

フタルイミド型 SARS-CoV 3CL protease 阻害剤の構造活性相関研究

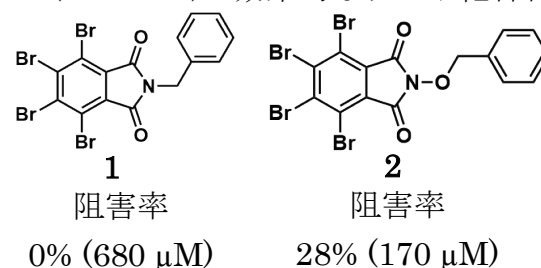
Structure-activity relationship study of SARS-CoV 3CL protease inhibitors with phthalimide type

○佐野 陽菜¹、及川 慧人¹、遠藤 龍生¹、照屋 健太²、服部 恭尚³、赤路 健一³、矢野 成和¹、今野 博行¹ (¹山形大院理工、²東北大院医、³京都薬科大学薬)

○Hinata SANO¹, Keito OIKAWA¹, Ryusei ENDO¹, Kenta TERUYA², Yasunao HATTORI³, Kenichi AKAJI³, Shigekazu YANO¹, Hiroyuki KONNO¹ (¹Yamagata Univ., ²Tohoku Univ., ³Kyoto Pharmaceutical Univ.)

重症急性呼吸器症候群 (SARS) は 2002 年中国で流行したコロナウイルス感染症であり、SARS-CoV-1 によって引き起こされる。さらに 2019 年から流行している Coronavirus disease 2019 (COVID-19) は SARS-CoV-2 によって引き起こされる。COVID-19 は現在でも世界中で感染者が増えており、コロナウイルス感染症に対する治療薬の開発が求められている。今回我々は SARS-CoV-1 ならびに 2 の 3CL protease に注目した。2 つの 3CL protease はウイルス増殖時に生成されるポリペプチド pp1a と pp1ab のプロセッシングを担うタンパク質分解酵素である。これらはウイルスの増殖サイクルに必須であることから、創薬のターゲットとして注目されている。

我々は二環式化合物 3,4,5,6-tetrabromo-N-hydroxyphthalimide (TBNHPI) が効果的なリード化合物になり得ると考え、構造活性相関を行なった。評価結果をもとに SARS-CoV-1 3CL protease と阻害剤 **1**, **2** のドッキングシミュレーションを行なったところ、フタルイミドの N-O 結合が SARS-CoV 3CL protease の活性部位である Cys145 のチオール基と水素結合を形成していると推測された。



Severe acute respiratory syndrome (SARS) caused by SARS-CoV-1 in China in 2002. Furthermore, Coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 in China in 2019. People infected with COVID-19 is increasing worldwide and it is a need to develop a medicine against coronavirus infection. We focused on SARS-CoV-1 and 2 3C-like (3CL) protease. Both 3CL proteases are responsible for the processing of two virus precursor polypeptides, pp1a and pp1ab, produced during the virus replication. Therefore, these are reasonable target proteins for the drug discovery.

We considered that 3,4,5,6-tetrabromo-N-hydroxyphthalimide (TBNHPI) was an effective lead compound and a structure-activity relationship was performed. Based on the assay result, docking simulations of **1** or **2** and SARS-CoV-1 3CL protease were attempted. The N-O bond of phthalimide **2** was an important motif and it was expected to form the hydrogen bond to the thiol of Cys145 which is active site of SARS-CoV 3CL protease.