

31Y-am03

トリパノソーマ選択的 DHOD 阻害剤の合成

○田渕 俊行¹, 松岡 茂¹, 井上 将行¹, 本間 光輝², 田仲 昭子²,
稲岡 ダニエル健³, 北 潔³ (¹東大院薬, ²理研SSBC, ³東大院医)

【目的】トリパノソーマ症(シャーガス病・アフリカ睡眠病など)はアフリカおよび中南米に広がる原虫感染症であり、その新規化学療法剤の開発が待望されている。ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ(DHOD)基質認識部位構造は、ヒトとトリパノソーマ原虫で異なる。この構造差異を利用し、トリパノソーマ DHOD に特異的な阻害剤を分子設計し、候補化合物の合成と構造活性相関を通して、医薬のリード化合物を見出すことが本研究の目標である。

【方法】シャーガス病の病原原虫 *Trypanosoma cruzi* の DHOD (TcDHOD)は、基質であるジヒドロオロト酸の 5 位近傍にヒト DHOD にはない疎水性空洞を有する。我々は、オロト酸 5 位アルキル置換体 **4** の疎水性置換基 **R** の構造展開により、TcDHOD 高選択的な新規阻害剤を合成してきた。今回我々は、保護基を活用した **4** の新規実践的合成ルートを確立した。

【結果】オロト酸 **1** に対して、ベンジル基およびベンジルオキシメチル基を導入して **2** とした。続く菌頭カップリングにより 5 位置換基を導入した後 (**2**→**3**)、最終段階で **3** の三重結合と保護基を同時に還元、除去することで目的化合物 **4** を得た。以上のルートにより、課題であった合成中間体の溶解性を向上させ、各工程を効率化した。本発表では、**4a-d** を含む新規阻害剤の合成と活性評価を報告する。

