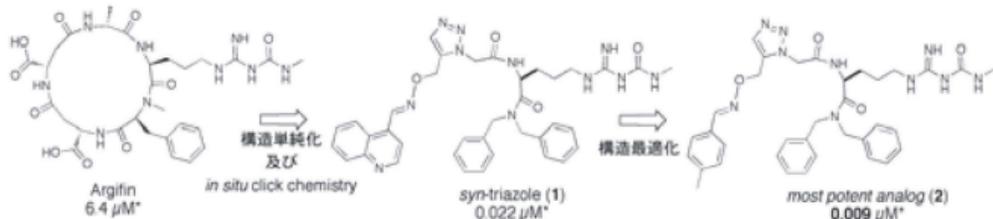


28amA-583

In situ click chemistry 誘導型キチナーゼ阻害剤をリードとする高活性誘導体の創製
○廣瀬 友靖^{1,2}, 林 香里², 真板 宜夫³, 山本 剛¹, 菅原 章公¹, 谷口 寿章³,
塩見 和朗^{1,2}, 中野 洋文¹, 渡邊 剛志⁴, 大村 智¹, 砂塚 敏明^{1,2} (¹北里大生命研,
²北里大院感染制御, ³徳島大疾患酵素研, ⁴新潟大農応用生物化)

【目的】 当研究所ではこれまで天然物キチナーゼ阻害剤 Argifin の構造単純化と、*in situ* click chemistry を利用した高活性化合物探索スクリーニングにより *syn*-triazole 体 (1) の創製に成功している (*J. Antibiot.* **2009**, *62*, 277)。1 は霊菌の 1 種である *Serratia marcescens* (*Sm*) のキチナーゼ (Chi)B に対して IC₅₀ 値が 0.022 μ M と天然物 Argifin の 6.4 μ M に比べ約 300 倍高活性であった。今回は 1 をリード化合物として更に高活性なキチナーゼ阻害剤の創製を試みた。

【方法・結果】 *In situ* click chemistry により新たに導入された 1 のトリアゾール部分、キノリン部分の構造変換を種々行い、*Sm*ChiB への阻害活性に関する構造活性相関情報を収集することで、更に強力な阻害活性創製を行った。キノリン部分については環内の窒素原子は活性に影響せず、キノリン環からベンゼン環に置き換えても活性を維持できた。1 のトリアゾール環に関しては *N*-メチルアミドなどの非環状構造に置き換えることが可能であった。そして種々の構造活性相関情報を総合して、最も強力な阻害剤である化合物 (2) (IC₅₀ = 9 nM) の創製に成功した。また、合成した阻害剤と *Sm*ChiB との X 線共結晶解析を行ったので報告する。



* IC₅₀ values against *Serratia marcescens* Chitinase B