

## 2 位に水素結合性アロイル基を導入した Botryllazine B 類の合成とアルドース還元酵素阻害活性

(東邦大理<sup>1</sup>・東邦大複合物性研究セ<sup>2</sup>) ○川田 純奈<sup>1</sup>・後藤 勝<sup>1</sup>・齋藤 良太<sup>1,2</sup>

Synthesis and Aldose Reductase Inhibitory Activity of Botryllazine B Analogs Having Hydrogen-bonding Aroyl Groups at the C2 Position

(<sup>1</sup>Faculty of Science, Toho University, <sup>2</sup>Research Center for Materials with Integrated Properties, Toho University) ○Junna Kawada,<sup>1</sup> Masaru Goto,<sup>1</sup> Ryota Saito<sup>1,2</sup>

We have been investigating structure-activity relationships of botryllazine B analogs to develop novel inhibitors against aldose reductase (AR), which causes diabetic complications. In this study, we synthesized compounds **1–8** having hydrogen bonding functional groups on the 2-benzoyl group, and evaluated their AR inhibitory activity. As a result, **1** (IC<sub>50</sub> = 0.75 μM) having catechol skeleton exhibited the highest inhibitory activity among the compounds tested. **2** (IC<sub>50</sub> = 1.52 μM) and **3** (IC<sub>50</sub> = 6.27 μM) having one fluoro group showed decreased inhibitory activities. **4** with two fluoro groups (26% inhibition @20 μM), **5** with amino group (37% inhibition @50 μM), and **7** (9% inhibition @30 μM) showed significantly reduced activities. These results indicate that the introduction of two hydroxyl groups at the *m,p*-position on the 2-benzoyl group is important for obtaining high AR inhibitory activity, and that the catechol bioisosteres did not work in this system.

**Keywords :** Diabetic Complications, Aldose Reductase Inhibitors, Pyrazine, Structure-Activity Relationship

我々は、糖尿病合併症の原因となっているアルドース還元酵素(AR)の新規阻害剤の開発を目指し、赤ホヤ由来 botryllazine B 類の構造活性相関研究を行っている。今回、2-ベンゾイル基上に水素結合性官能基を有する化合物 **1–8** を合成し、それらの AR 阻害活性を評価した。その結果、カテコール骨格を有する **1** (IC<sub>50</sub> = 0.75 μM) の阻害活性が最も高く、フルオロ基を1つ有する **2** (IC<sub>50</sub> = 1.52 μM) 及び **3** (IC<sub>50</sub> = 6.27 μM) では阻害活性が低下した。また、フルオロ基を2つ有する **4** (26%阻害 @20 μM) やアミノ基を有する **5** (阻害 37% @50 μM)、さらにオキサゾール体 **7** (9%阻害 @30 μM) では著しく活性が低下した。これらのことから 2-ベンゾイル基上の *m,p*-位に水酸基を2つ導入することが高い AR 阻害活性獲得のために重要であり、カテコールの生物学的等価体はこの系では機能しないことが分かった。

