

UDP-Glc: glycoprotein glucosyltransferase (UGGT)阻害剤創出に向けたスクアラミド修飾型 UDP 類縁体の合成と阻害活性評価

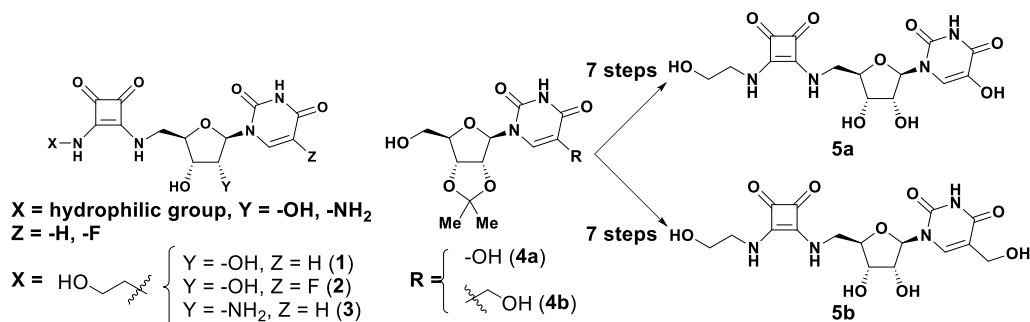
(阪大院理¹・阪大ICBiotech²・立命館大生命科学³・岐阜大学iGCORE⁴・阪大院理FRC⁵・理研CPR⁶) ○阿部 純平¹・梶浦 裕之²・菊間 隆志³・木塚 康彦⁴・武田 陽一³・梶原 康宏^{1,5}・伊藤 幸成^{5,6}

Synthesis of squaryl group-modified UDP analogs toward creation of UDP-Glc: glycoprotein glucosyltransferase (UGGT) inhibitor

¹Grad. Sch. Sci., Osaka Univ., ²ICBiotech, Osaka Univ., ³Col. Life Sci. Ritsumeikan Univ., ⁴iGCORE, Gifu Univ., ⁵FRC, Grad. Sch. Sci., Osaka Univ., ⁶RIKEN CPR) ○Junpei Abe¹, Hiroyuki Kajiura², Takashi Kikuma³, Yasuhiko Kizuka⁴, Yoichi Takeda³, Yasuhiro Kajihara^{1,5}, Yukishige Ito^{5,6}

UDP-Glc: glycoprotein glucosyltransferase (UGGT) is a misfolding sensor for N-linked glycoprotein in endoplasmic reticulum (ER) as a member of quality control system (QC). The inhibitor with high potency and selectivity is desirable for elucidation of UGGT-related bioactivity. Squaramide-group modified UDP analogs were designed as the inhibitor because UDP causes product inhibition against UGGT⁽¹⁾ and squaramide has been exploited as a non-ionic surrogate of pyrophosphate.⁽²⁾ The synthesis and inhibitory activity of the designed analogs⁽³⁾ will be discussed. *Keywords* : UGGT, UDP, squaramide, inhibitor

UDP-Glc:glycoprotein glucosyltransferase (UGGT)は、小胞体(ER)内において N 結合型糖タンパク質の misfolding 体の検出と再 folding の促進によって糖タンパク質の品質管理を行っている。この UGGT を起因とする生物活性の詳細を知るためには高活性・高選択的な UGGT 阻害剤が有用である。UGGT 阻害剤は(GlcNAc)₂(Man)₉(M9)糖タンパク質アクセプターの構造を起因とした例が多く、低分子化合物による例はほとんどない。我々は UDP が UGGT 阻害活性を有すること⁽¹⁾、pyrophosphate がスクアラミド(SQ)の代替基とした報告例に着目し⁽²⁾、SQ を有する UDP 類縁体の合成により阻害剤創出を目指した。UDP 阻害剤 **1**、**2**、**3** をまず合成したところ、2'位にアミノ基を持つ UDP 類縁体 **3** が比較的強い阻害活性を示した。そこで類縁体 **3** を基に置換基 X を種々検討したが類縁体 **3** が最も高い阻害活性を示した⁽³⁾。塩基修飾による活性向上を狙い既知化合物 **4** から各々7工程で類縁体 **5** の合成も行った。



(1) E. S. Trombetta et al. *EMBO J.* **1999**, *18*, 3282-3292. (2) S. Niewiadomski et al. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3488-3499. (3) J. Abe et al., *submitted*