

# 28S-pm01

寄生虫選択性向上を指向した 2'-置換 atpenin A5 誘導体の合成及び活性評価  
○矢野 圭祐<sup>1</sup>, 大多和 正樹<sup>1</sup>, 有馬 志保<sup>1</sup>, 合田 浩明<sup>2</sup>, 広野 修一<sup>1</sup>, 大村 智<sup>1</sup>, 長光 亨<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>北里大薬, <sup>2</sup>昭和大薬)

【背景】 北里研究所において発見された atpenin A5 (**1**)<sup>1)</sup>は、寄生虫の嫌氣的エネルギー代謝に関わる complex II を強力に阻害することで抗寄生虫活性を示す天然有機化合物であるが、寄生虫と哺乳類の種選択性に乏しいという欠点が挙げられる<sup>2)</sup>。近年、哺乳類並びに寄生虫の complex II と **1** の共結晶が報告され、その結合様式を精査した。その結果、**1** の側鎖 2' 位が位置する脂溶性ポケットは、哺乳類よりも寄生虫の方が大きいことを確認した。そこで寄生虫選択性向上を期待し、**1** の 2' 位により大きな置換基を導入した新規誘導体 (**2**) を設計し、その合成と活性評価を行うこととした。(Figure 1)。

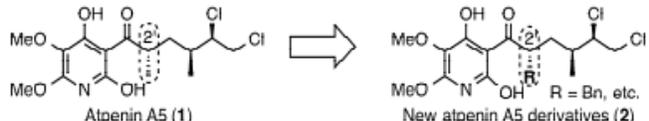
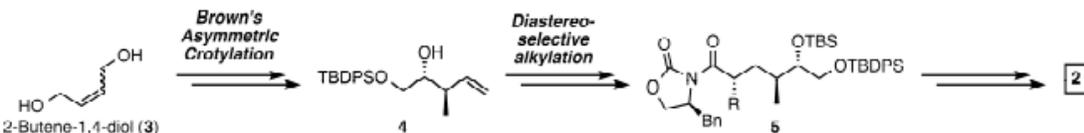


Figure 1

【結果】 2-Butene-1,4-diol (**3**) を出発原料とし、Brown の不斉クロチル化、立体選択的なアルキル化等を行うことで、目的の誘導体群 (**2**) を合成した。これらの complex II 阻害活性並びに種選択性の評価を行ったところ、一部の誘導体に高い寄生虫選択性が発現した。



## Scheme 1

<Reference>

1) S. Ōmura, et.al., *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1769-1773. 2) H. Miyadera, et.al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2003**, *100*, 473-477. 3) PDB code : 3VRA, 3AEE