

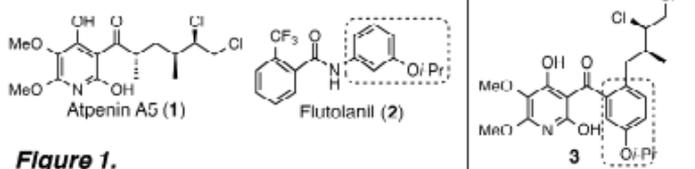
27PB-pm292

寄生虫選択性を指向した atpenin A5 誘導体の設計、合成及び活性評価

矢野 圭祐¹, 大多和 正樹¹, 有馬 志保¹, 合田 浩明², 広野 修一¹, 大村 智¹, ○長光 亨¹

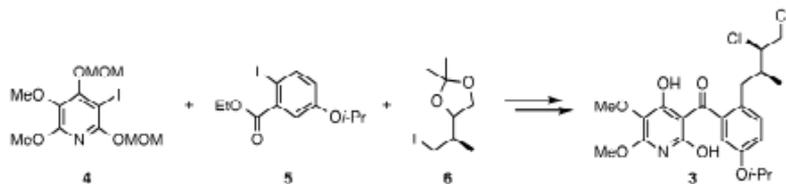
(¹北里大薬, ²昭和大薬)

【背景】 北里研究所において発見された atpenin A5 (1)¹⁾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²⁾。この問題点を解決すべく、*in silico* 創薬技術を用いた 1 を基盤とする寄生虫選択的阻害剤の開発を行うこととした。



【結果】 既知の complex II 阻害剤で寄生虫選択性を有する合成化合物 flutolanil (2)³⁾ と寄生虫の complex II との共結晶の情報に基づき、*in silico* drug design を行った結果、高い寄生虫選択性を有すると期待される新規誘導体 (3) の構造が見出された (Figure 1)。新規誘導体 3 は、ピリジン環部 4、アリアル部 5、側鎖部 6 の

3 つのユニットをそれぞれカップリングすることで合成した (Scheme 1)。発表では合成の詳細と活性評価について述べる。



<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) K. Kita, et al., *Acta. Cryst.* **2009**, *F65*, 941-944.