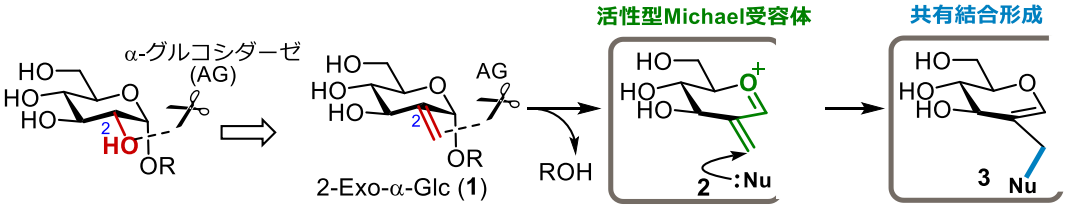

図1．基質構造を有するメカニズムベースドインヒビターの開発

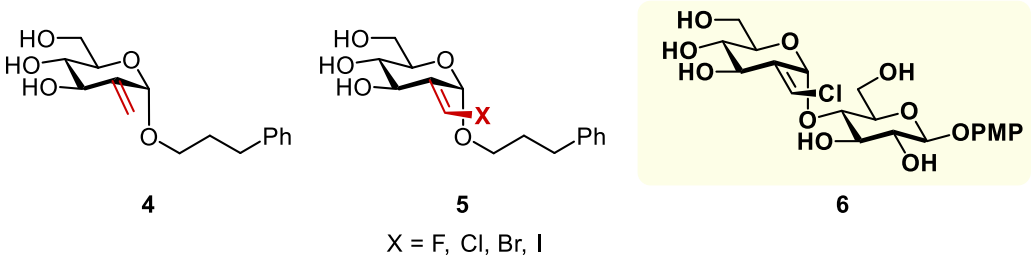

図２．阻害活性の向上を指向した誘導体の開発

© The Chemical Society of Japan