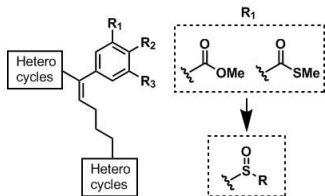


27PA-pm072S

スルホキシド置換アルケニルジアリールメタン類の不斉合成と抗 HIV-1 活性の評価

○武井 貴紀¹, 林 浩輔¹, 星 絢子¹, 東原 美和子¹, 玄 美燕¹, 高山 淳¹, 友田 美紗², 宮前 博², 坂本 武史¹, Mark CUSHMAN³ (¹城西大薬, ²城西大理, ³パデュュー大)

【目的】我々は非核酸系 HIV-1 逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) アルケニルジアリールメタン (ADAM) 類の開発を行ってきた。ADAM 誘導体は逆転写酵素の活性中心近傍の疎水ポケットに結合し、アロステリックに酵素活性を阻害する。芳香環上の R₁ のエステルや S-メチルチオエステルは阻害活性の発現に有効な官能基であることが明らかにされているが、血漿中のエステラーゼによって加水分解を受けることにより失活してしまう問題があった。そこで、化学的安定性および活性の向上を目的として、R₁ にスルホキシドを導入した ADAM 誘導体を合成し、抗 HIV-1 活性の評価を検討した。



また、硫黄原子に不斉中心が存在することから、エナンチオ選択的の不斉合成によるキラルなスルホキシド体の合成を検討することにした。

【方法・結果】スルホキシドを R₁ に導入した芳香環ユニットを 6 工程で合成した。次いで、複素環を導入した末端アルキンに対して、2 種類の芳香環ユニットを Sonogashira カップリング、Stille カップリングを用いて連結して、20 種類の ADAM 誘導体を合成し、抗 HIV-1 活性を測定した。また、Sharpless 不斉酸化反応条件下においてキラルな芳香族スルホキシド体を合成し、光学純度 >99% ee でスルホキシド置換 ADAM 誘導体の合成に成功した。生物活性および計算化学的解析によって、エナンチオマー間での構造活性相関の差異を解明する予定である。