

# 26L-pm05

L90M 変異を標的とした HIV-1 プロテアーゼ阻害薬の薬物設計と合成

○中里 俊文<sup>1</sup>, 高村 斉<sup>1</sup>, 清水 愛<sup>1</sup>, 大出 裕高<sup>2</sup>, 杉浦 互<sup>2</sup>, 鈴木 優章<sup>1</sup>,  
根矢 三郎<sup>1</sup>, 原田 真至<sup>1</sup>, 西田 篤司<sup>1</sup>, 星野 忠次<sup>1</sup>(<sup>1</sup>千葉大院薬, <sup>2</sup>国立感染研)

【目的】 AIDS の原因ウイルスである HIV はレトロウイルスであることから遺伝子変異を起こしやすく、薬剤耐性を獲得しやすいという特徴をもっている。本研究では、HIV 野生株ではなく、薬剤耐性をもつ変異ウイルスに優れた薬効をもつ医薬品候補薬物の創出を目的に、ウイルスの持つ HIV プロテアーゼと呼ばれる酵素タンパク質に対する阻害剤を創出する。

【方法】 L90M 変異に起因した活性部位の構造変化にフィットするよう、薬物の骨格を選定した。さらに購入可能な化合物を官能基として配置し、計 52 個の化学構造を考案した。設計した化合物について、薬物とプロテアーゼとの複合体モデルを作成し、計算機シミュレーションを通じて、各化合物のプロテアーゼとの結合エネルギーを算出した。計 52 個の化学構造の中から、プロテアーゼとの結合親和性が最も高いと判断される化合物を選定し、有機合成を行った。候補化合物は、骨格部分 (P1,P1') と両端 (P2,P2') の官能基部分に分けられ、合成戦略として全 7 工程からなる反応スキームを考えた。

【結果】 計算化学により決定された分子構造は、プロテアーゼとの結合エネルギーや水素結合数、Clog P 値において、既存薬の LPV に比べ優れた結果が得られた。有機合成では、フェニルアラニンから出発し、両末端のベンジル保護、エステルへのシアノメチル化、ニトリルからエナミンへの変換、二段階の還元を行い、中心骨格を合成した。さらに末端官能基 P2 位を付加させた一置換体(P2)の合成に成功したが、続くベンジル基の接触還元が進行せず、ルートの変更をした。中心骨格を合成した後、P2 位を Boc 保護し接触還元を試みたところ反応が進行したので、さらに末端官能基 P2' 位を付加させ、一置換体(P2')を合成した。