

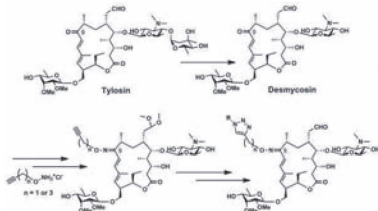
30pmA-433

クリックケミストリーを用いたタイロシン C-9 オキシム誘導体の合成と抗マalaria活性評価

○丸山 ひとみ¹, 廣瀬 友靖^{1,2}, 筒井 歩², 石山 亜紀², 岩月 正人², 松井 秀仁², 乙黒 一彦², 花木 秀明², 大村 智², 砂塚 敏明^{1,2} (¹北里大院感染制御, ²北里大生命研)

[背景・目的] 16員環マクロライドである Tylosin は 1984 年に抗マalaria活性を有することが発見されてから、マalariaに対するその誘導体合成は報告されていない。そこで我々は近年問題になっているクロロキン耐性マalaria (*Plasmodium falciparum* K1) を標的として Tylosin 誘導体合成に着手した。今回、click chemistry を用いた C-9 オキシム誘導体の合成を行ったので報告する。

[方法・結果] Tylosin から導かれる Desmycosin からアルキンを有し炭素鎖の異なるヒドロキシルアミンをそれぞれ用いて C-9 のオキシム化を行った。その後種々のアジドとのトリアゾール化によって置換基を導入した。その結果 *in vitro* で 3-キノリルトリアゾール基を有する誘導体 (**1a** と **2a**) が *P. falciparum* K1 に対して大幅な活性の向上がみられ ($IC_{50} = 0.7\text{-}2.0\text{ }\mu\text{g/mL}$)、これらの誘導体は細胞毒性も低かった ($IC_{50} = 43\text{-}>100\mu\text{g/mL}$)。さらに **2a** と **2b** で *in vivo* 試験を行ったところ、マalaria の生育をそれぞれ 67% と 51% で阻害した。



Compound	R	n	IC ₅₀ values (μg/mL)	
			<i>P. falciparum</i> K1	MRC-5
Tylosin	-	-	>12	n.d.
1a		1	2.0	57
1b		1	5.3	53
2a		3	0.73	43
2b		3	1.1	16