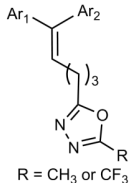


27PA-pm071S

オキサジアゾール環を有するアルケニルジアリールメタン類の抗 HIV-1 活性の評価
○片桐 明美¹, 星 絢子¹, 武井 貴紀¹, 中村 佳菜美¹, 吉川 優眞¹, 玄 美燕¹, 高山 淳¹,
岡崎 真理¹, 坂本 武史¹, Mark CUSHMAN² (¹城西大薬, ²パデュエ大)

【目的】アルケニルジアリールメタン (ADAM) 類は、アルケンに二種類のアリール基と複素環を含むアルキル鎖が置換したユニークな構造を持つ HIV 非核酸系逆転写酵素阻害剤である。特に 1, 3, 4-オキサジアゾール環がアルキル側鎖末端に置換した ADAM 類は、良好な HIV 逆転写酵素阻害活性及び低細胞毒性を示すことから、リードとしてより強い活性を示す誘導体への変換が可能である。しかしながら、オキサジアゾール置換 ADAM 類の抗 HIV-1 活性は、Ar₁ の構造に大きく依存する傾向を示す。そこで、今回、新たな誘導体を合成し、さらに抗 HIV-1 活性を検討すると共に、分子ドッキング法及び FMO 法を用いて、構造活性相関を明らかにすることを目的とした。



【方法】アルケニルジアリールメタン類は文献の方法に従い、9 から 11 工程で合成した。アルキル側鎖末端のオキサジアゾール環は、シアノ基を NaN₃ と処理し、テトラゾール体とした後、(CH₃CO)₂O 又は (CF₃CO)₂O を用いる環変換反応によって合成した。また、オキサジアゾール置換 ADAM 類の分子間相互作用は、逆転写酵素-ADAM 複合体 (pdb code: 3irx) の構造に基づき、Surflex-Dock による分子ドッキング法及び GAMESS software による FMO 法によって解析をおこなった。

【結果】構造活性相関を検討した結果、逆転写酵素の結合ポケット内の Glu138 とオキサジアゾール環上の CF₃ 基の分子間相互作用が活性に大きく関与していることが示唆された。

Bioorg. Med. Chem. **2016**, *24*, 3006-3022.