

## Botryllazine B 誘導体のアルドース還元酵素阻害に関する構造活性相関: 2-ベンゾイル基上の置換基効果

(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>

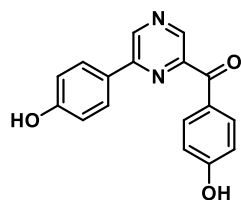
Structure-activity Relationship Study of Botryllazine B Derivatives for Aldose Reductase Inhibition: Effects of Substituents on the 2-Benzoyl Group

(<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>

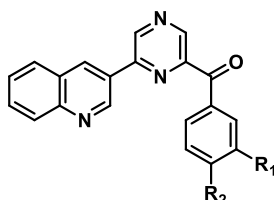
We have developed a series of botryllazine B derivatives as novel aldose reductase inhibitors, among which **1** was proved to exhibit the highest inhibitory activity. For further structure-activity relationship studies, we synthesized **2–4**, in which the hydroxyl group in **1** was replaced with fluoro group, a bioisoster of hydroxy group, and **5**, in which two hydroxyl groups in **1** were masked, and evaluated their inhibitory activity against aldose reductase. As a result, **2** exhibited the highest inhibitory activity among the newly synthesized **2–5**. However, **2** showed less inhibitory activity than **1**. Docking studies on **1** against aldose reductase showed that the two hydroxyl groups in **1** interacted with the catalytic pocket of the enzyme *via* hydrogen bondings, indicating that the presence of two hydroxyl groups at the 3,4-position on the 2-benzoyl group was important for gaining high inhibitory activity against aldose reductase.

**Keywords** : Diabetic Complications; Aldose Reductase Inhibitors; Botryllazine B Analogs

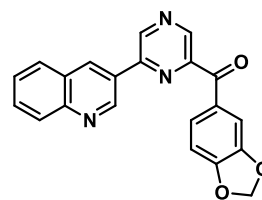
当研究室では、これまで新規アルドース還元酵素阻害剤として botryllazine B の誘導体を開発し、そのなかでも **1** が最も高い阻害活性を有することが分かった。そこで、さらなる構造活性相関研究を展開するために、**1** 中の水酸基部位を水酸基のバイオアイソスターであるフルオロ基に置換した **2–4**、さらに **1** 中の 2 つの水酸基をマスクした **5** を合成し、それらのアルドース還元酵素に対する阻害活性評価を行った。その結果、新たに合成した **2–5** のうちでは **2** が最も高い阻害活性を有することが分かった。しかし、**1** より優れた阻害活性は示さなかった。**1** についてアルドース還元酵素に対するドッキングスタディを行ったところ、**1** の 2 つの水酸基が酵素の触媒ポケットと水素結合を介して相互作用していることから、水酸基が 2-ベンゾイル基上の 3,4-位に 2 つ存在することが、高い阻害活性発現に重要であることが分かった。



botryllazine B



- 1: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = OH, IC<sub>50</sub> = 0.75 μM  
 2: R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = F, IC<sub>50</sub> = 1.52 μM  
 3: R<sub>1</sub> = F, R<sub>2</sub> = OH, IC<sub>50</sub> = 6.27 μM  
 4: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = F, inhi.26%, 20 μM



- 5: IC<sub>50</sub> = inhi.15%, 0.1 mM