

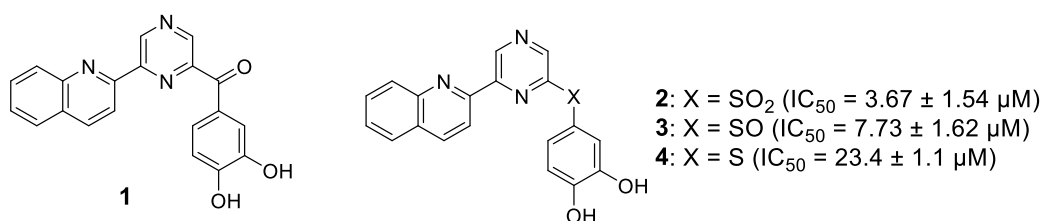
2 位をアリールスルホニル基及びアリールスルフィニル基で修飾した Botryllazine B 類縁体の合成とアルドース還元酵素阻害活性

(東邦大理¹・東邦大複合物性研究セ²) ○白井 祐生¹・後藤 勝¹・齋藤 良太^{1,2}
 Synthesis and Aldose Reductase Inhibitory Activity of Botryllazine B Analogues Modified with Arylsulfonyl and Arylsulfinyl Groups at the C2-Position
 (¹Toho University, ²Research Center for Materials with Integrated Properties, Toho University)
 Yu Shirai¹, Masaru Goto¹, Ryota Saito^{1,2}

Inhibition of aldose reductase (AR) in the polyol metabolic pathway is considered to be effective in the treatment of diabetic complications, and various aldose reductase inhibitors (ARIs) have been developed. We have been demonstrating structure-activity relationship studies of botryllazine B analogues as aldose reductase inhibitors. In this study, we designed and synthesized new analogues (**2-4**) in which the carbonyl group at the C2-position of botryllazine B was converted into sulfonyl, sulfinyl, and sulfide groups, to investigate whether these transformations affect the AR inhibitory activity or not. The results showed that **2** with sulfonyl group was the most potent, followed by the sulfinyl derivative **3**. The sulfide derivative showed only moderate activity, indicating that the acidity of the hydroxyl group on the C2 benzoyl is important for increasing the AR inhibitory activity.

Keywords: Aldose reductase inhibitor; Pyrazine; Sulfonyl group; Sulfinyl group; Structure-activity relationship study

ポリオール代謝経路の律速酵素であるアルドース還元酵素 (AR) の阻害は糖尿病合併症の治療に効果的とされ、これまでに様々なアルドース還元酵素阻害剤 (ARI) の開発がなされてきた。当研究室では、アルドース還元酵素の阻害剤として botryllazine B を鍵構造とした化合物の構造活性相関研究を行い、その結果、ピラジンの C6 位に二環式複素環を導入し、かつ C2 位のアロイル基が 2 つの水酸基を持つ誘導体 (**1**) で高い阻害活性を示した。¹⁾ 本研究では、新たに C2 位のカルボニル基を電子求引性のスルホニル基及びスルフィニル基に変換した類縁体 **2** 及び **3** と、これらの還元体 **4** をそれぞれ合成し、それらのアルドース還元酵素阻害活性評価を行なった。その結果、**2-4** の中ではスルホニル基を有する誘導体 **2** が最も阻害活性が高く、次いでスルフィニル誘導体 **3** であった。スルフィド誘導体 **4** は中程度の活性しか示さず、水酸基の酸性度がアルドース還元酵素の阻害活性を上げるのに重要であることが示された。



1) R. Saito *et al.*, 247th ACS National Meeting, Mar. 16-20, 2014, Dallas, TX, U.S.A.