

21PO-am100S

ベンゾイミダゾロン環を導入した新規 ADAM 誘導体の合成及び抗 HIV-1 活性の評価

○武井 貴紀¹, 中村 佳菜美¹, 原田 弘毅¹, 星 絢子¹, 玄 美燕¹, 高山 淳¹, 岡崎 真理¹, 坂本 武史¹, マーク クッシュマン² (¹城西大薬, ²パデュー大)

【目的】非核酸系 HIV-1 逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) の一種であるアルケニルジアリールメタン (ADAMs) 類は、逆転写酵素のアロステリック部位に結合し、酵素活性を阻害する。ADAMs はアルケンに 2 つの芳香環と末端複素環が結合したアルキル側鎖から構成される。我々は、ADAM **1** のベンゾオキサゾロン環 (Ar₁) が周辺アミノ酸残基の Phe、Val とファンデルワールス相互作用を、Lys、Gln とは静電相互作用を形成することによって良好な活性を示すことを明らかにしている¹。今回、

Lys、Gln との強い静電相互作用が活性向上に重要な要因と判断し、カルボニル酸素の負の極性がより強いベンゾイミダゾロン環を導入した新規誘導体をデザイン及び合成し、Ar₁ にベンゾオキサゾロン及びベンゾイミダゾロン環を導入した誘導体の活性を比較した。

【方法・結果】Ar₁-I、Ar₂-I、側鎖末端アルキンを Hydrostannation 法及びクロスカップリング法によって連結し、新規 ADAM 誘導体

を 21 種類合成した。また、ベンゾイミダゾロン環は 3 工程で収率良く合成することが可能である。新規誘導体の抗 HIV-1 活性は、ほとんどの誘導体においてベンゾイミダゾロンを導入した ADAM 誘導体がより強い活性を示した。現在、計算科学的な解析により構造活性相関を調査中である。

1) 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集 P112.

