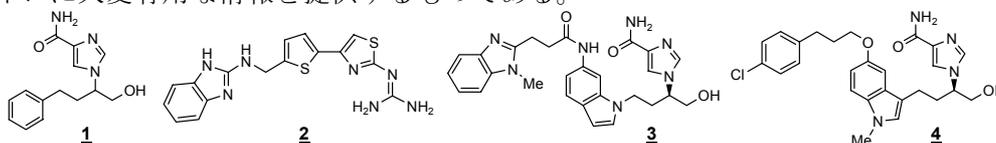


【目的】我々は、全く構造の異なる 2 つのリード化合物 (**1**、**2**) のハイブリッド化により、僅か 2 回の Structure-Based Drug Design (SBDD) サイクルで、高活性な新規非ヌクレオシド体 Adenosine deaminase (ADA) 阻害剤 **3** の創出に成功した¹。今回、複合体結晶構造情報を利用し、更なる活性の向上、体内動態の改善を目指した。

【結果および考察】ハイブリッド型化合物の構造活性相関 (SAR) を分子モデリング並びに複合体結晶構造解析を織り込むことにより、以下のことを明らかにした。

1. ベンズイミダゾール環は、単純な芳香環やアルキル鎖への変換が可能。
2. Amide-linker 部分は、Urea や Ether-linker への変換が可能。
3. Indol-1-yl 体の 1-Methyl-indol-3-yl 体への変換により活性が改善。

以上の結果、高い ADA 阻害活性を保持したまま、合成展開がより容易な新規構造を見出すと共に、活性および体内動態を共に改善した **4** の創出に成功した²。更に、上記 SAR 研究を通じて、我々が独自に見出した酵素活性部位についての許容限界についても詳細に示した。現在のところ、semi-tight-binding ADA 阻害剤に関しては利用しうる同種のデータが皆無であり、本研究は今後の新規 ADA 阻害剤のデザインに大変有用な情報を提供するものである。



[1] T. Terasaka, T. Kinoshita, M. Kuno, I. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 34-35.

[2] T. Terasaka, *et al.*, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3730-3743.