

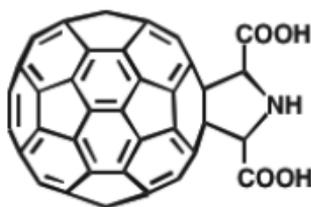
28S-am06S

HCV RNA ポリメラーゼ阻害活性を有する新規プロリン型フラーレン誘導体の創製
○片岡 裕樹¹, 高橋 恭子¹, 大江 知之¹, 中村 成夫², 増野 匡彦¹ (¹慶應大薬, ²日本医大)

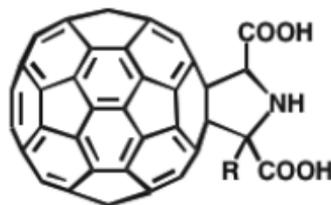
【背景と目的】C 型肝炎ウイルス (HCV) に感染し慢性肝炎に移行すると、病態は徐々に悪化し、肝線維症、肝硬変を経て最終的には肝がんに至る。現在、宿主から HCV を完全に排除するのは困難であるため、新たな抗 HCV 薬の創製が求められている。当研究室では、新規抗 HCV 薬のリード化合物として、高い HCV RNA ポリメラーゼ阻害活性を有するスルホニウム型、及びプロリン型フラーレン誘導体 **1** を見出した。本研究では、HCV RNA ポリメラーゼ阻害活性向上を目的として **1** のメチン部位について様々な置換基を導入した **2a-d** を合成し、HCV RNA ポリメラーゼ阻害活性を評価した。

【方法】各種アミノ酸の *tert*-ブチルエステルと、酒石酸を出発原料として合成したグリオキシル酸 *tert*-ブチルから、1,3-双極子付加環化反応により C₆₀ にピロリジン環部位を導入した後、トリフルオロメタンスルホン酸により *tert*-ブチルエステルを脱保護して **2a-d** を得た。得られた **2a-d** について、プラスミドから調製した HCV RNA ポリメラーゼと放射性標識した UTP を用いて、RNA ポリメラーゼ阻害活性を評価した。

【結果と考察】被検化合物濃度 2.0 μM において、**2a-d** は **1** と同様にほぼ完全に HCV RNA ポリメラーゼを阻害した。これより、この部位の置換基を変換することで、RNA ポリメラーゼ阻害活性を低下させずに、水溶性や細胞内移行性といった物性を制御できることが示された。



1



2a : R=Me

2c : R=Bn

2b : R=*i*-Pr

2d : R=CH₂COOH